

阿魏酸钠滴丸的制备及溶出度测定

刘卫东(山东省临沂市人民医院药学部,山东 临沂 276003)

摘要 目的:通过固体分散技术制备滴丸,以提高阿魏酸钠的溶出度。方法:以聚乙二醇(PEG) 6000、泊洛沙姆 188 为载体基质制备滴丸,HPLC 法测定含量,转篮法考察溶出度。结果:滴丸中 PEG 6000/药物比值越大,阿魏酸钠溶出越快;所制得滴丸外观圆整,质地均匀;分别以 0.1 mol/L 盐酸溶液、水、pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质,阿魏酸钠滴丸均较市售片显著增加溶出度。结论:阿魏酸钠滴丸具有良好的速释效果。

关键词 阿魏酸钠;滴丸;溶出度

中图分类号:R944.9 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2006)05-0345-03

Studies on the preparation and dissolution of sodium ferulate dropping pill

LIU Wei-Dong (Department of Pharmacy, Linyi People's Hospital, Linyi 276003, China)

ABSTRACT Objective: To improve the dissolution rate of sodium ferulate by preparing the dropping pill using the technology of solid dispersion. **Methods:** The dropping pill was prepared with PEG 6000 and poloxamer 188 as carriers. The dissolution rate of sodium ferulate was measured using the basket method as well as HPLC. **Results:** The higher the ratio of PEG 6000 vs sodium ferulate in the dropping pill was, the greater the dissolution rate of the drug was. The dropping pill prepared was rounded and homogeneous. With 0.1 mol/L hydrochloride solution, water and pH 6.8 phosphate buffer solution as the media, the dissolution rate of sodium ferulate from dropping pill was significantly faster than that from the marketing tablet of sodium ferulate, respectively. **Conclusion:** Sodium ferulate dropping pill had excellent rapid release effect.

KEY WORDS sodium ferulate; dropping pill; dissolution

阿魏酸钠(sodium ferulate)又称当归素或川芎素,是传统活血化瘀中药当归和川芎的主要成分阿魏酸的钠盐,临床广泛用于冠心病、脑血管病、脉管炎及偏头痛等症的治疗^[1]。阿魏酸钠为《中国药典》收载品种^[2],其疗效确切,但阿魏酸钠在临床应用中也存在诸多问题,主要表现为胃内难于溶解,溶出速度较慢,吸收量低,从而影响了药物疗效的有效发挥。为此,本文采用固体分散技术将阿魏酸钠制成滴丸剂,并对其在体外不同介质中的溶出规律进行了初步研究。

1 试药与仪器

阿魏酸钠原料(珠海丽珠集团利民制药厂),阿魏酸对照品(中国药品生物制品检定所,批号 0773-9708),阿魏酸钠片(成都亨达药业有限公司,批号 050901)。PEG 6000(天津天泰精细化学品有限公司),泊洛沙姆(poloxamer 188,上海医药工业研究院);二甲基硅油(成都市联合化工试剂研究所);其余试剂均为 HPLC 级或分析纯。LC-10AD 型高效液

相色谱仪,SPD-10A 紫外-可见分光光度检测器和 CKChromTM 色谱工作站(日本岛津公司);ZRS-4 型智能药物溶出仪(天津大学)。

2 方法

2.1 含量测定方法的建立

2.1.1 色谱条件^[3] 色谱柱为 Kromasil ODS C₁₈ 柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm);流动相为甲醇-水-冰醋酸(60 : 39.8 : 0.2);流速 1.0 mL/min;检测波长 320 nm;柱温 35℃ 下操作;进样量为 10 μL。外标法峰面积定量。

2.1.2 标准曲线方程 精密称取阿魏酸对照品 19.25 mg,在 25 mL 棕色容量瓶中用甲醇溶解并定容制成储备液(相当于阿魏酸钠 1 mg/mL)。分别量取储备液 0.1、0.25、0.5、1.0、1.5、2.0 mL,置于棕色 25 mL 容量瓶中,加水稀释至刻度,HPLC 进样分析。

2.1.3 回收率实验 分别配制高,中,低 3 种浓度的阿魏酸对照品溶液(分别相当于阿魏酸钠 10.4, 41.5, 80.0 μg/mL),按处方量加入辅料,超声 5 min,过滤,取续滤液 HPLC 进样分析。

2.1.4 精密度实验 取上述高,中,低 3 种浓度的

阿魏酸对照品溶液(分别相当于阿魏酸钠 10.4、41.5、80.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$),分别于日内不同时间点(0、2、4、6、8h)和日间(0、1、2、3、4d),HPLC 进样分析。

2.2 滴丸的制备 选用二甲基硅油为冷凝液,PEG 6000 和 poloxamer 188 为载体基质;阿魏酸钠研细过 100 目筛,备用;将基质置 100 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中熔融后与药物混合均匀,移入保温至 60 $^{\circ}\text{C}$ 的自制滴丸仪的贮液瓶中,温度恒定后,控制滴头温度 40~45 $^{\circ}\text{C}$,以每分钟 45 丸的速度滴至二甲基硅油中,收集滴丸后晾干于纱布,插去表面的冷凝液,置于干燥器内保存,备用。

2.3 溶出度测定 取供试品 3 份,每份投滴丸 10 粒,按《中国药典》2000 年版溶出度转篮法测定,避光操作,溶出介质 900mL,转速(100 \pm 1)r/min,温度(37 \pm 0.5) $^{\circ}\text{C}$,每一样品重复 3 次。分别于 3、5、10、15、20、30、45min 取样 3.0mL,0.8 μm 微孔滤膜过滤,同时补充同温度 3.0mL 新鲜介质,取续滤液 10 μL 进样,用标准曲线计算累积释药百分率。

3 结果

3.1 含量测定方法 以浓度 C ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 对峰面积 A 进行线性回归($n=6$),得回归方程和相关系数为: $C=0.000\ 009\ 069\ 39A-0.606\ 461\ 8$, $r=0.999\ 97$,表明阿魏酸钠在 4.0~80.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度范围内呈良好的线性关系。高、中、低浓度的回收率分别为 98.06%、102.67% 和 99.81%, RSD 分别为 0.75%、0.69% 和 0.83%。日内精密度 RSD 分别为 0.69%、1.14%、0.92%;日间精密度 RSD 分别为 1.25%、1.71%、1.22%。

3.2 PEG 6000/药物的比值对溶出度的影响 恒定滴丸中 poloxamer 188/药物的比值为 1:1,PEG

6000/药物的比值分别为 7:1、5:1、3:1、1:1 时阿魏酸钠滴丸的溶出度结果见图 1。

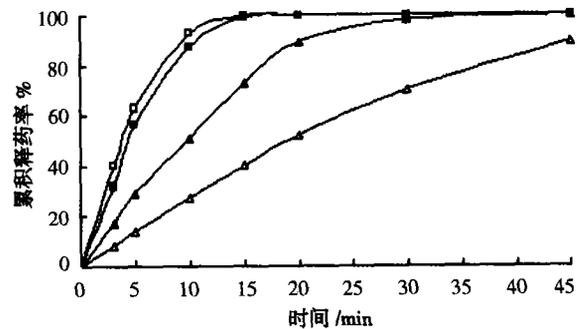


图 1 不同 PEG 6000/药物比值对阿魏酸钠溶出度的影响
(0.1mol/L 盐酸液为介质, poloxamer 188/药物=1:1, $n=3$)
-□-7:1; -■-5:1; -▲-3:1; -△-1:1

图 1 表明,随着滴丸中载体材料 PEG 6000/药物的比值增大,药物的分散程度增大,溶出速度增加,但当 PEG 6000/药物的比值为 5:1 和 7:1 时,阿魏酸钠的溶出度无显著性差异(t 检验, $P>0.05$),故本文选择 PEG 6000/药物的比值 5:1 作为相对较优处方组成。

3.3 滴丸的制备 称取阿魏酸钠 1g,PEG 6000 5g, poloxamer 188 1g,依 2.2 法制成 200 粒滴丸。所得滴丸呈白色,外观圆整,质地均匀,制得滴丸每粒重约 35.0mg。3 批滴丸(批号分别为 060112,060115,060116)的重量差异分别为 $\pm 6.14\%$, $\pm 5.22\%$, $\pm 5.79\%$,符合《中国药典》规定。

3.4 体外溶出度 阿魏酸钠滴丸与市售片在不同介质中的溶出度结果见表 1。

表 1 阿魏酸钠滴丸和市售片在不同介质中的累积释药百分率 ($n=3$)

| 时间 (min) | 0.1mol/L 盐酸(%) | | 水(%) | | pH 6.8 磷酸盐缓冲液(%) | |
|-------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 滴丸 | 片剂 | 滴丸 | 片剂 | 滴丸 | 片剂 |
| 3 | 31.88 \pm 3.26 | 0.43 \pm 0.02 | 70.32 \pm 2.83 | 26.05 \pm 2.14 | 82.95 \pm 4.75 | 33.18 \pm 3.84 |
| 5 | 56.20 \pm 2.95 | 0.78 \pm 0.05 | 92.56 \pm 5.77 | 40.63 \pm 3.59 | 99.57 \pm 2.02 | 49.93 \pm 3.27 |
| 10 | 87.47 \pm 3.52 | 2.09 \pm 0.28 | 99.39 \pm 0.61 | 78.14 \pm 3.03 | | 87.59 \pm 4.99 |
| 15 | 99.15 \pm 1.43 | 3.42 \pm 0.20 | | 91.94 \pm 2.76 | | 98.21 \pm 0.90 |
| 20 | | 4.60 \pm 0.37 | | 98.91 \pm 2.41 | | 99.96 \pm 0.45 |
| 30 | | 6.99 \pm 0.19 | | 99.87 \pm 1.28 | | |
| 45 | | 10.43 \pm 0.57 | | | | |

表 1 可见,阿魏酸钠市售片在 0.1mol/L 盐酸液的模拟人工胃液中 45min 仅溶出 10% 的药量,这将严重影响阿魏酸钠在体内的吸收,药物起效缓慢。而在水和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液的模拟人工肠液中阿魏酸钠片溶出相对较好,分别于 30 和 20min 溶出

完全,这可能与阿魏酸钠在酸中难溶、水及碱中可溶的特性有关。而本法制得的滴丸在人工胃液、水和人工肠液中溶出的完全时间分别仅为 15、10 和 5min,表明与片剂相比,滴丸均能显著增强阿魏酸钠在不同介质中的溶出度。这可能是因为在滴丸剂

中,阿魏酸钠与水溶性载体 PEG 6000 与 poloxamer 188 形成固体分散体,遇介质溶解时,药物以微细结晶、无定型微粒或分子形式释出,因而溶出迅速。

4 讨论

阿魏酸钠及基质在滴丸中的用量比例对于滴丸的制备及溶出有很大影响,预实验发现,若阿魏酸钠的量过高,滴丸收集时较软,易聚集。表面活性剂 poloxamer 188 虽然能增加药物的溶出度,但若其量过高,使药液黏度增加,产生拖尾,且下滴速度较慢。PEG 6000 和 Poloxamer 188 组成的混合载体比例越大,药物溶出越快;且载体比例越小,所得滴丸的重量差异及溶出度差异越显著。考虑到工业化生产的实际需要及成本,本文将阿魏酸钠质量分数控制在

17%,滴丸每粒重控制在 35mg。

由于阿魏酸钠对照品国内尚未见有售,故本文建立的含量测定方法暂且以阿魏酸对照品代替,通过一定的阿魏酸与钠盐之间的分子量换算来间接估算阿魏酸钠的含量。

参考文献:

- [1] Wang BH, Ou-Yang JP. Pharmacological actions of sodium ferulate in cardiovascular system[J]. Cardiovascular Drug Reviews, 2005, 23(2):161.
- [2] 中国药典 2005 年版[S]. 二部. 附录, 2005: 325.
- [3] 刘卫东, 丁元晶, 刘孝霞, 等. RP-HPLC 法测定太极通天液中阿魏酸的含量. 中药研究与信息, 2005, 7(2):12.

收稿日期:2006-02-24

复方氧氟沙星涂膜剂的制备与临床疗效观察

孙继平, 陶金凤(南京医科大学第三附属医院, 江苏 仪征 211900)

摘要 目的:制备复方氧氟沙星涂膜剂并进行疗效观察。方法:采用壳聚糖为基质,制备含氧氟沙星、盐酸丁卡因等药物的涂膜剂,建立制剂质量控制方法,并进行临床疗效观察。结果:该制剂制备工艺简单,质量可靠,治疗复发性口腔溃疡有效率达 98.8%。结论:该制剂制备工艺简单,疗效确切,临床使用安全可靠。

关键词 氧氟沙星;盐酸丁卡因;壳聚糖;涂膜剂;疗效观察

中图分类号:R944, R988.2 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2006)05-0347-03

Preparation and observation of clinical effect of compound ofloxacin film

SUN Ji-pin TAO Jin-feng(The Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Yizheng 211900, China)

ABSTRACT Objective: To prepare compound ofloxacin film and observe its clinical effect. **Methods:** Chitosan was used as the base material to make compound film which including drugs such as ofloxacin, tetracaine hydrochloride and so on. The quality control method of the film was established and the clinical effect was observed. **Results:** The prepare technique is simple and the quality control is reliable. The effective rates of using the film to treat recurrent oral ulcer was 98.8%. **Conclusion:** Compound ofloxacin film can be prepared easily. The film is reliable curative effect and safty.

KEY WORDS ofloxacin; tetracaine hydrochloride; film; chitosan; observation of clinical effect

复发性口腔溃疡是一种口腔科常见的黏膜病,多发于口腔上颚和舌部。患病时,患者一般感觉疼痛难当,说话、咀嚼都很难受,虽然多数能自行愈合,但一般需要 10d 左右的病程,且易复发。目前市场上治疗该病的制剂并不多。我院自行组方研制的复方氧氟沙星涂膜剂,利用壳聚糖促进创面愈合作用和它的成膜性,结合氧氟沙星的抗菌作用,佐以盐酸丁卡因的局部止痛作用,用于治疗复发性口腔溃疡等口腔黏

膜疾病。经过 2 年多的临床应用,取得了满意的治疗效果,现报道如下:

1 仪器与试药

UV-250 可见紫外分光光度计(日本岛津公司);ZYT-2 型自动永停滴定仪(上海安亭电子仪器厂);氧氟沙星对照品(中国药品生物制品检验所,含量:99.5%,批号:130454-200001);壳聚糖(脱乙酰度 > 80%,中科院兰州化学物理研究所);氧氟沙星原料(成都药业有限责任公司,批号:

作者简介:孙继平(1969-),男,本科,主管药师。Tel:(0514)3211513, E-mail:sjping69@126.com