

## 布洛芬缓释制剂的研究概况

陈彪<sup>1,2</sup>, 王建华<sup>1</sup>, 李樱<sup>1,2</sup>, 蒋猛<sup>1,2</sup> (1. 重庆大学生物工程学院和生物力学与组织工程教育部重点实验室, 重庆400044; 2. 西南药业股份有限公司, 重庆200044)

**摘要** 综述了布洛芬缓释制剂的近年来的研究概况。目前上市的布洛芬缓释制剂主要包括不溶性骨架片剂、溶蚀性骨架片剂、多单元缓释丸装硬胶囊剂、缓释微丸、缓释微球等剂型。以国内外发表的文献为依据, 对布洛芬的各种缓释制剂制备原理、处方设计、辅料选择和制备工艺进行了介绍。最后简要归纳出难溶性药物(如布洛芬)缓释制剂的处方设计思路和辅料的选择原则。

**关键词** 布洛芬; 缓释制剂; 乙基纤维素; 难溶性药物

**中图分类号**: R944.9

**文献标识码**: A

**文章编号**: 1006-0111(2006)02-0065-05

布洛芬(Ibuprofen)是一种疗效确切、安全的非甾体抗炎、解热、镇痛药物, 1964年由美国Boots公司首先研制并于1969年在英国上市。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, 还广泛用于治疗各种中度疼痛及炎症、发热等疾病, 其治疗效果明显, 对消化道的副作用较阿司匹林、吲哚美辛小。布洛芬的生物半衰期短(1.8~2h), 需要频繁给药(每日3~4次); 口服长期用药可导致消化不良、恶心、腹痛、烧心等副作用, 因此多以缓释制剂用于临床<sup>[1-3]</sup>。国外Boots公司、Upjohn公司及Merck公司等相继开发了布洛芬缓释制剂; 国内天津史克制药有限公司和西南药业股份有限公司等也上市了布洛芬缓释胶囊或缓释片剂, 这些剂型的开发有效地提高了布洛芬的临床疗效, 减轻了其胃肠道副作用<sup>[4]</sup>。

布洛芬为芳基烷酸类化合物, 化学名为4-异丁基-2-苯丙酸, 存在两个光学异构体: S(+)-布洛芬和S(-)-布洛芬。S(+)-布洛芬的药理活性是S(-)-布洛芬的160倍, 在体内, 57~69%的S(-)-布洛芬转变为S(+)-布洛芬。目前, 研究S(+)-布洛芬的缓释制剂较多<sup>[5]</sup>。缓释制剂(sustained release preparation, SRP或extended release preparation, ESP)属于速度性控释给药系统, 能够延缓药物释放, 与相应的普通制剂相比, 每24h用药次数应从3~4次减少为1~2次。缓释制剂释药速率应符合特定的动力学过程, 包括零级动力学过程( $Q = k_0t$ )、Higuchi动力学过程( $Q = kt^{1/2}$ )、一级动力学过程( $Q = k_1t$ )。缓释制剂具有减少给药次数、

提高病人依从性的特点, 能够使血药浓度平稳、避免峰谷现象, 有效地降低药物的毒副作用。常见的缓释制剂类型包括骨架片、缓释包衣剂、渗透泵控释片、透皮给药系统、避孕给药系统等。本文介绍的布洛芬缓释制剂包括布洛芬缓释片、布洛芬缓释胶囊、布洛芬缓释微丸、布洛芬缓释微球等制剂, 主要介绍这些制剂的制备原理和工艺、处方设计和质量标准、辅料选择等内容, 并简要归纳难溶性药物(如布洛芬)缓释制剂的处方设计思路和辅料的选择原则。

### 1 布洛芬缓释片剂

**1.1 骨架型片剂** 骨架型片剂制造成本较低, 制备工艺简单、成熟, 应用携带方便, 是临床应用最多的制剂之一, 国内外研制布洛芬骨架片剂的文献较多。国外文献近年对布洛芬微型骨架片的报道也不少, 微型片是直径小于2~3mm的均匀小片, 可以用来充填到硬胶囊中制成多单元剂量给药形式(MUDFs)而获得缓释效果, MUDFs与单剂量给药形式相比, 具有较低的突释(dump)风险、较少的体内外差异性、较高的消化道分散度; 因此也常作为制备微丸的选择之一, 为了获得缓释效果, 常常对微型片进行包衣, 但存在成本高、耗时和贮存期间药物释放改变等问题。目前, 制备微型骨架片来获得药物缓释效果的研究已经大量报道。布洛芬缓释骨架片的骨架材料一般选用乙基纤维素(EC)或丙烯酸树脂等为阻滞剂, 选择亲水性的羟丙甲纤维素(HPMC)、梧桐树胶、乳糖、微晶纤维素等来调整缓释片的释药速率。制备工艺一般采用直接压片法、湿法制粒压片、熔融挤压法压片等, 骨架呈多孔型或无孔型, 药物释放服从Higuchi方程或近似一级释药动力学。Philip<sup>[6]</sup>等以亲水性基质黄原胶、梧桐胶或HPMC为骨架材料, 以乳糖、硫酸钙、微晶纤维素和滑石粉等

**基金项目**: 重庆市应用基础研究项目[2003]7974.

**作者简介**: 陈彪(1973-)男, 硕士研究生, 现工作单位西南药业股份有限公司. Tel: (023)89855098, E-mail: cb6368@126.com.

为附加剂,通过湿法制粒工艺制备布洛芬微型骨架片,并以多单元剂量形式充填成硬胶囊剂。研究表明:当压片力在 23.3 ~ 28.0N 之间变化时,黄原胶较梧桐胶更具有缓释作用;包含有乳糖或硫酸钙的黄原胶的微型骨架片的释药速率非常相似,分别为  $3.74\% \text{ min}^{-1/2}$  和  $3.69\% \text{ min}^{-1/2}$ , 这比含有微晶纤维素的慢 ( $5.56\% \text{ min}^{-1/2}$ )。药物释放机制是不规则的,  $n$  值分别为 0.732 (乳糖)、0.644 (硫酸钙)、0.881 (微晶纤维素)。药物释放在开始阶段主要为 Fickian 扩散,到最后阶段逐渐转变为聚合物溶蚀松弛机制。处方配比为布洛芬:HPMC:乳糖 = 1 : 1 : 1 的骨架片药物释放较黄原胶微型骨架片快,但较梧桐胶慢;含有黄原胶或 HPMC 及乳糖的布洛芬微型骨架片的释药依赖溶解介质 pH,这与布洛芬溶解度的 pH 依赖性是一致的。药物体外释放的 12h 内,黄原胶和 HPMC 的释放指数非常接近零级释放,特别是使用改变 pH 的方法时表现明显。Brabander<sup>[7]</sup> 等以布洛芬为模型药物,乙基纤维素 (EC) 为阻滞剂 (布洛芬 : EC = 3 : 2),通过热熔融挤出法制备微型骨架片,药物释放太慢 (24h 内释放 20%)。后来在处方中增加赋形剂 (HPMC 和黄原胶) 来增加药物释放,药物释放随着 HPMC 的黏度和取代度、HPMC 的用量、药物载量、HPMC:EC 的比例以及黄原胶的配伍等而改变;药物释放主要以扩散为主,但药物在 24h 内的完全释放依赖于溶胀作用。在 RH 60% 的室温条件下考察 12 个月,结果表明在高温高湿条件下,微型骨架片释放度可能会增加。Brabander<sup>[8]</sup> 等以微晶蜡和淀粉衍生物为骨架材料,制备布洛芬微型骨架片;实验采用熔融制粒的方法,通过加热、挤压、研磨等工序来制造骨架片,体外药物释放速率随微晶蜡的不同熔程而改变,释放速率最慢的处方是熔程在 68℃ ~ 72℃ 之间的微晶蜡。随着微晶蜡浓度的增加,药物释放越慢,体外药物释放的速率曲线也随不同淀粉和淀粉混合物而改变;将布洛芬含量增加至 70% 时,药物将会快速释放。Ntawukulilyayo<sup>[9]</sup> 等以微晶纤维素 - 蔗糖酯作为骨架材料,制备了布洛芬骨架缓释片,骨架片的处方配比为布洛芬 100mg 和 2.5%、5% 和 10% 的 P1570 (微晶纤维素 - 蔗糖棕榈酸酯)。体外释放曲线显示了明显的延缓特性,研究表明 pH 值、离子浓度以及仪器转速对释放度影响显著,其释放机制主要是微晶纤维素与蔗糖酯之间的氢合作用。许鲁宁<sup>[10]</sup> 等制备了布洛芬亲水性凝胶骨架片,以羟丙甲基纤维 (HPMC) 为骨架材料,用湿法制粒和粉末直接压片法制备缓释骨架片,并考察 HPMC 用量,粒度,制备方法,片子大小及其它辅料对布洛芬

HPMC 骨架片的体外释药的影响。结果表明布洛芬 HPMC 骨架片的体外释药均符合 Higuchi 方程。HPMC 的用量,粒度和制法,片子大小对布洛芬的释放速率均有显著性影响。湿法制片的释药速率比干法慢。布洛芬的释药速率随 HPMC 粒度的减小和片子的增大而减慢。淀粉、PVP、MCC、EC 的加入 (每片 HPMC 的含量不变) 均减慢布洛芬释药速率。牟晓红等<sup>[11]</sup> 以乙基纤维素 (EC)、肠溶丙烯酸树脂、微晶纤维素等材料,通过湿法制粒工艺制备了布洛芬缓释片,考察了压片力和骨架材料的配比对药物释放的影响。研究结果表明骨架片对压力敏感,在一定压力范围内释药速率较稳定,可获得缓释效果。当 EC 量一定时,调节肠溶丙烯酸树脂 (II) 和/或 (III) 的配比可获得不同释药速率的缓释片,且用量增加,释放度减慢;体外药物释放符合一级动力学方程 ( $r > 0.98$ ), Higuchi 方程拟合 ( $r > 0.96$ ), 表明为混合型骨架片。陈晓燕<sup>[10]</sup> 等以 HPMC、乳糖和 MS 为骨架材料,运用正交设计方法制备布洛芬缓释片,释放结果表明具有明显缓释效果,达到了中国药典缓释胶囊的标准要求;药物释放较好符合 Higuchi 方程 ( $r > 0.99$ ), 属于扩散释放机制,加速实验考察质量稳定。

**1.2 复方缓释片剂** 布洛芬具有良好的解热、镇痛、抗炎作用,临床上与多种药物配伍来增强疗效,可降低布洛芬剂量而使其副作用减少。有关布洛芬复方缓释制剂的研究报道较多。Leslie<sup>[13]</sup> 等报道了布洛芬与磷酸可待因的复方制剂,该复方制剂每片含布洛芬 200mg,磷酸可待因 12.5mg,英国 Napp 制药公司上市的 codefen 就是这种复方组分,以磷酸可待因为速释层 (红色) 和布洛芬为缓释层 (白色) 压制上下双层片,布洛芬层释放显示良好的缓释作用,临床上也显示良好协同镇痛、止咳效果,是可靠的消炎镇痛、解热止咳药。蒋曙光<sup>[14]</sup> 等研制了布洛芬和盐酸伪麻黄碱的复方骨架型缓释片剂,根据两种药物溶解性的不同设计了处方 (骨架材料为 HPMC、丙烯酸树脂、磷酸氢钙等,布洛芬、盐酸麻黄碱与骨架材料配比为 3.3 : 1 : 2.6)。探讨了药物从给药系统中的释放机制:药物体外释药可用 Korsmeyer/Pappas 方程描述,显示良好的缓释行为。体内结果显示:与同类进口的普通片相比,缓释片具有等效生物利用度,且药物吸收缓慢,血药浓度平稳、持久。

**1.3 其他缓释片剂** Sundy<sup>[3]</sup> 等以布洛芬为模型药物研制了一种新型的零级释放环形压制包衣片,这种环形片采用一种特殊设计的冲模压制而成;在试验的开始阶段,利用 HPMCK15M 的解离和粘结特性,用它作为包衣片最合适的凝胶骨架材料,并使用

不同浓度的凝胶含量来增加黏性和可塑性;经 Roche 脆碎仪测定,含有 20% 和 30% 的包衣片脆碎度低于 1%,对于不同凝胶含量制得的颗粒,休止角在 22.01 ~ 17.8 度之间;研究表明药物释放以零级释药方式,包衣层不会影响药物释放,在整个药物释放过程中包衣层都会黏附在片芯上。

## 2 布洛芬缓释胶囊

将包衣颗粒/丸、缓释微丸、微型骨架片等填充于明胶硬胶囊中制成剂量分散型多单元剂量给药形式(MUDFs),一次剂量由多个单元组成,与单剂量剂型相比,具有许多优点。它能提高药物与胃肠道的接触面积,使药物吸收完全,从而提高生物利用度;通过几种不同释药速率的小丸/颗粒组合,可获得理想的释药速率,取得预期的血药浓度,并能维持较长的作用时间,避免对胃黏膜的刺激等不良反应;可由不同药物分别制成小丸组成复方制剂,可增加药物的稳定性,而且也便于质量控制。

**2.1 包衣颗粒/丸** 将布洛芬颗粒/丸进行包衣,药物释放速率取决于包衣聚合物的性质、厚度、面积以及系统的形状。常用的包衣材料包括醋酸纤维素、乙基纤维素和聚丙烯酸树脂等,包衣水分散体有 Aquacoat、Surelease、Eudragit E 30D 等商品应用于生产。包衣工艺通常采用空气悬浮包衣法和锅包法。赵甘霖<sup>[15]</sup>等制备了布洛芬颗粒(8 ~ 20 目),置于喷雾干燥包衣器中,通入压缩空气使颗粒悬浮,使用 2% 的乙基纤维素丙酮液对颗粒进行包衣,包衣量由包衣液用量控制。研究了 3.36%、7.56% 及 9.75% 的包衣量样品的 12h 颗粒释药情况,当包衣量小时,释药过程更符合 Higuchi 方程,包衣量越大则更符合零级动力学。王雅珍<sup>[16]</sup>等用糖芯为丸芯,采用糖衣锅包法使布洛芬包裹于丸芯上制得微丸(12 ~ 24 目),然后进行包衣,体外药物释放研究表明为溶解控制的缓释制剂,粒径的大小是控制释放的关键之一,本胶囊制剂与上市的芬必得缓释胶囊体内外释药无显著差异性。

**2.2 缓释微丸** 微丸是指将药物与阻滞剂(硬脂酸、微晶蜡、乙基纤维素)等混合制成的口服小球状缓/控释小丸,也可以先制成普通丸芯后膜控包衣形式,通常直径小于 2.5mm,一般将缓释微丸装胶囊制成缓释胶囊。卢丹<sup>[17]</sup>等以丙烯酸树脂 II 号乙醇溶液为粘合剂用 KJZ-10 型快速搅拌制粒机制造 16 ~ 20 目布洛芬微丸,在普通包衣机中喷雾包衣(包衣液处方:丙烯酸树脂 II 号 20g,95% 乙醇 1000mL,邻苯二甲酸二乙酯 10g、吐温 80 10g、蓖麻油 10g);以磷酸缓冲液(pH6.0)为释放介质测定释放度,体

外释药符合 Higuchi 方程模式。

## 3 布洛芬缓释微球

微球(microspheres)指药物分散或被吸附在高分子、聚合物基质中而形成的微粒分散体系,其微粒大小不等,一般在 1 ~ 300um,甚至更大;微囊与微球没有严格区分,可通称为微粒。微球具有靶向性、缓/控释性、掩味、非胃灭活性等特点。Al-kassas<sup>[18]</sup>等用水分散法制备了布洛芬微球,实验用鲸蜡硬脂酸醇为成球材料,丙二醇:水(25:75)为分散液,研究表明,搅拌速度、冷却时间对布洛芬微球粒度大小和体外释药影响显著,冷却 100min 的微球释放 50% 约 15h,而冷却 2min 的释放 50% 为 3h。丁燕飞<sup>[19]</sup>等以乳化-溶剂扩散法制备了布洛芬乙基纤维素微球,实验将布洛芬、乙基纤维素溶解于乙酸乙酯中,加入连续相和乳化剂形成水包油型乳状液,然后加入过量的水制得布洛芬微球。所制得的微球呈球形,外观圆整流动性好,粒度在 80 ~ 120um,包封率达 88%,体外释药具有明显缓释效果。金方<sup>[20]</sup>等采用一种新型的微球制备技术——液体球形结聚技术,制备了布洛芬-丙烯酸微球,符合 Higuchi 方程释药模式。布洛芬缓释微球采用相分离法中的溶剂-非溶剂法制备,以无水乙醇为溶剂,蔗糖酯水溶液为非溶剂,布洛芬的丙烯酸树脂乙醇液遇大量水性介质时,形成近似水包油型乳化液滴,乙醇自乳化液滴中扩散出来;进入水性介质,药物和聚合物结晶析出,结聚成微球。邹立家<sup>[21]</sup>等以乙基纤维素为包裹材料用水中干燥法制备了布洛芬微囊,微囊粒度在 2000um 以下,收率在 80% 以上,与布洛芬粉末相比,具有明显缓释作用。赵焰<sup>[22]</sup>等以乙基纤维素为包裹材料用液中干燥法对布洛芬进行了微囊化研究,所得微囊分散性好,粒度均匀,含量和收率较高,并具有明显缓释作用。

## 4 布洛芬缓释制剂的质量评价

**4.1 体外质量评价** 布洛芬缓释制剂的体外药物释放测定的释放介质有水、稀盐酸、磷酸盐缓冲液等,测定方法一般以中国药典附录 X D 第一法为参考。中国药典 2005 版对布洛芬缓释胶囊的释放度测定(附录 XD 第一法)选用磷酸盐缓冲液(pH 6.0)介质,转速 30r/min,在 1、2、4、7h 4 个点取样测定,释放度规定为 10% ~ 35%、25% ~ 55%、50% ~ 80%、75% 以上,含量测定方法为 HPLC,十八烷基键合硅胶为填充剂,醋酸钠缓冲液-乙腈为流动相,检测波长为 263nm,理论塔板数不低于 1100。该方法以磷酸盐缓冲液(pH 6.0)为介质,与布洛芬的溶

解性能相适应的4个时间点取样,最后一个点的累计释放度在75%以上。采用高效液相色谱法测定快速、高效、灵敏,但成本较高。国家药品标准WS1-(X-011)-2001Z对布洛芬缓释片的测定选用(药典附录XD第一法)0.1mol/L的盐酸溶液和磷酸缓冲液(pH 7.2)梯度释放介质,模拟胃肠道体液pH环境来测定,转速100r/min,在2、4、6h取样,释放度0~2h小于10%,0~4h为25%~55%,0~6h为50%~80%;含量检测方法为分光光度法,用磷酸盐缓冲液(pH 7.2)溶解,在222nm波长测定。该方法简易、成本较低,其模拟消化液的pH转换,控制布洛芬缓释片在胃液中释放少,以减小胃刺激性。

**4.2 体内质量评价** 采用高效液相色谱法研究布洛芬缓释制剂的药代动力学和相对生物利用度。季闽春<sup>[22]</sup>等研究了布洛芬缓释混悬剂在20名健康志愿者中单次或多次给药后的药代动力学和人体相对生物利用度,试验结果表明单剂量时缓释混悬剂的血药浓度-时间曲线数据符合一级吸收-室模型缓释混悬剂与对照品缓释胶囊剂的药-时曲线下面积( $AUC_{0-14h}$ )分别为( $118.21 \pm 22.81$ )和( $112.06 \pm 17.13$ )  $mg \cdot h/L$  ( $P > 0.05$ ),峰浓度( $C_{max}$ )( $20.81 \pm 3.07$ )和( $21.06 \pm 4.27$ )  $mg/L$  ( $P > 0.05$ ),虽然缓释混悬剂的达峰时间较缓释胶囊剂提前( $3.40 \pm 0.75h$  vs  $4.65 \pm 1.18h$ ,  $P < 0.01$ ),但在取样末端时间点的血药浓度(如 $C_{12h}$ 与 $C_{14h}$ )两者相比无显著性差异。其相对生物利用度 $F = 105.5\%$ ,经双向单侧 $T$ 检验证实缓释混悬剂与对照品具有生物等效性。刘雷<sup>[23]</sup>等对10名健康志愿者随机交叉服药600mg布洛芬缓释胶囊和芬必得进行了药代动力学和相对生物利用度研究,采用HPLC法,测定血清中布洛芬的浓度。经3p87药动学计算程序处理,两者: $AUC$ 分别为( $147.75 \pm 28.78$ )  $mg/(L \cdot h)$ 和( $154.16 \pm 26.76$ )  $mg/(L \cdot h)$ , $T_{max}$ 分别为( $4.22 \pm 0.73$ )h和( $4.10 \pm 0.83$ )h, $C_{max}$ 分别为( $15.97 \pm 2.84$ )  $mg/L$ 和( $16.76 \pm 2.92$ )  $mg/L$ ,经配对 $t$ 检验,两者 $AUC$ 、 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 均无显著性差异( $P > 0.05$ )。

## 5 难溶性药物缓释制剂设计思路

难溶性药物指在100mL水中溶解100mg以下或溶出速率很慢的药物或制剂。布洛芬在水中几乎不溶解,属于难溶性药物;而临床使用的化学药物有很大一部分属于疏水性的难溶药物,研究这类药物的缓释制剂并有效提高生物利用度是药剂学工作者的艰巨任务。近年来已将难溶性药物利用药剂学方法和人体生理环境条件研制成多种缓/控制剂,如双

氯灭痛、萘普生、布洛芬、硝苯地平、吲哚美辛等。将难溶性药物制成缓/控制剂,一般采用下述几种方法。

**5.1 微粉化** 药物粉末的表面积随着粒径的减小而增加,小粒度的药物与体液有较大的接触面,可使药物较快溶解、吸收。为此,常将药物微粉化(1~10  $\mu m$ ),制成缓释制剂,如布洛芬微粉化后,其缓释制剂生物利用度比普通原料高。

**5.2 使用表面活性剂** 使用吐温80、PEG、聚氧乙烯23-月桂醚等表面活性剂可以增加难溶性药物的溶出速率,如布洛芬、硝苯地平、尼群地平等但应注意表面活性剂的种类、用量选择以及制备工艺的探索。

**5.3 制成胃内滞留漂浮型控释制剂** 虽然漂浮型布洛芬控释片未见报道,但是作为难溶性药物缓释制剂处方设计,漂浮型控释片不失为一种有效的途径之一。如诺氟沙星、乙吗噻嗪等在胃液中易溶,因此可将药物与亲水性高分子材料(如HPMC、海藻酸钠、聚乙烯醇、脱乙酰壳多糖、CMC)、高级脂肪醇(如硬脂醇、巴西棕榈蜡、硬脂酸等)等制成胃内滞留漂浮型控释片,使药物得到充分释放、溶解和吸收。

**5.4 以微孔膜控制药物释放** 将含有药物的片芯以高分子药用辅料包衣,所设计的片/丸在胃肠液中以一定的速率释放。制剂通常采用不溶于胃肠液的辅料(如乙基纤维素)包衣,包衣层中添加可溶性的材料(如HPMCP、PEG、甘露醇、HPMC、苯二甲酸二乙酯等)作为致孔剂。当制剂通过胃肠道液体时,HPMCP等溶解形成微孔,使药物通过EC微孔膜控制释放。酮基布洛芬不溶于水,国外报道有1次/d的缓释制剂商品,本品在肠道中迅速吸收,服药后0.5~2h血浓度达高峰。

**5.5 制成固体分散体** 固体分散体可以使药物高度分散在载体材料中,增加难溶性药物的溶解度和溶出速率,提高生物利用度。载体材料有PEG4000/6000、PVP、乙基纤维素、硬脂醇、聚丙烯酸树脂类等。Najib等<sup>[24]</sup>用溶剂蒸发法制备了磺胺嘧啶的EC固体分散物,体外溶出试验表明这种固体分散物中药物按零级动力学释放。有报道酮基布洛芬-EC固体分散体药物释放符合Higuchi方程,在EC为载体的分散体中加入HPC、PEG、PVP等水溶性物质可以调节释药速率,获得更理想的释放效果。

## 参考文献:

- [1] Santos H, Veiga F, Pina ME *et al.* Compaction, compression and drug release properties of diclofenac sodium and ibuprofen

- pellets comprising xanthan gum as a sustained release agent [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, 295(1-2):15.
- [2] Zhu YF, Shi JL, Li Y S *et al.* Storage and release of ibuprofen drug molecules in hollow mesoporous silica spheres with modified pore surface[J]. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2005, 85(1-2):75.
- [3] Sundy E, Danckwerts MP. A novel compression-coated doughnut-shaped tablet design for zero-order sustained release[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2004, 22(5):477.
- [4] Lamprecht A, Saumet JL, Roux J *et al.* Lipid nanocarriers as drug delivery system for ibuprofen in pain treatment [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 278(2):407.
- [5] Cheng H, Rogers JD, Demetriades JL, *et al.* Pharmacokinetics and bioinversion of ibuprofen enantiomers in humans [J]. *Pharm. Res*, 1994, 11, 824.
- [6] Philip J, Karrar A, Dale L, *et al.* Development and evaluation of a multiple-unit oral sustained release dosage form for S(+) -ibuprofen: preparation and release kinetics[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, 193:73.
- [7] Brabander CD, Vervaet C, Remon JP. Development and evaluation of sustained release mini-matrices prepared via hot melt extrusion[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, 89:235.
- [8] Brabander C, Vervaet C, Fiermans L, *et al.* Matrix min-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures[J]. *International Journal of Pharmaceutics*[J]. 2000, 199:195.
- [9] Natawukuliyayo JD, Demuynck C, Remon JP. Microcrystalline cellulose-sucrose esters as tablet matrix forming agents[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, 121:205.
- [10] 许鲁宁, 黄芳, 吴锡添. 布洛芬 HMPC 骨架片药物释放因素研究[J]. *海峡药学*, 2002, 14(6):34.
- [11] 牟晓红, 张汝华, 李迎春. 布洛芬缓释片的制备和工艺研究[J]. *沈阳药科大学学报*, 1996, 13(66):5.
- [12] 陈晓燕, 黄坚伟, 汪茂先, 等. 布洛芬缓释片的研究[J]. *广东药学*, 2002, 12(3):19.
- [13] Leslie ST, Malkowska ST, Miller AJ, *et al.* Use of a combination of ibuprofen and codeine for the treatment of pain[P]. *European Patent*: 0535841, 1993-04-07.
- [14] 蒋曙光, 屠锡德, 谭力, 等. 复方布洛芬缓释片研究[J]. *中国药科大学学报*, 1998, 29(6):422.
- [15] 赵甘霖, 王鸿辰. 布洛芬包衣颗粒释药动力学及体内相关性研究[J]. *药理学报*, 1995, 30(4):291.
- [16] 王雅珍, 陈秋潮, 侯惠民. 布洛芬缓释胶囊的研制及体内评价[J]. *中国医药工业杂志*, 1997, 28(5):212.
- [17] 卢丹, 尤孝庆, 许美蓉. 布洛芬缓释胶囊的制备[J]. *中国医药工业杂志*, 1998, 29(10):452.
- [18] 丁燕飞, 姚瑶, 陶立斐. 乳化-溶剂扩散法制备布洛芬乙基纤维素微球[J]. *中南药学*, 2003, 1(2):91.
- [19] 金方, 吴志明. 布洛芬缓释混悬剂的研究 I. 缓释微球的研究[J]. *中国医药工业杂志*, 2003, 34(5):223.
- [20] 邹立家, 姜维苓等. 水中干燥法制备乙基纤维素-布洛芬微型胶囊及其释放度的研究[J]. *山东医药工业*, 1994, 13(1):1.
- [21] 赵焰, 朱崇辉, 于飞. 布洛芬微型胶囊的制备及其缓释性研究[J]. *山东医药工业*, 1996, 15(4):1.
- [22] 季国春, 陈斌艳, 杜勇等. 布洛芬缓释混悬剂的人体相对生物利用度研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 1999, 15(4):277.
- [23] 刘雷, 李可欣, 张贵军等. 布洛芬缓释胶囊生物利用度研究[J]. *中国药房*, 1998, 9(3):121.
- [24] Najib N, Suleiman MS. The kinetics of drug release from ethylcellulose solid dispersions[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1985, 11(12):135.

收稿日期 2005-08-31

## 大豆异黄酮提取与纯化方法研究进展

曲丽萍, 宓鹤鸣, 范国荣(第二军医大学药学院药物分析教研室, 上海 200433)

**摘要** 介绍大豆异黄酮的提取纯化技术最近进展。查阅国内外大量相关文献, 对大豆异黄酮的提取、分离及纯化工艺研究进行归纳和综述。为合理地采用新技术、新方法分离纯化大豆异黄酮提供了理论依据。

**关键词** 大豆异黄酮; 提取; 纯化

**中图分类号**: R937.71      **文献标识码**: A      **文章编号**: 1006-0111(2006)02-0069-04

大豆异黄酮(soybean isoflavones, 简称 ISO) 是黄酮类混合物, 其母核结构为 3-苯并吡喃酮, 是存在于大豆等豆科植物中的一类重要的生物活性物质。目前已经从大豆中分离出的单体化合物主要有: 大豆苷(daidzin)、染料木苷(genistin)、黄豆苷

(glycitin); 大豆素(daidzein)、染料木素(genistein) 和黄豆素(glycitein) 等。现代药理研究表明 ISO 及其单体化合物具有较强的抗氧化和抗真菌活性<sup>[1, 2]</sup>, 具有防治心血管疾病、预防癌症、治疗骨质疏松症和减缓妇女更年期综合症等多种功效<sup>[3~5]</sup>。但自然界中大豆异黄酮的资源十分有限, 在大豆中的含量也仅有 0.1%~0.5%<sup>[6]</sup>, 作为一种具有广阔开发前景的药用植物活性成分, 如何高效率地提取

**基金项目**: 上海市科技发展基金(02DZ19111)

**作者简介**: 曲丽萍(1976-), 女, 硕士研究生. Tel: (021)25074436