

• 药剂学 •

酮基布洛芬贴片的制备及体外渗透性研究

胡晋红 张万国 郑晓梅(上海长海医院药学部 上海 200433)

摘要 目的: 制备酮基布洛芬凝胶贴片, 并考察体外经皮渗透性。方法: 以聚乙烯醇(PVA)和甘油为载体, 以尿素为促进剂。结果: 药物经皮渗透符合零级动力学过程, 贴片中尿素含量超过 10% 时, 有显著的透皮促进作用。结论: 贴片制剂稳定, 符合临床用药要求。

关键词 酮基布洛芬; 聚乙烯醇; 体外释药; 透皮贴片

Preparation and in vitro evaluation of ketoprofen gel for transdermal drug delivery

Hu Jinhong, Zhang Wanguo, Zheng Xiaomei (Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Shanghai 200433)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the preparation of ketoprofen gel and its in vitro release. **METHODS:** PVA and glycerin was used as carriers. **RESULTS:** KFP was delivered at zero order. The higher the drug content, the faster the delivery speed. 5% urea had no effect on KFP transdermal delivery. At a content of more than 10%, urea could significantly accelerate KFP transdermal delivery. **CONCLUSION:** Gel was stable and accorded the clinical demands.

KEY WORDS ketoprofen, polyvinyl alcohol, in vitro release, transdermal patch the clinical demands.

酮基布洛芬是一种有效的非甾体类解热镇痛药, 能有效地抑制疼痛和炎症的产生。口服给药, 有明显的胃肠道刺激反应^[1]。目前已有片剂、胶囊剂、栓剂等剂型^[2]。为了进一步提高 KFP 的临床疗效, 减轻其副作用, 我们研制了 KFP 贴片, 供体外透皮给药, 既避免血药浓度过高而引起的不良反应, 又能延长药物的疗效。

1 仪器与试剂

UV-2100 紫外可见分光光度计(日本岛津); R200D 电子分析天平(西德); 91-1 型恒温磁力搅拌器(上海凯欣仪器厂)。酮基布洛芬(西南合成药厂); 聚乙烯醇(药用, 北京益利精细化学品有限公司); 甘油(药用, 上海制皂厂); 尿素(AR, 上海试剂一厂)。

实验方法

.1 KFP 贴片的制备

取甘油 30g, 加适量蒸馏水, 搅匀, 加热至

70℃。加 PVA 10g, 继续加热至 90℃, 待 PVA 溶解后, 定量加入 KFP 和促进剂, 加水至 100g, 搅拌均匀, 涂布于玻璃板上, 室温自然干燥 24h, 制成一定面积和厚度的贴片。

. KFP 贴片中药物含量的测定

以乙醇浸泡提取贴片中药物, 按二阶导数光谱法^[3]测定提取液中药物浓度, 根据标准曲线方程计算贴片中药物含量。标准曲线方程为: $C(\mu\text{g/ml}) = 0.04954 + 462.92 \Delta A$, $r = 0.9996$ 。(n = 5)

.3 KFP 贴片的体外渗透性试验^[4]

取新鲜去毛离体小鼠腹部皮肤, 去除皮下脂肪组织, KFP 贴片紧贴在皮肤表面, 皮肤真皮面向 Franz 扩散池接受室固定。接受介质为无水乙醇: 生理盐水(4: 6)溶液, 磁力搅拌速度约为 600r/min。通过循环水浴, 使接受室温度维持在(37±0.5)℃。间隔一定时间(0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48h)取样, 同时补充接受液体积。用二阶导数光谱法测定接受液中药物

浓度, 计算单位面积的累积透药量 $Q (\mu\text{g}/\text{cm}^2)$
 $= G \cdot V_r / A$ (G_r 为接受液浓度, V_r 为接受液体积, A 为 KFP 贴片与皮肤的接触面积)。48h 后测定 KFP 贴片中的残留药物量。

3 结果

3.1 贴片中 KFP 含量对其经皮渗透的影响见图 1。透皮给药是一种被动扩散过程, 增加贴片中 KFP 含量可以明显地提高其皮肤渗透速率。KFP 含量为 5%、10% 和 20% 的 3 种贴片的透皮释药方程分别为: $Q_1 = 16.47 + 9.23t$, $r = 0.9967$; $Q_2 = 18.60 + 15.24t$, $r = 0.9986$; $Q_3 = 75.04 + 22.37t$, $r = 0.9856$ 。

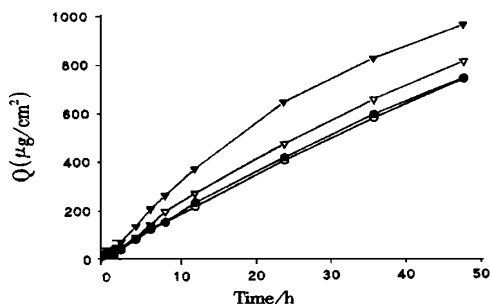


图 1 KFP 含量对其渗透性的影响

KFP 含量: ▽5%, ○10%, ●20%

3. 经皮渗透 48h 后, KFP 含量为 5%、10%、20% 三种贴片中药物残留百分率分别为 81.6%、85.0% 和 88.5%。药物渗透时受到皮肤的阻滞作用, 提高贴片中药物含量虽可加快渗透速率, 但并非成正比关系, 因而贴片中药物残留百分率增高。

3.3 尿素对 KFP 的透皮促进作用见图 2。贴片中尿素含量为 5% 时对 KFP 的渗透没有明显

的影响。10% 的尿素在 2h 后对 KFP 的渗透起到了明显的促进作用。20% 的尿素则一开始就表现出显著的透皮促进效果。48h 后贴片中 KFP 残留百分率随着尿素含量升高而降低, 依次为 84.7%、83.1%、79.2%。

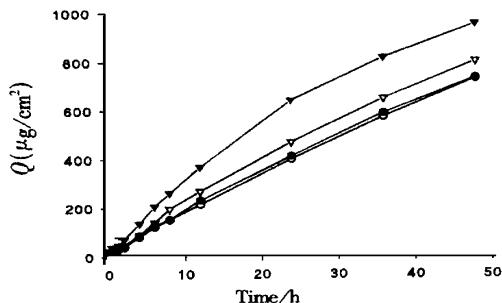


图 2 尿素含量对 KFP 渗透性的影响

尿素含量: ○对照品, ●5%, ▽10%, ▼20%

4 讨论

PVA 是一种良好的高分子成膜材料, 溶于甘油中可形成凝胶。我们用此凝胶制备的 KFP 贴片, 其载药量和柔韧性均明显优于 PVA 膜。药物持续稳定释放, 经皮渗透符合零级动力学过程。在透皮制剂中添加尿素, 有助于皮肤角质层的软化和水合, 但高浓度才表现出明显的透皮促进效果。

参考文献

- 1 周自永, 王世祥主编. 新编常用药物手册(第二版). 北京: 金盾出版社, 1992: 109
- 2 胡晋红, 张箫, 郑晓梅. 酮基布洛芬制剂学研究进展. 药学情报通讯, 1988, 6: 128
- 3 胡晋红, 朱宇, 薛佩华. 二阶导数光谱法测定酮基布洛芬体外经皮渗透量. 药理学学报, 1997, 32: 542
- 4 钟建平, 姜丽霞, 张胜利等. 克仑特罗透皮给药系统的研究. 中国医药工业杂志, 1991, 22: 450

(收稿: 1998-07-21)

(上接第 26 页) 6 结论

经临床证明, 肝宁口服液在改善临床症状, 特别对乏力、纳差、黄疸等有效, 有清热祛湿、凉血散瘀、补虚、益气固表的功能, 是一种对急、慢性肝炎有较好辅助治疗作用的药物。

参考文献

- 1 中国药典. 一部. 1995. 附录 II. 8
- 2 包天桐, 刘耕陶, 徐桂芳. 二苯乙烯(芪)的一些药理作用. 药理学学报, 1979, 14(4): 227
- 3 吴景兰. 酸性 α-醋酸萘酯酶染色法(试行流程). 免疫快报, 1983, (2): 27
- 4 孙瑞元主编. 定量药理学. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 213~214

(收稿: 1998-06-15)