

两种结合雌激素缓释制剂体外释放的比较

秦莉,高晓黎* (新疆医科大学药学院药剂教研室,乌鲁木齐 830054)

摘要:目的 考察自制结合雌激素缓释片与美国产 Premarin 缓释片的体外释放度并进行比较。方法 采用《中国药典》2000 年附录浆法进行体外溶出实验,用高效液相色谱法进行含量测定,计算累积释放百分率。通过计算相似因子 F_2 比较两种缓释片释药行为的相似性。结果 两种缓释片的相似因子 F_2 值均大于 50。结论 两种缓释片的体外释放相似,提示新疆特丰药业股份有限公司研制的“葆丽”结合雌激素片是一个具有良好释放特性的口服缓释制剂其与 Premarin 具有类似的释药行为。
关键词:结合雌激素;缓释制剂;释放率

中图分类号:R943.41 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2007)01-0042-02

Comparative study on Two Controlled Release Preparations Conjugate Estrogens of in vitro Release

QIN Li, GAO Xiao-Li* (College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the release rate of controlled release tablets conjugate estrogens, i. e. self-controlled and Premarin(made in America), in vitro. **METHODS** The release test in the pharmacopoeia of Chinese 2002 was used. HPLC method was used to determine the concentration and calculate the accumulative release based on the labeled amount. The similarity of two preparation's release behavior was compared by calculating the F_2 . **RESULTS** The F_2 values in two preparation's are both greater than 50. **CONCLUSION** The self-controlled conjugate estrogen tablet is a preparation with good release characters and its release behavior is similar with Premarin.

KEY WORDS: conjugate estrogen; sustained release preparation; release rate

结合雌激素是一种从妊娠期牝马尿中提取分离得到的天然雌激素混合物,其主要成分为雌酮硫酸钠,马烯雌酮硫酸钠等十余种以硫酸酯钠盐结合存在的雌激素,该类药物制成缓

释制剂可减少血药浓度波动,延长作用时间,尤其适合于激素补充疗法。其临床用药历史悠久,疗效显著,广泛地用于治疗女性更年期综合症及骨质疏松等与雌激素缺乏相关的各种疾

基金项目:国家“十五”重大科技专项“孕马结合雌激素新药开发研究”编号:2002ZAA2Z3127
作者简介:秦莉,女(1980-),新疆医科大学药理学在读研究生, Tel: 0991 - 4362270, E-mail: qinli001@126.com
* 通讯作者:高晓黎,女(1962-),新疆医科大学药学院药剂教研室,教授,博士生导师, Tel: 0991 - 4312411

病。笔者对新疆特丰药业股份有限公司研制的“葆丽”结合雌激素缓释片与美国产 Premarin 缓释片的体外释放进行了考察和比较,以分析二者在释药性能上是否一致。

1 仪器与试剂

10AVP 高效液相色谱仪 (日本岛津); ZRS - 8G 智能溶出试验仪 (天津大学无线电厂); “葆丽”结合雌激素缓释片 (新疆特丰药业股份有限公司, 0.3 mg/片批号 20040719 - 3; 0.45 mg/片批号 20040719 - 6); Premarin (每片含结合雌激素 0.3 mg 及 0.45 mg, 美国 Wyeth 公司); 乙腈为色谱纯, 其他均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Angellens ods (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱; 流动相: 乙腈 磷酸盐缓冲液 (20: 80); 检测波长: 215 nm; 流速: 1.0 mL · min⁻¹; 柱温: 30℃; 进样量: 20 μL。

2.2 标准曲线的制备

精密吸取马烯雌酮硫酸钠、雌酮硫酸钠标准储备液 0.40, 0.60, 0.80, 1.00, 1.20 mL 分别置于 5 mL 量瓶中, 用 50% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 则得到浓度分别为: 马烯雌酮硫酸: 1.98, 2.97, 3.96, 4.95, 5.94 μg · mL⁻¹; 雌酮硫酸钠: 4.01, 6.02, 8.02, 10.03, 12.04 μg · mL⁻¹ 的标准溶液。分别取各标准溶液注入高效液相色谱仪, 以各组分的浓度为纵坐标, 峰面积为横坐标, 进行线性回归, 得马烯雌酮硫酸钠的标准曲线方程为: $C = 1.669E - 005 \cdot A - 0.005$, $r = 0.9998$ (马烯雌酮硫酸钠的线性范围为 1.98 ~ 5.94 μg · mL⁻¹); 雌酮硫酸钠的标准曲线方程为: $C = 1.426E - 005 \cdot A + 0.047$, $r = 0.9998$ (雌酮硫酸钠的线性范围为 4.01 ~ 12.04 μg · mL⁻¹)。

2.3 回收率试验

取已知浓度相当于雌酮硫酸钠 0.3, 0.4, 0.5 mg · mL⁻¹ 的提取液各 1 mL, 按上述条件进行含量测定, 计算回收率分别为 (102.3 ± 3.51)%, (101.7 ± 2.01)%, (101.8 ± 4.75)% ($n = 5$)。

2.4 精密度试验

按照标准曲线制备项下操作, 制备含马烯雌酮硫酸钠和雌酮硫酸低、中、高三个浓度的质量控制样品, 按照含量测定的方法测定, 以当日的标准曲线计算质量控制样品的测定浓度, 与配制浓度对照, 测得日内 RSD 与日间 RSD 均小于 1%。

2.5 体外释放度测定

参照美国药典 24 版。分别取两种规格的供试药品自制结合雌激素缓释片与美国产 Premarin 缓释片, 以蒸馏水 500 mL 为介质, 搅拌浆转速为 50 r · min⁻¹, 温度 (37 ± 0.5)℃, 依照中国药典 (2000 版) 溶出度测定法浆法操作^[1], 分别于 1, 2, 5, 6, 8 h 取样 5 mL, 并同时补充相同温度、相同体积的水, 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 依色谱条件测定。计算累积溶出百分率见表 1。

表 1 不同规格的两种缓释片累积溶出百分率 ($n = 6$)

Tab 1 The accumulative release percentage of the two sustained release tablets in different specification ($n = 6$)

时间 /h	累积溶出百分率 /%			
	0.45 mg		0.30 mg	
	葆 丽	Premarin	葆 丽	Premarin
1	22.1 ± 0.08	8.8 ± 0.02	19.3 ± 0.06	13.4 ± 0.02
2	40.8 ± 0.04	42.4 ± 0.06	39.2 ± 0.05	39.7 ± 0.06
5	86.2 ± 0.08	88.5 ± 0.01	81.2 ± 0.04	73.4 ± 0.02
6	90.3 ± 0.06	91.8 ± 0.01	93.5 ± 0.04	83.4 ± 0.01
8	94.7 ± 0.04	95.7 ± 0.02	97.2 ± 0.03	88.8 ± 0.01

2.6 数据分析方法

采用相似因子法比较不同处方之间的释放有无差异^[2]。相似因子的计算采用计算公式 (1)。

$$F_2 = 50 \log \{ [1 + 1/n \times \sum (R_i - T_i)^2]^{-1/2} \times 100 \} \quad (1)$$

R_i : 参比样品 i 时的释放度; T_i : 试验样品 i 时的释放度; n : 试验取样点。

F_2 的值越大相似程度越大。计算结果见表 2。

表 2 不同规格两种缓释片 F_2 值计算结果

Tab 2 The F_2 values of two sustained release tablets in different specification

样品	$\sum (R_i - T_i)^2$	F_2
0.45 mg	187.99	60.34 > 50
0.30 mg	268.47	56.68 > 50

3 讨论

对自制结合雌激素缓释片与 Premarin 的体外释放度进行测定, 发现两种缓释制剂的体外释放全过程比较稳定, 而且释放曲线拟合较好, 释药趋势一致, 均能在 2 h 左右释药 30% 以上, 8 h 释药完全达到 80% 以上, 符合美国药典 USP24 中的相关规定。计算两种缓释片的 F_2 , 结果表明该两种制剂的释放行为相似 ($F_2 > 50$)。由此得出结论, 新疆特丰药业股份有限公司研制的“葆丽”结合雌激素片剂是一个具有良好释放特性的口服缓释制剂, 其与 Premarin 具有类似的释药行为。

参考文献

[1] Ch. P (2000) Vol II (中国药典 2000 年版. 二部) [S]. Appendix: 75.
[2] PANG D H, WU J L, SUN Y H, et al. Preparation and test of influencing factors for drug - release of Kurarione osmotic pump controlling released tablets[J]. Chinese Journal of Pharmaceutics (中国药理学杂志), 2005, 3 (4): 243-249.

收稿日期: 2006-02-12