

# 右旋布洛芬缓释微丸的制备及其释药行为分析

李海刚<sup>1\*</sup>, 陈香<sup>2</sup>, 郭绍芬<sup>1</sup>, 葛朝晖<sup>1</sup>(1.临沂大学药学院, 山东临沂 276000; 2.临沂职业学院, 山东临沂 276017)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)01-0095-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.01.31

**摘要** 目的:制备右旋布洛芬缓释微丸,并对其体外释药行为进行分析。方法:以3%羟丙基甲基纤维素(HPMC)为黏合剂,采用离心造粒粉末层积-丙烯酸树脂水分散体包衣法制备右旋布洛芬缓释微丸;以1、4、10 h的累积释放度(Q)的综合评分为指标,以蔗糖-药物的质量比、HPMC-丙烯酸树脂NE30D的质量比、包衣增质量为因素,用正交试验设计优化处方,验证并分析其体外释药情况。结果:最优处方为蔗糖-药物的质量比1:10、HPMC-丙烯酸树脂NE30D质量比1.5:1、包衣增质量8%;所制缓释微丸的 $Q_{1h}$ 、 $Q_{4h}$ 、 $Q_{10h}$ 分别为21%、57%、89%( $n=3$ ),其零级、一级、Higuchi方程释药模型的相关系数分别为0.956 6、0.989 9、0.996 5。结论:成功制得具有体外缓释作用的右旋布洛芬缓释微丸,其体外释药更符合Higuchi方程。

**关键词** 右旋布洛芬;缓释微丸;离心造粒法;丙烯酸树脂;体外释药

## Preparation of Dexibuprofen Sustained-release Pellets and Analysis on Drug Release Behavior

LI Haigang<sup>1</sup>, CHEN Xiang<sup>2</sup>, GUO Shaofen<sup>1</sup>, GE Chaohui<sup>1</sup>(1.College of Pharmacy, Linyi University, Shandong Linyi 276000, China; 2.Linyi Vocational College, Shandong Linyi 276017, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare dexibuprofen sustained-release pellets, and to analyze the drug release behavior *in vitro*. METHODS: Centrifugal granulation powder layering-eudragit dispersion coating method was used to prepare dexibuprofen sustained-release pellets using 3% HPMC as adhesive agent. The formula of the pellets was optimized by orthogonal test with weight ratio of sucrose to dexibuprofen, weight ratio of HPMC to Eudragit NE30D and coating weight as factors, using 1, 4 and 10 h accumulated release rate (Q) as index. The release of the drug from the pellets was analyzed. RESULTS: The optimized formulation was that the proportion of sucrose to drug was 1:10, the weight ratio of HPMC to Eudragit NE30D was 1.5:1, the increased weight of coating material was 8%.  $Q_{1h}$ ,  $Q_{4h}$  and  $Q_{10h}$  of prepared pellets were 21%, 57% and 89%, respectively ( $n=3$ ). The correlation coefficient of zero-order, one-order and Higuchi equation release model were 0.956 6, 0.989 9, 0.996 5. CONCLUSIONS: Prepared pellets show good sustained-release effect *in vitro*. Drug release of pellets is more in accordance with Higuchi equation.

**KEYWORDS** Dexibuprofen; Sustained-release pellets; Centrifugal granulation; Eudragit; Drug release *in vitro*

布洛芬是一种非甾体类抗炎药,临床上用于风湿类风湿性关节炎及骨关节炎的长期治疗,同时还用于治疗发热、各种中度疼痛及炎症,疗效确切<sup>[1-3]</sup>。布洛芬由等量的右旋布洛芬及左旋布洛芬组成,研究表明,外消旋布洛芬中右旋布洛芬对映体是活性成分,发挥治疗作用<sup>[4-5]</sup>,而左旋布洛芬对映体为非活性成分,且具有潜在的毒性作用<sup>[6]</sup>。因此,右旋布洛芬临床应用前景良好。目前国内上市的右旋布洛芬剂型主要有胶

囊、栓剂和口服混悬液等。由于右旋布洛芬半衰期短,需多次给药,给患者带来不便,而开发右旋布洛芬缓释制剂,有助于降低血药浓度峰谷波动,减少服药次数<sup>[7-8]</sup>,提高患者依从性。

## 1 材料

### 1.1 仪器

BJZ-360M包衣造粒机(中国运载火箭技术研究院十五所、北京天民高科技开发公司);流化床包衣机(常州市磐丰干

验研究[J].湖北中医杂志,2011,33(7):3.  
[4] Li TH, Hou CC, Chang CL, et al. Anti-hyperglycemic properties of crude extract and triterpenes from *Poria cocos* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, doi: 10.1155/2011/128402.  
[5] Perera PK, Li YM. Mushrooms as a functional food mediator in preventing and ameliorating diabetes[J]. *FFHD*, 2011, 1(4):161.  
[6] 李健,张文令,黄艳,等.苦瓜总皂苷降血糖及抗氧化作用的研究[J].食品科学,2007,28(9):518.

[7] Chaturvedi P, George S. *Momordica charantia* maintains normal glucose levels and lipid profiles and prevents oxidative stress in diabetic rats subjected to chronic sucrose load[J]. *J Med Food*, 2010, 13(3):520.  
[8] Luo JZ, Luo LG. Ginseng on hyperglycemia: effects and mechanisms[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2009, 6(4):423.  
[9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S]. 2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:288,367-368.

\*讲师,博士。研究方向:药物传递系统。E-mail: lihg2014@126.com

(收稿日期:2015-03-16 修回日期:2015-05-14)  
(编辑:刘萍)

燥设备有限公司);LC-10A 高效液相色谱仪,包括SPD-10A 紫外检测器(日本岛津公司)。

## 1.2 药品与试剂

右旋布洛芬原料药(批号:D715003,纯度:>99%)和对照品(批号:1408,纯度:99.6%)购自苏州第四制药厂有限公司;微晶纤维素(湖州展望化学药业有限公司,批号:140812);蔗糖空白丸芯(杭州高成生物营养技术有限公司,批号:140903,丸芯:0.3~0.5 mm);羟丙基甲基纤维素(HPMC,泰安瑞泰纤维素有限公司,型号:60RT5,黏度: $5 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ );丙烯酸树脂(Eudragit)NE30D(德国罗姆公司);磷酸二氢钾、氢氧化钠等均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 右旋布洛芬缓释微丸的制备

2.1.1 丸芯 将右旋布洛芬原料药粉与蔗糖粉过80目筛,混合均匀,置于包衣造粒机的饲料室中,将空白丸芯置于造粒室内,以3% HPMC为黏合剂,采用离心造粒粉末层积法制成载药微丸,40℃烘干,收取24~30目微丸,备用。

2.1.2 包衣 取载药微丸置于流化床包衣机内,以HPMC及Eudragit NE30D作为包衣材料进行包衣。包衣完成后40℃热处理24 h,使微丸水分 $\leq 5\%$ ,用24目和30目筛进行整粒。

### 2.2 含量测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Phenomenex  $C_{18}$ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ );流动相:乙腈-0.02 mol/L 磷酸二氢钾溶液(47:53, V/V, pH 3.0),流速:1.0 ml/min;检测波长:264 nm;柱温:25℃;进样量:20  $\mu\text{l}$ 。

2.2.2 方法学考察 在“2.2.1”项色谱条件下,右旋布洛芬缓释微丸中主药与辅料峰分离度良好。以峰面积(A)对质量浓度(c)进行线性回归,得方程为 $A=837.61c+1143.6$ ( $r=0.9997$ ),右旋布洛芬检测质量浓度的线性范围为20.3~406  $\mu\text{g/ml}$ ;精密密度试验中峰面积的RSD为0.98%( $n=5$ );方法回收率为99.70%~100.07%,RSD为0.93%~1.04%( $n=3$ );37℃水浴保温12 h内峰面积的RSD为1.05%( $n=8$ )。

### 2.3 体外释放度的测定

参照《中国药典》布洛芬缓释胶囊释放度测定法<sup>[9]</sup>。取右旋布洛芬缓释微丸(约相当于右旋布洛芬0.3 g),以磷酸盐缓冲液(PBS)900 ml为溶剂,转速为30 r/min,依法操作。于1、2、3、4、6、8、10、12 h取溶液5 ml,并同时补充等温等量的PBS,滤过,取续滤液进样测定,记录峰面积。另精密称取右旋布洛芬对照品15 mg,置于50 ml量瓶中,加甲醇2 ml使溶解,用PBS稀释至刻度,摇匀同法测定,计算右旋布洛芬的累积释放度。

### 2.4 单因素考察

2.4.1 不同丸芯种类的影响 分别以蔗糖丸芯和微晶纤维素丸芯作为母核制备右旋布洛芬载药微丸,考察其药物释放情况。结果表明,两种载药微丸1 h释药较快,均存在药物突释现象,随后药物释放缓慢。以微晶纤维素为母核的载药微丸12 h释药达85%,溶出杯底部仍见细小颗粒存在,释药不完全;而以蔗糖为母核载药微丸12 h释药可达98%。故选择以蔗糖为丸芯制备载药微丸。

2.4.2 蔗糖粉的影响 在采用粉末层积法制备右旋布洛芬载药微丸过程中发现,右旋布洛芬黏性差,不易黏结到丸芯上,增加黏合剂浓度又容易使药粉结团,影响成丸过程。试验结果表明,在药粉中加入3%的蔗糖粉可改善药粉的黏性,明显提高素丸收率。

2.4.3 HPMC与Eudragit NE30D质量比的影响 对同一批载药微丸进行包衣,包衣液中HPMC与Eudragit NE30D质量比分别为3:1、2.5:1、2:1、1.5:1、1:1、1:1.5、1:2,包衣增质量为7%,40℃热处理24 h后测定体外释放度。结果表明,HPMC与Eudragit NE30D比例为1:2时,12 h释药83%,随着其比例不断增加,释药速度加快;当比例为1.5:1时,释药平稳,12 h释药91%,释放较完全;当比例为3:1时,1 h释药近30%,存在一定的突释效应。由此可见,HPMC与Eudragit NE30D的比例对右旋布洛芬的释药行为影响较大。

2.4.4 包衣增质量的影响 根据“2.4.3”项下结果,选择HPMC与Eudragit NE30D质量比1.5:1作为包衣材料,包衣增质量分别为3%、5%、7%、9%、12%,40℃热处理24 h后测定体外释放度。结果表明,随着包衣增质量的增加,释药逐渐减慢;包衣增质量为3%时,1 h释药较快;包衣增质量为9%、12%时,12 h释药分别为83%、78%,药物释放不完全。由此可见,包衣增质量对右旋布洛芬的释放具有较大影响。

2.4.5 热处理温度的影响 考虑到右旋布洛芬熔点在50℃左右,所以笔者分别将包衣微丸在30、35、40℃热处理24 h,测定体外释放度。结果表明,热处理温度升高,释药未见明显差异,此外30、35、40℃热处理24 h的微丸水分含量分别为5.8%、4.5%、3.7%。综合考虑,热处理温度选择为40℃。

2.4.6 其他 本文选择滚圆速度为800~1 000 r/min,体外释放度研究表明,在此滚圆速度范围内,微丸释药无明显差异。黏合剂喷液速度根据微丸的长大情况及下料速度适时调节,黏合剂喷液速度选择为8~12 ml/min。

### 2.5 正交试验优化处方

根据单因素考察试验结果,选择蔗糖-药物的质量比(A)、HPMC-Eudragit NE30D的质量比(B)、包衣增质量(C)为因素,以右旋布洛芬载药微丸1、4、10 h的累积释放度(Q)的综合评分为指标<sup>[10-13]</sup>,按 $L_9(3^4)$ 正交设计表安排试验。综合评分(F)=( $|Q_{1h}-20\%| + |Q_{4h}-55\%| + |Q_{10h}-85\%|$ ) $\times$ 100%,F值越小,水平越佳。因素与水平见表1,正交试验结果见表2,方差分析结果见表3。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A	B	C, %
1	0.5:10	2.5:1	4
2	1:10	1.5:1	6
3	1.5:10	1:1.5	8

表2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal experiment

试验号	A	B	C	D(误差)	$Q_{1h}$	$Q_{4h}$	$Q_{10h}$	F
1	1	1	1	1	27%	66%	92%	25
2	1	2	2	2	18%	50%	77%	15
3	1	3	3	3	15%	40%	75%	30
4	2	1	2	3	25%	53%	82%	10
5	2	2	3	1	23%	56%	83%	6
6	2	3	1	2	13%	35%	77%	35
7	3	1	3	2	20%	61%	90%	11
8	3	2	1	3	29%	60%	93%	22
9	3	3	2	1	10%	35%	80%	35
$K_1$	23.33	15.33	27.33	22.00				
$K_2$	17.00	14.33	20.00	20.33				
$K_3$	22.67	33.33	15.67	20.67				
R	6.33	19.00	11.67	1.67				

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

因素	离均差平方和	自由度	均方	F比	P
A	72.67	2	36.34	15.57	
B	686.00	2	343.00	146.99	<0.01
C	208.67	2	104.34	44.71	<0.05
误差	4.67	2	2.34		

注:  $F_{0.05}(2,2)=19.00$ ;  $F_{0.01}(2,2)=99.00$

Note:  $F_{0.05}(2,2)=19.00$ ;  $F_{0.01}(2,2)=99.00$

由表2可知,各因素对指标的影响大小顺序为 $B>C>A$ ,由表3可知,B与C对指标具有显著影响,最优处方为 $A_2B_2C_3$ ,即蔗糖-药物质量比为1:10、HPMC-Eudragit NE30D质量比为1.5:1、包衣增质量为8%。

## 2.6 验证试验

根据预试验及正交试验设计结果,处方确定为:蔗糖空白丸芯(0.3~0.5 mm)180 g,右旋布洛芬400 g,蔗糖粉(200目)40 g。按“2.1.1”项下方法制备成右旋布洛芬丸芯,其收率为90.6%,主药含量为60.5% ( $n=3$ )。将HPMC用适量水充分分散,与Eudragit NE30D水分散液混合均匀(HPMC-Eudragit NE30D质量比为1.5:1),均质5次(一级均质压力400 bar,二级均质压力300 bar),加入滑石粉和适量蒸馏水,搅拌均匀,即得包衣液,包衣过程中持续搅拌。称取200 g载药微丸,30℃预热微丸3 min,置于流化床包衣机内,采用底喷式,喷液速度为1.0~1.5 ml/min,入风频率为30~40 Hz,温度为25~30℃,包衣增质量为8%。在操作过程中保持微丸不黏结,包衣完成后将此微丸与0.2%的微粉硅胶混匀,40℃烘箱干燥24 h,筛取24~30目之间微丸即得右旋布洛芬缓释微丸。取右旋布洛芬缓释微丸测定体外释放度,结果表明,右旋布洛芬缓释微丸体外释药缓慢平稳, $Q_{1h}$ 、 $Q_{4h}$ 、 $Q_{10h}$ 分别为21%、57%、89% ( $n=3$ )。

## 2.7 释药行为分析

分别通过零级、一级、Higuchi方程对“2.6”项下制备的右旋布洛芬缓释微丸的释药行为进行拟合。结果表明,右旋布洛芬缓释微丸的释放行为更符合Higuchi方程释药模型,具体结果见表4。

表4 右旋布洛芬缓释微丸不同释药模型拟合结果

Tab 4 Fitted release model of dexibuprofen sustained-release pellets

释药模型	释药方程	r
零级	$Q=7.34t+17.35$	0.956 6
一级	$\ln(100-Q)=-0.233t+4.67$	0.989 9
Higuchi方程	$Q=28.81t^{1/2}-2.90$	0.996 5

## 3 讨论

右旋布洛芬熔点较低<sup>[13]</sup>,不适合采用挤出滚圆法制丸,因为在挤出过程中产生的热量容易导致药物熔融,难以挤出成型。而本试验采用的离心造粒粉末层积法不受药物熔点较低的限制。由于右旋布洛芬缓释微丸药物含量较高,基本上需要右旋布洛芬原料直接上药,而右旋布洛芬原料可塑性差,难以黏结到丸芯表面,即使增加黏合剂浓度及喷液速度也难以使丸芯快速长大。针对以上问题,本试验将右旋布洛芬原料与少量的蔗糖粉混合均匀后同时上药,成功地解决了药物不易黏结到丸芯表面的问题,制备出了右旋布洛芬载药微丸。

右旋布洛芬原料药粒度对缓释微丸释放度影响较大。药

物粒度过大,释药不完全;药物粒度过小,药物溶解速度较快,突释现象较为明显。本试验中右旋布洛芬均过120目筛,微丸经包衣处理后,药物未出现突释现象,缓释效果良好,12 h释药完全。

试验研究中曾单独使用Eudragit NE30D对右旋布洛芬素丸进行包衣,发现包衣增质量少时不能阻止药物快速释放,包衣增质量稍微增大则释药不完全。本试验曾分别以乳糖、氯化钠、聚乙二醇6000、HPMC作为致孔剂进行包衣,释放度研究发现,以乳糖、氯化钠、聚乙二醇6000作为致孔剂均存在药物突释现象。在Eudragit NE30D包衣液中加入一定量的HPMC,经破碎、乳化后可形成分散均一的水分散体包衣液,包衣后未发现药物突释现象。

## 参考文献

- [1] Algieri C, Drioli E, Donato L. Development of mixed matrix membranes for controlled release of ibuprofen[J]. *J Appl Polym Sci*, 2013, 128(1): 754.
- [2] 王玉杰,胡剑,赵凯.布洛芬混悬液口服治疗儿童急性发热退热的疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(7C): 47.
- [3] 汤红芳,程桂莲,钟言华.吲哚美辛栓和布洛芬混悬液治疗儿童发热疗效观察[J]. *现代实用医学*, 2014, 26(1): 66.
- [4] Sharma P, Guttikar S, Solanki G, et al. Determination of (S)-(+)-and (R)-(-)-ibuprofen enantiomers in human plasma after chiral precolumn derivatization by reversed-phase LC-ESI-MS/MS[J]. *Bioanalysis*, 2012, 4(24): 2 909.
- [5] 王娟,谢毛成,章磊.右旋布洛芬糖浆的制备及质量控制[J]. *中国药房*, 2009, 20(16): 1 242.
- [6] Wang JJ, Dai DY, Qiu QQ, et al. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic effects of synthesized derivatives of ibuprofen[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 85(5): 623.
- [7] 谢斌,方建国,王文清,等.国产右旋布洛芬缓释胶囊在大鼠体内的药动学及生物利用度研究[J]. *医药导报*, 2012, 31(10): 1 291.
- [8] Yi HG, Chi MH, Kim YI, et al. Formulation of a extended release tablet containing dexibuprofen[J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(12): 1 637.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S]. 2010年版.北京:中国医药科技出版社, 2010: 122.
- [10] 李世根,李立军,肖志华.盐酸青藤碱肠溶缓释微丸的处方工艺及体外释放机制研究[J]. *中国药房*, 2013, 24(19): 1 773.
- [11] 祝侠丽,贾永艳,黄海英,等.正交设计法优化布洛芬缓释骨架片的处方工艺[J]. *中国药房*, 2014, 25(9): 830.
- [12] 夏海建,张振海,徐凤娟,等.正交试验法优化黄芩苷缓释滴丸的制备工艺[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(10): 2 937.
- [13] Kim SR, Kim JK, Park JS, et al. Dry elixir formulations of dexibuprofen for controlled release and enhanced oral bioavailability[J]. *Int J Pharma*, 2011, 404(1/2): 301.

(收稿日期:2015-02-07 修回日期:2015-08-06)

(编辑:邹丽娟)