

• 药剂学 •

新型非甾体抗炎药—氟比洛芬制剂学研究进展

钟延强 王春燕(第二军医大学药学院药剂教研室 上海 200433)

摘要 目的:介绍新型非甾体抗炎药—氟比洛芬制剂学的研究进展。方法:综述氟比洛芬的口 腔控缓释制剂、透皮给药制剂、固体分散体、脂质体、环糊精包合物等新剂型、新工艺研究。结论:氟比洛芬是一种消炎镇痛作用强,毒副作用小的新一代非甾体抗炎药,普通片剂口服生物利用度低,可引起胃肠道反应等副作用,可以通过其控缓释制剂的剂型研究来弥补普通剂型的缺点,以发挥氟比洛芬这一新型药物的良好治疗效果。

关键词 氟比洛芬;控缓释制剂;生物利用度;制剂工艺

Researching development of flurbiprofen on pharmaceutics

ABSTRACT OBJECTIVE: The new dosageform(such as controlled and sustained release system, transdermal therapeutic product, solid dispersion, liposome, and cyclodextrin) of flurbiprofen were summarized. **CONCLUSION:** Flurbiprofen is a new non-steroid anti-inflammation drugs which has strong anti-inflammation and analgic function, but it has low bioavailability, and may bring gastric side effect. Preparing controlled and sustained release product can overcome its disadvantage, and play its good therapeutic function.

KEY WORDS flurbiprofen, controlled and sustained release system, Bioavailability, preparing technology

非甾体抗炎药(NSAIDs)是一化学结构类型广泛、品种多、应用广的药物,主要有布洛芬、萘普生、吲哚美辛等20余种^[1]。主要用于肌-骨系统疾病,控制炎症和疼痛,其中,氟比洛芬(Flurbiprofen FP)是一种消炎镇痛作用强、副作用比阿司匹林和吲哚美辛少的药物,预计是近期发展前途较好的药物。

氟比洛芬([1,1'-Biphenyl]-4-acetic acid-2-fluoro- α -methyl)自1977年投放市场以来,广泛用于胶原组织疾病,如风湿性、类风湿性关节炎、变性关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎,抗炎效果良好。口服给药吸收快,达峰时间约为1.5h,体内生物半衰期约为3~5h,经肝脏代谢后,主要为羟基化和甲基化,20%~25%的原形药经肾脏排泄^[2]。

FP普通片剂口服生物利用度低,可引起胃肠道反应等副作用,因此,人们试图通过其控缓

释制剂的剂型研究来弥补普通剂型的缺点,以发挥FP这一新型药物的良好治疗效果。已上市及开发中的FP制剂有口服控缓释制剂、透皮给药制剂、脂质体、固体分散体、环糊精包合物,外用硬膏剂、栓剂等。下面就FP的制剂研究作一综述。

1 亲水凝胶骨架片

亲水凝胶骨架片是目前口服缓释制剂的主要类型之一,为了延缓药物在体内作用时间,国外^[3]选用两种HPMC材料为基质制备FP缓释片,采用在筛析色谱法和差示粘度检测基础上发展起来一种用来测定溶液中聚合物浓度的方法,评价药物从缓释片基质中的释放机制,从药物和聚合物的释放曲线来看,FP缓释片主要显示为溶蚀控释机制。对于单纯的溶蚀控释机制来说,它的扩散路径很短,而且基质的溶解是药物释放的限速步骤。FP缓释片的释放遵循溶

蚀控释机制,用 Higuchi(1), Peppas(2) 方程能很好地拟合。

$$Mt = S[D' \epsilon Cs(2M_0/V - \epsilon Cs)t]^{1/2} \quad (1)$$

Mt: 在时间 t 内释放的药物量 M₀: 剂量

S: 表面积 D': 药物在基质的扩散系数

Cs: 药物在基质的溶解度

ε: 基质的孔隙率 V: 亲水性基质的体积

$$Mt/M \infty = Kt^n \quad (2)$$

K: 常数 n: 扩散指数

研究表明, FP 缓释片的释放机制主要是由于片剂基质里的聚合物的释放控制的,即溶蚀控释机制。由图 1 可看出, Lot A 的释放曲线呈

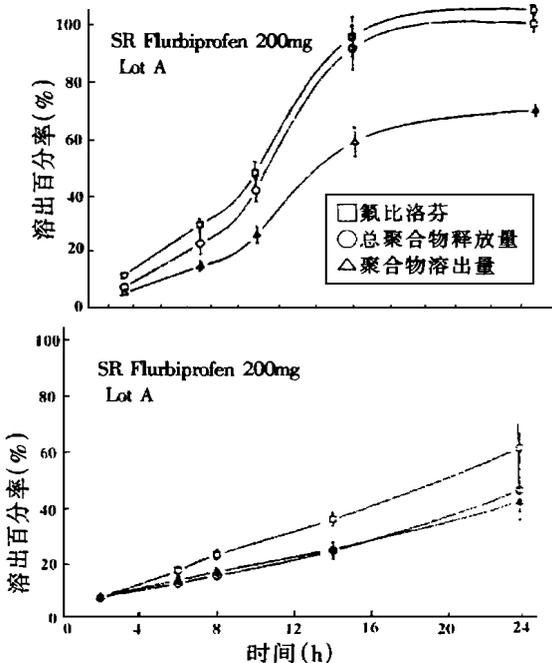


图 1 两批 FP 缓释片中药物和

聚合物的释放曲线比较

S 型, 而 Lot B 是零级释放速率, 这说明 Lot A 是溶蚀控释机制, 聚合物从基质中的释放是药物释放的限速步骤, Lot B 是溶蚀和扩散的释放机制, 而且主要是扩散机制。在 Lot A 中, 聚合物通过两种方式释放, 一种是通过溶解, 另一种是通过由片剂基质崩解而引起的大水合聚集体的溶蚀。而 Lot B 中, 片剂的基质大部分仍然存在, 没有崩解, 大部分水合片剂在溶解试验 24h 后仍然存在于溶液中, 这可能是由于 HPMC 聚合物不同的理化性质造成的。

在用凝固-融化法制备 PVA 凝胶时^[4], 加入藻酸钠(Alginat, Alg) 或普郎尼克 L-62 (Pluronic L-62, L-62); 来控制 FP 从 PVA 凝胶中的释放, 而且随藻酸钠浓度的增大, 凝胶的硬度增加(图2), FP 的释放速度明显减慢, 更

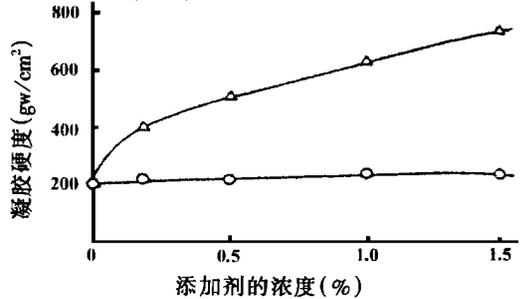


图2 藻酸钠与普郎尼克 L-62 浓度对凝胶硬度的影响

△: 含有藻酸钠的 PVA

○: 含有普郎尼克 L-62 的 PVA

加有利于药物在转运系统中的转运。药物的释放扩散之间的相互关系表示如下:

$$Q = 2C_0(Dt/\pi)^{1/2} \quad R = 200(Dt/\pi h^2)^{1/2}$$

其中 Q: 时间 t 时, 每单位凝胶中释放的药物量

D: 凝胶内药物的扩散系数

C₀: 凝胶内药物的初始浓度

R: 释放百分数

h: 膜的厚度

图3, 4显示了从含藻酸钠(Alg)/L-62 的 PVA 系统中释放的药物量对时间的平方根的曲线, 在180min 内线性良好。随 Alg/L-62 浓度的增加, 药物释放量减少, 释放速率常数也减小。

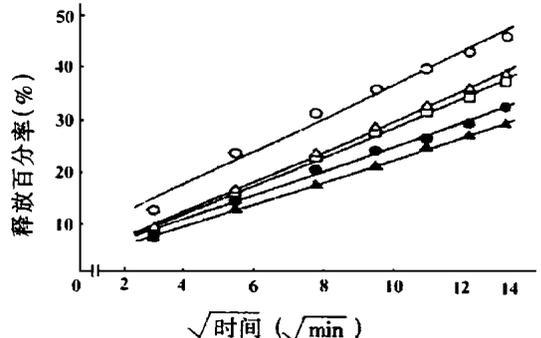


图3 药物从含不同浓度藻酸钠 PVA 凝胶中的释放

○: 0%, △: 0.2%, □: 0.5%, ●: 1%, ▲: 1.5%

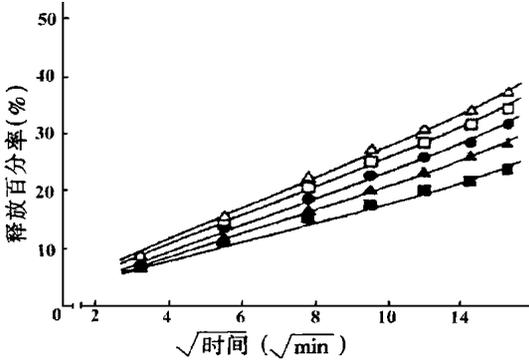


图 4 药物从含不同浓度普郎尼克 L-62 的 PVA 凝胶中的释放

○: 0.2%, □: 0.5%, ●: 1%, ▲: 1.5%, ■: 4%

从图 2 中可以看到, L-62 浓度的增加对 PVA 凝胶的硬度没有影响, 这是由于 L-62 胶团远比 PVA 的结构小, 但由于 FP 的脂溶性而使药物扩散入 L-62 胶团中, 从而减慢了药物的释放。对于藻酸钠来说, 藻酸钠浓度的升高不仅能降低药物从 PVA 凝胶中的释放速率, 而且能使凝胶的硬度增加, 从而减慢了药物在凝胶中的扩散, 达到缓释效果。

2 固体分散体

由于 FP 是一种难溶性药物, 体内生物利用度低, 有人将它制成固体分散体^[5]。这是一种控制口服药物释放的制剂技术, 用来改善药物的溶解性质和微溶药物的生物利用度。Chiou 和 Riegelman 发现, 难溶性药物的溶解度可以通过分散在水溶性的介质中得到改善, 这些介质大多为长链聚合物, 如 PVP, PEG。固体分散体已经用于减小药物颗粒大小和增大溶解速率, 还需要一种天然、无毒物质, 如蛋白质、多糖作为介质。本文选取 EA (Egg-Albumin, EA) 作为水溶性介质, 制备了 FP 固体分散体。

从图 5 看出, FP 固体分散体的溶解速率远远大于单独药物的溶解速率, 而且随 EA 量的增加, 溶解速率加快。

在 FP-EA 的固体状态下, 用差示扫描量热法 (DSC) X-射线衍射测定, 图 6 显示了药-EA (1:5) 固体分散相和物理混合物药-EA (1:5) 的温度自记曲线。物理混合物在与药物熔点相对应的地方出现了很强的吸热峰, 在大

约 70 °C 时有一较宽的吸热峰, 认为是从 EA 上蒸发出来的蒸汽。FP 峰从固体分散体中的消失排除了分散相中 FP 结晶状态的存在。为了得到更多的证据来说明酸性药物与 EA 之间可能存在的关系, 用 X-射线衍射计测定了 FP-EA 固体分散体和物理混合物 (图 7. A. B. C.), 对照 EA 衍射图谱, 在物理混合物中出现的衍射峰代表 FP, 而在固体分散体中没有 FP 峰出现, 说明 FP 非结晶形式只存在于固体分散体中, 酸性药物以分子状态分散在 EA 基质中。

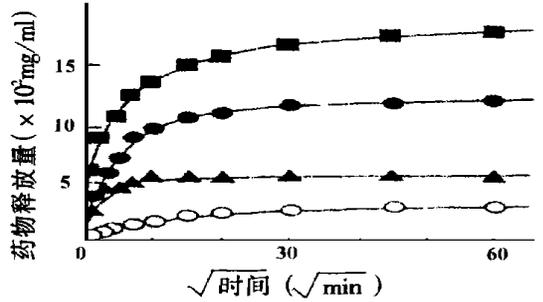


图 5 FP 及其不同 FP 浓度的 EA 固体分散体的溶出曲线

药物:EA ○: 1:0, ▲: 1:1, ●: 1:5, ■: 1:7

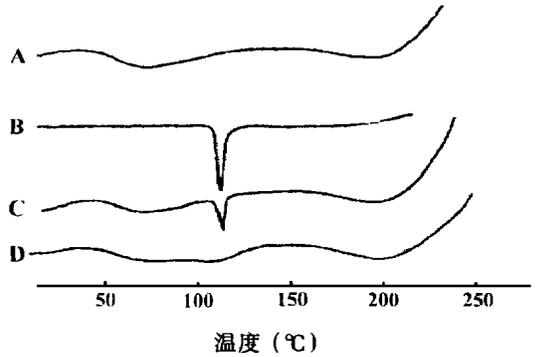


图 6 药物-EA DSC 曲线

A: EA; B: 氟比洛芬; C: 药物基质物理混合物; D: FP 固体分散体

通过研究表明, 酸性药物的 EA 固体分散体通过水溶性混合物的形成和结晶性的降低来加快溶解速率, 这个结论也说明了 EA 用于增加难溶性药物的溶解度继而增强在胃肠道系统的吸收是可行的。

Hiroshi 等人^[6]对 FP-HPC 固体分散体作了研究, 发现固体分散体颗粒越小, FP 溶解越快, 这是因为颗粒的减小增大了 FP 溶解的有效

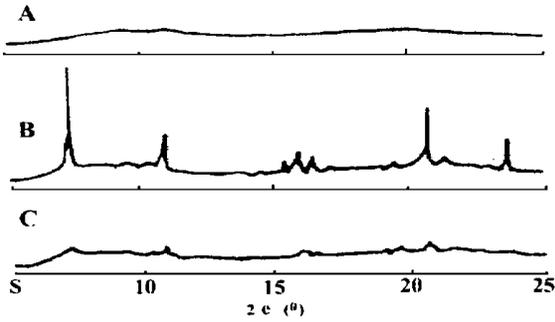


图7 药物- EA系统的X-粉末衍射图谱

A: EA; B: 药物基质物理混合物; C: EP 固体分散体表面积。对于 FP 和固体分散体颗粒来讲, 随溶液 pH 值的升高, 药物的扩散速率增大, FP 从固体分散体中的释放要比从 FP 粉末中的释放快。在消化道 pH1~ 7 范围内, FP 的溶解度有明显改善, 这些都表明使用固体分散体技术能使 FP 的溶出速度加快继而提高体内生物利用度。另外还发现, 用不同分子量和不同比例的 HPC 制备的 FP 固体分散体, 其溶出速率随 HPC 分子量的减小和 HPC 量的增大而加快 (图 8)^[7], 这可能是由于不同的 HPC 分子量和组成比例影响了 FP 的扩散和 FP 与 HPC 在固体分散体中的混合程度。HPC 分子量越低, 体积越小, FP 与 HPC 分子的混合程度就越高, 使得 FP 和 HPC 溶解的有效表面积的增加从而使溶出速率增加。

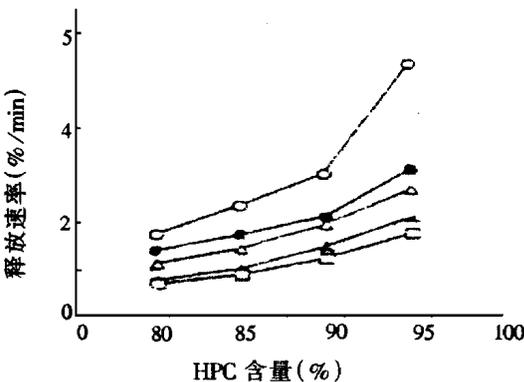


图8 HPC 的含量和分子量对药物溶出的影响

- : HPC- SS
- : HPC- SL
- ▲: HPL- M
- : HPC- H

3 环糊精包合物

通过制备 FP 环糊精包合物可提高氟比洛芬在胃肠道中的溶出和吸收^[8], 作者采用 3-

甲氧基- β- 环糊精制备 FP 环糊精包合物(1: 1), 并对包合物与原料药的溶出和吸收特性进行了比较, 结果表明 FP- 包合物中 FP 的溶出速率明显高于 FP- 原料药, 免口服 FP- 包合物和 FP 原料药体内实验说明通过制备 FP- 包合物提高口服 FP 制剂的生物利用度是可行的。

4 透皮给药制剂

关于 FP 透皮给药制剂的研究已有多篇文献报道, Yasunori Morimoto^[9] 等人在研究中建立了测定药物在无毛小鼠皮渗透的方法, 但发现这种啮齿动物皮的渗透性质与人体皮肤不是总是相同的, 于是改用人体皮肤作试验, 并相互作用了比较。在啮齿动物里, 通常是用体外透皮试验来观察真皮对药物渗透的影响, 由于在真皮渗透扩散相对来说较高, 这个影响就不必考虑。然而人的真皮要比鼠皮厚(大约为 2.5 和 0.84mm), 所以这可能是药物(特别是脂溶性药物)渗透的主要屏障。Skelly 等认为可以用皮肤薄的生皮节 (dermatomed) 部分(≤0.5mm), 也可以用温热或其它方法分离的表皮部分作体外透皮吸收研究。比较高脂溶性药物通过全皮和分离皮的渗透, 从图 9 看出, 当真皮的一边被割除后, 布洛芬和 FP 的稳态渗透速率增加, 但在 300~ 750μm 厚度之间没有明显的变化, 这表明当真皮割掉后, 在 750μm 时, 药物透过真皮的速率较高, 以致于不影响整个渗透过程。

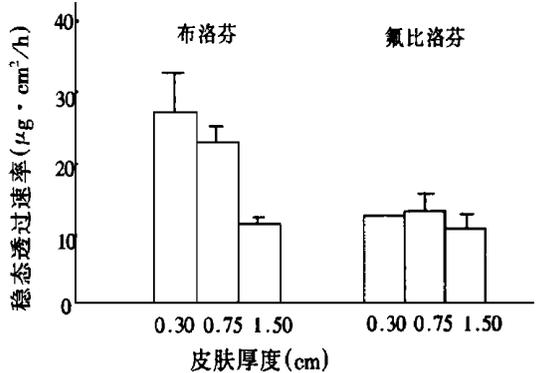


图9 高脂溶性药物对完整皮肤(1.5mm)和剥离皮肤(厚度为 0.3, 0.5mm)的渗透率* 与 0.3mm 剥离皮肤相比 P < 0.05 人体皮肤的渗透性和药物的脂溶性之间的关系可分为两种类型, 对于脂溶性药物来说, 角

质层中的类脂通道是它的主要渗透路径, 药物稳态渗透速率表示为:

$$dQ/dt = D_m \alpha_v / \gamma_m L \quad (3)$$

D_m : 药物在角质层中的扩散系数 α_v : 药物在赋形剂中的活性 V_m : 药物在角质层的活性系数 L : 角质层厚度

实验结果显示 dQ/dt 和 α_v 关系。对于脂溶性药物, 尽管 dQ/dt 和 α_v 的相关性很小 ($r = 0.618, P > 0.05$), 但 dQ/dt 与药物在异辛烷中的溶解度和药物熔点的倒数的相关性比较好 ($r = 0.914, P < 0.01; r = 0.818, P < 0.01$)。

由公式(3)得 $P = D_m K/L \quad (4)$

P (药物渗透系数) 和 K_{ow} (脂水分配系数) 呈良好的线性关系:

$$P(1/\text{cms}) = 1.17 \times 10^{-7} K_{ow}^{0.751} + 2.73 \times 10^{-8} \quad (5)$$

药物的脂溶性越大, 药物的渗透系数越大, 透皮吸收越好, 生物利用度就越高。

氟比洛芬作为一种新型非甾体类抗炎药物, 局部给药剂型如制备氟比洛芬脂质体^[10]、微球通过关节腔给药^[11]以及制成巴布剂通过皮肤渗透给药用于局部治疗各种炎症与疼痛将是今后研究的方向和热点。随着对其研究的不断深入, 相信在不久的将来会有各种生物利用度高, 副作用小, 使用方便的控缓释制剂问世。

参考文献

- 1 甘黎光. 近几年国外非甾体抗炎药的发展. 新药与市场, 1991, 8(3): 1
- 2 Caille G, Souich PD, Veaina M. Pharmacokinetic interac-

- tion between flurbiprofen and antacids in healthy volunteer. Biopharmaceutics & Drug Disposition, 1989, 10: 607
- 3 Skoug JW, Martin VM, Cynthia N et al. Qualitative evaluation of the mechanism of release of matrix sustained release dosage forms by measurement of polymer release. J Controlled Release, 1993, 27: 227
- 4 Takamura A, Ishii F, Hidaka H. Drug release from poly(vinyl alcohol) gel prepared by freeze-thaw procedure. J Controlled release, 1992, 20: 21
- 5 Temko Imai, Yoshiko Saio, Hitoshi Matsumoto et al. Influence of egg albumin on dissolution of several drugs. Int Pharm, 1989, 53: 7
- 6 Yuasa H, Takahashi H, Ozeki et al. Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine III Control of the release rate of slightly water soluble medicine from solid dispersion granules. Chem Pharm Bull, 1993, 41(2): 397
- 7 Yuasa H, Ozeki T, Takahashi H et al. Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine VI. Release mechanism of a slightly water soluble medicine and interaction between FP and hydroxypropyl cellulose in solid dispersion. Chem Pharm Bull, 1994, 42(2): 354
- 8 Otagiri M, Imai T, Uekama K et al. Enhanced oral bioavailability of antiinflammatory drug flurbiprofen in rabbits by tri-O-methyl-beta-cyclodextrin complexation. J Pharmacobiodyn. 1982, 5(12): 1027
- 9 Morimoto Y, Hatanaka, T, Sugibayashi K et al. Prediction of Skin Permeability of Drugs: Comparison of Human and Hairless Rat Skin. J Pharm Pharmacol, 1992, 44: 634
- 10 Pons M, Foradada M, Estelrich J. Liposomes obtained by the ethanol injection method. Int J Pharm, 1993, 95: 51
- 11 钟延强, 王春燕, 居红卫. 关节腔内注射用氟比洛芬明胶微球的制备及体外释药的研究. 药学实践杂志, 1998, 16(6): 341

(收稿: 1998-07-25)

双氯芬酸钠剂型的研究

姚建祖(浙江省诸暨市人民医院 诸暨 311800)

摘要 目的: 提供双氯芬酸钠(DS)疗效好又易被病人接受的 DS 制剂。方法: 通过文献综述了解目前 DS 制剂的研究概况。结果: DS 制剂有外用制剂, 包括膜剂, 滴眼剂, 搽剂, 硬膏剂; 口服制剂有片剂、胶囊、凝胶骨架片、控释小丸其它制剂有滴丸复方 DS 栓剂等。结论: DS 控缓释口服制剂有良好的临床应用前景。

关键词 双氯芬酸钠; 制剂; 非甾体抗炎镇痛药