

布洛芬巴布剂的制备与体外释放研究

王霞¹, 吴胜林¹, 曾凡波², 易旭慧¹, 刘红¹, 李京平¹, 肖远莉¹, 李绍婷¹, 王懿睿¹

(1. 武汉市第五医院药剂科 430050; 2. 华中科技大学同济医学院药学院, 武汉 430030)

[摘要] 目的 制备布洛芬巴布剂并研究其体外释药性能和透皮吸收行为。方法 以水溶性高分子材料为基质制备布洛芬巴布剂, 采用高效液相色谱(HPLC)法测定制剂中布洛芬的含量。按《中华人民共和国药典》2010年版二部附录方法进行体外释放度的测定, 利用 Franz 扩散池研究巴布剂的透皮吸收行为。结果 布洛芬巴布剂含量稳定, 体外释药符合 Higuchi 方程, 释放速率为 $1.522 \text{ mg} \cdot (\text{cm}^2)^{-1} \cdot \text{h}^{-1/2}$, 渗透速率为 $1.071 \text{ mg} \cdot (\text{cm}^2)^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 渗透速率小于释放速率。结论 布洛芬巴布剂为皮肤控释型透皮给药系统, 为临床提供新的给药途径。

[关键词] 布洛芬; 巴布剂; 体外释放; 透皮吸收

[中图分类号] R971.1; TQ460.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2011)10-1345-02

布洛芬(ibuprofen)是一种烷基苯丙酸类抗炎、解热、镇痛药。本品口服吸收快, 1~2 h 后血药浓度达峰值, 半衰期较短, 约为 2 h, 临床应用需频繁给药, 将其制成透皮给药制剂可提高病灶部位组织中的药物浓度, 增强其抗炎镇痛作用。CORDERO 等^[1]初步的研究表明, 布洛芬的理化性质适合局部给药, 国外已经成功将布洛芬开发成多种透皮制剂。笔者参考布洛芬乳膏中含药量为 5%, 将布洛芬制成药量为 5% 的巴布剂, 并对其含量测定、体外释放及透皮吸收行为进行研究。

1 材料

LC-40AT(日本岛津); SPD-40A 紫外检测器; SHIMADZU VP-ODS 色谱柱(4.6 mm×150 mm), 柱温箱(AT-432, 天津奥特赛恩斯仪器有限公司); Franz 透皮渗透扩散池(天津富兰斯电子科贸有限公司); 布洛芬对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 100179-200303); 布洛芬原料药(湖北百科药业有限公司, 批号: 09080305, 纯度: 99.74%); 昆明种小鼠, 体质量(25±5) g, 雌雄均可, 华中科技大学同济医学院实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(鄂)2004-0007。

2 方法与结果

2.1 布洛芬巴布剂的制备^[2]

2.1.1 处方 布洛芬、丙二醇各 2.5 g, 无水乙醇 2.0 g, 甘油 15 g, 聚丙烯酸钠(NP700) 1.5 g, 高岭土 0.5 g, 二羟基甘氨酸铝 0.4 g, 酒石酸 0.2 g, 乙二胺四乙酸二钠 0.05 g, 加水至 50 g。

2.1.2 工艺 按处方比例依次取布洛芬, 用无水乙醇溶解后加丙二醇、甘油、二羟基甘氨酸铝、高岭土, 混合均匀即为 I 相, 另取酒石酸、乙二胺四醋酸二钠, 用适

量纯化水溶解后加聚丙烯酸钠搅拌均匀为 II 相。将 II 相迅速倒入 I 相中, 充分搅拌成黏稠状的半固态流体, 迅速涂布于背衬材料无纺布上, 覆盖聚乙烯薄膜制成含 5% 巴布剂, 室温放置过夜, 切割成规格为 14.0 cm×10.0 cm, 每 100 cm² 的含膏量为 10.15 g, 含布洛芬 $5 \text{ mg} \cdot (\text{cm}^2)^{-1}$ 的巴布剂, 密封包装。

2.2 布洛芬的检测

2.2.1 色谱条件 色谱柱: SHIMADZU VP-ODS (4.6 mm×150 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水-磷酸(75:25:0.8); 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长: 225 nm; 柱温: 25 °C; 进样量: 20 μL; 灵敏度: 0.01 AUFS, 布洛芬的保留时间约为 12.050 min^[3]。

2.2.2 标准曲线的绘制 精密称取布洛芬对照品适量, 用流动相溶解稀释成一系列浓度为 1, 2, 10, 20, 40, 100 μg·mL⁻¹ 的布洛芬标准溶液。分别吸取各标准溶液 20 μL 进样, 以样品峰面积(A)为横坐标, 浓度(C)为纵坐标, 进行线性回归, 得回归方程为 $C = 2 \times 10^{-5} A + 0.161$, $r^2 = 0.9997$ 。表明布洛芬的浓度在 1~100 μg·mL⁻¹ 范围内线性关系良好。

2.2.3 方法回收率、精密度实验 精密量取 20.36 μg·mL⁻¹ 布洛芬溶液样品 1 mL 9 份, 分别加入浓度为 10 μg·mL⁻¹ 的对照品溶液 1.6, 2.0, 2.4 mL, 按上述方法测定含量, 低、中、高 3 种浓度的平均回收率分别为 99.7%, 100.8%, 99.2%。取对照品溶液(10 μg·mL⁻¹)按“2.2.1”项下色谱条件重复进样 6 次, 测定峰面积, 结果 RSD=0.83% (n=6)。

2.2.4 样品的含量测定 取布洛芬巴布剂 5 片, 剪成小条状, 除去防黏层, 置于干燥的具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 250 mL, 浸泡过夜后, 精密量取浸渍液 1 mL 置于 250 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 经孔径 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 吸取续滤液 20 μL 进样, 记录样品峰面积, 代入回归方程计算样品浓度, 分别为标示量

[收稿日期] 2010-12-27 **[修回日期]** 2011-02-28

[作者简介] 王霞(1978-), 女, 湖北黄梅人, 药师, 硕士, 从事医院临床药学工作。电话: 027-84812622, E-mail: springxiaxia@sina.com.cn。

的 96.35% ,112.36% ,105.08% ,99.32% ,103.82% ,平均值为 105.15% ($n=5$)。

2.3 体外释放度测定 按照《中华人民共和国药典》2010 年版二部附录规定,透皮贴剂应照释放度测定法附录第 3 法测定。采用浆法,将释放介质 pH 7.4 的磷酸缓冲液加入溶出杯中,预温至 $(32.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,取布洛芬巴布剂 $3\text{ cm} \times 3\text{ cm}$,去除保护膜,固定于两层碟片之间,释放面朝上,再将网碟置于烧杯下部,并使供试品与浆底旋转面平行,两者相距 $(25 \pm 2)\text{ mm}$ 。开始搅拌,浆叶转速为 $100\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,并在 30 min 及 1 2 4 6, 8 h 时分别取样(取样位置在介质液面与浆叶上端之间正中,离杯壁不得少于 1 cm),取样后补充等体积空白释放介质。释放液以孔径 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,弃去初滤液,续滤液进行 HPLC 测定,以体外累积释放率对时间作图,见图 1,以单位面积累积释放量(Q)对 $t^{1/2}$ 进行回归得 $Q = 1.522t^{1/2} - 0.1707$, $r = 0.986$,表明布洛芬巴布剂的体外释放符合 Higuchi 方程,其释放速率为 $1.522\text{ mg} \cdot (\text{cm}^2)^{-1} \cdot \text{h}^{-1/2}$ 。



图 1 布洛芬巴布剂体外释放曲线

2.4 体外透皮实验^[4]

2.4.1 体外皮肤的制备 剪去小鼠腹部的毛,再用 8% 硫化钠糊脱毛,温水洗净,静养 24 h 后断颈处死,剥离腹部皮肤,去除皮下脂肪,用 0.9% 氯化钠溶液反复洗净,滤纸吸去表面水分,备用。

2.4.2 透皮实验 将小鼠皮肤固定在 Franz 扩散池的上、下室之间,角质层朝上,与供试品紧密接触,接受池(扩散面积为 2.296 cm^2 ,容积为 17 mL)内盛 pH 7.4 的磷酸缓冲液为接受液,且接受液与皮肤真皮层刚好接触,接受池内置一磁力搅拌棒,在恒温 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 下保持恒速,不断搅拌,以后于 0.25 0.5 1 2 3 4 6 8, 12 24 h 取出接收室中全部接收液,立即补加等量的新鲜的接受液以孔径 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 的微孔滤膜过滤,弃去初滤液,收集续滤液 HPLC 测定,以单位面积累积渗透量对时间作图,结果见图 2。将单位面积的累积渗透量(Q)对 t 回归得: $Q = 1.071t - 0.284$, $r = 0.992$,表明布洛芬巴布剂的经皮渗透符合零级动力学过程,其渗透速率为 $1.071\text{ mg} \cdot (\text{cm}^2)^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

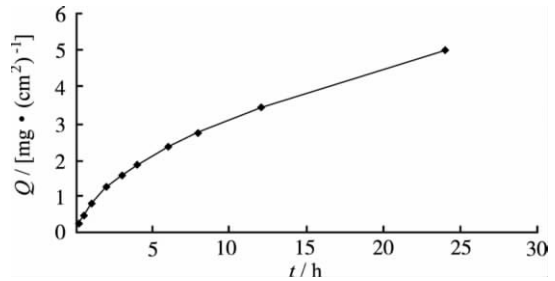


图 2 布洛芬巴布剂经皮渗透曲线

3 讨论

该处方成分复杂^[5-6],其基质组成为黏合剂、保湿剂、交联剂及交联调节剂,其中无水乙醇用于溶解布洛芬,甘油和丙二醇作为保湿剂,丙二醇又有一定的促渗作用,使布洛芬透皮速度加快,高岭土作为填充剂,影响巴布剂的性状,聚丙烯酸钠为增粘剂,二羟基甘氨酸铝为交联剂,酒石酸、乙二胺四醋酸二钠为交联调节剂,三者的质量比例为 8:4:1 时,具有最佳的交联效果。该巴布剂基质中含有多种水溶性高分子材料,在制备过程中各种辅料的混合方法、搅拌时间及交联程度的控制是制备的关键环节,因 II 相为透明的溶液, I 相为混悬液,在搅拌的情况下将 II 相加入 I 相可使混合更加均匀。

从释放度和经皮渗透曲线可以看出,巴布剂中的布洛芬在 8 h 内的释放量均可达到标示量的 75%,而其在皮肤中的渗透却可维持 >24 h。巴布剂的体外释放符合骨架型结构的 Higuchi 方程的扩散模式,即累积释放量与 $t^{1/2}$ 成正比,因布洛芬的透皮速率 $[1.071\text{ mg} \cdot (\text{cm}^2)^{-1} \cdot \text{h}^{-1}]$ 小于释放速率 $[1.522\text{ mg} \cdot (\text{cm}^2)^{-1} \cdot \text{h}^{-1/2}]$,说明皮肤是药物进入体内的主要限速步骤,该制剂为皮肤控释型透皮给药系统。

[DOI] 10.3870/yydb.2011.10.031

[参考文献]

[1] CORDERO J A, ALARCON L, ESCRIBANO E et al. Comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *J Pharm Sci*, 1997, 86(4): 503-508.
 [2] 陆彬. 药物新剂型与新技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 584-594.
 [3] 谢金涛, 王成永, 李静, 等. HPLC 法测定右旋布洛芬-β-环糊精包合物的含量 [J]. *安徽医药*, 2009, 13(2): 157-158.
 [4] 梁秉文. 经皮给药制剂 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1992: 349-360.
 [5] 邹玉繁, 姚丽梅. 大黄紫草巴布剂基质处方研究 [J]. *中南药学*, 2010, 8(1): 18-20.
 [6] 张华, 朱晓薇, 张微, 等. 槲果藤巴布剂基质的处方优选 [J]. *石河子大学学报: 自然科学版*, 2009, 27(1): 62-64.