

贝诺酯片剂的研制及生物利用度研究

陈俊 屠锡德

(中国药科大学药剂教研室, 南京 210009)

提要 通过减小药物粒径, 提高贝诺酯片剂的生物利用度。在市售片 A (500 mg) 基础上研制了新处方片剂 B (400 mg)。建立贝诺酯片剂体外溶出度试验方法, 即以表面活性剂溶液作溶出介质, 以浆法进行溶出度测定。用 HPLC 法测定贝诺酯在体内的水解产物水杨酸和扑热息痛的血药浓度。结果表明药物研磨粉碎前后体外溶出速度常数分别为 0.0152 min^{-1} 及 0.0337 min^{-1} ($P < 0.001$)。A 及 B 体外平均溶出时间分别为 42.25 min 及 15.77 min ($P < 0.001$)。体内研究表明 A 及 B 水杨酸的 C_{\max} , T_p , AUC 之间均无显著性差异 ($P > 0.1$) (A, B 的服用量分别为 4.5 g 及 3.6 g), B 的相对生物利用度为 125.59%。

关键词 贝诺酯; 水杨酸; 扑热息痛; 表面活性剂; 生物利用度

贝诺酯(原名扑炎痛, 又名苯乐来 benorilate)为阿斯匹林与扑热息痛以酯键结合的亲脂性化合物, 是一非甾体类抗风湿解热镇痛药。该药疗效类似于阿斯匹林, 且能避免其游离羧基对胃肠道的刺激, 具更好的适应性。但贝诺酯为一难溶性化合物(1:50,000), 在胃肠道内不水解, 当吸收进入血液后才水解生成水杨酸和扑热息痛产生疗效^(1~3)。目前国内制剂品种比较单一, 在药剂学方面的报道亦少, 更无国产该片剂生物利用度的研究。由于贝诺酯亲脂性强, 服用量大, 片剂片型大且易松片、裂片, 给临床用药带来不便。本文目的在于通过减小剂量, 改善片型。本文在国产 500 mg 片剂 A 基础上设计出 400 mg 片剂 B, 并对二者的溶出度及生物利用度进行了研究。

实 验 部 分

药品与仪器

贝诺酯原料及片 A (500 mg/片), 成都制药二厂; 贝诺酯片 B (400 mg/片), 自制; 十二烷基硫酸钠(SLS), 苏州第二化工研究所; ZRS-4智能溶出试验仪, 天津大学无线电厂; 752型紫外分光光度仪, 上海第三分析仪器厂; Shimadzu LC-6A 高效液相色谱仪; Shimadzu SPD-6AV 紫外可见分光光度检测器; Shimadzu C-R3A 记录仪。

方法与结果

片剂的制备

1 制法 I 将贝诺酯原料与适量的表面活性剂混合研磨粉碎至 $5 \mu\text{m}$ 以下, 加赋形剂过筛混合均匀, 加适量 10% 淀粉浆制成软材, 16 目尼龙筛制湿粒, 60°C 干燥整粒, 加适量羧甲基淀粉钠及滑石粉混合均匀压片得片 B, 400 mg/片。

2 **制法 II** 将贝诺酯原料与适量的表面活性剂及其它赋形剂混合均匀,过筛,其它同 I 制得片 B', 400 mg/片。

3 **粒度测定及形态观察** 用显微镜方法测定药物经研磨粉碎前后的粒径并观察颗粒形态,结果原料药的平均粒径为 $10.33 \mu\text{m}$,呈规则或不规则的粒状晶体。研磨后为 $4.74 \mu\text{m}$,呈无定形粉状。

体外分析方法

1 **标准曲线** 用1% SLS 溶液将贝诺酯配成1,2,4,6,8,10,12,14 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$,用紫外分光光度法在240 nm 处测各溶液的吸光度 A,将 A 与浓度 C 进行线性回归,得标准曲线方程为: $A=0.0070+0.716C$, $r=0.9999$, $n=3$ 。

2 **回收率与精密度** 精密称取一片量辅料及主药200,300,400 mg,分别置溶出杯中,加1% SLS 溶液1000 ml,转速75 r/min,温度 $37\pm 0.1^\circ\text{C}$,30 min 后取样滤过,稀释40倍测吸光度 A,代入标准曲线方程计算含量求回收率。结果三个浓度的回收率分别为 $101.07\pm 3.9\%$, $102.3\pm 4.02\%$, $99.95\pm 4.76\%$ ($n=5$)。

将浓度为4,8,12 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的标准溶液在同一天内及隔日内测定多次 ($n=5$),日内 RSD 为0.66~1.95%,日间为0.58~2.16%。

溶出度试验

1 **溶出介质的选择** 分别将精密称重的6片贝诺酯片置溶出杯中,各加溶出介质1000 ml 以浆法进行测定。转速75 r/min,温度 $37\pm 0.1^\circ\text{C}$,每隔一定时间取样5 ml,稀释40倍后测定吸光度 A,计算累积溶出百分率。按此法分别以 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl 溶液、pH 6.8磷酸盐缓冲液、0.5,1及2% SLS 溶液作溶出介质测定制剂 A 的溶出度,见图1。可见在1~3介质中药物溶出很快达到平衡,在介质5中药物在60 min 就释药完全。这都与该药释药缓慢而吸收较好的特点相矛盾,因此本试验选用1% SLS 溶液作溶出介质。

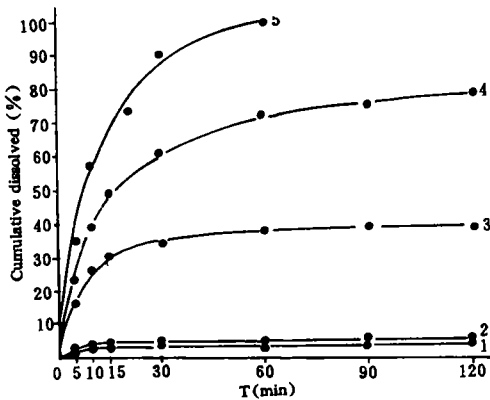


Fig 1 Dissolution profiles of formulation A in five solutions. 1. $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl; 2. pH 6.8 phosphate buffer; 3. 0.5% SLS; 4. 1% SLS; 5. 2% SLS.

2 **药物粉碎前后溶出度比较** 见图2。根据制剂的体外待溶量与时间按半对数回归求得 B 及 B' 一级溶出速率常数 K_r : $K_r(B)=0.0337 \text{ min}^{-1}$, $K_r(B')=0.0152 \text{ min}^{-1}$ ($P<0.001$)。可见药物经碾磨处理后溶出大大改善。

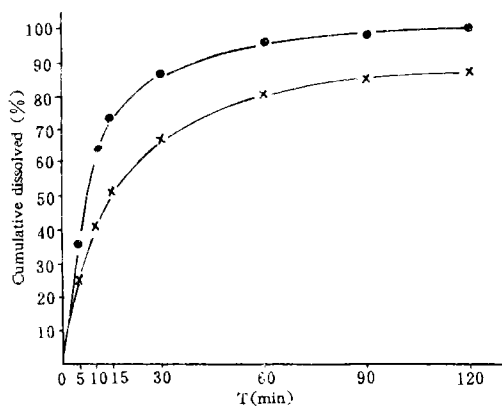


Fig 2 Dissolution profiles of formulation B (●—●) and B' (x—x) from different particle sizes.

3 B 与对照片 A 溶出度比较 见图3。可见 B 在各时间累积溶出百分率(R%)及溶出量都比 A 高, A 及 B 体外平均溶出时间($MDT_{in\ vitro} = AUC/M$, AUC 为体外待容量—时间曲线下面积, M 为药物总量)分别为 42.25, 15.77 min ($P < 0.001$)。将 B 经 $\log(100-R) - t$ 线性回归得 $\log(100-R) = 1.704 - 14.6 \times 10^{-3}t$, $r = -0.985$, $Kr = 0.0337 \text{ min}^{-1}$, 体外溶出基本符合一级动力学过程。

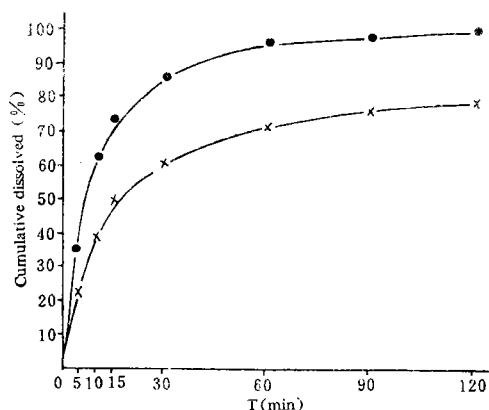


Fig 3 Dissolution profiles of formulation A (x—x) and B (●—●) in 1% SLS at paddle speed of 75 r/min.

体内分析方法

1 HPLC 分析条件 YWG C_{18} 色谱柱(200 mm \times 5 mm ID, 10 μm), 流动相: pH 2.1 磷酸盐缓冲液—甲醇(50:60), 流速 1 ml/min, 内标物: 对二甲氨基苯甲醛, 检测波长: 238 nm, 柱温: 室温, AUFS 0.02。

该条件能较好地分离被测物水杨酸(SA)、扑热息痛(PA)及原形药贝诺酯(SAPA)、中间水解物乙酰水杨酸(ASA)、内标(SI)。图4为色谱分离图。

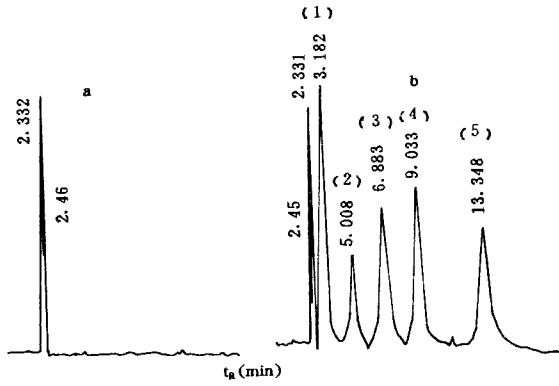


Fig 4 Chromatograph of blank plasma (a) and human plasma (b) containing panacetamol (1), acetylsalicylic acid (2), salicylic acid (3), Internal standard (4) and benorilate (5).

2 **血样处理** 精取血浆1 ml 加内标0.2 μg 、饱和 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 溶液2 ml 及乙醚6 ml,振摇,离心,收集有机层5 ml,水相加入1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl 0.6 ml 及乙酸乙酯6 ml,振摇,离心,收集有机液5 ml,与第一次收集有机液合并, N_2 吹干,残渣溶于200 μl 甲醇中,进样10 μl 。

3 **标准曲线** 分别将SA及PA配成不同浓度的标准血浆样品,按“血样处理”项下进行,测定SA及PA峰面积,分别与内标峰面积比(Y)对浓度C线性回归,标准曲线方程为 $Y=0.01104+0.011C_{\text{SA}}$, $r=0.9998$ ($1\sim 200\ \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, $n=5$); $Y=0.00225+0.0321C_{\text{PA}}$, $r=0.9997$ ($1\sim 25\ \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, $n=5$)。

4 **回收率与重现性** 取空白血浆1 ml,精密加入不同量的SA及PA标准品,测定回收率、日间及日内相对标准偏差(表1)。

Tab 1 Recoveries and reproducibility of salicylic acid and paracetamol ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

	SA			PA		
Added($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	1	50	200	1	10	25
Found($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	0.86	49.5	198.0	0.99	8.92	24.5
Recovery(%)	86 ± 6.19	99 ± 3.86	99 ± 8.02	99 ± 5.35	89.2 ± 1.96	98 ± 3.72
Added($\mu\text{g}/\text{ml}$)	5	50		2.5	10	
Within-day RSD(%)	2.88	4.6		6.15	6.7	
Day-to-day RSD(%)	6.96	4.93		2.0	8.0	

血药浓度测定

8名健康男性受试者(年龄20~25岁,体重45~65 kg)单剂量交叉口服制剂A(服用量500 $\text{mg}\times 9=4.5\ \text{g}$)及B(服用量400 $\text{mg}\times 9=3.6\ \text{g}$)。受试者隔夜空腹服药,隔一定时间静脉采血3 ml,离心分离,取血浆1 ml于具塞离心管中, -20°C 低温保存待测,整个操作过程保持 0°C 。

图5,6分别为8名受试者SA和PA平均血药浓度经时曲线。制剂A的 $C_{\text{max}(\text{SA})}$ 为113.05 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$,B为131.78 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$; $T_{\text{p}(\text{SA})}$ 制剂A,B分别为2.5 h, 2.0 h。扑热息痛血药浓度两种制剂相差不明显。

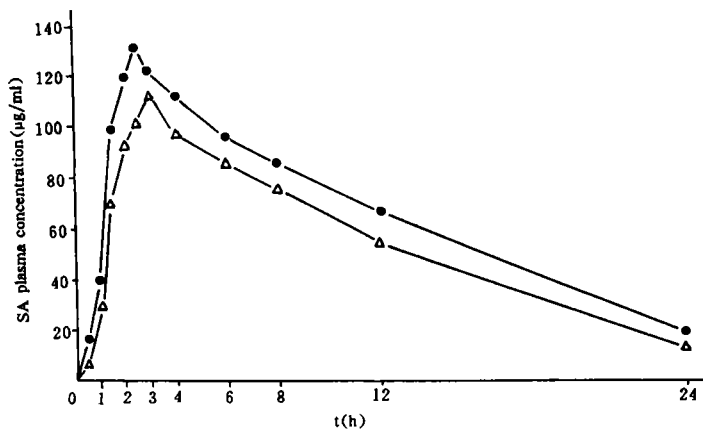


Fig 5 Mean plasma concentration of salicylic acid (SA)—time curves after oral administration of tablet A (△—△, 4.5 g) and tablet B (●—●, 3.6 g) in 8 human subjects.

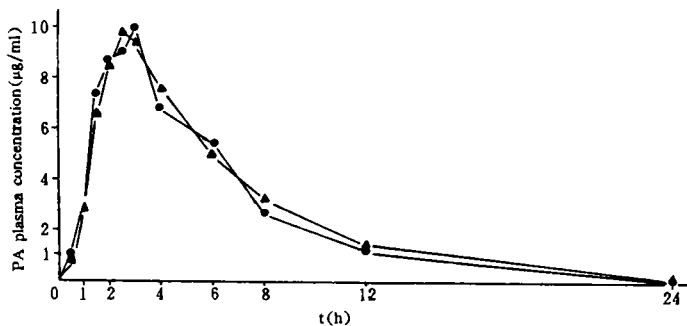


Fig 6 Mean plasma concentration of paracetamol (PA)—time curves after oral administration of tablet A (△—△, 4.5 g) and tablet B (●—●, 3.6 g) in 8 human subjects.

药动学分析

将上述血药浓度数据用 PKBP-N1程序进行模型拟合,根据 Akaike 信息判据(AIC)以最小 AIC 值判断.结果以单室模型描述较好,药动学参数见表2.

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of formulation A and B in human

Parameter		$K_a (h^{-1})$	$K (h^{-1})$	$T_{lag} (h)$	$C_{max} (\mu g \cdot ml^{-1})$	$T_p (h)$	$t_{1/2} (h)$
SA	A	1.059	0.0924	0.7404	106.215	3.26	7.499
	B	1.402	0.0996	0.781	128.32	2.81	6.96
PA	A	0.9415	0.2587	0.7787	9.343	2.67	2.68
	B	1.187	0.252	0.7954	9.22	2.45	2.75

生物利用度

分别计算8名受试者服用 A 及 B 后水杨酸的 AUC, C_{max} , T_p 值, 进行 F 检验, 表明 A, B 之间 AUC, C_{max} , T_p 均无显著性差异 ($P > 0.1$), 制剂 B 的相对生物利用度 (F_{rel}) 为 125.59%, 见表 3。

Tab 3 The comparison of AUC, C_{max} and T_p of two preparations (n=8)

	AUC($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$)	C_{max} ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	T_p (h)	Dose(g)
A	1498.34	109.69	3.43	4.5
B	1505.38	114.6	2.85	3.6
P	>0.1	>0.1	>0.1	
F_{rel}	$AUC_B/AUC_A = 125.59\%$			

参 考 文 献

- 1 Bathe P. Synthesis, production and packaging of a new antirheumatic. *Manuf Chem* 1972;43:35.
- 2 Robertson A, et al. The absorption and metabolism in man of 4-acetamidophenyl-2-acetoxybenzoate (benorylate). *Xenobiotica* 1972;2:339.
- 3 Liss E, et al. The distribution and elimination of radioactivity in the rat after administration of ^{14}C -4-acetamidophenyl-2-acetoxybenzoate (benorylate). *Arzneimittelforsch* 1975;11:1972.
- 4 Fran K, et al. Dissolution rates and bioavailabilities of 4-acetamidophenyl-2-acetoxybenzoate at different particle size. *Acta Pharm Jugosl* 1977;27:7.

STUDIES ON FORMULATION AND BIOAVAILABILITY OF BENORILATE TABLETS

J Chen and XD Tu

(Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

ABSTRACT A new formulation tablet B was developed and compared with tablet A with the purpose of improving the bioavailability of benorilate by reducing its particle size. The dissolution rate *in vitro* was determined by paddle method and using surfactant solution medium. The plasma concentrations of hydrolyzates which are salicylic acid and paracetamol from benorilate *in vivo* were measured by HPLC. The dissolution rates of ground and unground drug are 0.0337 min^{-1} and 0.0152 min^{-1} ($P < 0.001$) respectively. Compared with tablet A, the cumulative dissolution percentage of B is higher. The mean dissolution time of B and A are 15.77 min and 42.25 min ($P < 0.001$) respectively. The study *in vivo* showed that the C_{max} , T_p and AUC of salicylic acid for these two formulations have no significant difference ($P > 0.1$). The relative bioavailability of B to A is 125.59%. Their *in vivo* process fits one-compartment model and first order elimination.

Key words Benorilate; Salicylic acid; Paracetamol; Surfactant; Bioavailability