

文章编号: (2009)04-0218-09

酮洛芬缓释微丸的制备及体外药物释放考察

郭映君, 邱 诗, 孙辉辉, 孙英华, 何仲贵

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 制备酮洛芬缓释微丸并考察其体外药物释放的影响因素。**方法** 采用粉末层积法以离心造粒技术制备载药微丸, 选用丙烯酸树脂 Eudragit[®] NE30D 和 Eudragit[®] L30D-55 混合物作为包衣材料制成膜控式 24 h 缓释微丸, 以释放度测定法单因素考察影响药物释放的各种因素。

结果 制备的微丸圆整度好, 收率达 90%以上; 水分散体比例、包衣增重是影响药物释放的关键因素, 体外释药速率随介质 pH 值的增加而加快。**结论** 酮洛芬缓释微丸体外药物释放具有明显的缓释特性, 释药规律符合一级释药模型。

关键词 药剂学 缓释微丸 离心造粒 酮洛芬 丙烯酸树脂(Eudragit[®] NE30D ;Eudragit[®] L30D-55)

中图分类号: R943

文献标志码: A

酮洛芬(ketoprofen, KPF)是具有苯丙酸结构的非甾体类抗炎镇痛药物, 临床广泛用于治疗各种关节炎、术后疼痛及慢性癌症疼痛等, 其普通口服制剂存在生物半衰期短(1.6~1.9 h)、有效血药浓度维持时间短等缺点^[1], 临床应用时需频繁给药(每天 3~4 次), 对胃肠道又具有刺激性, 长期服用会导致消化道溃疡、出血等症状。为此, 国内外学者对酮洛芬缓释制剂的开发非常重视, 进行了许多研究工作^[2-4], 在此研究的基础上本文作者采用离心造粒粉末层积技术制备 KPF 载药微丸, 提高了微丸的圆整度及收率, 选用丙烯酸树脂水分散体包衣得到 24 h 酮洛芬缓释微丸, 避免了有机溶剂的使用, 同时初步考察了处方和工艺因素以及溶出介质 pH 值对药物释放的影响。

1 材料与仪器

所用试药有酮洛芬(宁夏康亚药业有限公司)、微晶纤维素(MCC, 湖州展望药业有限公司)、羟丙甲纤维素(HPMC, E5, 湖州展望药业有限公司)、丙烯酸树脂(Eudragit[®] NE30D, Eudragit[®] L30D-55, 德国 Degussa 公司)、十二烷基硫酸钠(SDS, 天津市博迪化工有限公司)、滑石粉(北京门头沟医药化工材料厂)、聚乙二醇 6000(沈阳化学试剂厂)。

所用仪器有 BZJ-360M 包衣造粒机(航天部一院十五研究所)、微型流化床式包衣机(自制)、ZRS-4 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂)、标准检验筛(浙江省上虞标准筛厂)、精密 pH 计(上海雷磁仪器厂)、WFZ 80-D2 型紫外 - 可见分光光度计(北京第二光学仪器厂)。

2 方法与结果

2.1 KPF 缓释微丸的含量测定

2.1.1 测定波长的选择

收稿日期: 2009-03-10

作者简介: 郭映君(1983-), 女(汉族), 辽宁丹东人, 硕士研究生; 何仲贵(1965-), 男(汉族), 宁夏盐池人, 教授, 博士生导师, 主要从事药剂学研究, Tel. 024-23986321, E-mail hezhonggui@gmail.com.

称取主药和辅料适量，用水-甲醇(体积比为1:3)溶解，在200~400 nm波长范围内紫外扫描，最大吸收波长均为257 nm，辅料在此处均无吸收。

2.1.2 标准曲线的制备

精密称取酮洛芬适量，用水-甲醇(体积比为1:3)稀释成质量浓度为1.5~12 mg·L⁻¹系列溶液，于257 nm处测定吸收度，将吸收度(A)对质量浓度(C)进行线性回归，求得标准曲线方程：

$$A=0.0649C-0.009(R^2=0.9994), \text{线性范围为 } 1.5\sim 12 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}.$$

2.1.3 测定方法

取装量差异项下的内容物，研细，混合均匀，精密称取适量(约相当于酮洛芬60 mg)，置200 mL的量瓶中，加入水-甲醇(体积比为1:3)约150 mL，充分振摇使酮洛芬溶解，加水-甲醇(体积比为1:3)稀释至刻度，摇匀，滤过，精密量取续滤液适量，加上述水-甲醇溶液稀释制成质量浓度约为6 mg·L⁻¹的溶液，采用分光光度法(《中华人民共和国药典》2005年版二部附录IV A)，在257 nm波长处测定吸收度；另精密称取经60℃减压干燥至恒重的酮洛芬对照品适量，加水-甲醇(体积比为1:3)溶解并定量稀释制成质量浓度约为6 mg·L⁻¹的溶液，同法测定吸收度，计算质量浓度。测得样品的平均标示量为97.0%，RSD值为0.88%(n=6)。

2.2 KPF缓释微丸的体外释放度测定

2.2.1 测定波长的选择

称取主药和辅料适量，分别用水、0.1 mol·L⁻¹的盐酸、pH=4.5和pH=5.5的醋酸钠缓冲液、pH=6.8和pH=7.2的磷酸盐缓冲液溶解，在200~400 nm波长范围内紫外扫描，最大吸收波长均为260 nm，各辅料在此处均无吸收。

2.2.2 标准曲线的制备

精密称取酮洛芬适量，用pH=6.8的磷酸盐缓冲液稀释成质量浓度为2~12 mg·L⁻¹的系列溶液，于260 nm波长处测定吸收度，将吸收度(A)对质量浓度(C)进行线性回归，求得标准曲线方程： $A=0.0648C-0.0136(R^2=0.9997)$ ，线性范围为2~12 mg·L⁻¹。

2.2.3 测定方法

取本品，依照释放度测定法(《中华人民共和国药典》2005年版二部附录XD第一法)，采用溶出度测定法第二法的装置，以900 mL pH值为(6.8±0.05)的磷酸盐缓冲液为溶剂，转速为75 r·min⁻¹，依法操作，于2、4、6、8、10、12、14、24 h时，各取溶液5 mL，过滤，并即时在操作容器中补充磷酸盐缓冲液5 mL。精密量取续滤液适量，加磷酸盐缓冲液稀释制成质量浓度约为10 mg·L⁻¹的溶液，按照分光光度法(《中华人民共和国药典》2005年版二部附录IV A)，在260 nm的波长处测定吸收度；另精密称取经60℃减压干燥至恒重的酮洛芬对照品适量，加水-甲醇(体积比为1:3)溶解并定量稀释制成质量浓度约为1 g·L⁻¹的溶液，精密量取适量，加磷酸盐缓冲液稀释制成质量浓度约为10 mg·L⁻¹的溶液同法测定吸收度，分别计算出每粒微丸在不同时间的药物释放量。

2.3 KPF缓释微丸的制备

2.3.1 微晶纤维素空白丸芯的制备

称取微晶纤维素 200 g 置离心包衣造粒机内,以水为黏合剂,按下列参数开动离心包衣造粒机:主机转速 $200 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,鼓风流量 $400 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$,喷气压强 $0.1\sim 0.3 \text{ MPa}$,喷气流量 $15\sim 20 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$,喷浆流量随造粒时间而变化,最初 2 min 为大流量喷浆,喷浆泵转速为 $25 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,使粉末在短时间内被润湿,以减少粉尘飞扬;减小喷浆流量至 $15 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,直至物料呈絮状流动状态,供粉阶段控制供粉速度与喷浆流量,维持物料呈絮状流动状态,调节喷浆流量为 $10\sim 20 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,供粉速度为 $5\sim 10 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,直至多数丸核长大为 36~32 目,停止供粉,抛光数分钟。取出成品,室温晾至近干,再于 60°C 烘干 2 h ,筛分选取 36~32 目的微晶纤维素空白丸芯。按此方法制备的空白丸芯收率可达 80%以上。

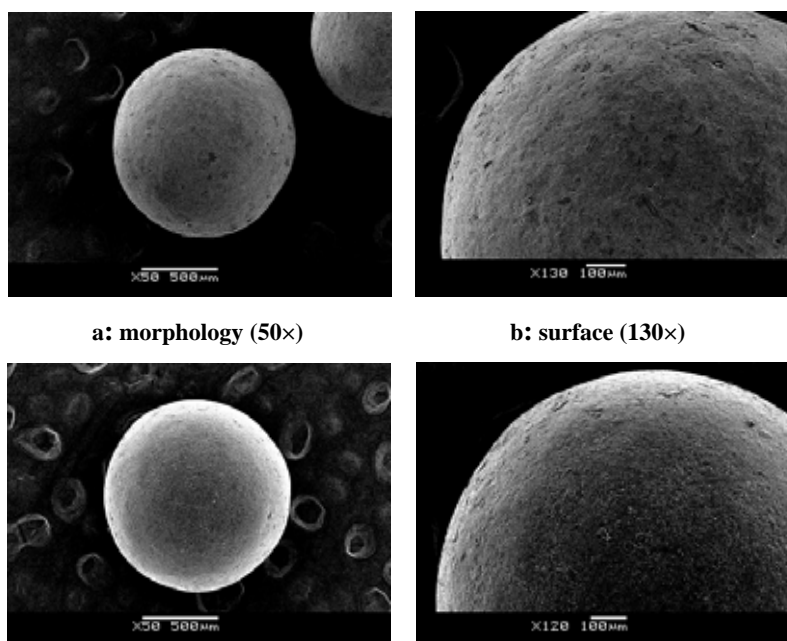
2.3.2 载药微丸的制备

称取微晶纤维素丸核(36~32 目)200 g 置离心包衣造粒机内,KPF-MCC(质量比为 80:20)混合均匀置固体加料斗内供粉,以 1%(体积分数)羟丙甲纤维素的 60%(体积分数)乙醇溶液为黏合剂,按下列参数开动离心包衣造粒机:主机转速 $200 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,鼓风流量 $200 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$,喷气压 $0.1\sim 0.3 \text{ MPa}$,喷气流量 $15\sim 20 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$,喷浆泵转速 $10\sim 20 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,供粉速度 $3\sim 5 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。至粉末全部层积在母核上为止。抛光 2 min 后开启出料口,取出成品,自然阴干,再于 40°C 的烘箱中烘干 2 h ,筛分即得。所得 28~24 目的载药微丸收率达 90%以上,载药量为 58.2%,且圆整度较好,适合进一步包衣。

2.3.3 包衣微丸的制备

称取处方量 Eudragit[®]NE30D,加入 2 倍量水稀释,再加入 Eudragit[®]L30D-55,搅拌均匀;将 SDS 加入少量水中搅拌溶解,加入滑石粉,高速剪切 10 min 使混合均匀,将此混悬液慢慢倒入 Eudragit[®]NE30D 和 L30D-55 组成的混悬液中,加入处方量水,搅拌均匀,经 80 目筛过滤。

在流化床中加入 20 g 空白丸芯,调节鼓风流量为 $90\sim 110 \text{ m}^3\cdot\text{h}^{-1}$,使空白丸芯处于最佳流化状态。调节进口温度为 $20\sim 25^\circ\text{C}$ 、喷雾压强 0.2 MPa 、喷雾速率为 $5\sim 8 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 进行包衣,直至将包衣液喷完,继续干燥 10 min ,取出含药微丸置于烘箱中于 40°C 热处理 24 h 后进行筛分。所得包衣载药微丸包衣前后形态对比见图 1。载药微丸的释放见图 2。



c: morphology (50×) d: surface (120×)

Fig. 1 Scanning electron micrographs of (a) (b) KPF pellets without coating, (c) (d) KPF coated pellets

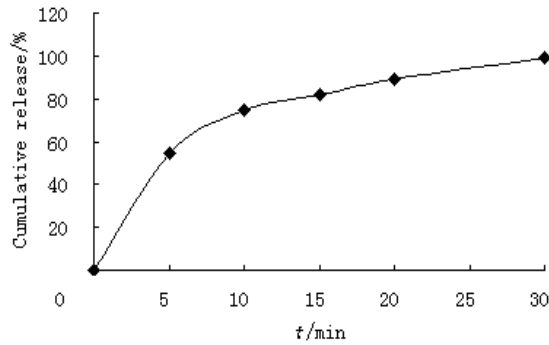


Fig. 2 *In vitro* release of KPF from pellets without any coating

2.4 包衣处方因素的考察

2.4.1 Eudragit® NE30D 和 Eudragit® L30D-55 比例对药物释放的影响

配制 Eudragit® NE 30D/L30D-55 混合水分散体包衣液，使二者质量比分别为 3 : 1、9 : 1、15 : 1，考察 Eudragit® NE30D 与 Eudragit® L30D-55 用量比对药物释放的影响，结果见图 3。结果显示，随着包衣液中 Eudragit® L30D-55 用量的加大，药物的释放速度加快。

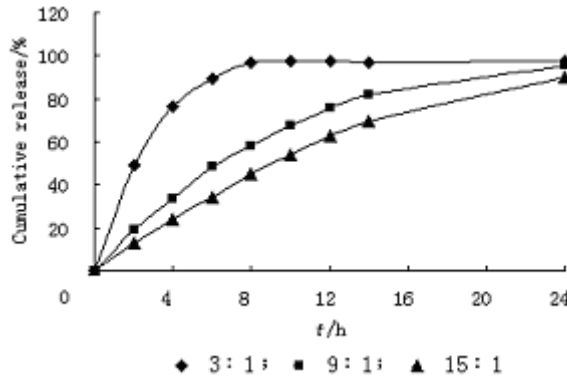


Fig. 3 *In vitro* release of KPF from sustained-release pellets coated with different ratios of Eudragit® NE30D/L30D-55

2.4.2 包衣增重对药物释放的影响

配制 Eudragit® NE30D/L30D-55(质量比 9 : 1)混合水分散体包衣液，按包衣工艺条件操作，使包衣增重分别为 10%、15%、20%，考察 Eudragit® NE30D/L30D-55 混合水分散体对药物释放度的影响，结果见图 4。结果显示，随着包衣液中 Eudragit® NE30D/L30D-55 用量的加大，药物的释放速度减慢。

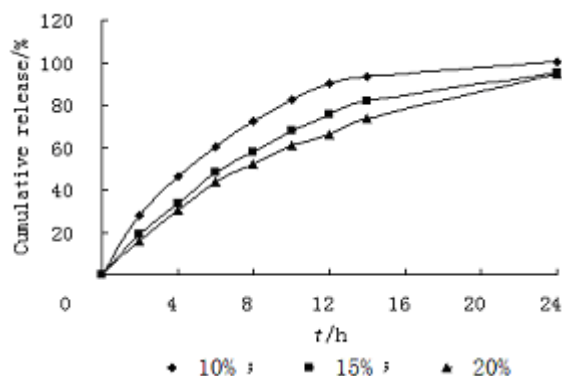


Fig. 4 *In vitro* release of KPF from sustained-release pellets coated with different coating levels of Eudragit® NE30D/L30D-55

2.4.3 包衣液浓度对药物释放的影响

将 Eudragit® NE30D/L30D-55 稀释成 3 种含聚合物含量分别为 3%、5%及 10%的包衣液，分别用上述不同浓度的 Eudragit® NE30D/L30D-55 包衣液，对同一批载药丸芯进行包衣，使包衣增重相同，测定结果见图 5。结果显示，在相同包衣增重的条件下，用不同聚合物含量的包衣液制得的包衣微丸，其释放度没有显著差异。在包衣过程中，若浓度过低，包衣时间会较长；若浓度过高，包衣时黏连现象严重，容易使喷枪堵塞，故以聚合物含量为 5% 时比较宜合。

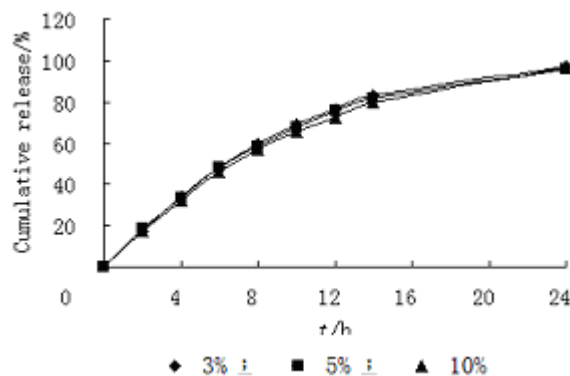


Fig.5 *In vitro* release of KPF from sustained-release pellets coated with different concentrations of Eudragit® NE30D/L30D-55

2.4.4 抗静电剂十二烷基硫酸钠(SDS)的用量对药物释放的影响

分别将相当于聚合物含量 0.5%、1.0%、2.0%的 SDS 加入包衣液中，考察对包衣效果和药物释放的影响，测定结果见图 6。结果表明，当未加入 SDS 时，包衣粒子由于静电作用在悬浮包衣筒有机玻璃壁上粘附，逐渐增加 SDS 用量，粘附情况得到改善。当 SDS 用量为 0.5%、1.0% 时对药物释放影响不大，用量继续增加，释放度也稍微增加，这是因为水溶性的 SDS 同时也起到致孔作用。

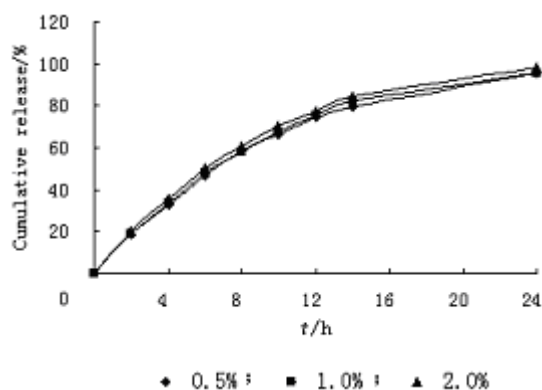


Fig.6 *In vitro* release of KPF from sustained-release pellets coated with coating liquid containing different amounts of SDS

2.5 包衣工艺因素的考察

2.5.1 流化床鼓风流量的控制

打开流化床泵的开关，调节流化筒内风量的大小，当 20 g 微丸的大多分都处在流化筒中部以下时，流化状态较好，此时流量为最适鼓风流量。确定本实验的鼓风流量为 $90\sim 110\text{ m}^3\cdot\text{h}^{-1}$ 、鼓风压强为 0.3 MPa。随着包衣操作的进行，微丸的包衣量增加，微丸的质量增加，鼓风流量也应随之增大。

2.5.2 喷枪喷雾压强的选择

喷枪的喷气压强通过空压机的喷气压力来实现。在一定范围内喷气压强越大，雾化效果越好，但是当喷雾压强过大时，微丸受力过大，易使微丸相互之间以及微丸与顶部筛网之间发生撞击而破碎。将 20 g 微丸置于流化床内，调节喷气压强，使微丸不撞击顶部筛网时的压强最适宜，此时的喷气压强为 0.2 MPa。

2.5.3 恒流蠕动泵转速的选择

当喷雾压力确定后，恒流泵的转速直接影响到包衣效果的好坏。恒流泵转速较大，在一定的喷气压力下所形成的喷雾液滴也越大，包衣液雾化效果不好，微丸容易粘连；恒流泵转速较小时，虽然雾化效果较好，但是包衣时间比较长。为防止微丸粘结且兼顾包衣操作的时间，将恒流泵转速调节为 $5\sim 8\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

2.5.4 包衣温度的选择

包衣温度影响水分蒸发和聚合物粒子的软化融合，是保证衣膜质量和制剂释药重现性的关键，一般应控制高于聚合物最低成膜温度(MRT) $10\sim 20$ ，温度过高或过低，均会影响衣膜完整性，造成释药过快。参照德国 Degussa 公司的 Eudragit 产品介绍说明书，Eudragit[®] NE30D、Eudragit[®] L30D-55 成膜温度较低(MFT 为 5)，故包衣温度不得高于 28。通过试验摸索，选择包衣温度为 $20\sim 25$ 。在此条件下能有效降低粘连，顺利完成包衣过程，形成的衣膜光滑完整。

2.5.5 热处理时间对药物释放的影响

微丸包衣后，置于 40 的烘箱中进行热处理，测定不同热处理时间的包衣微丸的药物释放度量，考察热处理时间对药物释放的影响，测定结果见图 7。结果发现：微丸热处理至 24 h 后，药物释放曲线几乎没有变化，故选用 24 h 作为微丸最终的热处理时间。

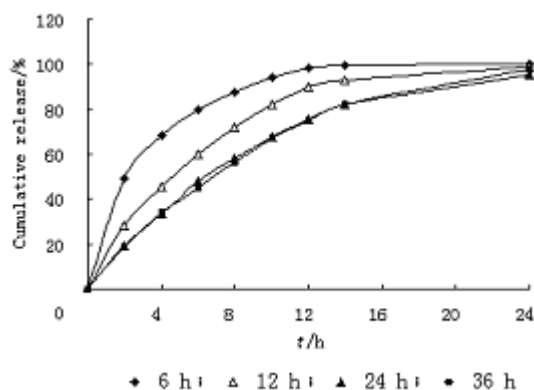


Fig.7 *In vitro* release of KPF from sustained-release pellets with different curing time

2.6 包衣微丸体外释放度考察

2.6.1 溶出介质的 pH 值对药物释放的影响

分别用水、 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的盐酸、pH=4.5 和 pH=5.5 的醋酸钠缓冲液、pH=6.8 和 pH=7.2 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质，考察包衣微丸在不同 pH 介质中的药物释放情况，结果见图 8。

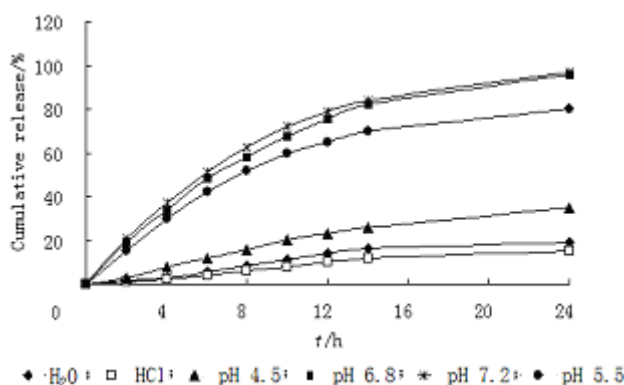


Fig.8 *In vitro* release of KPF from sustained-release pellets in dissolution media of different pH

2.6.2 浆转数对药物释放的影响

在 pH=6.8 磷酸盐缓冲液中考察 KPF 缓释微丸在不同浆速下的释放情况，比较浆转数对释药的影响，结果见图 9。结果表明浆转数对释放度无明显影响。

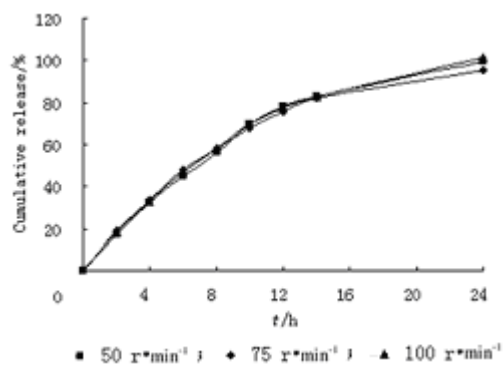


Fig.9 The effect of rotation speeds on the *in vitro* release of KPF from sustained-release pellets

2.7 释药机制的探讨

药物释放曲线拟合的常用模型主要有 4 种^[5]，零级释放模型： $Y=a_1+b_1t$ ；一级释放模型： $\ln(100-Y)=-a_2+b_2t$ ；Higuchi 方程： $Y=a_3+b_3t^{1/2}$ ；Ritger-peppas 方程： $\log Y=a_4+b_4\log t$ 。

式中 Y 为累积释药量， t 为取样时间， $a_1\sim a_4$ 为常数， $b_1\sim b_4$ 为释药常数。对图 8 中 pH=6.8 的磷酸盐缓冲液中释放度曲线进行上述 4 种模型的拟合，结果见表 1。结果表明，KPF 缓释微丸药物释放更符合一级模型。

Table 1 Correlation coefficient of different models

	Zero-order	First-order	Higuchi	Ritger-peppas
Corr. coefficient	0.9288	0.9976	0.9867	0.9840

根据 Fick's 第一定律： $d_M/d_t=ADK C/L$ ，其中 d_M/d_t 为释放速度， A 为扩散层面积， D 为扩散系数， K 为药物在包衣膜与丸芯之间的分配系数， L 为包衣层厚度， C 为膜内外药物的浓度差(当膜内浓度 C 远大于膜外浓度 C_0 时， $C\approx C_0$)。若 A 、 L 、 D 、 K 与 C 保持恒定，则释放速度为一常数，符合零级释放过程；若其中一个或多个参数改变，为非零级释放过程。

由图 8 可知，缓释微丸(pH=6.8)前 6 h 的释放符合零级动力学，6 h 累积释药量为 50% 左右。其释药方程为 $F(t)=7.964t+1.338(t\leq 6)$ ， $r=0.9976$ ，释药速度常数 $K=7.964\%/h$ 。缓释微丸在 6 h 后的释药行为符合一级动力学过程，残留待溶百分量 $[100-F(t)]$ 的对数与时间 t 呈线性关系，回归方程为 $\ln[100-F(t)]=4.8741-0.1409t$ ， $r=0.9999$ 。本实验结果与前述释药动力学理论一致。

3 讨论

a. 在载药微丸制备过程中，选用 1%(体积分数)HPMC 的水溶液作黏合剂时，药物不易黏附在丸芯上，药物损失较大；改用 1%(体积分数)HPMC 的 60%(体积分数)乙醇溶液，所得微丸的产率及载药量明显提高，这是因为 KPF 难溶于水，易溶于乙醇。因此，用一定浓度的乙醇溶液作为 HPMC 的溶剂，既能使黏合剂具有合适的黏度，又能改善药物的亲水性和润湿性。

b. 由图 2 可知，KPF 载药微丸在 30 min 内完全释放，并未显示出明显的骨架缓释特性，可能因为粉末层积法中 KPF 在粉末中的比例较大，MCC 量相对较少的缘故，因此包衣微丸主要为膜控式缓释微丸。本文采用离心造粒技术通过粉末层积法制备载药微丸，通过包缓释衣层来控制药物的释放，包衣液 Eudragit® NE30D 为 pH 非依赖性缓释包衣液，加入 Eudragit® L30D-55 肠溶包衣材料(溶于 pH=5.5 以上的介质中)相当于致孔剂，形成孔道，打破了膜的连续性，因此 KPF 缓释微丸药物的释放主要是通过水性孔道从包衣膜中扩散出来。当包衣微丸与水性介质接触时，致孔剂部分溶解或脱落形成了水溶液填充的孔道，有些可能就是包衣时形成的微孔或是裂隙，溶解的药物通过这些水性孔道扩散出来。药物释放初期，由于丸芯中药物含量高，丸芯中药物浓度可达到饱和，能维持较恒定的浓度，故释药行为符合零级动力学；释药后期，随着药物逐渐释放，丸芯中药物含量逐渐减少，则呈现一级释药行为^[6]。

c. KPF 的 pK_a 值为 4.6，是一个弱酸性药物，随着溶剂 pH 值的降低其溶解度下降^[7]。通过 KPF 缓释微丸在不同 pH 值介质中释放度的考察，发现药物释放速率受介质的 pH 值影响较大，在 pH<4.5

的酸性条件下释放较慢,此时, Eudragit[®]L30D-55 不溶解,未起到致孔的作用;当 pH>5.5 时, Eudragit[®]L30D-55 溶解,在包衣膜中形成孔道,药物释放明显加快,并随介质 pH 值的增大而加快,这与药物的溶解度性质相一致。

参考文献:

- [1] VEYS E. 20 years' experience with ketoprofen[J]. Scand J Rheumatol, 1991, 90(Suppl.1): 1-44.
- [2] 张焱, 陈庆华. 不同包衣材料对酮洛芬缓释微丸释药速度的影响[J]. 中国医药工业杂志, 1994, 25(8): 346-348.
- [3] 戚海亮, 隋晓平, 高崇凯. 酮洛芬缓释胶囊剂制备工艺正交设计实验及其体外释放特性研究[J]. 中国现代应用药学杂志, 1998, 15(3), 21-23.
- [4] TOMOFUMI Y, HIRAKU O, YOSHIHARU M. Sustained release ketoprofen microparticles with ethylcellulose and carboxymethylcellulose[J]. J Controlled Release, 2001, 75(4): 271-282.
- [5] JUDIT D, ISTVAN A. Evaluation of mathematical models describing drug release from lipophilic matrices[J]. Int J Pharm, 1996, 145(1): 61-64.
- [6] 张玉琥, 吴畏, 李汉蕴. 扑尔敏缓释微丸的制备及释药动力学研究[J]. 中国医药工业杂志, 1993, 24(12): 341-358.
- [7] OWEN I C, YVONNE D, JACKIE B. Influence of dissolution medium buffer composition on ketoprofen release from ER products and *in vitro-in vivo* correlation [J]. Int J Pharm, 2003, 254(3): 147-154.

Preparation and *in vitro* release of ketoprofen sustained-release pellets

GUO Ying-jun, QIU-shi, SUN Hui-hui, SUN Ying-hua, HE Zhong-gui

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To prepare ketoprofen sustained-release pellets and study their *in vitro* release characteristics. **Methods** Pellets were prepared by centrifugal-coating granulation method, using Eudragit[®]NE30D and Eudragit[®]L30D-55 mixture as sustained-release coating materials. Factors influencing the release rate of ketoprofen from the sustained-release pellets were studied. **Results** The coated pellets showed an excellent roundness and the yield was over 90%. The release rate of ketoprofen was mainly affected by the coating level and the ratio of Eudragit[®]NE30D and Eudragit[®]L30D-55, and it increased with the raise of the medium pH. **Conclusions** Ketoprofen sustained-release pellets were successfully prepared. The *in vitro* drug release profile followed first order kinetics.

Key words: pharmaceuticals; sustained-release pellet; centrifugal-coating granulation; ketoprofen; Eudragit[®]NE30D; Eudragit[®]L30D-55

(责任编辑 秦 昕)