

贝诺酯胶囊剂研制及体内药动学分析

陈俊 屠锡德

(中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009)

摘要 与市售片(A)比较研制出贝诺酯(SAPA)胶囊剂(E), 将主药与表面活性剂混合研磨提高生物利用度。以表面活性剂溶液作溶出介质浆法测定溶出度。高效液相色谱法测定 SAPA 在血浆中的代谢物水杨酸(SA)和扑热息痛(PA)的浓度, 并对 SA 血浓进行药动学及生物利用度分析。

关键词 扑炎痛; 表面活性剂; 水杨酸; 扑热息痛; 药动学

贝诺酯(Benorylate)为一非甾体抗风湿解热镇痛药, 是阿司匹林与扑热息痛以酯键结合的亲酯性化合物。该药疗效类似于阿司匹林, 又能避免游离羧基对胃肠道的刺激性, 在临床上可供较大剂量较长时间服用, 以提高对急慢性风湿病抗炎治疗效果。该药能较好地经胃肠道吸收, 进入血液后水解生成水杨酸和扑热息痛产生疗效^[1~3]。本文主要对贝诺酯胶囊剂的研制及体内代谢物血浓分析作探讨。

1 药品与仪器

贝诺酯原料及片剂(500 mg/片), 成都二药厂; 贝诺酯胶囊剂(200 mg/粒), 自制; 752型紫外分光光度计, 上海第三分析仪器厂; Shimadzu, LC-6A 高效液相色谱仪; ZRS-4 型智能溶出试验仪。

2 方法及结果

2.1 胶囊剂的制备

将主药加表面活性剂充分碾磨混合, 过100目筛, 加其它辅料混合均匀, 10%淀粉浆制粒, 60℃干燥, 颗粒加滑石粉装胶囊(200 mg/粒)。

2.2 体外分析方法

2.2.1 标准曲线制备 用表面活性剂溶液

将贝诺酯配成1, 2, 4, 6, 12, 14 μg/ml溶液, 用紫外分光光度法在242 nm处测定各溶液的吸光度A, 将A与浓度(C)进行线性回归, 得标准曲线方程 $A = 0.0070 + 0.0716C$, $r = 0.9999 (n = 3)$ 。

2.2.2 回收率试验 精密称取一粒胶囊剂处方量的辅料及主药100, 200, 300 mg, 加1% SLS溶液1000 ml, 振摇溶解, 37℃恒温30 min后过滤, 取续滤液2.5 ml液稀释40倍, 测A值, 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100.05% ± 2.12%, 101.04% ± 2.41% 和 99.98% ± 2.86%。

2.2.3 溶出度试验方法 将称定的6粒SAPA胶囊用细线固定在搅拌桨上, 各加1% SLS溶液1000 ml, 转速75 r/min, 每隔一定时间取样5 ml, 同时补加溶出介质5 ml, 精取续滤液0.25 ml稀释40倍后测定吸光度A, 计算累计溶出百分率。片剂A的溶出用浆法测定, 将药片直接投入溶出杯中, 其它同胶囊剂方法。二者溶出度比较见图1。

2.2.4 含量测定方法 倾出胶囊内容物, 研磨混合均匀, 精密称取适量(约相当于贝诺酯12 mg)置100 ml容量瓶中, 加无水乙醇适量振摇30 min, 加无水乙醇至刻度, 摇匀, 过滤, 精取5 ml续滤液, 无水乙醇稀释至250 ml,

用 752 型紫外分光光度计于 240 nm 处测溶液的吸光度 A , 按 $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 740$ 计算含量, 结果三个样品的标示含量分别为: 99.1%, 101.78%, 102.04%, 平均 $100.97 \pm 1.63\%$ 。

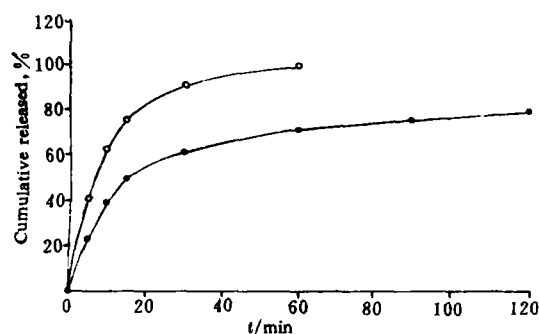


Fig 1. Dissolution profiles of preparations A and E in 1% SLS at paddle speed of 75 r/min

—●— Formulation A —○— Formulation E

2.3 体内实验方法

2.3.1 HPLC 分析条件 YWG C_{18} 色谱柱 (200 mm \times 5 mm ID, 10 μ m); 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。

分离色谱图见图 2, 可知该色谱条件能很好地分离原药 SAPA、中间代谢物乙酰水杨酸 ASA、活性物 SA、PA 及内标物 (SI), 分析峰无任何干扰。

2.3.2 血样处理 精取血浆 1 ml 加内标 0.2 μ g, 饱和 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 溶液 2.0 ml 及乙醚

6.0 ml, 振摇混合, 离心, 收集有机层 5 ml, 水相加入 1 mol/L HCl 0.6 ml 及乙酸乙酯 6.0 ml 振摇离心, 收集有机层液 5 ml, 合并有机液, N_2 吹干, 残渣溶于甲醇 200 μ l 中, 进样 10 μ l。

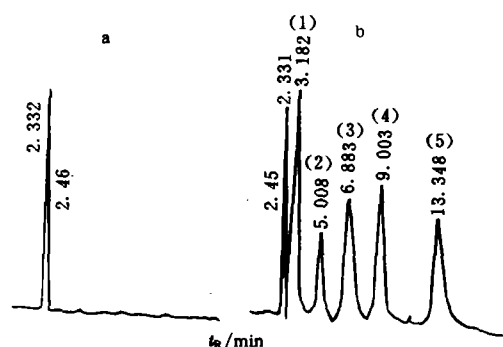


Fig 2. Chromatogram of blank plasma (a) and human plasma (b) containing paracetamol (1), acetylsalicylic acid (2), salicylic acid (3), Internal standard (4) and benorylate (5).

2.3.3 标准曲线 分别将 SA、PA 配成不同浓度的血浆样品按“血样处理”项下进行测定, 将 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:

$Y = 0.01104 + 0.011C_{SA}$, $r = 0.9998$ (1~200 μ g/ml, $n = 5$),

$Y = 0.00225 + 0.0321C_{PA}$, $r = 0.9997$ (1~25 μ g/ml, $n = 5$)。

2.3.4 回收率和重现性 取空白血浆 1 ml, 精密加入不同量的 SA、PA 标准品, 测定回收率, 日间及日内相对标准偏差见表 1。

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

| | Added ^a $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ | Found $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ | Recovery, % | Added ^b $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ | Intra-day RSD, % | Inter-day RSD, % |
|----|--|---|----------------|--|---------------------|---------------------|
| SA | 1 | 0.86 | 86 ± 6.19 | 5 | 2.88 | 6.96 |
| | 50 | 49.5 | 99 ± 3.86 | 50 | 4.6 | 4.93 |
| | 200 | 198.0 | 99 ± 8.02 | | | |
| PA | 1 | 0.99 | 99 ± 5.35 | 2.5 | 6.15 | 2.0 |
| | 10 | 8.92 | 89 ± 1.96 | 10 | 6.7 | 8.0 |
| | 25 | 24.5 | 98 ± 3.72 | | | |

2.3.5 血药浓度测定 8 名健康男性受试者单剂量交叉口服制剂 A(服用量 4.5 g)及 E(服用 3.6 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℃ 保存待测。按“样品处理”项下进行。

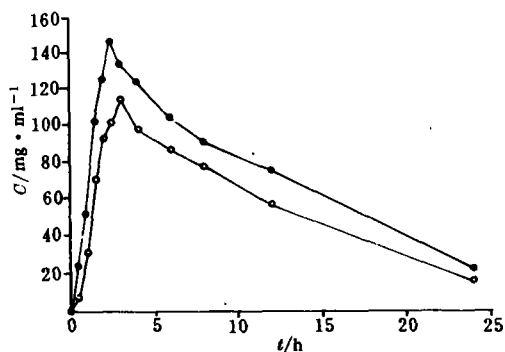


Fig 3. Mean plasma concentration of salicylic acid-time curves after oral administration of A and E in 8 human subjects
—●— Formulation E, —○— Formulation A

2.3.6 药动学及生物利用度分析 将上述 SA 血药浓度数据用 PKBP-N1 程序进行模型拟合,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 E in human

| | K_a , h^{-1} | K , h^{-1} | $T_{1/2}$, h | C_{max} , $\mu g/ml$ | T_p , h | $t_{1/2}$, h |
|---|---------------------|-------------------|------------------|---------------------------|--------------|------------------|
| A | 1.059 | 0.0924 | 0.7404 | 16.22 | 3.26 | 7.5 |
| E | 1.504 | 0.0847 | 0.7388 | 134.9 | 2.77 | 8.18 |

以梯形面积法计算 8 名受试者实测的 SA 血药浓度时间曲线下面积 AUC 值,制剂 A、E 的 AUC 值分别为:1498.34,1992.87 $\mu g \cdot h \cdot ml^{-1}$,相对生物利用度 $F_{rel} = (AUC_E / AUC_A) \cdot (DOSE_A / DOSE_E) = 133.01\%$ 。

3 讨论

1)难溶性药物贝诺酯与一定量的十二烷

图 3、图 4 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_{max} (SA) 为 113.05 $\mu g/ml$, E 为 146.4 $\mu g/ml$, T_p (SA) 制剂 A、E 分别为 3.0、2.5 h。制剂 A 的 C_{max} (PA) 为 9.88 $\mu g/ml$, E 为 12.87 $\mu g/ml$, T_p (PA) 制剂 A、E 均为 2.5 h。

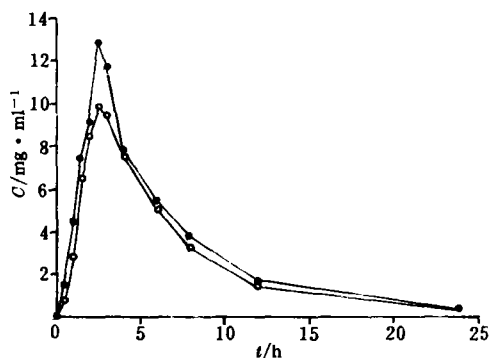


Fig 4. Mean plasma concentration of paracetamol-time curves after oral administration of A and E in 8 human subjects
—●— Formulation E, —○— Formulation A

基硫酸钠混和研磨后累积溶出百分率大大提高,制成胶囊剂的相对生物利用度为市售片的 133.01%。

2)SAPA 与 SLS 混和研磨制成的片剂与市售片 A 的比较参阅文献[4]。

参考文献

- 1 Bathe P. Synthesis, production and packaging of a new anti-rheumatic. *Manuf Chem*, 1972, 43: 35
- 2 Robertson A. The absorption and metabolism in man of 4-acetamidophenyl-2-acetoxybenzoate (benorylate). *Xenobiotica*, 1972, 2: 339
- 3 Liss E. The distribution and elimination of radioactivity in the rat after administration of ^{14}C -4-acetamidophenyl-2-acetoxybenzoate (benorylate). *Arzneimittelforsch*, 1975, 11: 1972
- 4 陈俊,屠锡德. 贝诺酯片剂的研制及生物利用度研究. *药学报*, 1993, 29(9): 707

Studies on Benorylate Capsules Formulation and Their Pharmacokinetics in Man

Chen Jun, Tu Xide

Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University Nanjing 210009

Abstract The benorylate capsules(E) were developed by triturating the material drug with the surfactant, with the purpose of improving the bioavailability compared with the tablets(A). The dissolution rate *in vitro* was determined by paddle method and surfactant solution medium. The plasma concentration of hydrolyzates which are salicylic acid(SA) and paracetamol(PA) from benorylated *in vivo* were measured by HPLC. The pharmacokinetics and bioavailability of the prepared capsules E and tablets A were studied.

Key words Benorylate; Surfactant; Salicylic acid; Paracetamol; Pharmacokinetics

我校 1997 年 1~6 月国际学术交流信息

2 月 7 日 药理教研室主任刘国卿教授应邀赴印度参加“第三届国际药科技发明讨论会”,并在会上作了题为“中草药和新药研究”的大会发言。在外停留约一周。

3 月 12 日 以 Prabhavathi B. Fernandes 博士为首的美国 Bristol-Myers Squibb 制药公司代表团一行四人来校访问,寻找与我校合作的可能性。

3 月 14 日 校外事办公室王季平主任被国家教委借调至中国驻法国大使馆教育处工作,为期三年。

3 月 18 日 中药学院王峥涛教授以及钟国跃助理研究员应邀赴日本富山医科药科大学和汉药研究所参加该所所长难波恒雄教授退休纪念。

3 月 28 日 应我校邀请,与我校有校际协议的意大利 Calabria 大学药学院 Menichini 教授率领该校 28 名大学生来校访问,与我校中药学院的师生进行了联欢。

4 月 9 日 朝鲜预防医学代表团一行 5 人来校作考察访问。

5 月 1 日 生物制药学院吴梧桐院长应邀赴美国 Killy Health Technology 公司及德州大学健康科学中心访问并考察,为期约 1 月。

5 月 7 日 根据我校和日本近畿大学的校际交流协议,日本近畿大学药学部久保道德教授偕夫人共 8 人来校访问,商谈了两校下一年度的交流协议。

5 月 12 日 应意大利 Calabria 大学的邀请,徐群校长和闵知大教授赴意访问。在意大利会见了意高教部长贝林格议员,参观了米兰大学、比萨大学以及 Calabria 大学,与 Calabria 大学校长签署了校际交流协议。徐校长和闵教授还分别在 Calabria 大学作了报告。在意停留约 10 天。

5 月 23 日 校学报编辑部郑晓南同志应邀赴芬兰参加“欧洲科技编辑协会第六届全体代表大会”,并在会上作了题为“国际编辑交流与合作—提高中国科技期刊的世界地位”及“中国科技编辑培训”的大会发言。在外停留约二周。

5 月 27 日 校专利管理办公室周和平副主任赴美参加“知识产权保护和新药研究开发培训班”,为期二十余天。

6 月 5 日 美国加州大学于镭教授来校访问并与学校有关部门进行了有关“阿片受体的分子生物学研究”的座谈。

(外 办 高冬梅)