

• 药剂学 •

阿司匹林肠溶衣片的溶出度及释放度研究

袁荣刚¹, 王晓波¹, 李忠亮¹, 姚文¹, 李健²(1. 解放军第 210 医院药剂科, 大连 116021; 2 大连医科大学临床药学系本科实习学生)

摘要: 目的: 研究不同厂家阿司匹林肠溶衣片的溶出度及释放度。方法: 本文采用转篮法对国内 4 个厂家的阿司匹林肠溶衣片进行体外溶出度、释放度测定。结果: 4 个厂家的某一批号产品的溶出参数分别为: 980222($T_{50} 19.3 \pm 0.8$, $T_d 22.7 \pm 1.1$, $m 2.0 \pm 0.2$); 980407($T_{50} 13.2 \pm 0.5$, $T_d 17.5 \pm 0.6$, $m 3.2 \pm 0.1$); 981005($T_{50} 26.3 \pm 0.2$, $T_d 32.0 \pm 0.2$, $m 1.5 \pm 0.1$); 981225($T_{50} 19.4 \pm 0.3$, $T_d 25.2 \pm 0.1$, $m 1.8 \pm 0.1$)。结论: 不同厂家片剂之间, 其溶出参数(T_{50} , T_d , m) 有显著差别($P < 0.001$)。

关键词: 阿司匹林肠溶片; 溶出度; 释放度; 高效液相色谱法

中图分类号: R971⁺. 1

文献标识码: B

文章编号: 1006- 0111(2000) 02- 0083- 03

Studies on the dissolubility and liberation of aspirin enteric coatlet tablet

XI Rong-gang¹, WANG Xiao-bo¹, LI Zhong-liang¹, YAO Wen¹, LI Jian²(1. The 210th Hospital of PLA, Dalian 116021; 2. The Student of Dalian Medical University)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To study the dissolubility and the liberation of aspirin enteric coatlet tablet.

METHODS: Using basket method, the dissolubility and the liberation of aspirin enteric coatlet tablets from different companies were determined. **RESULTS:** The dissolution processed statistically: 980222($T_{50} 19.3 \pm 0.8$, $T_d 22.7 \pm 1.1$, $m 2.0 \pm 0.2$); 980407($T_{50} 13.2 \pm 0.5$, $T_d 17.5 \pm 0.6$, $m 3.2 \pm 0.1$); 981005($T_{50} 26.3 \pm 0.2$, $T_d 32.0 \pm 0.2$, $m 1.5 \pm 0.1$); 981225($T_{50} 19.4 \pm 0.3$, $T_d 25.2 \pm 0.1$, $m 1.8 \pm 0.1$).

CONCLUSION: The results showed that there were significant differences in dissolubility and the liberation among the product($P < 0.001$).

KEY WORDS: aspirin enteric coatlet tablet; liberation; dissolubility; HPLC

阿司匹林又名乙酰水杨酸, 自 1987 年诞生以来已有百年历史, 它以其良好的解热、镇痛、抗风湿作用成为世界上应用最广泛的药物之一。近年来, 又发现其有抗血栓的作用, 亦有预防结肠癌的作用^[1]。还有研究证实阿司匹林有抑制艾滋病毒繁殖的作用^[2]。阿司匹林肠溶片是主要在肠液中溶出释放的片剂。本实验通过测定阿司匹林溶出度及释放来了解不同厂家阿司匹林产品的质量差异。

1 实验仪器与材料

1.1 实验仪器 美国 Bio- Rad 500 高效液相色谱仪; 美国 Bio- Rad 500 系统控制器; 美国 Bio- Rad 不锈钢微保护柱 ODS- 5S(4.6mm ×

30mm); YWG- C18 不锈钢色谱柱(20mm × 5mm)(大连化学物理研究所); 7125 型进样阀; 日本 1706 紫外可变波长检测器; 长城 530046DVT 计算机; JS- 3030 色谱工作站; ZRS- 4 智能溶出实验仪(天津大学无线电厂)。

1.2 药品与试剂 阿司匹林肠溶衣片(海南碧凯药业公司, 批号 980222; 佳木斯晨星药厂, 批号 980407; 中南药厂, 批号 981005; 西北制药厂, 批号 981225), 非那西丁对照品(中国药品生物制品检定所提供), 甲醇(沈阳试剂厂生产, 批号 971010, 分析纯), 36% ~ 38% 盐酸(沈阳试剂厂生产, 批号 980319, 分析纯), 磷酸钠(沈阳新城化工厂, 分析纯), 水为去离子水。

1.3 标准溶液的配制 称取阿司匹林标准品 100.00mg, 置于 100ml 的容量瓶中, 加流动相至刻度, 即为 1mg/ml 的贮备液, 再用流动相稀释放至 80 μ g/ml, 于 4 $^{\circ}$ C 冰箱中保存。

1.4 内标液配制 精密称取非那西丁 25.00mg, 置于 25ml 容量瓶中。加流动相配成 1mg/ml 的贮备液, 稀释成 100 μ g/ml 的工作液, 于 4 $^{\circ}$ C 冰箱中保存。

2 方法与结果

2.1 测定方法 选用 0.1mol/L 盐酸溶液和 0.2mol/L 磷酸钠溶液^[3] 为溶出介质, 使用高效液相色谱检测含量, 内标为非那西丁。

2.2 色谱条件 流动相: 甲醇: 水 (70: 30, v/v); 流速: 0.8ml/min; 检测波长: 303nm^[4]; 灵敏度: 0.64AUFS; 柱温: 室温; 进样量: 20 μ l。

2.3 色谱图形 色谱图形见图 1, 阿司匹林与非那西丁的保留时间分别为 2.83min 和 6.81min。

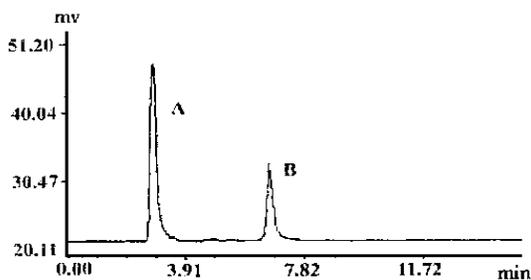


图 1 阿斯匹林(A)和内标非那西丁(B)的色谱图

2.4 标准曲线的制备 分别量取阿司匹林贮备液 0.5、1.0、1.5、2.0、4.0、8.0ml, 各加内标工作液 0.2ml, 加流动相至 10ml。使浓度分别为 4、8、12、16、32、64 μ g/ml, 取 20 μ g 进样, 所得数据经线性回归计算, 得标准曲线方程:

$$C = 1.5117A - 1.5571 \quad r = 0.9998$$

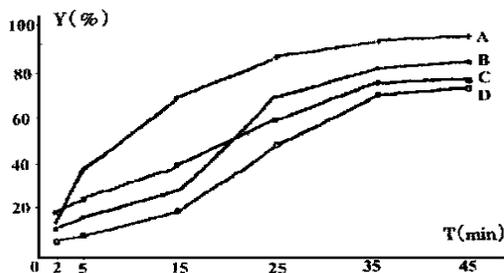
2.5 含量测定 取每批样品各 10 片。分别精密称重, 研细。求出每片药物的平均重量 w 。再精密称取相当于 w 的样品两份, 加水溶解并稀释至 100ml。振摇 20min, 过滤, 精密吸取续滤液 2ml 于 50ml 容量瓶中, 加内标工作液 1ml, 稀释到刻度, 摇匀, 进样, 算出浓度, 换算成百分

含量。结果见表 1。

表 1 各批样品的平均片重及标示量的百分含量

样品批号	w (g)	含量 (%)
980222	0.0887	44.53
980407	0.1610	24.84
981005	0.0820	48.78
981225	0.1054	37.86

2.6 溶出度及释放度的测定 按中国药典 1995 版方法, 将精密称取过的同一厂家 6 片药物分别置于转篮中, 调节转速 100r/min 并放置于 (37 \pm 0.5) $^{\circ}$ C 的 0.1mol/L 盐酸液中。2h 后分别取样 5ml, 滤过, 加入 0.2ml 的内标工作液, 稀释至 10ml 后进样测定, 用标准曲线算出每片的酸中释放量。酸中溶出 2h 后, 上述溶液中加入 0.2mol/L 磷酸钠溶液 250ml (调节 pH6.8 \pm 0.05) 继续运转 45min。分别在 2、5、15、25、35、45min, 对每一片剂溶出液取样 5ml, 同上处理, 算出各厂药品在 45min 时的平均溶出度及缓冲液中各时间药物的累积释放百分率 Y , 见表 2。对各厂家药品均作上述处理后, 将各厂家药品在缓冲溶液中的 Y 对释药时间 T 作图, 见图 2。



A: 980407 B: 980222 C: 981225 D: 981005

图 2 各批样品的药物释放百分率曲线

表 2 各批样品不同时间药物的累积释放百分率及溶出参数

时间和参数	各厂家药品批号			
	980222	980407	981005	981225
2	16.5 \pm 0.9	17.8 \pm 0.5	12.0 \pm 1.9	17.5 \pm 2.0
5	17.1 \pm 2.1	35.1 \pm 4.3	14.0 \pm 2.5	24.0 \pm 2.1
15	23.4 \pm 5.7	70.2 \pm 2.7	21.5 \pm 1.6	40.1 \pm 5.8
25	48.5 \pm 25.8	90.7 \pm 1.4	47.0 \pm 2.3	62.4 \pm 1.6
35	80.1 \pm 2.7	93.5 \pm 1.8	70.2 \pm 1.4	74.5 \pm 1.3
45	86.5 \pm 3.5	95.7 \pm 1.4	75.3 \pm 1.8	78.4 \pm 3.0
T_{50}	19.3 \pm 0.8	13.2 \pm 0.5	26.3 \pm 0.2	19.4 \pm 0.3
T_d	22.7 \pm 1.1	17.5 \pm 0.6	32.0 \pm 0.2	25.2 \pm 0.1
m	2.0 \pm 0.2	3.2 \pm 0.1	1.5 \pm 0.1	1.8 \pm 0.1

2.7 数据处理

根据威布尔(Weibull)分布模型^[5],计算出 T_{50} , T_d , m 等溶出参数,并对其进行方差分析,结果见表 2。

表 2 不同厂家阿司匹林溶出参数的方差分析

参数	变异来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P
T_{50}	组间变异	295.99	3	98.66		< 0.001
	组内变异	3.51	20	0.18	548.11	< 0.001
	组间变异	408.15	3	136.05		< 0.001
T_d	组内变异	6.69	20	2.99	45.50	< 0.001
	组间变异	20.02	3	6.67		< 0.001
	组内变异	0.64	20	0.03	222.33	< 0.001

关于释放度的数据处理见表 4。

表 4 各厂家阿司匹林肠溶片在酸中及缓冲液中平均 45min 释放量及所占标示量百分比

批号	980222	980407	981005	981225
酸中平均释放量(mg)	2.99	2.61	3.14	2.86
所占标示量百分比(%)	7.48	6.53	7.84	7.14
缓冲液中平均释放量(mg)	34.60	38.28	30.12	31.36
所占标示量百分比(%)	86.5	95.7	75.3	78.4

3 讨论

3.1 实验结果表明,不同厂家生产的药物在模拟肠液的溶出 50% 和 63.2% 所需时间各不相同。批号为 980407 和 981225 的阿司匹林肠溶片药物释放较快,其中前者释放最快,而其它批号的产品释放相对较慢。造成这些差别的原因较多,可能是原料药物的来源不同,辅料及生产工艺的差别等。本文对国内几个厂家阿司匹林产品的溶出状况进行了检测。由于固体药物的

溶出释放是影响其体内生物利用度及临床疗效的重要因素,因此建议对该产品进行溶出度测定,以控制其内在质量。

3.2 肠溶片剂的溶出释放可分为两个过程,第一是在胃液中的释放,其释放的量以少为佳,第二过程在肠液中释放量以多为佳,中国药典规定对阿司匹林肠溶片要测定其释放度,并对结果作出下述要求:在酸中 2h 释放量应小于标示量的 10%,而在缓冲液中 45min 的释放量应大于标示量的 70%^[3]。本实验结果表明国内 4 个厂家阿司匹林肠溶片产品在释放度方面各不相同。相比之下,980407 号药品在酸中释放量最少,而在缓冲液中释放量最多,更符合肠溶片特点的要求。其它厂家的产品也均符合药典规定,表明我国阿司匹林生产质量已达到较为稳定可靠的水平。

参考文献:

- [1] 张 伦. 阿司匹林国内外的应用和市场[J]. 中国药房, 1997, 2: 55.
- [2] 张 晓. 阿司匹林肠溶衣片的溶出度及释放度研究[N]. 医药经济报, 1995 年 12 月 1 日, 第 1 版.
- [3] 卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典(二部). 1995 年版[S]. 北京: 化工工业出版社、人民卫生出版社, 1995. 附录. 68~ 69.
- [4] 卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典(二部). 1995 年版[S]. 北京: 化工工业出版社、人民卫生出版社, 1995. 327.
- [5] 奚念珠. 药剂学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 405.

收稿日期: 1999- 09- 06