

# 布洛芬片剂生物利用度的研究

栾立标\* 毛风斐 屠锡德

(中国药科大学药剂学教研室, 南京)

**提要** 本文试制出新处方布洛芬片剂, 选择山东新华制药厂三种片剂, 市售处方 A、新处方片剂 B 和 C, 以及英国 Boots 公司的片剂 D, 进行体外溶出速率和人体生物利用度试验, 并测定了生产 A、B(和 C), D 片剂的布洛芬原料 A', B', D' 的粒度, 比较了 A', D' 的晶型。实验表明, 国内外原料晶型相同, A', B', D' 平均粒径分别为 130.0, 36.6, 56.6  $\mu\text{m}$ 。A 与 D 生物不等效, B 和 C 与 D 生物等效。提高国产片剂生物利用度的因素主要与原料粒度、处方组成和制备工艺有关。

**关键词** 布洛芬片剂; 生物利用度; 生物等效性; 体内外相关性

布洛芬(异丁苯丙酸)是六十年代开发的非甾体消炎解热镇痛药, 1964年由英国 Boots 公司首先研制并于 1969 年于英国上市。临床上用于风湿性、类风湿性关节炎和骨关节炎的长期治疗, 还用于治疗神经痛、牙痛、痛经等<sup>(1,2)</sup>。我国于 1980 年正式生产布洛芬原料和片剂, 据 1984 年调查, 全国有五个厂生产布洛芬原料, 28 个厂生产布洛芬片剂, 但临床上普遍反应多家国产片剂疗效不如国外产品, 致使国产原料和片剂严重积压, 而依赖进口原料(丹麦、意大利、日本等)和片剂(英国 Boots 公司, 美国 Upjohn, 芬兰 Farnos 等)。我们针对这一问题, 从影响生物利用度的因素——原料的晶型、粒度和制剂处方、工艺出发, 与山东新华药厂协作, 在比较国内外布洛芬原料晶型和粒度基础上, 设计和筛选布洛芬片剂的处方和工艺, 选择山东新华制药厂的三种片剂: 市售处方片剂(A)、新处方片剂(B和C)和国际名牌产品英国布茨公司片剂(D), 进行体外溶出和人体生物利用度的试验, 为生产和临床提供有效产品和理论数据, 力争使我国布洛芬片剂的质量达到国际同类产品水平。

## 实 验 部 分

### 一. 主要原材料及设备

布洛芬 山东新华制药厂(编号 A'); A' 粉碎处理后原料(编号 B'); 英国 Boots 公司原料(编号 D'); 双(三甲基硅烷)三氟乙酰胺(BSTFA, 西德 Merck); LXJ-II 型离心沉淀机(上海医用分析仪器厂); 旋涡混合器(上海第一医学院仪器厂); 78-X 片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂); 岛津 GC-RIA 型气相色谱仪; 岛津 UV-300 型紫外分光光度计; 理学 D/max-rAx-线衍射仪; Perkin-Elmer DSC-2 C 差示扫描量热计; 岛津红外分光光度计。

### 二. 样品与制备

样品 布洛芬片剂(编号 A) 山东新华制药厂, 批号 840705, 200 mg/片(老处方)。

布洛芬片剂(编号 B, C) 山东新华制药厂, 200 mg/片(新处方)。

布洛芬片剂(编号 D) 英国 Boots 公司, 批号 49 TT, 200 mg/片(对照片)。

制备 取经粉碎处理的布洛芬(B')和适量淀粉、微晶纤维素、羟丙基纤维素、表面活性

剂等混合, 制粒, 干燥, 压片, 包糖衣得 B 和 C 两种片剂 (B 和 C 辅料用量不同)。按中国药典 1985 年版检验, 合格。

### 三. 测定方法

#### (一) 晶型比较

布洛芬原料(A', B' 和 D') 进行 X-线粉末衍射、差示扫描热分析和红外分光光度测定, 以比较原料的晶型。

#### (二) 粒度测定

用显微镜法测定布洛芬原料 A', B', D' 的粒度。

#### (三) 布洛芬的体内外定量

##### 1. 体外测定标准曲线

根据布洛芬和辅料的紫外吸收曲线, 布洛芬在 pH 7.0 磷酸缓冲液中最大吸收波长为 221 nm。

用 pH 7.0 磷酸缓冲液分别配成浓度为 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, 25  $\mu\text{g/ml}$  布洛芬溶液, 在波长 221 nm 测定吸收度, 并绘制标准曲线。

##### 2. 体内分析

文献报道测定人体血液中布洛芬浓度的方法有 GC<sup>(3~6)</sup>法和 HPLC<sup>(7)</sup>法, 本文采用改良的 GC 法。

##### (1) GC 分析条件

气相色谱仪 GC-RIA 岛津型配有处理机 RPR-GI 型, 氢火焰离子化检测器(FID); 色谱柱 2 m  $\times$  3 mm id 不锈钢柱; 固定液 2% SE-30; 担体 Chromosorb w Aw-Dwcs 80/100 目; 柱温 160°C, 进样器、检测器温度 190°C; 载气(N<sub>2</sub>)流速 50 ml/min, 氢气(H<sub>2</sub>)流速 50 ml/min; 空气流速 500 ml/min; 灵敏度(Range)1; 衰减 3; 纸速 4 mm/min; 内标 十二酸。

##### (2) 标准品制备

分别吸取浓度为 0, 0.5, 1, 5, 15, 20, 30, 40  $\mu\text{g/ml}$  的布洛芬标准溶液 0.5 ml, 置于 5 ml 带塞离心管中, 分别加入 0.5 ml 空白人血清和 0.5 ml 2 mol/L 盐酸溶液, 振摇混合, 加 0.5 g 氯化钠、1 ml 环己烷和 0.1 ml 十二酸环己烷溶液(100  $\mu\text{g/ml}$ ), 振摇提取, 离心, 取上清液 0.8 ml 置离心管中, 在缓和氮气流下, 60°C 恒温蒸干, 加入 50  $\mu\text{l}$  5% BSTFA 乙腈溶液, 混合硅烷化, 取 1  $\mu\text{l}$  进样, 测定布洛芬浓度。

##### (四) 体外药物溶出速率试验

以 pH 7.0 磷酸缓冲液 900 ml 为溶出介质, 预热至  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ , 转篮转速为 50 r/min。于不同时间取出释放介质 2 ml, 稀释 12.5 倍, 在波长 221 nm 处测定吸收度, 按标准曲线计算释药量。

##### (五) 人体内血药浓度测定

本研究共分三次完成, I. 选择 6 名健康受试者(4 男 2 女), 交叉口服 A、D 两种片剂 200 mg。II. 选择 12 名健康受试者(11 男 1 女)交叉口服 B, D 两种片剂(200 mg)。III. 选择 12 名受试者(10 男 2 女), 交叉口服 C, D 两种片剂。两次服药间隔为 1 周。

受试者空腹, 抽取空白血 3.5 ml, 用 180 ml 温水服药, I 为服片剂后在 0.5, 1.25, 2, 3, 4, 6, 8, 12 h 分别取血 3.5 ml; II 及 III 为服药后在 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 h 分别取血 3.5 ml, 血样静置约 1 h, 离心, 取上层血清, 提取后用上述

GC 法测定。

## 结果与讨论

### 一. 晶型比较

图 1,2 分别是布洛芬原料的 X-线衍射图谱, 差示扫描热分析图谱。从结果看出, X-线衍射图谱、DSC 图谱、红外光谱(略)均相同, 说明 A', D' 两种原料晶型相同, 无多晶型现象。

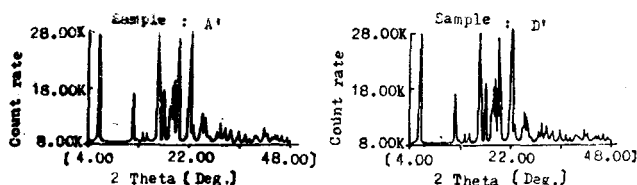


Fig 1. X-ray diffraction pattern of the ibuprofen raw materials (A', D').

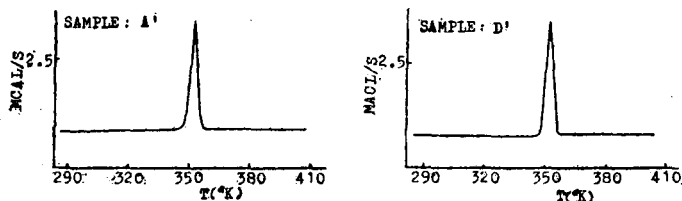


Fig 2. DSC-curve of the ibuprofen raw materials (A', D').

### 二. 粒度测定

图 3 是不同粒度范围的频率(粒子数)对各粒度组的平均值作的粒度分布图。按  $d_s = \sqrt{\frac{\sum n d^2}{\sum n}}$  式计算平均粒径, A' 的  $d_s = 130.0 \mu\text{m}$ , B' 的  $d_s = 36.6 \mu\text{m}$ , D' 的  $d_s = 56.6 \mu\text{m}$ 。从上述结果看出, 国内原料(A')平均粒径约为国外原料(D')的 2 倍, 而粉碎处理后的原料 B' 粒径和粒度分布范围都小于 D'。

### 三. 体内外测定方法

(一) 体外测定标准曲线 布洛芬在 pH 7.0 磷酸缓冲液中标准曲线回归方程为:  $C(\mu\text{g}/\text{ml}) = 21.8825 A - 0.2444$ ,  $r = 0.9999$  ( $n = 3$ )。

#### (二) 体内测定方法

##### 1. 标准曲线

以样品浓度与内标浓度比值( $C_i/C_s$ )对药物与内标峰面积比值( $A_i/A_s$ )作图(图 4), 由图看出在血药浓度为  $0.5 \sim 40 \mu\text{g}/\text{ml}$  范围内具有良好的线性关系。

##### 2. 回收率和重现性

在  $0.5 \sim 40 \mu\text{g}/\text{ml}$  浓度范围内用本法测定血清中布洛芬的平均回收率为  $95.90\% (\pm 2.99\%)$ ,  $n = 24$ ,  $CV = 3.12\%$ , 测定平均值的变异系数为  $2.24 \sim 7.28\% (n = 16)$ 。

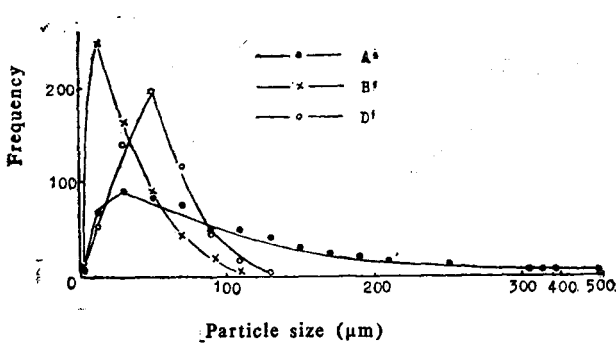


Fig 3. Frequency distribution curve.

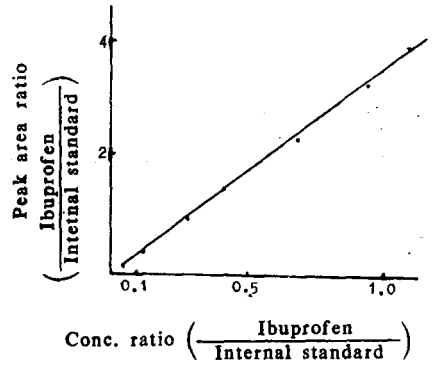


Fig 4. Calibration curve.

#### 四. 体外药物溶出速率

图5为布洛芬片剂的体外累计溶出百分含量曲线, 药物的体外溶出基本上符合一级动力学过程。以时间为自变量, 制剂的待容量(%)的对数值为因变量, 作线性回归, 结果见表1。

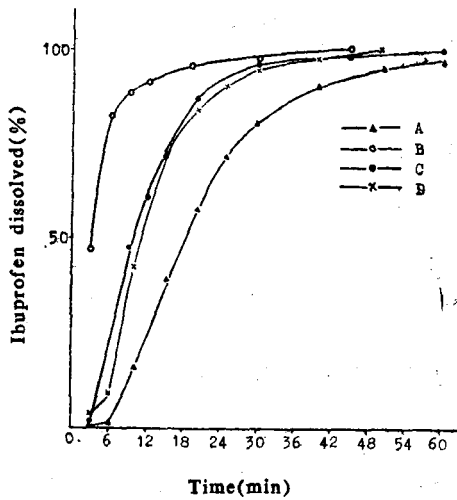


Fig 5. In vitro-dissolution curves of ibuprofen tablets.

Tab 1. *In vitro* first order release constants ( $K_r$ ) and mean dissolution time (MDT) for ibuprofen tablets

Product	n	Regression line	r	$K_r$ ( $\text{min}^{-1}$ )	MDT (min)
A	6	$y = 4.9932 - 0.0666x$	-0.9964	0.0666	21.9516
B	5	$y = 4.6348 - 0.2515x$	-0.9815	0.2515	5.3223
C	5	$y = 4.9062 - 0.1082x$	-0.9907	0.1082	12.4063
D	6	$y = 5.0267 - 0.1104x$	-0.9971	0.1104	13.3713

用梯形法计算残留待容量—时间曲线下面积( $AUC_{in vitro}$ ), 按  $MDT_{in vitro} = \frac{AUC_{in vitro}}{M}$  计算体外平均溶解时间(M是药物总量)<sup>(8-9)</sup>, 结果见表1,  $MDT_{in vitro}$  统计分析表明, 除C, D片

剂间无显著性差异外,其余片剂两两之间均有显著性差异。

**五. 人体内生物利用度比较**

人体血药浓度测定结果见图6。根据测定结果,用下列两种方法评价生物等效性。

**(一)  $AUC_{0-\infty}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  三参数评价生物等效性**

用对数梯形法求出  $AUC_{0-12}$ , 再加上校正值 ( $AUC_{12-\infty}$ ) 即得  $AUC_{0-\infty}$ 。取实测  $C_{max}$  值附近三个数据点拟合抛物线,按求极值法求出  $T_{max}$  和  $C_{max}$ 。

将体内三参数作方差分析,并计算供试制剂与标准制剂间体内参数差异的置信区间(以相对于标准制剂的百分数来表示)<sup>(10-14)</sup>,结果见表2。一般认为供试制剂应在标准制剂  $\pm 20\%$  以内<sup>(11,12)</sup>。

**1. 血药浓度-时间曲线下面积 ( $AUC_{0-\infty}$ )**

I中, A与D有差异 ( $P < 0.1$ ), 置信区间为  $-52.04 \sim 0.96\%$ , 说明A吸收程度低于D。II中, 方差分析和区间估计均说明B与D, 吸收程度无显著性差异。III中, C与D无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 置信区间为  $-7.11\% \sim 36.49\%$ , 说明C吸收程度大于D。

**2. 峰浓度 ( $C_{max}$ ) 和峰时 ( $T_{max}$ )**

I中, 方差分析表明A与D制剂  $T_{max}$  ( $P < 0.01$ );  $C_{max}$  ( $P < 0.1$ ) 均存在差异, 可信限结果也说明A制剂比D制剂吸收慢。II及III中, 方差分析说明B与D, C与D之间的  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  均无显著性差异, 但B制剂的  $T_{max}$  和  $C_{max}$  置信区间的对称轴分别偏于0的左侧和右侧, C制剂的  $T_{max}$  置信区间的对称轴也偏于0的左侧, 说明B和C制剂的吸收速度均比D快。

**(二) ARE, AEE, E 三参数评价生物等效性**

评价制剂生物等效性除了上述的  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC$  三参数外, 本文根据 Machras 和 Valner 等人提出的概念<sup>(15,16)</sup>, 用 Lagrange 二次插值估算达到有效治疗浓度的时间 T, 用梯形法估算曲线下面积, 按  $ARE = \frac{C_{min}/T_s}{C_{min}/T_t}$ ;  $AEE = \frac{Auc'_{\Delta c}}{Auc'_{\Delta c}}$ ;  $E = aARE + bAEE$  三式, 计算吸收速率有效性 (ARE), 吸收程度有效性 (AEE) 和总有效性 (E), 其中 t 和 s 代表供试制剂和标准制剂;  $C_{min}$  为药物的最低治疗浓度 (布洛芬的  $C_{min} \cong 8.5 \mu g/ml$ )<sup>(17)</sup>;  $Auc_{\Delta c}$  代表位于治疗窗内的血药浓度曲线下面积; a; b 为权重系数 ( $a + b = 1$ ), 单剂量给药时, 以同等重要性

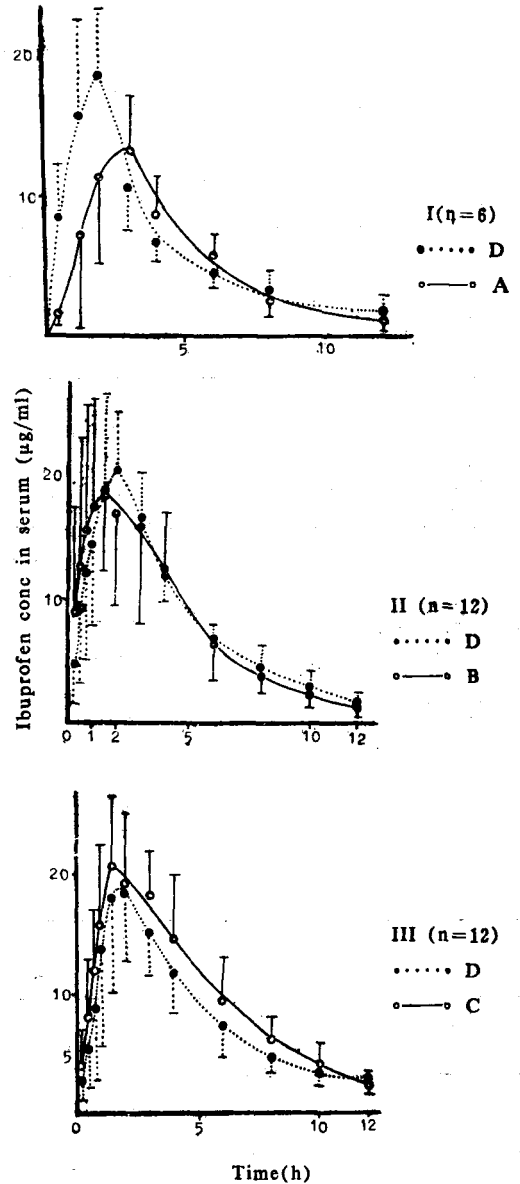


Fig 6. Mean serum conc vs time curves after single doses (200 mg) of ibuprofen tablets.

Tab 2. Estimates of AUC, Cmax, Tmax and statistical results

Parameter	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Tmax (h)
A	58.37(13.58)	14.94(4.884)	2.605(0.5080)
D	78.41(18.39)	20.96(5.465)	1.737(0.4102)
Analysis of variance 95% confidence interval (as % of standard)	*	*	***
	-52.04~0.96%	-60.54~3.07%	15.73~84.14%
B	106.2(22.64)	25.79(7.814)	1.694(0.9456)
D	106.2(15.93)	24.46(5.663)	1.858(0.5962)
Analysis of variance 95% confidence interval (as % of standard)	NS	NS	NS
	-15.60~15.62%	-18.20~29.04%	-44.86~27.18%
C	122.8(27.13)	23.24(3.948)	2.028(0.8572)
D	109.8(21.80)	23.43(4.618)	2.126(0.9935)
Analysis of variance 95% confidence interval (as 5% of standard)	NS	NS	NS
	-7.11~36.49%	-16.32~14.73%	-41.56~32.35%

\* ( $P<0.1$ )    \*\*\* ( $P<0.01$ )    NS ( $P>0.05$ )

权衡吸收程度和吸收速率, 即  $a=b=0.5$ , 多剂量给药时, 血药浓度达到稳态时, 平均血药浓度直接取决于药物的吸收量, 而与吸收速率无关, 因而, 设  $a=0.0$ ,  $b=1.0$ 。计算结果见表 3。通常认为, 供试制剂有效性应在 0.8~1.2 之间,

Tab 3. Estimates of ARE, AEE, E

Product	T (h)	ARE	AUC $\Delta$ c ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	AEE	E	
					a=b=0.5	a=0, b=1
A	1.5117	0.3415	6.5613	0.4283	0.3591	0.3340
D	0.5163		15.6112			
B	0.2396	1.9052	29.2225	0.9963	1.4507	0.9961
D	0.4565		29.3362			
C	0.5117	1.4667	36.3165	1.4820	1.4740	1.4820
D	0.7505		24.4969			

结果表明, A 制剂的 ARE, AEE 和 E 均小于 0.8, 说明 A 与片剂 D 生物不等效, AEE 的结果表明 B 与 D, 吸收程度方面生物等效, B 和 C 的 ARE 以及 C 的 AEE 均大于 1.20, 说明 B 和 C 的吸收速率有效性均大于片剂 D。C 的吸收程度有效性大于 D。这与 AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  评价结果一致。单剂量给药时, B 和 C 的总有效性均大于 D, 多剂量给药时, B 与片剂 D 是生物等效的, C 生物有效性大于 E。

## 六. 体内外相关性

用 Wagner-Nelson 法计算体内吸收分数, 以 t 时间内吸收分数 (表 4) 为因变量 (y), 以对应的 t/s 时间的体外累计溶出百分数 (表 4) 为自变量 (X), 用最小二乘法线性回归得体内相关性方程,  $y=15.3889+0.7451 X$ ,  $r=0.9138$ , 自由度=20,  $P=0.01$  时,  $r=0.537$ ,  $r>|r|_{1-\alpha}$ , 可以判断相关性显著。

Tab 4. Percentages of absorption and dissolution of ibuprofen at different times

Product	Time(h)							
	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	3
A <i>in vitro</i>		1.010			39.09		68.60	86.39
	<i>in vivo</i>	7.280			38.09		68.65	97.68
B <i>in vitro</i>		47.75	80.44	88.45	91.16		94.22	95.74
	<i>in vivo</i>	32.90	48.60	62.65	73.67		85.34	88.82
C <i>in vitro</i>		0.154	17.53	47.67	60.09		81.87	91.68
	<i>in vivo</i>	16.99	32.40	47.46	62.25		87.18	89.35
D <i>in vitro</i>		3.370	8.910	34.44	54.75		79.37	89.57
	<i>in vivo</i>	17.16	35.38	48.71	59.18		82.22	97.12

## 结 论

一. 市售国产片剂(A)生物利用度(包括吸收程度和吸收速率)低于Boots公司片剂(D),与片剂D生物不等效。这说明临床反映国内产品疗效不如国外同类产品是有根据的。

二. 山东新华制药厂新处方片剂B和C,提高了国产片剂的生物利用度,片剂B吸收程度与Boots公司片剂生物等效,吸收速率比Boots公司的片剂为快。片剂C吸收程度和吸收速率均大于E。

三. 处方B和C提高国产片剂(A)生物利用度的因素主要与处方组成、制备工艺和原料粒径大小有关。

四. 体内吸收百分数与体外溶出百分数存在着相关性。

五. 建立了一个可供布洛芬生物利用度研究的血清中布洛芬浓度的GC测定方法(另文发表)。

致谢 南京军区药检所杨筠,山东新华制药厂董乃泽、徐振球等同志参加部分工作。

## 参 考 文 献

1. Ward JR. Update on ibuprofen for rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983; 77:3.
2. Kantor TG. Ibuprofen. *Ann Int Med* 1979; 91:877.
3. Hackett LP, et al. Gas-liquid chromatographic determination of ibuprofen in human plasma. *Clin Chim Acta* 1978; 87:301.
4. Hoffman DJ. Rapid GLC determination of ibuprofen in serum. *J Pharm Sci* 1977; 66:749.
5. Midha KK, et al. A rapid and simple GLC procedure for determinations of plasma concentrations of ibuprofen. *Can J Pharm Sci* 1977; 12:29.
6. Pitre D, et al. GLC determination of ibuprofen [(±)-2-(p-isobutylphenyl) propionic acid] in plasma. *J Pharm Sci* 1974; 63:219.
7. Pitre D, et al. Rapid determination of ibuprofen in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1979; 170:278.
8. Banakar UV, et al. Beyond bioavailability testing. *Pharm Technol* 1983; 7:107.
9. Benet LZ, et al. *Pharmacokinetics*. New York: Plenum Press, 1984:403.
10. Westlake WJ, et al. Use of confidence intervals in analysis of comparative bioavailability trials. *J Pharm Sci* 1972; 61:1340.
11. Westlake WJ, et al. Use of statistical methods in evaluation of *in vivo* performance of dosage forms. *Ibid.* 1973; 62:1579.
12. Metzler CM. Bioavailability—a problem in equivalence. *Biometric* 1974; 30:309.
13. Shirley EJ. The use of confidence intervals in biopharmaceutics. *J Pharm Pharmacol* 1976; 28:312.

14. Sanford B. *Pharmaceutical Statistics*. New York: Marcel Dekker, 1984:321.
15. Macheras P, et al. The bioequivalence factor. *Pharm Acta Helv* 1983; 53:233.
16. Vallner JJ, et al. A proposed general protocol for testing bioequivalence of controlled-release drug products. *Int J Pharm* 1983; 16:47.
17. Zanolò G, et al. Ibuprofen-Serum Konzentration nach oraler Applikation von Dolgit Retard. *Therapiwoche* 1983; 33:2114.

## STUDIES ON THE BIOAVAILABILITY OF IBUPROFEN TABLETS

LUAN Li-Biao\*, MAO Feng-Fei and TU Xi-De

(Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing)

**ABSTRACT** New formulations were developed to increase the relative bioavailability of ibuprofen tablets produced by Shan Dong Xin Hua Pharmaceutical Factory in China. The dissolution rates of the tablets available in the Chinese market (A), the tablets of the new formulations (B and C) and the reference tablets made by British Boots Company (D) were determined. Human bioavailability studies were conducted to assess the *in vivo* performances of A, B and C relative to D by GC. The particle sizes of ibuprofen raw materials (A', B', D') used for producing tablets (A, B and C, D) were ascertained and the differences of crystal forms between A' and D' were compared.

The crystal forms of A' and D' were found to be the same, with no phenomena of polymorphism occurring. The mean surface area diameters of A', B' and D' were 130.0, 36.6 and 56.6  $\mu\text{m}$  respectively. Mean dissolution time (MDT) *in vitro* for A, B, C and D was 21.95, 5.322, 12.41 and 12.37 min respectively. *In vivo*, formulation A was bioinequivalent to D. The new formulation B was bioequivalent to D from the extent of absorption, while B was superior to D in the rate of absorption. The new formulation C exhibited an absorption effectiveness higher than D. Moreover, the percent of ibuprofen absorbed at time  $t$  after drug administration was correlated with the dose dissolved in *in vitro* test at time  $t/5$  ( $p < 0.01$ ). The higher relative bioavailability of B and C over A was related to particle size of ibuprofen material, formulation and technological process.

**Key words** Ibuprofen tablet; Bioavailability; Bioequivalence; Correlation *in vitro/in vivo*