一种高稳定性氟比洛芬贴剂的制备与性能评价

黄小龙[1]，胡艳萍[1]，刘　倩[1]，刘子修[2,3]，潘　琳[1*]

（1. 湖南迪诺制药股份有限公司，湖南长沙 410005；2. 山东新圣时代新材料有限公司，山东青岛 266199；
3. 云南白药集团无锡药业有限公司，江苏无锡 214122）

摘要：为改善氟比洛芬（**1**）贴剂长期贮存过程中生成氟比洛芬薄荷酯杂质的问题，该研究以马来酸酐接枝苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯嵌段共聚物（SIS-MAH）为基质骨架，制备了 **1** 贴剂，并通过 Box-Behnken 设计，以黏附力、体外释放性能为评价指标优化制剂处方。所得优化处方如下：SIS-MAH 27.5%，高分子聚异丁烯 4.96%，低分子聚异丁烯 6.04%，液状石蜡 44.20%，氢化松香甘油酯 11.74%，薄荷脑 2.38%，硬脂酸锌 0.5%，二丁基羟基甲苯 0.3%。优化 **1** 贴剂的关键质量属性（包括药物释放行为、透皮渗透性能及皮肤黏附力等）与参比制剂相当。初步稳定性试验结果表明，自制 **1** 贴剂在长期稳定性和杂质控制方面表现出显著优势，其中氟比洛芬薄荷酯含量明显低于参比制剂，显示出良好的临床应用安全性。

关键词：氟比洛芬；贴剂；经皮给药；氟比洛芬薄荷酯；透皮吸收；黏附性能；处方优化；稳定性

中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)05-0562-08

引用：黄小龙, 胡艳萍, 刘　倩, 等. 一种高稳定性氟比洛芬贴剂的制备与性能评价[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(5): 562-569. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.05.000

Preparation and Performance Evaluation of a Highly Stable Flurbiprofen Patch

HUANG Xiaolong[1], HU Yanping[1], LIU Qian[1], LIU Zixiu[2,3], PAN Lin[1*]

(*1. Hunan Dinuo Pharmaceutical Co., Ltd., Changsha 410005; 2. Shandong Xinsheng Shidai New Materials Co., Ltd., Qingdao 266199; 3. Yunnan Baiyao Group Wuxi Pharmaceutical Co., Ltd., Wuxi 214122*)

ABSTRACT: To address the issue of flurbiprofen menthyl ester impurity formation during long-term storage of flurbiprofen (**1**) patches, this study prepared **1** patches using maleic anhydride-grafted styrene-isoprene-styrene block copolymer (SIS-MAH) as the matrix skeleton. The formulation was systematically optimized via a Box-Behnken design, with adhesion and *in vitro* release performance as evaluation indicators. The final optimized formulation was as follows: SIS-MAH of 27.5%, high molecular weight polyisobutylene of 4.96%, low molecular weight polyisobutylene of 6.04%, liquid paraffin of 44.20%, hydrogenated rosin glycerin ester of 11.74%, L-menthol of 2.38%, zinc stearate of 0.5%, and butylated hydroxytoluene of 0.3%. The optimized **1** patches showed key quality attributes comparable to those of the reference listed drug, including drug release behavior, skin permeation performance, and skin adhesion. Preliminary stability test results indicated that the self-developed **1** patches exhibited significant advantages in long-term stability and impurity control, with a markedly lower flurbiprofen menthyl ester content than that of the reference listed drug, demonstrating high safety for clinical application.

Key Words: flurbiprofen; patch; transdermal drug delivery; flurbiprofen menthyl ester; transdermal absorption; adhesive properties; formulation optimization; stability

氟比洛芬（flurbiprofen，**1**）是一种丙酸类非甾体抗炎药（nonsteroidal anti-inflammatory drug，NSAID），通过有效抑制环氧化酶而阻断前列腺素的

收稿日期：2026-01-17

作者简介：黄小龙，工程师，从事经皮给药制剂研究。

通信作者：潘　琳，高级工程师，从事药物制剂的开发研究。

生物合成，发挥解热、抗炎与镇痛作用。研究[1-2]表明，**1** 的抗炎与镇痛强度可达阿司匹林的 250 与 50 倍；且相较于市场广泛使用的布洛芬，**1** 表现出更强的药理活性、更低的毒性和更轻的不良反应。然而，与传统口服 NSAID 一样，**1** 长期全身给药会显著增加发生胃肠道与心血管不良反应的风险[3-5]。透皮给药系统（transdermal drug delivery system，TDDS）能有效规避肝首过效应、维持平稳的血药浓度、减少给药频率，从而提升患者依从性，并显著降低全身性不良反应。因此，TDDS 成为传统口服 NSAID 的理想替代剂型。

基于此，日本大正制药株式会社开发了 **1** 贴剂，并于 1998 年获批上市，商品名为 Yakuban®。该贴剂以苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯嵌段共聚物（styrene-isoprene-styrene block copolymer，SIS）和聚异丁烯（polyisobutene，PIB）为胶黏剂基质，复配氢化松香甘油酯为增黏剂、薄荷脑为促渗剂、液状石蜡为增塑剂，以及二丁基羟基甲苯（butylated hydroxytoluene，BHT）为抗氧化剂，成功实现了 **1** 的经皮递送。该 **1** 贴剂被广泛用于骨关节炎、肩周炎、肌肉痛，以及多种急、慢性炎症与疼痛的临床治疗。同时，该贴剂有效降低了重复贴敷引起的皮肤刺激，提高了安全性与患者依从性。

然而，该原研贴剂在长期贮存过程中暴露出一个关键性的化学稳定性问题：药物分子中的羧基与促渗剂薄荷脑中的羟基易发生酯化反应，生成氟比洛芬薄荷酯（**2**）。该副反应不仅会导致主药含量下降，影响疗效的可靠性，还引入了降解杂质，给产品的长期安全性带来隐患。为解决这一技术瓶颈，本研究创新性地提出对贴剂基质进行化学改性，引入马来酸酐接枝的 SIS（SIS-MAH）作为关键功能性辅料[6]。该共聚物分子链上引入的活性基团能通过与 **1** 羧基的优先、可逆相互作用，在贮存过程中高效抑制 **1** 与薄荷脑之间的酯化反应。在此基础上，采用 Box-Behnken 设计 - 响应面法系统优化了贴剂处方，旨在研制一种兼具优异释药特性、理想透皮性能、良好皮肤黏附性及高化学稳定性的 **1** 贴剂。

1 仪器与试药

DMX-XJB-05L 型行星搅拌机（湖南麦克斯搅拌捏合设备有限公司）；NTH250 型热熔涂布机（泉州新日成热熔胶设备有限公司）；CZYGY 型初黏性测定仪（济南兰光机电技术有限公司）；DS-812SAT 型药物溶出试验仪（深圳市华溶分析仪器有限公司）；Vanquish 型高效液相色谱仪（美国 Thermo Fisher 公司）；SYSTEM 型干加热自动透皮系统［禄亘仪器设备（上海）有限公司］；Labonce-500GS 型药品稳定性试验箱（北京兰贝石恒温技术有限公司）；GZX9246MBE 型电热鼓风干燥箱（上海博迅医疗生物仪器股份有限公司）。

1 原料药（湖南九典宏阳制药有限公司，含量 100.0%，批号 T202305YW01）；**1** 对照品（含量 99.9%，批号 100725-202203）、2-（4- 联苯基）丙酸（杂质 A，含量 100.0%，批号 100726-201801）均购于中国食品药品检定研究院；参比制剂（大正制药株式会社，商品名 Yakuban，每贴含氟比洛芬 40 mg，面积 10 cm×14 cm，含膏量 1.68 g/140 cm^2，批号 023N1）；SIS-MAH［中国新圣时代新材料（东营）有限公司，批号为 X2025030301］；高分子聚异丁烯（PIB-H，型号 N50，黏均分子量 425 000，批号 A230816001）、低分子聚异丁烯（PIB-L，型号 B15，黏均分子量 85 000，批号 92316497V0）均购于巴斯夫（中国）有限公司；氢化松香甘油酯（荒川化学工业株式会社，型号 KE-311，批号 C47090）；薄荷脑（黄山天目薄荷药业有限公司）；液状石蜡（山东瑞生药用辅料有限公司）；BHT（江西阿尔法高科药业有限公司）；硬脂酸锌（湖州展望药业有限公司）；2-（2- 氟［1,1'- 联苯］-4- 基）-2,3- 二甲基丁二酸［杂质 B，思科（深圳）药物研发有限公司，含量 95.63%，批号 21-12-2808］；2-（2- 氟 -4- 联苯基）-2- 羟基丙酸（杂质 C，含量 96.82%，批号 C15571033）、1-（2- 氟 -［1.1'- 联苯］-4- 基）乙烷 -1- 酮（杂质 D，含量 95.0%，批号 C15525262）、联苯（含量 99.8%，批号 C17864150）均购于上海麦克林生化科技股份有限公司；2-（2- 氟 -4- 联苯基）-丙酸乙酯（杂质 E，上海皓鸿生物医药科技有限公司，含量 99.84%，批号 Lg0921307461）；2-（2- 氟 -4- 联苯基）丙酸异丙酯（杂质 G，中国标准药物集团有限公司，含量 100.00%，批号 2345947F-WJ-01）；**2**（湖南迪诺制药股份有限公司，99.50%，批号 FBFP-2023102701）；聚四氟乙烯滤膜（0.22 μm，天津市津腾实验设备有限公司）；二维弹性布（杭州临平旺

盛织造厂，型号 5188）；膏剂用隔离膜（南通华凯新材料科技有限公司）；复合膜袋（湖南怡永丰新材料科技有限公司）。

实验用巴马香猪皮购于光圈生物科技（山东）有限公司，使用许可证编号：SYXK（京）2024-0056。

2　方法与结果

2.1　1 贴剂的制备

本研究采用热熔压敏胶（hot-melt pressure-sensitive adhesive，HMPSA）技术，以表 1 所示处方制备 **1** 贮药黏胶层，具体步骤如下。

基质熔融与混合：精密称取处方量 SIS-MAH、PIB-H、PIB-L、氢化松香甘油酯、液状石蜡、BHT 和硬脂酸锌，置搅拌器中，于 140 ～ 150 ℃搅拌（50 r/min）至基质完全熔融，形成均一、透明的空白胶体。

主药分散：于 115 ～ 125 ℃，将处方量 **1** 原料药加至上述熔融基质中，持续搅拌（50 r/min）至药物颗粒完全分散，形成均质的含药胶体。

促渗剂加入：于 115 ～ 125 ℃，向含药胶体中加入处方量薄荷脑，搅拌（50 r/min）均匀，得均一的贮药黏胶层膏体。

涂布与成型：将上述贮药黏胶层膏体转移至涂布设备，以 110 ～ 130 g/m^2 的密度均匀涂布于防粘保护层（膏剂用隔离膜）上。随后，将二维弹性布与之贴合，经冷却至室温、裁切，即得 **1** 贴剂。

2.2　处方优化

根据单因素试验结果，本研究选取对贴剂质量属性影响显著的 3 个关键因素，即 SIS-MAH 用量（*A*）、PIB-H 与 PIB-L 的质量比（*B*）和氢化松香甘油酯用量（*C*）为考察变量，以 **1** 贴剂的初黏力（S_1）及其与参比制剂的体外释放曲线相似因子（S_2）为关键评价指标，采用三因素三水平的 Box-Behnken 设计 - 响应面法进行优化。中心组合设计的中心点处方信息如表 1 所示，各因素水平如表 2 所示。该设计共生成 15 组试验运行点，其中第 13 至 15 号为中心点重复试验，用以评估误差并检验模型的显著性。

2.2.1　评价指标

初黏力：参照 ChP 2025 年版四部通则 0952 第一法（初黏力的测定），采用滚球斜坡停止法测定 **1** 贴剂的初黏力。

表 1　中心处方信息表

Tab.1　Center Prescription Information Table

成分	每贴剂量 /mg	质量分数 /%
1	40	2.38
SIS-MAH	420	25.00
PIB-L	100.8	6.00
PIB-H	84	5.00
氢化松香甘油酯	201.6	12.00
液状石蜡	780.2	46.44
薄荷脑	40	2.38
BHT	5	0.30
硬脂酸锌	8.4	0.50

表 2　Box-Behnken 设计的水平因素表

Tab.2　Levels and Factors for Box-Behnken Design

水平	因素		
	A/%	*B*	*C*/%
- 1	22.5	5.5 ∶ 5.5	10
0	25	6 ∶ 5	12
1	27.5	6.42 ∶ 4.58	14

体外释放度试验：参照 ChP 2025 年版四部通则 0931 第四法桨碟法检测 **1** 贴剂的体外释放行为。预试验表明，**1** 贴剂在 0.9% 氯化钠溶液中释放结果符合 ChP 2025 年版四部通则 0931 对透皮贴剂体外释放结果的规定，且释放速率和释放度较常规缓冲液好，各时间点累积释放率的 RSD 较小，因此确定 0.9% 氯化钠溶液为 **1** 贴剂的体外释放介质。设置转速 50 r/min、温度 32 ℃，在 700 mL 释放介质中试验，分别于 10、20、30 min 和 1、2、3、4、6、9、12 h 时取样 5 mL（同时补充同温、等量释放介质），采用 HPLC 法检测，绘制体外释放曲线。

色谱条件：色谱柱 Agilent ZORBAX Eclipse XDB C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，3 μm）；*流动相* A 为乙酸和水（体积比 7 ∶ 93），B 为乙腈，A 和 B（体积比 30 ∶ 70），等度洗脱；*检测波长* 254 nm；*柱温* 30 ℃；*流速* 1.0 mL/min；*进样量* 30 μL。

取 **1** 对照品 10 mg，置 100 mL 量瓶中，加乙腈溶解并定容，摇匀，作为标准贮备液；用 0.9% 氯化钠溶液稀释成 0.2、1.0、2.0、3.0、4.0 μg/mL 的

系列溶液。按上述色谱条件进样测试，记录峰面积（*A*）。线性回归结果显示，**1** 质量浓度（*c*）在 0.2 ～ 4.0 μg/mL 时与 *A* 线性关系良好，标准曲线方程为 *A*=38.615 6*c*+0.262 2，*r*=1.000 0。方法学验证结果显示，本法的精密度、回收率等满足检测要求。

按表 3 所示标准对 S_1 与 S_2 进行标准化评分，按式①计算总评分（*S*），作为处方优化的最终评判标准。

$$S=S_1\times70\%+S_2\times30\% \quad ①$$

表 3 各指标评价标准

Tab.3 Evaluation Criteria for Each Indicator

得分	评价标准	
	S_1	S_2[1)]
6	初黏力球号为 24# ～ 25#（含 25#）	50 ≤ f_2<60
8	初黏力球号为 26# ～ 27#（含 27#）	60 ≤ f_2<70
10	初黏力球号为 28# 及以上（含 28#）	70 ≤ f_2

注：[1)] f_2 为相似因子。

表 4 试验设计及其结果表

Tab.4 Experimental Design and Results Table

试验编号	A/%	*B*	C/%	S_1[1)]	S_2[2)]	*S*
1	22.5	5.5 ∶ 5.5	12	6（25#）	8（60）	6.6
2	27.5	5.5 ∶ 5.5	12	8（27#）	8（65）	8.0
3	22.5	6.42 ∶ 4.58	12	6（24#）	8（62）	6.6
4	27.5	6.42 ∶ 4.58	12	10（28#）	6（58）	8.8
5	22.5	6 ∶ 5	10	6（24#）	8（63）	6.6
6	27.5	6 ∶ 5	10	10（28#）	8（66）	9.4
7	22.5	6 ∶ 5	14	6（24#）	8（66）	6.6
8	27.5	6 ∶ 5	14	8（26#）	10（75）	8.6
9	25	5.5 ∶ 5.5	10	6（24#）	8（60）	6.6
10	25	6.42 ∶ 4.58	10	6（25#）	8（61）	6.6
11	25	5.5 ∶ 5.5	14	6（25#）	10（75）	7.2
12	25	6.42 ∶ 4.58	14	6（25#）	10（76）	7.2
13	25	6 ∶ 5	12	8（27#）	10（83）	8.6
14	25	6 ∶ 5	12	8（27#）	8（62）	8.0
15	25	6 ∶ 5	12	8（26#）	10（71）	8.6

注：[1)] 括号中为初黏力检测结果；[2)] 括号中为 f_2 结果。

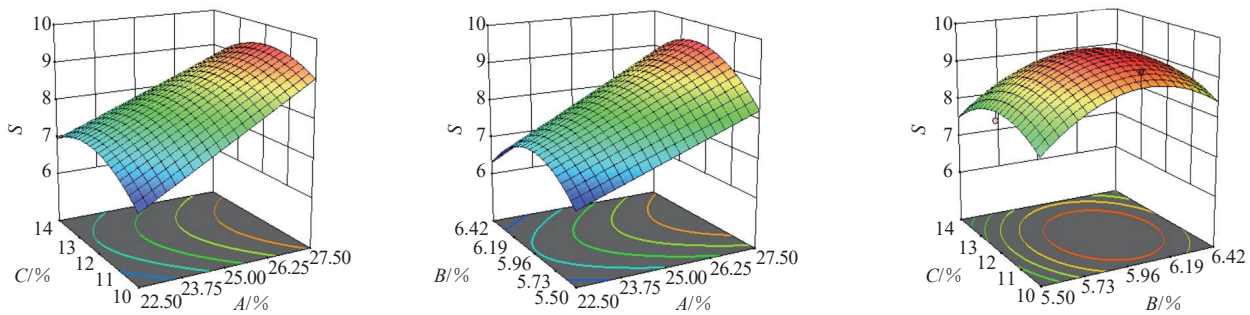
2.2.2 优化结果

具体试验设计和结果如表 4 所示，响应面图如图 1 所示。

基于上述试验数据，进行二次多项式回归拟合，所得拟合方程为：*S*= - 162.16 - 0.203 7*A*+46.48*B*+4.77*C*+0.184 6*AB* - 0.04*AC* - 0.023 5*BC*+0*A*^{2} - 4.24*B*^{2} - 0.15*C*^{2}（R^2=0.931 8，*P*<0.05），表明模型能解释 93.18%的响应值变异，与数据拟合良好，且该回归模型具有显著的统计学意义，可用于理论预测与分析。

方差分析结果显示，因素 *B*、二次项 *B*^{2} 和 *C*^{2} 对综合评分的影响极显著（*P*<0.01）；因素 *A*、*C*，以及各项交互作用（*AB*、*AC*、*BC*）和二次项 *A*^{2} 均无显著影响（*P*>0.05）。剔除不显著项后，得到的简化优化模型方程为：*S*= - 162.16+46.48*B* - 4.24*B*^{2} - 0.15*C*^{2}。

根据模型中一次项系数的绝对值及其显著性，可判断各关键处方因素对贴剂综合质量的影响大小顺序为 *B*>*C*>*A*，表明 PIB-H 与 PIB-L 组分的配比是决定贴剂黏附性与释药行为平衡的关键因素。以综合评分最高为目标，通过响应面模型预测得 **1** 贴



A—因素 *A* 和 *C* 对 *S* 的影响；B—因素 *A* 和 *B* 对 *S* 的影响；C—因素 *B* 和 *C* 对 *S* 的影响。

图 1 3D 响应面图

Fig.1 3D Response Surface Plots

剂的优化处方配比为：SIS-MAH 用量为 27.5%，PIB-H 与 PIB-L 的质量比为 6.04 ∶ 4.96，氢化松香甘油酯用量为 11.74%。在此条件下，模型预测的 *S* 为 9.475。

2.3 优化处方的验证

为验证上述模型的预测准确性，采用“**2.2.2**”项下所得优化处方参数，照“**2.1**”项下方法制备 1 批 **1** 贴剂（50 000 贴），评价其性能，并与参比制剂比较。

2.3.1 性状

取 **1** 贴剂和参比制剂各 1 贴，置白纸上，在自然光下观察性状。

2.3.2 有关物质

取 **1** 贴剂和参比制剂各 1 贴，除去保护层，置适宜的具塞锥形瓶中，精密加入提取溶剂［THF 和甲醇（体积比 3 ∶ 2）］50 mL，密闭超声（600 W）30 min，摇匀，使用 0.22 μm 聚四氟乙烯滤膜过滤，精密量取续滤液 5 mL 置 10 mL 量瓶中，用 75% 乙腈定容，摇匀，过滤，作为供试品溶液。

精密量取供试品溶液 2 mL，置 20 mL 量瓶中，用提取溶剂定容，摇匀；精密量取 2 mL，置 100 mL 量瓶中，用 75% 乙腈定容，作为对照溶液。

色谱条件：色谱柱 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为乙腈、水和乙酸（体积比 20 ∶ 75 ∶ 5），B 为乙腈、水和乙酸（体积比 80 ∶ 15 ∶ 5），梯度洗脱（表 5）；检测波长 254 nm；柱温 40 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 20 μL。

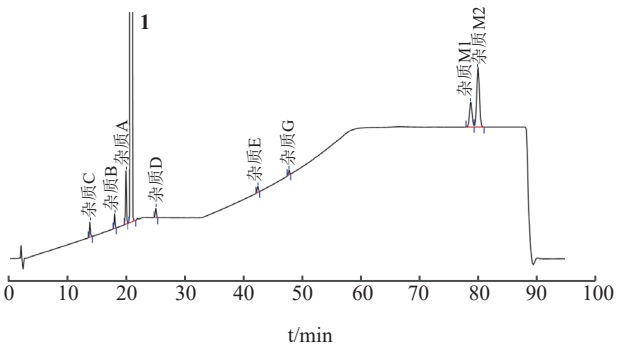
线性试验结果显示，**1** 的质量浓度（*c*）为 0.08 ～ 1.58 μg/mL 时与峰面积（*A*）呈良好线性关系，线性回归方程为：*A*=77.624 8*c* － 0.558 7，*r*=0.999 9。

表 5 梯度洗脱程序

Tab.5 Gradient Elution Program

t/min	A/%	B/%
0	82	18
20	45	55
30	45	55
55	0	100
85	0	100
86	82	18
95	82	18

由本品有关物质的专属性试验图谱（图 2）可见，出峰次序依次为杂质 C、杂质 B、杂质 A、**1**、杂质 D、杂质 E、杂质 G、**2**，各组分之间分离度应不小于 1.5。向样品溶液中分别添加 3 个浓度（50%、100%、150%）的杂质 C、杂质 B、杂质 A、杂质 D、杂质 E、杂质 G 及 **2**，重复 6 次进行加样回收试验。结果显示，杂质 C、杂质 B、杂质 A、杂质 D、杂质 E、杂质 G 及 **2** 的加样回收率均值分别为 101.2%、98.0%、100.6%、104.1%、108.9%、89.5%、99.9%，RSD（*n*=6）分别为 1.4%、1.6%、1.8%、1.6%、1.9%、2.6%、2.0%。



注：杂质 M1 和 M2 为 **2** 的（*R*）和（*S*）-型异构体。

图 2 有关物质专属性试验的典型图谱

Fig.2 Typical Chromatogram of Specificity for Related Substances

2.3.3 含量及含量均匀度

取 **1** 贴剂和参比制剂各 10 贴，剥离保护层后，分别置适宜的具塞锥形瓶中，精密加入 THF 30 mL、甲醇 15 mL 和内标溶液（取联苯约 400 mg，置 100 mL 量瓶中，加甲醇溶解并定容，即得）5 mL，密闭，超声（600 W）30 min；精密量取适量，用 75% 乙腈稀释制成每 1 mL 中约含 **1** 80 μg 的溶液，摇匀，使用 0.22 μm 聚四氟乙烯滤膜滤过，弃去初滤液 2 mL，取续滤液，作为供试品溶液。

称取 **1** 对照品约 16 mg，置 20 mL 量瓶中，加入内标溶液 2 mL，加甲醇溶解并定容，摇匀；精密量取适量，用 75% 乙腈稀释成每 1 mL 中约含 **1** 80 μg 的溶液，作为对照品溶液。

色谱条件：色谱柱 中谱蓝 RX-C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，3 μm）；流动相 A 为水和乙酸（体积比 12 ∶ 1），B 为乙腈，梯度洗脱（如表 6 所示）；检测波长 254 nm；柱温 40 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。

表 6 梯度洗脱程序

Tab.6 Gradient Elution Program

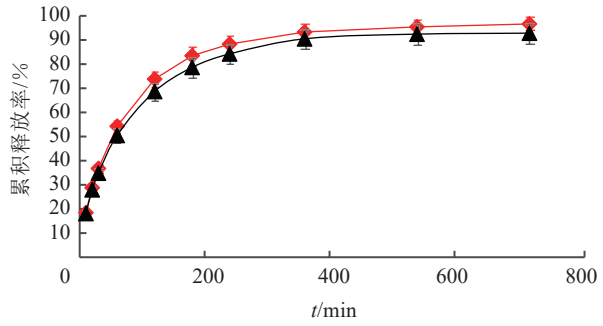
t/min	A/%	B/%
0	46	54
4	46	54
5	35	65
14	35	65
15	46	54
20	46	54

线性试验结果显示，**1** 的质量浓度为 0.04 ～ 0.16 mg/mL 时，其与内标的质量浓度比（*x*）与峰面积比（*y*）呈良好线性关系，线性回归方程为：*y*=1.543 8*x*+0.012 4，*r*=0.999 9。

方法学验证结果显示，该法的专属性和回收率均满足检测要求。

2.3.4 体外释放行为

按“**2.1**”项下方法分别检测自研 **1** 贴剂与参比制剂的体外累积释放率，绘制释放曲线，结果如图 3 所示。计算得 2 种制剂在 0.9%氯化钠溶液中的相似因子为 73（>50），说明自研 **1** 贴剂与参比制剂在体外释放行为上具有等效性。



♦—自研 **1** 贴剂；▲—参比制剂。

图 3 0.9%氯化钠溶液中的释放曲线（*n*=6）

Fig.3 Release Curves in a 0.9% Sodium Chloride Solution (*n*=6)

2.3.5 质量属性对比结果

自研 **1** 贴剂与参比制剂的质量属性如表 7 所示。可见，优化 **1** 贴剂与参比制剂的性状、有关物质、含量均匀度、累积释放率、黏附力及药物含量等核心检测项目上的结果均符合既定质量标准，表明自研 **1** 贴剂在产品质量上已达到与参比制剂等同的水平。

表 7 自研 1 贴剂与参比制剂的质量属性对比结果

Tab.7 Comparative Results of Quality Attributes between the Self-developed **1** Patch and Reference Listed Drug

检测项	质量标准	自研 **1** 贴剂	参比制剂
性状	带有淡薄荷香味的淡黄色膏体，涂布于背衬层上，膏体表面覆盖透明保护层		
有关物质 /%	杂质 A ≤ 0.5	0.04	0.34
	杂质 B ≤ 0.2	—	—
	杂质 C ≤ 0.2	—	—
	杂质 D ≤ 0.2	—	—
	杂质 E ≤ 0.1	—	—
	杂质 G ≤ 0.1	—	—
	2 ≤ 8.0	0.65	2.81[1)]
	最大未知单杂 ≤ 0.2	0.11	—
	总杂[2)] ≤ 1.5	0.15	0.34
含量均匀度	*A*+2.2*S* ≤ 25.0	1.1	1.1
累积释放率 /%	30 ～ 60（1 h）	54	50
	50 ～ 80（2 h）	74	69
	≥ 70（6 h）	93	90
黏附力	应为 19 号球以上	29#	28#
含量 /%	90.0 ～ 110.0	98.9	96.4

注：[1)] 参比制剂中的 **2** 会随贮存时间延长而增加，检测时已在市场流通 6 个月；[2)] 指除 **2** 外的总杂。

2.4 体外透皮试验

参照《局部起效化学仿制药体外释放（IVRT）与体外透皮（IVPT）研究技术指导原则（试行）》[8]，采用干加热自动透皮系统的立式 Franz 扩散池法测定 **1** 贴剂体外透皮行为。以巴马香猪皮（直径 30 mm，背部皮肤）为体外透皮模型，pH 7.4 PBS（含 100 μg/mL 硫酸庆大霉素，抗微生物剂）12.0 mL 为透皮介质，在转速 600 r/min、温度（32±1）℃条件下试验。取直径 14 mm 的 **1** 贴剂圆片（面积 1.54 cm^2，相当于 **1** 440 μg，实际上样量需折算）上样，分别于 2、4、6、8、12、16、20、24 h 时，以全取样方式取样，按“**2.2.3**”项下色谱条件检测，计算 **1** 的

累积透过总量（total cumulative amount，AMT）和最大通量（J_{max}）的置信区间。

称取 **1** 对照品适量，用透皮介质分别定量稀释制成每 1 mL 中含 **1** 0.05、1、5、7.5、10 μg 的系列标准曲线溶液，按上述色谱条件分别进样测试，记录峰面积（*A*）。线性回归结果显示，**1** 质量浓度（*c*）为 0.05 ～ 9.81 μg/mL 时线性关系良好，线性回归方程为：*A*=39.147 8*c*+0.334 0，*r*=1.000 0。定量下限为 0.05 μg/mL（*S*/*N*=87），定量下限以及低、中、高质量浓度（0.05、0.10、4.93、7.39 μg/mL）**1** 溶液的平均回收率为 98.3 %，RSD 为 1.5 %（*n*=12）。

自研 **1** 贴剂与参比制剂的体外透皮试验均采用 6 个皮肤供体（*j*=6），每个供体重复测定 6 次（*i*=6）。测定结果如表 9、10 所示，体外透皮曲线和透皮通量曲线如图 4 所示。J_{max} 和 AMT 的标准差均小于 0.294。采用常规平均生物等效性方法进行判定，结果显示 90%置信区间落在 0.800 0 ～ 1.250 0 内，满足等效性要求，表明自研 **1** 贴剂与参比制剂在体外透皮行为上具有等效性。

2.5　稳定性研究对比

参照 ChP 2025 年版四部通则 9001，考察制剂稳定性。取自研 **1** 贴剂和参比制剂，分别测定初始时间 **2** 和总杂（**2** 除外）的百分含量。取 2 种制剂在温度 40 ℃、相对湿度 65%条件下进行加速试验，测定 3 个月后 **2** 和总杂的百分含量；在温度 50 ℃条件下进行高温试验，测定 30 d 后的 **2** 和总杂的百分含量。

结果（表 11）表明，自研 **1** 贴剂在抑制杂质生成方面具有显著优势：①在加速试验条件下放置 3 个月后，自研 **1** 贴剂中关键降解产物——**2** 含量增长了 2.82%，远低于参比制剂（5.12%）。②在 50 ℃高温条件下放置 30 d 后，自研 **1** 贴剂中该杂质含量增长了 2.18%，同样显著低于参比制剂（3.18%）。综上所述，通过采用 SIS-MAH，**1** 贴剂的化学稳定性显著增强，其薄荷酯类杂质的增长趋势明显缓于参比制剂。

3　总结

本研究采用经化学改性的 SIS-MAH 作为关键功能性基质，成功开发了一种高稳定性 **1** 贴剂。SIS-

表 9　自研 1 贴剂（T）和参比制剂（R）的累积透过总量 /（μg·cm^{-2}）

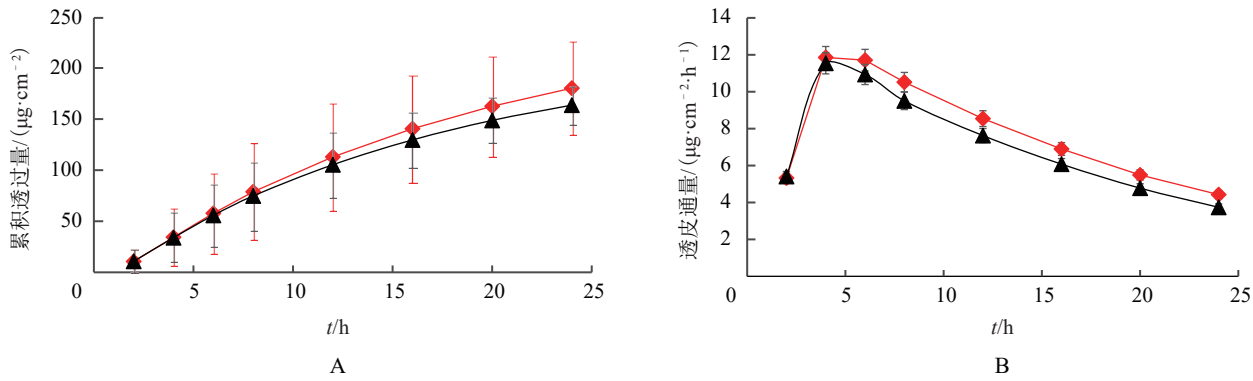
Tab.9　Total Cumulative Permeation of the Self-developed **1** Patch（T）and the Reference Listed Drug（R）/（μg·cm^{-2}）

试验编号	皮肤供体编号											
	j_1		j_2		j_3		j_4		j_5		j_6	
	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R
1	—	—	261.0	156.4	147.4	176.1	182.7	187.0	179.1	185.7	117.1	152.1
2	203.8	164.9	268.7	171.4	168.3	116.5	154.8	178.4	170.4	117.3	126.7	156.5
3	180.7	167.7	256.6	168.4	134.1	168.5	173.8	164.5	175.5	152.2	127.1	171.1
4	171.8	141.4	268.8	196.4	164.6	164.3	167.0	168.4	178.5	156.1	116.4	130.4
5	183.2	149.8	241.0	214.6	152.9	187.1	162.0	199.7	206.3	215.4	139.8	108.3
6	212.8	158.0	262.8	213.2	165.3	168.1	156.3	165.3	184.8	186.9	138.5	116.9
标准差 SWR	0.1514 6											
90%置信区间	1.014 8 ～ 1.134 4											

表 10　自研 1 贴剂（T）和参比制剂（R）的最大通量 /（μg·cm^{-2}·h^{-1}）

Tab.10　Maximum Flux of the Self-Developed **1** Patch（T）and the Reference Listed Drug（R）/（μg·cm^{-2}·h^{-1}）

试验编号	皮肤供体编号											
	j_1		j_2		j_3		j_4		j_5		j_6	
	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R
1	—	—	26.2	19.4	8.1	10.8	13.0	16.4	10.0	11.3	5.7	7.9
2	13.3	12.3	30.4	24.2	10.2	6.6	8.8	8.5	9.4	7.6	6.3	7.9
3	10.3	13.1	27.3	22.8	7.0	10.2	9.6	9.0	9.9	9.1	6.3	9.0
4	10.5	9.5	32.2	24.5	9.1	9.4	9.1	8.8	10.3	9.0	5.7	6.6
5	11.9	11.4	25.3	29.9	8.1	12.4	8.8	10.7	13.5	13.7	7.2	5.9
6	12.6	11.4	28.9	25.3	9.2	9.5	8.2	8.9	10.9	12.1	7.3	6.3
标准差 SWR	0.1914 7											
90%置信区间	0.921 1 ～ 1.049 5											



♦—自研 **1** 贴剂；▲—参比制剂。

图 4　自研 1 贴剂与参比制剂的体外透皮曲线（A）和透皮通量曲线（B）（*n*=6）

Fig.4　*In Vitro* Skin Permeation Profiles (A) and Permeation Flux Profiles (B) of the Self-developed **1** Patch and the Reference Listed Drug (*n*=6)

表 11　加速试验和高温试验的稳定性结果 [1)]/%

Tab.11　Stability Results of Accelerated Test and High Temperature Test/%

有关物质	加速试验		高温试验	
	0 个月	3 个月	0 d	30 d
2	0.65/2.81[2)]	3.47/7.93	0.65/6.50[3)]	2.83/9.68
总杂（**2** 除外）	0.15/0.34	0.15/0.37	0.15/0.30	0.15/0.29

注：[1)] “/”前后为自制 **1** 贴剂和参比制剂的检测结果；[2)] **2** 随贮存时间延长而增加，试验开展时参比制剂已在市场流通 6 个月；[3)] 试验开展时参比制剂已在市场流通 24 个月。

MAH 通过在 SIS 主链上引入高反应活性的酸酐基团，为解决参比制剂的稳定性难题提供了材料基础。该酸酐基团的五元环结构存在较高环张力，且 2 个羰基的强吸电子效应使其整体呈显著缺电子状态，从而对含羟基的亲核试剂表现出高反应活性。其可能的稳定机制如下：在贴剂体系中，促渗剂薄荷脑分子中的伯羟基优先与 SIS-MAH 链上的活性酸酐位点发生可逆的亲核开环反应，生成相应的酯化或酰胺化产物。这一竞争性反应在贮存初期有效地消耗了体系中游离的、具有反应活性的薄荷脑分子，从源头上阻断了其与 **1** 分子中羧基发生酯化反应的可能途径，显著抑制了 **2** 类杂质的生成[8]。

在明确稳定机制的基础上，本研究通过 Box-Behnken 设计－响应面法对处方进行了系统优化，最终成功制备了新型 **1** 贴剂。全面的质量评价表明，本制品在关键质量属性，包括体外释药动力学、经皮渗透性能及皮肤黏附力方面，均与参比制剂（Yakuban®）相当，确保了其治疗效果的等效性。更为重要的是，在稳定性试验中，本产品展现出显著优势，其主药含量下降幅度更小，且薄荷酯类杂质水平显著低于参比制剂，证明了其卓越的化学稳定性与更佳的安全性。

综上所述，本研究不仅成功制备出一种在稳定性和杂质控制方面优于原研产品的高质量 **1** 贴剂，更从分子层面揭示了 SIS-MAH 通过竞争性反应抑制原料药与辅料间不良相互作用的创新机制。该策略为其他易发生类似酯化反应的透皮给药制剂提供了宝贵的稳定性解决方案，具有重要的理论价值与广阔的产业化应用前景。

参考文献：

[1] 朱曼华, 应骐潞, 王玲志, 等. 氟比洛芬联合腰方肌阻滞对老年患者全身麻醉肾切除术后神经认知功能及炎症反应的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2024, **43**(6): 450-454.

[2] 陈秋梅. 氟比洛芬酯与帕瑞昔布钠超前镇痛用于全子宫切除术的效果比较[J]. 大医生, 2025, **10**(11): 53-55.

[3] 孙　涛. 长期口服非甾体抗炎药患者的胃肠道和心血管不良反应防治策略分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2022, **10**(18): 93-95.

[4] 王鸿珊. 非甾体抗炎药的心血管不良反应分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2023, **11**(11): 5-7.

（下转第 611 页）

硅橡胶垫片中挥发性甲基环硅氧烷的残留量 [J]. 药物分析杂志 , 2022, **42**(3): 441-447.

[3] 刘宜奇 , 胡长鹰 , 商贵芹 , 等. 食品接触用硅橡胶种危害物迁移的研究进展 [J]. 包装工程 , 2020, **41**(13): 48-55.

[4] 付飞霞 , 郭 峰 , 沈文清. 食品级硅橡胶制品挥发性物质含量的调查及降低挥发性物质的方法 [J]. 分析与检测 , 2021, (12): 109-110.

[5] 尹 琴 , 潘静静 , 丁 晓 , 等. 硅橡胶奶嘴中挥发性物质成分分析 [J]. 食品安全质量检测学报 , 2024, **15**(3): 190-198.

[6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 食品安全国家标准 食品接触材料及制品用添加剂使用标准 : GB 9685—2016 [S]. 北京 : 中国标准出版社 , 2016.

[7] 张丽媛 , 石鎏杰 , 代亚男. 食品接触用硅橡胶产品国内外法规标准及潜在风险要素研究 [J]. 合成材料老化与应用 , 2022, **51**(5): 115-117.

(上接第 569 页)

[5] 张春瑞, 尉建辉. 氟比洛芬酯调节Akt/GSK-3β/Nrf2/HO-1信号通路改善H/R诱导的神经元损伤相关研究[J]. 世界临床药物, 2023, **44**(6): 567-573.

[6] 日本药品医疗器械管理局. 氟比洛芬贴剂IF文件[2024第7版][EB/OL]. [2025-11-01]. https://www. drugfuture. com/pmda/interview/370035_2649732S2055_4_07.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《局部起效化学仿制药体外释放(IVRT)与体外透皮(IVPT)研究技术指导原则(试行)》的通告(2025年第22号)[EB/OL]. [2025-11-01]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/114aa83096de4873146fc035b0f6f747.

[8] 李 谷, 麦堪成, 冯开才, 等. 苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物及其接枝马来酸酐增韧聚苯乙烯/纳米碳酸钙复合材料[J]. 合成橡胶工业, 2005, **28**(6): 46-50.