

复方双氯芬酸钠温敏型水凝胶的制备及质量控制

刘铭佩*, 朱 恒, 王 利(兰州大学第二医院药剂科, 兰州 730030)

中图分类号 R943;R971*.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)09-0808-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.14

摘要 目的:制备复方双氯芬酸钠温度敏感型水凝胶,并建立其质量控制方法。方法:以泊洛沙姆P407和P188为基质,以双氯芬酸钠和盐酸屈他维林为主药制备温敏型水凝胶;采用高效液相色谱法测定其中双氯芬酸钠和盐酸屈他维林的含量。结果:制剂的胶凝温度、胶凝强度和装量等均符合2010年版《中国药典》相关要求;双氯芬酸钠和盐酸屈他维林检测质量浓度线性范围分别为30.10~301.03、10.15~91.32 mg/L($r=0.999\ 6$ 、 $0.999\ 9$),平均加样回收率分别为99.77%(RSD=1.19%)、100.88%(RSD=1.23%)。结论:本制剂制备工艺简单,质量可控。

关键词 双氯芬酸钠;盐酸屈他维林;温敏型水凝胶;泊洛沙姆;制备;质量控制;高效液相色谱法

Preparation and Quality Control of Compound Diclofenac Sodium Thermosensitive Gel

LIU Ming-pei, ZHU Heng, WANG Li (Dept. of Pharmacy, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Compound diclofenac sodium thermosensitive gel, and to establish a method for quality control. METHODS: Thermosensitive gel was prepared using poloxamer 407 and poloxamer 188 as matrix, and diclofenac sodium and drotaverine hydrochloride as main ingredients. The contents of diclofenac sodium and drotaverine hydrochloride were determined by HPLC. RESULTS: The gelling temperature, gelling density and drug-loading amount and so on, were all in line with the requirements of *Chinese Pharmacopoeia* (2010 edition). The linear range was 30.10-301.03 mg/L for diclofenac sodium ($r=0.999\ 6$) and 10.15-91.32 mg/L for drotaverine hydrochloride ($r=0.999\ 9$). The average recoveries were 99.77% (RSD=1.19%) and 100.88% (RSD=1.23%), respectively. CONCLUSIONS: The gel is simple in preparation and controllable in quality.

KEY WORDS Diclofenac sodium; Drotaverine hydrochloride; Thermosensitive gel; Poloxamer; Preparation; Quality control; HPLC

肾绞痛是泌尿外科常见急症之一,一般经肌肉注射强镇痛剂和抗胆碱类药物后症状能很快缓解。但少部分顽固性肾绞痛病例会很快再次发作,经多次重复对症处理后仍不能获稳定缓解,一些甚至持续数天不等,给患者带来极大的痛苦。而肾输尿管结石引起肾绞痛除了与结石局部直接刺激导致平滑肌剧烈收缩痉挛有关外,还与肾绞痛发生时肾内前列腺素的合成和释放增加有关。前列腺素可使肾血管阻力下降,肾血流量增加,并通过拮抗抗利尿激素的作用,使尿流量呈相应增加趋势,在以上2种因素的作用下,使肾盂输尿管内压急剧升高,而引起肾绞痛发作^[1]。

盐酸屈他维林是一种直接作用于平滑肌的较强的解痉剂;双氯芬酸钠为非甾体类化合物,属一种强效抗炎镇痛药,其主要作用机制是通过抑制体内前列腺素的合成发挥抗炎止痛作用。目前市场上盐酸屈他维林只有片剂和注射剂,而双氯芬酸钠有片剂、胶囊剂、凝胶剂、栓剂等,但两者配伍制备的温敏型水凝胶制剂未见文献报道。我院尝试制备2种药物的复方制剂,希望能同时从2个环节有效防止胆、肾绞痛复发,减轻患者痛苦。

由于温敏型水凝胶兼备液体与凝胶制剂的优点,室温下为溶液,以液体形式直肠内给药后,能迅速在直肠内发生相转变形成半固体状凝胶;并且黏膜给药系统具有可避免肠胃环境对药效的干扰和肝脏的“首关效应”,能长期维持稳定的给

药速率,降低药物的毒副作用,使用方便,并可随时停止给药,因此被认为是很有发展前景的优良给药方式^[2]。故笔者研制了复方双氯芬酸钠温敏型水凝胶,其以泊洛沙姆P407和P188为基质,双氯芬酸钠和盐酸屈他维林为主药。在本文中,笔者对该制剂的制备及质量控制方法进行介绍,其中,含量测定采用高效液相色谱(HPLC)法。结果表明,本制剂制备工艺简单、质量可控。

1 材料

1100型HPLC仪,包括G1312A二元泵、G1315A/B紫外检测器、G1316A色谱柱温箱、G2170AA色谱工作站和7725进样阀(美国Agilent公司);ME215S电子分析天平(德国Sartorius公司);pHS-25数字式pH计(上海雷磁仪器厂)。

双氯芬酸钠原料药(山东省茌州制药厂,批号:20080612,纯度:99.56%);双氯芬酸钠对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100334-0001,纯度:99.88%);盐酸屈他维林原料药(批号:20080304,纯度:99.45%)、盐酸屈他维林对照品(批号:990801-51890798,纯度:99.9%)均系杭州赛诺菲制药有限公司产品;复方双氯芬酸钠温敏型水凝胶(自制,批号:20100205、20100206、20100207,规格:双氯芬酸钠0.5 g:100 g、盐酸屈他维林0.1 g:100 g);泊洛沙姆P407及P188(德国BASF公司);乙腈为色谱纯。

2 处方与制备

2.1 基质用量筛选

通过调节基质中泊洛沙姆P407和P188的不同比例及海

* 主任药师。研究方向:新制剂开发。电话:0931-8942491。E-mail:liumingpei67@163.com

藻酸钠的含量,可使凝胶具有合适的胶凝温度(30~36℃)及胶凝强度(10~50 s),结果见表1。

表1 基质用量筛选结果

Tab 1 Results of matrix screen

泊洛沙姆P407-泊洛沙姆P188, g:g	海藻酸钠, g	胶凝温度, °C	胶凝强度, s
13:20	0	41.2±0.2	18.6±0.5
15:20	0	38.2±0.5	19.5±0.4
17:20	0	30.2±0.2	20.3±0.6
19:20	0	28.4±0.6	21.2±0.2
21:20	0	26.4±0.2	21.8±0.3
15:22	0	37.0±0.4	19.3±0.5
15:24	0	31.6±0.8	20.9±0.2
15:26	0	28.3±0.6	21.3±0.4
15:20	0.2	37.0±0.2	20.2±0.2
15:20	0.4	36.2±0.3	23.5±0.4
15:20	0.6	34.6±0.8	25.6±0.2
15:20	0.8	30.1±0.2	29.3±0.6
17:20	0.6	29.0±0.4	30.8±0.2

由表1可知,以泊洛沙姆P407与P188比例为15:20、海藻酸钠0.6 g所制凝胶具有较合适的胶凝温度和胶凝强度,经肛门给药后可在体温时胶凝,且给药后不会从肛门滑落。

2.2 处方

双氯芬酸钠0.5 g,盐酸屈他维林0.1 g,泊洛沙姆P407及P188的比例为15:20(g:g),海藻酸钠0.6 g,95%乙醇25 g,纯化水加至100 g。

2.3 制备

称取双氯芬酸钠和盐酸屈他维林溶解于95%乙醇中,加入纯化水适量,缓慢加入海藻酸钠,边加边搅拌,将混合物冷却至4℃;然后缓慢加入泊洛沙姆,边加边搅拌,纯化水加至100 g;将混合物放置于4℃过夜,得乳白色黏液,即为复方双氯芬酸钠温敏型水凝胶。分装于密闭避光的容器中,贮存于阴凉处。

3 复方双氯芬酸钠温敏型水凝胶质量检查^[2-6]

3.1 胶凝温度的测定

称取放置4℃过夜的样品50 g,置于100 ml烧杯中,将烧杯放在磁力搅拌器上缓慢加热,以恒定的速度边加热边搅拌,烧杯上方连接一温度计,将水银球浸入水凝胶栓剂基质中,待搅拌子不动为止,迅速从温度计上读取此时的温度即为该水凝胶的胶凝温度,以30~36℃为宜,结果见表2。

表2 样品的胶凝温度及胶凝强度测定结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 2 Results of gelatin temperature and gel strength test ($\bar{x} \pm s, n=3$)

批号	胶凝温度, °C	胶凝强度, s
20100205	33.4±0.5	23.8±1.5
20100206	34.8±0.7	25.8±1.2
20100207	35.6±0.6	23.2±1.4

3.2 胶凝强度的测定

将放置4℃过夜的样品置于36.5℃恒温水浴中加热30 min,待其胶凝后,取25 ml置于50 ml量筒中,将测定凝胶强度的仪器(仪器质量为8.9 g)中的圆盘水平放置在样品表面,圆盘向下移动10 cm时所需要的时间可作为凝胶强度的指标,以10~50 s为宜,结果见表2。

3.3 装量的测定

照最低装量检查法^[3]检查。采用容量法,取样品5份,将内容物转移至预经标化的干燥量入式量筒中,读出每个容器内容物的装量,并求出其平均装量,结果均符合平均装量且不少于标示装量的95%。

3.4 无菌和微生物限度的检查

照无菌检查法和微生物限度检查法^[3]检查,结果均符合规定。

3.5 pH值的测定

取样品适量测定其pH值,结果为6.02~6.76,符合规定。

3.6 粒度的测定

取适量样品,置于载玻片下,覆以盖玻片(注意防止气泡混入),轻压使分布均匀,共涂3片,照粒度和粒度分布测定法^[3]检查,结果均未检出大于180 μm的粒子,符合规定。

4 样品含量测定^[7-10]

4.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:ZORBAX-SB-C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:磷酸盐缓冲液(pH 3.0)-乙腈(55:45),流速:1.0 ml/min;柱温:室温;进样量:20 μl;检测波长:254 nm。取“4.2”项下对照品、空白和样品溶液进样,色谱见图1。

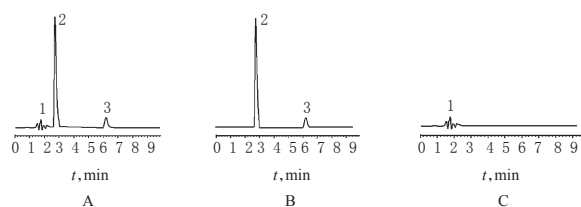


图1 高效液相色谱图

A. 样品; B. 对照品; C. 空白; 1. 杂质; 2. 双氯芬酸钠; 3. 盐酸屈他维林

Fig 1 HPLC chromatograms

A. samples; B. substance control; C. blank sample; 1. impurity; 2. diclofenac sodium; 3. drotaverine hydrochloride

由图1可见,样品中双氯芬酸钠和与盐酸屈他维林的保留时间分别约为2.78、6.19 min,与对照品中2个主峰的保留时间接近,而空白溶液在2个主峰位置处无色谱峰出现,表明其他成分对主药测定无影响。

4.2 溶液的制备

4.2.1 对照品溶液。精密称取105℃干燥至恒重的双氯芬酸钠对照品75.2581 mg和盐酸屈他维林对照品50.7319 mg,置于100 ml量瓶中,用流动相溶解并稀释至刻度摇匀,即得。

4.2.2 样品溶液。称取样品0.5 g,置于50 ml量瓶中,用流动相溶解并定容,摇匀,过滤,即得。

4.2.3 空白溶液。称取不含主药的基质0.5 g,置于50 ml量瓶中,用流动相溶解并定容,摇匀,过滤,即得。

4.3 线性关系考察

精密吸取对照品溶液1.0、3.0、5.0、7.0、10.0 ml,置于25 ml量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,过滤后进样,测定峰面积。以峰面积(y)为纵坐标,浓度(c)为横坐标,作线性回归,结果表明,双氯芬酸钠检测质量浓度线性范围为30.10~301.03 mg/L,回归方程为: $y=32.7261c-8.0418$ ($r=0.9996$)。

同法得盐酸屈他维林检测浓度线性范围为10.15~91.32 mg/L,回归方程为: $y=42.2182c-13.5674$ ($r=0.9999$)。

4.4 精密度考察试验

取同一浓度对照品溶液连续进样5次,测定双氯芬酸钠与盐酸屈他维林峰面积,结果RSD分别为0.85%、1.47%($n=5$)。

4.5 重复性试验

取样品(批号:20100205)6份,各约0.5 g,准确称定,制备样品溶液,进样测定含量。结果,双氯芬酸钠平均含量为50.336 6 mg/L(RSD=0.82%),盐酸屈他维林平均含量为10.815 4 mg/L(RSD=1.38%),表明本法重复性好。

4.6 稳定性试验

取样品(批号:20100205)0.5 g,制备样品溶液,分别于0、2、4、6、8 h进样分析,测定其峰面积。结果双氯芬酸钠和盐酸屈他维林的RSD分别为0.55%、0.63%($n=5$),表明溶液在8 h内稳定。

4.7 回收率试验

精密称取已知双氯芬酸钠含量(50.677 0 mg/L)和盐酸屈他维林含量(10.328 1 mg/L)的样品(批号:20100205)6份,每份约0.5 g,准确称定,分别准确加入双氯芬酸钠与盐酸屈他维林的混合对照品溶液(高、中、低3种不同水平)研匀,制备样品溶液,并测定每份溶液的含量,计算回收率。结果,2种主药的回收率分别为99.77%(RSD=1.19%)、100.88%(RSD=1.23%),详见表3。

表3 回收率试验结果($n=3$)

Tab 3 Results of recovery tests($n=3$)

组分	已知量, mg/L	加入量, mg/L	测得量, mg/L	回收率, %	平均回 收率, %	RSD, %
双氯芬酸钠	50.677 0	37.629 1	88.140 2	99.81	99.77	1.19
	50.677 0	75.258 1	125.659 7	99.78		
	50.677 0	140.516 2	190.630 1	99.71		
盐酸屈他维林	10.328 1	25.366 0	35.795 8	100.29	100.88	1.23
	10.328 1	50.731 9	61.936 2	101.43		
	10.328 1	76.097 9	87.208 6	100.91		

4.8 样品含量测定

精密称取样品3批各0.5 g,置于50 ml量瓶中,用流动相溶解并稀释至刻度,摇匀过滤,进样测定,结果见表4。

表4 3批样品含量测定结果(% , $n=3$)

Tab 4 Results of content determination of 3 batches of samples(% , $n=3$)

批号	双氯芬酸钠		盐酸屈他维林	
	占标示量百分比	RSD	占标示量百分比	RSD
20100205	101.35	1.07	103.28	1.26
20100206	101.97	1.18	102.65	1.31
20100207	100.24	1.29	106.92	1.13

5 讨论

盐酸屈他维林和双氯芬酸钠制备成温敏型水凝胶后不良反应小、使用方便、易于及时停撤药品。同时由于盐酸屈他维林不影响植物性神经系统,无抗胆碱酯酶类解痉药的不良反应,因此本制剂可用于禁用抗胆碱能类解痉药的患者,如前列腺增生症和青光眼患者。

双氯芬酸钠和盐酸屈他维林在流动相溶液中的最大吸收波长分别为281、254 nm,由于前者吸收系数远大于后者,且鉴于后者在处方中含量较低,故选择254 nm为检测波长,以减少

误差。

笔者曾选择了0.1%三乙胺缓冲液(用浓硫酸调pH 3.0)-甲醇(60:40)、乙腈-磷酸溶液等为流动相,结果色谱峰有拖尾、分叉现象且分离度不好。最后确定以磷酸盐缓冲液(pH 3.0)-乙腈(55:45)为流动相,结果两主峰分离度好,符合要求。

通过调整泊洛沙姆P407和P188的不同比例,可使水凝胶具有合适的胶凝温度,且加入海藻酸钠后能更好地调节胶凝温度。

本制剂剂量的设计系参考市售双氯芬酸钠栓剂的剂量,每枚含双氯芬酸钠50 mg,同时兼顾黏膜吸收较口服吸收血药浓度高的特点制定了剂量配比。制剂的成品包装于长颈塑料瓶(开塞露瓶)中,每支20 ml,是成人的一次用量,幼儿则减半,使用方法同开塞露。

温敏型凝胶是利用外界条件和用药部位的温度差异,使聚合物发生相转变的系统,在室温或者较低的温度条件下为液态,当环境温度升高至相转变温度时形成具有一定机械强度的凝胶。一般常用于制备温敏型凝胶的材料相转变温度接近体温,以溶液状态给药,在用药部位形成凝胶,达到缓释药物的目的。本制剂即是采用此原理以泊洛沙姆为载体制成的温敏性水凝胶,可用于肾绞痛、胆绞痛及某些高热要求迅速止痛退热的疾病。

参考文献

- [1] 潘文海,黄文胜,李刚,等.双氯芬酸钠和盐酸屈他维林维持性用药治疗顽固性肾绞痛的疗效[J].广东医学,2009,30(6):984.
- [2] 李欣宇,朱照静,程安媛.地塞米松磷酸钠温度敏感原位凝胶的特性研究[J].药学学报,2008,43(2):208.
- [3] 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:附录 I U、IXE、XF、XIH、XIJ.
- [4] 鞠凤阁,朱照静,马俐丽.透明质酸钠对眼用温度敏感原位凝胶体外释放和粘附力的影响[J].中国新药杂志,2009,18(13):1 237.
- [5] 陈莉,崔京浩,江成.硝酸益康唑温度敏感型凝胶的制备及体外评价[J].中国新药杂志,2008,17(18):1 607.
- [6] 李桂玲,李眉.喷昔洛韦眼用温度敏感原位凝胶的制备及评价[J].中国药学:英文版,2007,42(16):90.
- [7] 王维剑,凌霄,谭会洁,等.HPLC法测定中药中掺入双氯芬酸钠含量的不确定度评定[J].药物分析杂志,2009,29(1):130.
- [8] 刘腊娥,戴菁,陈非凡.反相高效液相色谱法测定双氯芬酸钠栓剂的含量[J].中南药学,2008,6(1):48.
- [9] 郭红霞,宋飞,张华妮,等.HPLC法测定复方双氯芬酸钠注射液中双氯芬酸钠和对乙酰氨基酚的含量[J].西北药学杂志,2008,23(4):200.
- [10] 顾微,郭爱民,宋晓虹,等.高效液相色谱法测定血浆中曲他维林[J].首都医科大学学报,2007,23(3):208.

(收稿日期:2012-04-29 修回日期:2012-06-02)