

乙腈作为溶剂,发现可减少溶剂量,反应时间缩短,后处理简化。制备目标化合物 7 的过程中,本实验省去以碱液调节反应后溶液 pH 值的步骤,另外使用 70%乙醇水溶液代替乙腈作为重结晶产物<sup>[6]</sup>。

[作者简介] 马玉卓(1966-),女,副教授,硕士生导师,主要从事药物合成研究。联系电话:(020)39352031,Email: mayuzhuo66@163.com。

### [参 考 文 献]

- [1] SORBERA LA, RAMIS I. Cimicoxib [J]. *Drug Fut*, 2004, 29(4): 325 - 330.
- [2] ALMANSA C, BARTROL ÍJ, BELLOC J, *et al*. New Water-soluble sulfonylphosphoramidic acid derivatives of the COX-2 selective

inhibitor cimicoxib. A novel approach to sulfonamide prodrugs [J]. *J Med Chem*, 2004, 47(22): 5579 - 5582.

- [3] ALMANSA C, GONZÁLEZ C. Method of preparing 4-(imidazole-1-yl) benzenesulphonamide derivatives WO, 03016285 [P]. 2003 - 02 - 27.
- [4] ALMANSA C, GONZÁLEZ C, TORRES C. Novel imidazoles with anti-inflammatory activity: WO, 0023426 [P]. 2001 - 08 - 08.
- [5] 谢复新,刘远芳,董华泽,等. 一个新希夫碱的合成、晶体结构及抗菌活性 [J]. *中国药物化学杂志*, 2002, 12(5): 279 - 280.
- [6] ALMANSA C, ALFÓ J, DE ARRIBA AF, *et al*. Synthesis and structure-activity relationship of a new series of COX-2 selective inhibitors: 1,5-diarylimidazoles [J]. *J Med Chem*, 2003, 46(16): 3463 - 3475.

编辑:王宇梅 接受日期:2007-05-17

## 关节腔注射用甲氨蝶呤缓释微球的制备及体内外释药研究\*

莫丽都尔<sup>1</sup>,陈 汉<sup>1</sup>,李学敏<sup>1</sup>,陈红丽<sup>1</sup>,史艳萍<sup>1</sup>,张其清<sup>1,2</sup>

(1 中国医学科学院中国协和医科大学生物医学工程研究所天津市生物医学材料重点实验室,天津 300192; 2 厦门大学生物医学工程研究中心 厦门大学医学院 厦门市生物医学工程技术研究中心,厦门 361005)

[摘要] 目的:制备一种可用于关节腔注射的甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物(PLGA)缓释微球,并研究其体内外释药规律。方法:应用 O/W 溶剂挥发法制备 MTX-PLGA 微球,对其表面形态、粒径分布进行表征并测定其包封率、载药量和体内外释药谱;采用 HPLC 法分析药物含量;体内释放采用大鼠皮下气囊模型。结果:微球表面光滑圆整,平均粒径为  $(38.47 \pm 1.32) \mu\text{m}$ ,包封率和载药量分别为  $(62.71 \pm 0.84)\%$  和  $(3.23 \pm 0.13)\%$ 。体外释放  $t_{50}$  为 20 d,体外释放速率常数  $K_r = 0.038 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。体内试验显示,在气囊中的释放速率常数  $K_R = 0.12 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。结论:采用本法制备的 MTX-PLGA 微球具有明显的缓释作用,有望成为一种有效的治疗类风湿关节炎的制剂。

[关键词] 关节腔注射;甲氨蝶呤;聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物;微球;体内外释放

[中图分类号] R943.41; R979.12 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3734(2007)15-1187-05

## Preparation and the in vitro and in vivo release of PLGA microspheres containing methotrexate for intra-articular injection

Moldir<sup>1</sup>, CHEN Han<sup>1</sup>, LI Xue-min<sup>1</sup>, CHEN Hong-li<sup>1</sup>, SHI Yan-ping<sup>1</sup>, ZHANG Qi-qing<sup>1,2</sup>

(1 Institute of Biomedical Engineering, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, The Key Laboratory of Biomedical Material of Tianjin, Tianjin 300192, China;

2 Research Center of Biomedical Engineering/Medical School, Xiamen University, Technology Research Center of Biomedical Engineering of Xiamen, Xiamen 361005, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare methotrexate (MTX) loaded poly (DL-lactide-co-glycolide) (PLGA) microspheres for intra-articular administration and investigate their release profiles. **Methods:** Microspheres were prepared by oil-in-water emulsion solvent evaporation method. The surface morpho-

\*基金项目:国家重点科学研究计划项目(2006CB933300);博士点基金(96002323);厦门市科技计划项目(3502Z20055007)

gy, size distribution, drug loading content and the encapsulation efficiency of microspheres were examined. The *in vitro* drug release profiles of the microspheres were measured in phosphate buffer saline (PBS, pH 7.40), and a rat airpouch model was utilized to determine the *in vivo* drug release properties. The drug concentration was assayed by high performance liquid chromatography (HPLC). **Results:** The MTX loaded microspheres had smooth surface with narrow size distribution and the average particle size was  $(38.47 \pm 1.32) \mu\text{m}$ . The drug loading content and encapsulation efficiency were  $(3.23 \pm 0.13) \%$  and  $(62.71 \pm 0.84) \%$ , respectively. The drug release rate constant of microspheres *in vitro* and *in vivo* were  $0.038 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  and  $0.12 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , respectively. **Conclusion:** The MTX-PLGA microspheres show evidently sustained release effect and may be used as a potential drug delivery system for treatment rheumatoid arthritis.

[Key words] intra-articular injection; methotrexate; PLGA; microspheres; *in vitro* & *in vivo* release

类风湿关节炎 (RA) 是一种病因不明的自身免疫性疾病, 具有复杂的发病机制。它以侵蚀性滑膜炎为特征, 可能导致关节、骨等的损害, 使关节功能减退以至残废。目前还没有令人满意的治疗方法, 常采用的药物有非甾体抗炎药 (NSAIDs)、改变病程的抗风湿药物 (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 和糖皮质激素 (GC)<sup>[1]</sup>。最近的研究表明, 在治疗时应尽早使用 DMARDs, 因为 DMARDs 可以阻止或减少关节损害, 延缓疾病的进程<sup>[2]</sup>。甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 是最常用的 DMARDs 药物之一, 其疗效与细胞毒和抗炎作用有关<sup>[3]</sup>。由于 MTX 的不良反应, 如胃肠道症状、恶心、骨髓抑制、肝脏毒性等限制了它的口服使用<sup>[4]</sup>。曾有研究将 MTX 溶液用于关节腔注射, 但由于药物在关节腔中的快速清除而不能达到预期的效果<sup>[5]</sup>。

考虑到 DMARDs 对于 RA 的疗效及该类患者长期给药的需要, 本研究选择可降解多聚物聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物 (PLGA) 为囊材, 采用溶剂挥发法制备可用于关节腔注射的载 MTX 缓释微球, 并研究了其体内外释药特性, 希望达到提高关节腔内药物浓度、减少给药次数和降低不良反应的目的。

## 材 料

F6/10 乳匀机 (FLUKO, 德国), RW20 n 悬臂式搅拌机 (IKA, 德国), HZQ-C 空气浴振荡器 (哈尔滨市东联电子技术开发有限公司), DL-6 低速冷冻离心机 (长沙湘仪离心机仪器有限公司), 扫描电镜 (PHILIPS XL-30, 荷兰), 激光粒度分析仪 (Malvern S long bed, 英国), 高效液相色谱仪 (Gilson, 法国)。

MTX (纯度 >99%, 色谱法, 台州康多利海洋生物保健品有限公司, 批号: 06030501); PLGA

(MW: 70 000, 50 50, 山东省医疗器械研究所); 聚乙烯醇 (PVA, P8136, MW: 30 000 ~ 70 000, Sigma 公司); 脂多糖 (Sigma 公司); 甲醇、乙腈为色谱纯 (天津大学科威公司), 其他试剂均为分析纯。Wistar 大鼠 (中国医学科学院放射医学研究所实验动物中心, 动物合格证号: 0000224)。

## 方 法

### 1 MTX-PLGA 微球的制备

微球用 O/W 溶剂挥发法制得<sup>[6]</sup>。将 100 mg PLGA 溶于 2 mL 二氯甲烷中, 然后加 5 mg MTX 用乳匀机分散均匀, 迅速倒入 100 mL 2% PVA 溶液中, 室温下  $1\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  搅拌 10 min, 然后  $450 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  持续搅拌 3 h,  $0.8 \mu\text{m}$  微孔滤膜抽滤, 去离子水洗 4 遍, 干燥器中干燥。

### 微球形态及粒度分布观察

微球分散置于金属片上, 用扫描电镜考察微球形态及表面特征。微球分散在纯水中经超声处理后, 激光粒度分析仪检测微球的平均粒径及粒径分布, 取 3 批样本检测得其平均粒径。微球释放 2 周时取出, 充分漂洗后, 冷冻干燥, 同法在扫描电镜下观察释放 2 周时的形态学变化。

### 3 PLGA 微球中 MTX 的含量测定

**3.1 测定波长的选择** 将 MTX 及空白微球分别溶于 PBS (pH 值 7.40) 及二氯甲烷中, 分别以 PBS 和二氯甲烷为空白对照在 200 ~ 400 nm 的波长范围内进行光谱扫描, MTX 在 306 nm 有最大吸收, 辅料对 MTX 无影响, 所以选择 306 nm 作为 MTX 含量测定的波长。

**3.2 标准曲线的制备** 精密称取 5.19 mg MTX 加 PBS (pH 值 7.40) 稀释摇匀得  $250 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  储备液, 再加不同比例 PBS 稀释得 0.127, 0.253, 1.014, 4.055, 16.219, 64.875, 259.500  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  系列浓度

的标准溶液,采用 HPLC法测定。色谱条件<sup>[7]</sup>:依利特 C<sub>18</sub>柱(200 mm ×4.6 mm, 5 μm);流动相为 1%无水磷酸氢二钠-5%枸橼酸-乙腈(80:8:12);流速为 1.0 mL·min<sup>-1</sup>;进样量为 20 μL。以连续 3次进样测定的峰面积平均值对 MTX的浓度作线性回归,得标准曲线方程为:  $Y = 43.773X + 15.531$  ( $r = 0.9999$ ),说明在 0.13 ~ 259.50 μg·mL<sup>-1</sup>范围内 MTX浓度与峰面积呈良好的线性关系。经方法学考察,高、中、低 3个浓度的方法回收率分别为 (98.73 ± 0.76)%, (99.42 ± 0.54)%和 (97.65 ± 0.82)%,日内 RSD 为 1.42%, 0.61%和 1.15%,日间 RSD 为 0.79%, 1.82%和 1.69%,符合测定要求。

### 微球包封率和载药量的测定

精密称取 MTX-PLGA 微球 10 mg于 10 mL带盖刻度离心管中,加 2 mL二氯甲烷涡旋,使其充分溶解后再加 4 mL PBS,摇匀,静置,取上清液微孔滤膜(0.45 μm)过滤,进样并记录色谱图,按下列公式计算出微球的包封率和载药量。包封率/% = 微球药物含量 / (微球药物含量 + 游离药物含量) × 100;载药量/% = 微球药物含量 / 微球重量 × 100。

### 微球体外释药性能的考察

精密称取 MTX-PLGA 微球适量,置透析袋内,紧密封口后混悬于 8 mL释放介质中(PBS, pH值 7.40,含 0.02%的叠氮钠),于空气浴振荡器中(37 ± 1) °C, (75 ± 1) r·min<sup>-1</sup>振荡,定时取出上清液 500 μL,直接进样,用 HPLC测定 MTX浓度,并补充等量新鲜释放介质,同一释放样品平行设置 3组。

### 微球体内释药性能的考察

**6.1 大鼠皮下气囊模型的建立** 取雄性 Wistar大鼠(体重 150 ~ 160 g),随机分为空白 PLGA 微球对照组、MTX 给药组(简称 A 组)和 MTX-PLGA 给药组(简称 B 组),模型建立的简要过程如下<sup>[8]</sup>:在大鼠背部皮下注入 10 mL空气,形成一空气囊。于 24 h时在气囊中注入 6 mL含 1%青霉素(1 600 U·mg<sup>-1</sup>)的 2%羧甲基纤维素钠溶液,促进炎性渗出液的渗出。48 h时注入 0.5 mL脂多糖(10 ng·mg<sup>-1</sup>)进一步促进炎性渗出液渗出。72 h时对照组注入 15 mg·mL<sup>-1</sup>空白 PLGA 微球的生理氯化钠溶液混悬液(含 0.1%聚山梨酯-20),A 组注入 500 μg·mL<sup>-1</sup> MTX的 PBS溶液,而 B 组注入 15 mg·mL<sup>-1</sup> MTX-PLGA 微球的生理氯化钠溶液混悬液(含 0.1%聚山梨酯-20)。A 组大鼠分别在给药后的 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 h切开气囊,收集全部渗出液;对照组和 B 组大鼠分别在给药后的 1, 3, 6, 10 d切开气囊,收集全

部渗出液,待测。

**6.2 样品的处理与测定** 取出渗出液样品,加入叶酸内标溶液,加一定体积的饱和硫酸铵沉淀蛋白,涡旋混合,5 000 r·min<sup>-1</sup>离心 15 min,取上清,过 0.45 μm微孔滤膜,进样,HPLC法测定并计算气囊中的药物浓度。离心所得沉淀加一定体积 PBS(pH值 7.40)溶解,再加叶酸内标溶液,加一定体积乙腈,充分混合涡旋(溶解沉淀中的微球),5 000 r·min<sup>-1</sup>离心 15 min,弃沉淀,所得溶液加一定体积的氯仿,混合,静置,取上清,HPLC法测定并计算微球残余药物量。色谱条件:依利特 C<sub>18</sub>柱(200 mm ×4.6 mm, 5 μm);流动相为 1%无水磷酸氢二钠-4%枸橼酸-乙腈(80:10:10);流速为 1.0 mL·min<sup>-1</sup>;进样量为 20 μL,检测波长为 306 nm。前一步标准曲线方程为:  $Y = 0.1027X - 0.0602$ ,  $r = 0.9998$ ;方法回收率 (99.51 ± 1.25)% ( $n = 3$ )。后一步标准曲线方程为:  $Y = 0.1395X - 0.0025$ ,  $r = 0.9999$ ;方法回收率 (104.66 ± 2.17)% ( $n = 3$ )。

### 统计学处理

实验数据以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ )表示,数据统计有效性采用 *t*检验,  $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

## 结 果

### 微球形态、粒径大小和分布

MTX-PLGA 微球呈黄色粉末状,流动性好,在扫描电镜下观察微球呈圆整球形,表面光滑,微球囊壁致密无孔,见图 1。而释放 2周后的微球表面变得粗糙且可见较多孔隙,见图 2。微球平均粒径为 (38.47 ± 1.32) μm。

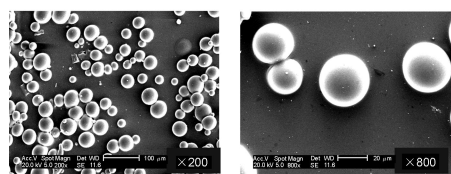


图 1 MTX-PLGA 微球的扫描电镜图

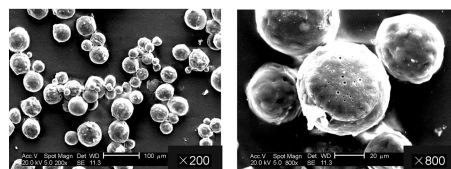


图 2 MTX-PLGA 微球释放 2周的扫描电镜图

### 微球的载药量、包封率及体外释放谱

表 1 为 MTX-PLGA 微球经萃取法测得的载药量和包封率,说明微球制备工艺稳定。微球在 37 °C的累积释放曲线见图 3。微球具有一定的突释效应,在最初的 24 h释药量达 22%。在 30 d内累积释

药量约为 80%,  $t_{50}$  为 20 d, 说明 MTX-PLGA 具有明显的缓释作用, 按一级速率方程  $dX/dt = -K_r \cdot X$  计算出体外释放速率常数  $K_r = 0.038 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

表 1 MTX-PLGA 微球的载药量和包封率  $n = 3$

微球量 /mg	测得药量 / $\mu\text{g}$	载药量 /%	包封率 /%
10.46	353.54	3.38	62.696
10.45	328.55	3.14	61.88
10.27	324.94	3.16	63.57
$\bar{x} \pm s$		$3.23 \pm 0.13$	$2.71 \pm 0.84$

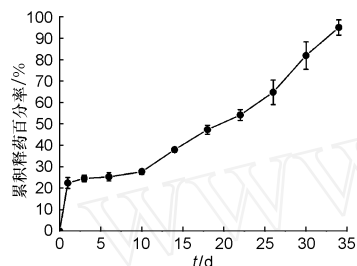


图 3 微球在体外的释放曲线 ( $n = 3$ )

### 微球的体内释药特性

A, B 组在气囊中的释放曲线见图 4, 5。可见 MTX 的 PBS 溶液在气囊中迅速被皮下组织吸收, 24 h 即基本被完全吸收, 其消除过程符合单室模型。B 组气囊中 MTX 含量则随着微球的缓慢释放呈一定的增长趋势 ( $P < 0.05$ )。

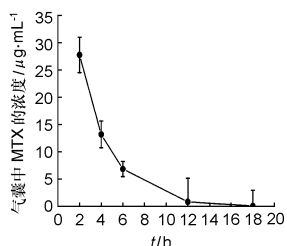


图 4 A 组在气囊中的释放曲线 ( $n = 6$ )

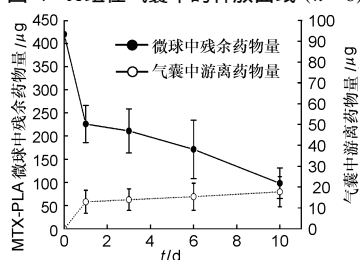


图 5 B 组在气囊中的释放曲线 ( $n = 6$ )

B 组微球在气囊中的释放模式如图 6 表示。其中  $X_1$  为微球中残余药物量,  $X_2$  为气囊中游离药物量,  $K_R$  表示微球在气囊中的释放速率常数,  $K_e$  表示药物从气囊中的清除速率常数。则气囊中药物的变化速度用微分方程组表示为:

$$\begin{cases} dX_1/dt = -K_R \cdot X_1 \\ dX_2/dt = K_R \cdot X_1 - K_e \cdot X_2 \end{cases}$$

由方程组可得  $K_R$  和  $K_e$  分别为 0.12 和 0.15  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

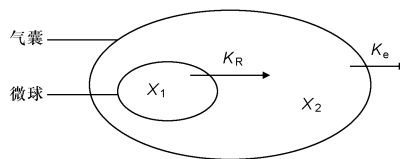


图 6 B 组微球的释放模式

## 讨论

早在 20 世纪 80 年代, 临床上就已经试图将 MTX 通过关节腔注射给药来治疗 RA, 但游离药物从关节腔的快速清除, 导致药物在局部的滞留时间很短, 没有取得较好的疗效<sup>[5]</sup>。Horisawa 等<sup>[9]</sup>报道将 PLGA 微球注入关节腔, 发现微球可分散于关节腔中并黏附在滑膜上, 从而有利于达到延长药物作用时间, 提高局部药物浓度和改善疗效的目的。

本实验制备的 MTX-PLGA 微球体外呈明显的两阶段释放过程, 第一阶段在 10 d 左右, 微球表面的 MTX 溶解在缓冲液中产生突释效应后, 随后的释放缓慢, 这是由于微球在最初阶段球形较完整, 释放出来的药物主要是球外壁或近球壁附着的部分。随着时间延长, PLGA 降解程度开始增加, 微球表面出现许多孔隙, 导致药物释放速率加快。

考虑到小动物如兔、鼠等关节腔容积小, 关节滑液少, 用其关节腔进行体内释放实验很难进行, 本研究采用大鼠皮下气囊模型, 其渗出液成份与急性炎症时关节腔中的炎性滑液成分近似<sup>[8]</sup>, 因此, 用来作微球体内释放介质。实验过程中药物溶液组迅速被皮下组织吸收, 在 24 h 残留药物浓度已低于检测限 ( $7.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), 而微球组药物缓慢释放, 药物浓度可维持较长时间 ( $> 10 \text{ d}$ )。与体外相比, 微球在气囊中的释放速率  $K_R$  显著大于  $K_r$ , 且突释效应也较明显, 这与很多研究<sup>[10, 11]</sup>中药物在体内的释放速度常常快于体外的结论相符。另外, 该模型所形成的气囊位于大鼠皮下, 囊壁为疏松结缔组织, 药物透壁吸收快, 如果微球位于致密结缔组织包围的关节腔中, 药物的透壁吸收会变小, 推测药物浓度可在较高的水平上维持更长的时间, 从而更有利于 RA 的治疗。

本研究以 PLGA 为载体, 制备了可用于关节腔注射的 MTX-PLGA 微球, 其制备工艺稳定, 各项质量指标良好, 且具有明显的缓释作用, 有利于延长药物在关节腔的作用时间, 提高药物的疗效和降低不良反应, 但此微球注入关节腔后的体内降解时间和关节腔的生物相容性还有待进一步研究。

[作者简介] 莫丽都尔 (1980 - ), 女, 硕士研究生。联系电话: (022) 87894007 - 8613, E-mail: moldir001@yahoo.com.cn  
[通讯作者] 张其清 (1954 - ), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事生物医学材料的研究。联系电话: (022) 87894007 - 8601, E-mail: zhangqiq@xmu.edu.cn

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 Update [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (2): 328 - 346.
- [2] ROBERTS LJ, CLELAND LG, THOMAS R, *et al*. Early combination disease modifying antirheumatic drug treatment for rheumatoid arthritis [J]. *Med J Aust*, 2006, 184 (3): 122 - 125.
- [3] CRONSTEN BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Pharmacol Rev*, 2005, 57 (2): 163 - 172.
- [4] BORCHERS AT, KEEN CL, CHEEMA GS, *et al*. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2004, 34 (1): 465 - 483.
- [5] WIGGINTON S, CHU B, WEISMAN M, *et al*. Methotrexate pharmacokinetics after intraarticular injection in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1980, 23 (1): 119 - 122.
- [6] KM BK, HWANG SJ, PARK JB, *et al*. Preparation and characterization of drug-loaded polymethacrylate microspheres by an emulsion solvent evaporation method [J]. *J Microencapsul*, 2002, 19 (6): 811 - 822.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [S]. 2005年版. 二部. 北京: 化学工业出版社, 2005: 120.
- [8] OHUCHIKI, HRASAWA N. Method for the evaluation of anti-inflammatory and allergic drugs using experimental animal models [M] // *Experimental manuals for biopharmaceutical sciences*. Tokyo: Hirokawa Publishing Co, 1993: 65 - 75.
- [9] HORISAWA E, KUBOTA K, TUBO I, *et al*. Size-dependency of DL-lactide/glycolide copolymer particulates for intra-articular delivery system on phagocytosis in rat synovium [J]. *Pharm Res*, 2002, 19 (2): 132 - 139.
- [10] WOO BH, KOSTANSKI JW, GEBREKIDAN S, *et al*. Preparation characterization and *in vivo* evaluation of 120-day poly(D, L-lactide) leuprolide microspheres [J]. *J Control Release*, 2001, 75 (3): 307 - 315.
- [11] TRACY MA, WARD KL, FROUZABADIAN L, *et al*. Factors affecting the degradation rate of poly(D, L-lactic-co-glycolic acid) microspheres *in vivo* and *in vitro* [J]. *Biomaterials*, 1999, 20 (11): 1057 - 1062.

编辑: 周卓 接受日期: 2007 - 03 - 30

## 酮洛芬羟丙基 - 环糊精分散片的处方研究和溶出度考察\*

刘玉雯, 余祥彬, 吴宏霞

(福建医科大学药学院药剂学系, 福州 350004)

[摘要] 目的: 制备酮洛芬羟丙基 - 环糊精包合物 (KP-HP- $\beta$ -CD) 分散片并考察体外溶出度。方法: 以崩解时间为指标, 采用正交设计方法对处方进行筛选和优化, 转篮法考察分散片的体外溶出度。结果: 分散片优化处方的崩解剂为羧甲基淀粉钠 (CMS-Na), 用量 12%, 表面活性剂十二烷基硫酸钠 (SLS) 用量 1%, 分散片崩解时间为 (112.7  $\pm$  5.0) s。体外溶出参数分别为:  $T_{50}$  = 3.0 min,  $T_d$  = 5.4 min。结论: 该分散片符合中华人民共和国药典 2005 年版的规定, 溶出速度明显快于普通片。

[关键词] 酮基布洛芬; 包合物; 分散片; 溶出度

[中图分类号] R943.41; R971.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003 - 3734(2007)15 - 1191 - 04

### Formulation and dissolution of the dispersible tablets using ketoprofen hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes

LU Yu-wen, YU Xiang-bin, WU Hong-xia

(Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China)

[Abstract] **Objective:** To develop the formulation of the dispersible tablets of ketoprofen hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (KP-HP- $\beta$ -CD) inclusion complexes and study the dissolution. **Methods:**

\* 基金项目: 福建省科技厅青年科技人才资助项目 (2004J045)