

附树脂吸附与解吸附有较大影响。在酸性条件下对竹叶黄酮的吸附性能较好,解吸附性能也较好。这可能与提取物呈弱酸性有关,当 pH ≤ 6 时,黄酮提取物为分子形态,利于大孔树脂的吸附。采用 20% ~ 95% 乙醇冲洗,竹叶总黄酮含量在 80% 时纯度较高,乙醇浓度较高,能将总黄酮洗脱完全。但当浓度达到 95% 时,不仅竹叶黄酮被洗脱,其他脂溶性物质也被洗脱,反而使纯度降低。

采用大孔树脂法对淡竹叶中黄酮类化合物的提取液进行分离和纯化,经纯化后得到的固形物中总黄酮的平均纯度为 57.5%,比市售的竹叶黄酮制剂纯度(24%)提高约 34%,含量较高,满足中药有效部位的制剂要求。

洗脱速度对总黄酮含量也有明显影响,当洗脱速度过快时,洗脱溶液没有与大孔吸附树脂上的总黄酮充分接触,洗脱不完全。洗脱速度过慢时,无法带动总黄酮流出大孔树脂。因此,洗脱流速也是关键。

由于黄酮类化合物对光、热、湿敏感,易分解变质,因此经提取纯化制备的竹叶黄酮提取液和冻干粉末都必须置于避光的阴凉干燥处保存。

参考文献

[1] 马子密,傅延龄. 历代本草药性汇解[M]. 北京:中国医药科技出版社,2003:133.
 [2] 杨倩,初阳. 淡竹叶中总黄酮物质的提取工艺考察[J]. 山西医药杂志,2010,39(12):1128-1129.
 [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:附录 31.
 [4] 李欣孺,赵峰,龙伟,等. 山茱萸总皂苷的大孔吸附树脂分离与纯化研究[J]. 医药导报,2009,28(6):767-770.
 [5] 龙继红. 大孔吸附树脂纯化天然药物有效成分的影响因素[J]. 华西药学杂志,2007,22(2):237-238.
 [6] 曾元儿,王凤云,江滨绵,等. 茵陈提取液的大孔树脂静态吸附工艺影响因素考察[J]. 中成药,2007,29(2):199-202.

DOI 10.3870/yydb.2012.05.035

尼美舒利缓释片的制备与体外释放度考察

郑稳生,方夏琴,王璐璐,张宇佳,马书键

(中国医学科学院药物研究所,药物传输技术与新型制剂北京重点实验室,北京 100050)

摘要 目的 考察制备尼美舒利骨架缓释片的最佳缓释材料、缓释材料含量和制片压力。方法 采用正交实验,从片剂外观、释放度确定缓释片处方和工艺。结果 通过指标评价体系比较 3 种缓释材料[羟丙基甲基纤维素(HPMC)、kollidon 和卡波姆]的性能,其中 kollidon 压片性能最佳,片剂外观完整光滑,指标得分均达 12 分(总 15 分),HPMC 缓释性能最佳。通过最佳处方和工艺制得的 3 批骨架片外观完整光滑,缓释片释放行为最接近 Higuchi 释放,12 h 平均累积释放达 96.05%。结论 该制备工艺简单可行。

关键词 尼美舒利;缓释;正交实验;体外释放

中图分类号 R971.1;R927.1 **文献标识码** A

文章编号 1004-0781(2012)05-0650-03

尼美舒利(nimesulide)溶解度小,口服给药存在胃肠道不良反应,生物半衰期较短,普通制剂服用后血药浓度波动大等问题^[1-4]。为减少用药次数,进一步降低其胃肠道不良反应,笔者运用缓释材料制备每天给药两次的尼美舒利骨架片,以期避免普通制剂的血药浓度峰谷现象。笔者采用正交实验考察羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)、kollidon 及卡波姆对骨架片释放度的影响,着重研究缓释材料对制剂释放效果的影响,并评价不同缓释材料的作用特

点,对缓释制剂处方的设计及优化具有一定参考价值^[9]。

1 仪器与试药

1.1 仪器 RC-8D 溶出度测试仪(天津市光学仪器厂)、HP8453 UV 检测器、DP30A 单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司)。

1.2 试药 尼美舒利原料(河北九天生物制品有限公司,含量>99.0%,批号:091101),尼美舒利对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100555-200501),羧甲基纤维素钠(武汉科技有限公司,含量:99%),HPMC(日本信越公司,SH 100000),kollidon SR(BASF 公司),卡波姆 974P(北京市海淀会友精细化工厂)。

收稿日期 2011-07-10 修回日期 2011-10-04

作者简介 郑稳生(1966-),男,安徽潜山人,副研究员,博士,主要从事药物传输技术及新型制剂研究。电话:010-63165233, E-mail:zhengwensheng@imm.ac.cn。

2 方法与结果

2.1 分析方法的建立

2.1.1 检测波长的选择 精密称定尼美舒利对照品适量,用三羟甲基氨基甲烷缓冲液(三羟甲基氨基甲烷 12.1 g 加水 900 mL 溶解,用稀盐酸调 pH 至 9.0,加水稀释至 1 000 mL)溶解稀释成 0.1 mmol · L⁻¹ 尼美舒利溶液,在紫外分光光度计上扫描,尼美舒利在 393 nm 波长处有最大吸收。同时按处方比例称取相应量辅料,同法加入三羟甲基氨基甲烷缓冲液,紫外扫描,辅料在 393 nm 波长处无吸收,故以 393 nm 作为测定波长^[10-12]。

2.1.2 标准曲线的绘制 精密称取尼美舒利对照品适量,用三羟甲基氨基甲烷缓冲液制成 5 ~ 25 μg · mL⁻¹ 系列溶液,以分光光度法分别在 393 nm 波长处测得吸光度(A),经回归处理得线性方程 $A = 0.036C + 0.082, R^2 = 0.999$ 。说明在此浓度范围内,A 值和浓度线性关系良好。

2.1.3 回收率实验 精密称取尼美舒利原料药 30 ~ 90 mg 5 份,分别按照处方量加入辅料,混匀。称取该原辅料混合物适量,用缓冲液溶解,滤过,定量稀释成每毫升含尼美舒利 10 μg 溶液,393 nm 波长处检测 A 值,计算回收率。平均回收率为 99.04%,RSD 为 0.42%。

2.1.4 释放度测定 取片剂 6 片,按溶出度测定法第二法,溶出杯中加入缓冲液 900 mL,测定温度(37 ± 0.5) °C,转速 75 r · min⁻¹,依法操作,分别于 0.5,1,2,4,6,8,10,12 h 取样,滤过。取续滤液 2 mL 置 10 mL 量瓶,缓冲液定容,摇匀。紫外检测 A 值,计算每片在各时间点的累积释放率。

2.2 制备处方和工艺确定 依据其他已上市的尼美舒利制剂规格和药动学、日服剂量要求^[13],选定本品剂量规格为每片 75 mg,片质量 0.4 g。

2.2.1 正交实验 根据文献资料及初步实验结果,以直接影响尼美舒利骨架片的缓释材料及其含量和制片压力为考察因素,每因素确定 3 个水平,正交实验水平表见表 1。

表 1 正交设计因素与水平表

水平	缓释材料 (A)	缓释材料含 量(B) / %	压力* (C)
1	HPMC	6	4
2	kollidon	10	5
3	卡波姆	15	6

* 制片压力为压片机轮上的刻度值,为相对压力大小

按照 L₉(3⁴) 正交实验表进行实验,但是不同缓释材料有不同的制片工艺,按下述要求进行。HPMC、卡波姆制备尼美舒利骨架片:称取适量的尼美舒利、HPMC(或卡波姆)、甘露醇、羧甲基纤维素钠混合均匀,过内径(180 ± 7.6) μm(80 目)筛,乙醇溶液作为黏合剂,制软材 24 目制粒[内径(850 ± 29) μm],烘干,整粒,压片。

kollidon 制备尼美舒利骨架片:称取适量尼美舒利、kollidon、甘露醇、硬脂酸镁混合均匀过 80 目筛,直接压片即得。

2.2.2 正交实验结果 因为影响片剂质量的因素较多,现选取片剂外观(a)、释放度(b)作为考察指标。总指标 50 分,其中片剂外观 15 分(片剂外观麻点裂片 0 ~ 5 分,片剂外观较粗糙 ~ 10 分,片剂外观平整光滑 ~ 15 分);释放度 35 分(依据累积释放量达到 90% 以上的时间为标准,0 ~ 5 h 为 0 ~ 10 分;~ 9 h 为 ~ 20 分;~ 12 h 为 ~ 35 分)。正交实验结果见表 2。

表 2 正交实验结果

实验号	A	B	C	a/分	b/分	总分
1	1	1	1	9	28	37
2	1	2	2	9	34	43
3	1	3	3	9	27	36
4	2	1	2	12	20	32
5	2	2	3	13	21	34
6	2	3	1	12	20	32
7	3	1	3	9	15	24
8	3	2	1	8	23	31
9	3	3	2	9	22	31
K ₁	116	93	100			
K ₂	98	108	106			
K ₃	86	99	94			
R	15.1	7.5	6.0			

用 SPSS 软件将正交数据进行方差分析,结果见表 3。比较因素内各水平之间的差异,得到因素 A 三个水平差异有统计学意义(P < 0.05),而因素 B 和因素 C 水平内差异无统计学意义。依据正交表中数据和方差分析结果,选取最优水平组合 A₁B₂C₂ 作为尼美舒利骨架片的处方工艺。

表 3 SPSS 方差分析结果

因素	平方和	自由度	均方	P 值
A	152.0	2	76.00	0.026
B	38.00	2	19.00	0.560
C	24.00	2	12.00	0.702

2.3 释放度测定 按照筛选的最佳处方和工艺制备3批尼美舒利骨架片,依照“2.1.4”方法测定所制骨架片释放度,得到各时间点的累积释放率(Q),所得平均累积释放率见表4。再将数据进行零级、一级和 Higuchi 3种不同释药模型的拟合^[14],拟合结果见表5。

表4 平均累积释放率 % , n=3, $\bar{x} \pm s$

时间/h	$t^{1/2}$	平均累积释放率/%
0.5	0.707	10.410±0.026
1	1.000	19.830±0.014
2	1.414	29.360±0.006
4	2.000	50.880±0.007
6	2.449	67.360±0.066
8	2.828	79.260±0.065
10	3.162	90.390±0.092
12	3.464	96.050±0.007

表5 体外释放模型拟合结果

模型类型	方程式	R
零级释放	$Y=0.075X+0.144$	0.982 3
一级释放	$Y=-0.254X+0.179$	0.980 8
Higuchi 释放	$Y=0.286X-0.083$	0.995 0

由拟合结果可知,尼美舒利缓释片释放行为最接近 Higuchi 释放,药物平均累积释放率与时间开方呈良好线性关系,且各片在各时间点的释放度均达到《中华人民共和国药典》2010年版规定,按照最佳处方工艺所制样品具有较好的缓释作用。

3 讨论

HPMC 影响制剂释药速率的因素有 HPMC 黏度、用量,一般黏度越大,释药越慢,用量越大,释药越慢^[5-6]。通过正交实验可知,HPMC 在尼美舒利缓释片中有明显的缓释效果,优于聚醋酸乙烯酯/PVP 聚合物和卡波姆,但是其制备比 kolidon 材料复杂,且片剂外观稍逊于 kolidon。kolidon 具有很好的可压性能,外观整洁光滑,但是缓释效果逊于 HPMC。

乙酸乙烯酯具有良好的可塑性,在较低的压片力下就可以使物料黏合在一起。当小药片进入人体胃肠道时,水溶性聚乙烯吡咯烷酮形成细孔,使药物的有效成分慢慢向外释放。kolidon SR 不含离子团,因此对药物的有效成分显示惰性。其持续不变的释放特性不受铁离子与钠离子的影响,突出特点是可以采用直接压片工艺生产缓释骨架片。卡波姆作为缓释材料用量较少,可增加处方的选择余地,一般为处方量的6%~10%,且有极好的可压性,与其他辅料相容性很好,能

使药物呈零级或近似零级释放^[7-8]。

通过方差分析及 Higuchi 方程的拟合分析均能很好满足有关要求,正交表中数据分析得因素 A,B,C 对缓释片制备的影响大小为 A> B> C,其中 A 因素中水平1效率最高,B中水平2效率最高,C中水平2效率最高,再结合方差分析的结果选出最佳处方,保证了最佳处方的有效性,并符合统计学意义。

本实验所得处方工艺简单,无复杂的工序及控制点,适用于大生产。与其他同类文献比较^[9-16],本实验通过实验数据分析了不同缓释材料所具有的缓释性能,对缓释材料的优选具有一定的参考应用价值。

参考文献

- [1] XAVIER R. Nimesulide: a selective cyclooxygenase 2 inhibitor antiinflammatory [J]. *Drugs Today*, 1996, 32: 1.
- [2] 武军龙,张钦,魏戎. 尼美舒利的临床应用研究进展[J]. *中国医药导刊*, 2009, 11(2): 253-254.
- [3] DAVIS R, BROGDEN R N. Nimesulide an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy [J]. *Drugs*, 1994, 48(3): 431-454.
- [4] 白淑华. 尼美舒利的安全性及合理应用[J]. *中外医学研究*, 2010, 8(11): 72.
- [5] 张巍. 药用辅料羟丙基纤维素的应用[J]. *海峡药学*, 2003, 15(1): 77-78.
- [6] 马福家. 双氯芬酸钾 HPMC 骨架片体外释药影响因素研究[J]. *上海医药*, 2005, 26(6): 271-272.
- [7] 王彦,王子娟. 卡波姆在药剂学中的应用[J]. *中国药事*, 2005, 19(6): 361-365.
- [8] 徐刚锋,张文玉. 应用卡波姆 971NF 制备胃内漂浮型缓释片及其体外评价[J]. *中国药科大学学报*, 2003, 34(4): 317-321.
- [9] 陈新梅,高晓黎,白丽. 用药效学筛选尼美舒利新剂型[J]. *中国药学杂志*, 2003, 38(11): 841-843.
- [10] 张湛睿,杜洪霞,焦志瑞,等. 尼美舒利不同口服制剂溶出度比较[J]. *西北药学杂志*, 2007, 22(2): 72-73.
- [11] 黄湘兰,林军. 尼美舒利溶出度测定方法的研究[J]. *广东药学*, 2005, 15(1): 16-18.
- [12] 陈新梅. 紫外分光光度法测定尼美舒利栓中尼美舒利的含量[J]. *中国现代应用药学*, 2007, 24(2): 151-153.
- [13] 罗方捷. 非甾体抗炎新药尼美舒利[J]. *广东药学*, 1998, (2): 47-49.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:附录 XI X D.
- [15] 李萍,陈晓燕,尤孝庆,等. 尼美舒利缓释片的研制[J]. *中国医药工业杂志*, 2002, 33(2): 76-79.
- [16] 郭曙刚,陈邦银,张汉萍. 尼美舒利缓释片的研制和体外溶出度[J]. *中国医院药学杂志*, 2000, 20(7): 398-400.