

# 盐酸普萘洛尔凝胶的制备及其含量测定

张杰<sup>1,2\*</sup>, 王慧<sup>1,2</sup>, 潘娟<sup>3</sup>, 鲁建云<sup>2#</sup>, 张毕奎<sup>1,4</sup>, 廖海强<sup>2</sup>, 粟群芳<sup>2</sup>(1.中南大学药学院,长沙 410013;2.中南大学湘雅三医院,长沙 410013;3.浏阳市妇幼保健院,长沙 410300;4.中南大学湘雅二医院,长沙 410011)

中图分类号 R972;R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)13-1196-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.13.15

**摘要** 目的:制备盐酸普萘洛尔凝胶并测定主药的含量。方法:以羧甲基纤维素钠为凝胶基质、盐酸普萘洛尔为主药制备盐酸普萘洛尔凝胶;采用紫外分光光度法于292 nm波长处测定凝胶中盐酸普萘洛尔的含量;以离心试验和留样观察试验进行初步稳定性考察。结果:制备的凝胶均匀细腻,黏附性、涂展性良好,各项检查符合《中国药典》相关规定。盐酸普萘洛尔检测质量浓度线性范围为1.35~45.00 μg/ml( $r=0.999\ 4$ ),低、中、高质量浓度平均回收率为97.08%、104.3%、102.7%(RSD=0.72%、0.36%、0.53%, $n=3$ )。3批样品含量为100.8%~103.3%。离心试验中样品外观未见分层;留样观察试验中样品室温放置6个月时主药含量下降,但4℃冷藏条件下样品稳定。结论:该制备工艺简单、稳定,含量测定方法准确、可靠、简单、快速;样品宜冷藏,有效期暂定为6个月。

**关键词** 盐酸普萘洛尔凝胶;紫外分光光度法;制备;含量测定

## Preparation and Content Determination of Propranolol Hydrochloride Gel

ZHANG Jie<sup>1,2</sup>, WANG Hui<sup>1,2</sup>, PAN Juan<sup>3</sup>, LU Jian-yun<sup>2</sup>, ZHANG Bi-kui<sup>1,4</sup>, LIAO Hai-qiang<sup>2</sup>, SU Qun-fang<sup>2</sup>(1. School of Pharmacy, Central South University, Changsha 410013, China; 2. The Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China; 3. Liuyang Maternal and Child Care Service Centre, Changsha 410300, China; 4. The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Propranolol hydrochloride gel and to establish the method for the content determination of main component. METHODS: Propranolol hydrochloride gel was prepared with carboxymethylcellulose sodium as matrix and propranolol hydrochloride as main component. The content of propranolol hydrochloride was determined by UV spectrophotometry at 292 nm. The centrifugation test and sample observation test were also carried out for primary stability study. RESULTS: The propranolol hydrochloride gel was well-proportioned and of good viscosity and easy to spread. All tests were in line with the regulations of *Chinese Pharmacopeia*. The linear range of propranolol hydrochloride was 1.35-45.00 μg/ml ( $r=0.999\ 4$ ). Average recoveries were 97.08% (RSD=0.72%), 104.3% (RSD=0.36%) and 102.7% (RSD=0.53%) at low, medium and high concentrations ( $n=3$ ). The contents of 3 batches of samples were 100.8%-103.3%. In centrifugation test, no stratification was observed in appearance of samples. The content of main component decreased after keeping for 6 months under room temperature in sample observation test but stable under 4℃. CONCLUSIONS: The technology is simple and stable. The method for content determination is accurate, reliable, rapid and simple. The sample should be kept in cold storage, the period of validity is temporarily set at 6 months.

**KEYWORDS** Propranolol hydrochloride gel; UV spectrophotometry; Preparation; Content determination

[2] 任永辉,李延春,刘世娟,等.氢化可的松片含量测定方法的研究[J].黑龙江医药,2010,23(1):12.

[3] 刘辉,潘卫三,聂淑芳,等.布地奈德结肠定位片的体外释放度实验方法及其释药机制研究[J].药学学报,2008,43(11):1147.

[4] Wu W, Cui GH, Lu B. Optimization of multiple variables: application of central composite design and overall desirability[J]. *Chin Pharm J*, 2000, 35(8):530.

[5] Hassan EE, Parish RC, James MG. Optimized formulation of magnetic chitosan microspheres containing the anti-

cancer agent, oxantrazole[J]. *Pharm Res*, 1992, 9(3):390.

[6] Ritger PL, Peppas NA. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swelling devices in form of slabs, sphere, cylinders or discs[J]. *J Controlled Release*, 1987, 5(1):23.

[7] Ritger PL, Peppas NA. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swelling devices[J]. *J Controlled Release*, 1987, 5(1):37.

[8] Attiyi D, Wehrle P, Ubrich N, et al. Formulation of insulin-loaded polymeric nanoparticles using response surface methodology[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2005, 31(2):179.

[9] 何军,奉建芳,庞家忠,等.星点设计-效应面法优化水飞蓟素固体脂质纳米粒的制备[J].中国医药工业杂志,2005,36(1):18.

(收稿日期:2013-08-02 修回日期:2013-11-04)

\* 副教授,博士。研究方向:天然药物活性成分提取分离及新制剂研究。电话:0731-88618125。E-mail:zhangjie68@126.com

# 通信作者:副教授,博士。研究方向:血管增生类疾病治疗及其机制研究。电话:0731-88618936。E-mail:xiaoyunlu3@aliyun.com

血管瘤是最常见的婴幼儿良性肿瘤之一,白种人新生儿的总体发病率为1.1%~2.6%,1周岁时的发病率更高达10%~12%<sup>[1]</sup>。因其常生长在颜面、关节、乳头、手指(足趾)等要害部位,且生长迅速,特别是部分难治性血管瘤面积巨大而不能消退,以致影响相应功能,甚至危及生命。目前,治疗血管瘤主要采用手术、放射、冷冻和口服激素等方法,或几种方法联合应用,暂无其他特效治疗药物。虽然口服大剂量的糖皮质激素疗效确切,但因其只适用于半岁以内的患儿且可影响患儿的生长发育,容易并发感染、高血压等,对消退期血管瘤也无治疗作用,使其应用受到限制。

2008年法国医药工作者发现,盐酸普萘洛尔可以有效控制婴幼儿血管瘤的增殖,并促进其消退<sup>[2]</sup>。鲁建云等<sup>[3]</sup>进行的临床观察发现口服盐酸普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤疗效显著,且对消退期血管瘤也有治疗作用。但是,由于口服盐酸普萘洛尔治疗血管瘤周期长,同时还具有减慢心率、降低血压等副作用,且口服经肝脏首关效应导致生物利用度不高,吸收量也不规则,会影响进一步治疗效果。崔颖<sup>[4]</sup>对盐酸普萘洛尔进行了体外透皮性质初步考察,结果显示萘类可促进盐酸普萘洛尔局部给药的透皮吸收。因此,本研究将其制成外用凝胶,直接在病患部位给药,不仅给药方便,而且避免了口服给药带来的不良反应。因此,该项研究具有实用意义与临床价值。

文献报道盐酸普萘洛尔的含量测定方法有紫外分光光度法<sup>[5]</sup>、高效液相色谱法<sup>[6]</sup>、荷移光谱法<sup>[7]</sup>等。其中以紫外分光光度法、高效液相色谱法最为常用。2010年版《中国药典》采用紫外分光光度法对盐酸普萘洛尔片进行含量测定<sup>[8]</sup>。笔者参考《中国药典》方法,采用紫外分光光度法对盐酸普萘洛尔凝胶进行含量测定。

## 1 材料

### 1.1 仪器

UV2450型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司);ME215P型分析天平(德国Sartorius公司);电热恒温水浴锅(北京市永光明医疗仪器有限公司);循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

盐酸普萘洛尔对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100783-200401,纯度:98%);盐酸普萘洛尔原料药(亚宝药业集团股份有限公司,批号:20120720,纯度:99.95%);羧甲基纤维素钠(安徽山河药用辅料有限公司,批号:20120718);盐酸普萘洛尔凝胶(自制,批号:20130417、20130511、20130628、20130710,规格:10 mg/g);纯化水为自制;其余试剂均为市售分析纯。

## 2 处方与制备

### 2.1 处方

盐酸普萘洛尔1 g,羧甲基纤维素钠3 g,冰片1 g,5%羟苯乙酯溶液2 ml,甘油15 ml,乙醇5 ml,加纯化水适量至100 g。

### 2.2 制备工艺

将冰片溶解于适量乙醇中,再加入全量甘油,得上述药物混合溶液,备用。

将盐酸普萘洛尔原料药用适量纯化水溶解,置于80℃恒温水浴锅中,加入5%羟苯乙酯溶液,缓缓加入羧甲基纤维素钠,充分搅拌,使其均匀分散,从水浴锅中取出,再将冰片、乙醇、甘油混合溶液缓慢加入其中,边加边搅拌,最后,加适量纯化水至100 g,继续搅拌均匀,封存。置于阴凉处放置,过夜,分

装,即得无色透明的半固体制剂。该制剂均匀细腻,稠度适宜,黏附性、涂展性良好。另本品按《中国药典》凝胶剂<sup>[8]</sup>项下检查,装量、微生物限度等均符合规定。

## 3 含量测定

### 3.1 溶液制备

3.1.1 盐酸普萘洛尔对照品贮备液:精密称取105℃干燥至恒重的盐酸普萘洛尔对照品适量,加甲醇溶解,置于50 ml的棕色量瓶中,并稀释定容至刻度,摇匀,得到浓度为225 μg/ml的对照品贮备液,4℃低温保存备用。

3.1.2 样品溶液:精密称取盐酸普萘洛尔凝胶1 g,置于烧杯中,加35 ml纯化水,超声2 min,滤过,置于50 ml棕色量瓶中,以适量纯化水洗烧杯2次,滤过,合并,置于量瓶中,并稀释至刻度,摇匀;取稀释液3 ml,置于25 ml的量瓶中加入纯化水定容至刻度备用。

3.1.3 阴性对照液:取盐酸普萘洛尔凝胶处方中所有辅料,按处方比例和制备工艺制备不含盐酸普萘洛尔的空白凝胶。取空白凝胶1 g,精密称定,按照“3.1.2”项下方法制备阴性对照液。

### 3.2 测定波长的选择

精密量取盐酸普萘洛尔对照品贮备液3 ml置于25 ml量瓶中,用纯化水稀释定容至刻度,制成约24 μg/ml的对照品溶液;取对照品溶液、样品溶液及阴性对照液适量,以纯化水为空白对照,在200~400 nm波长范围内进行紫外扫描。结果对照品及样品均于292 nm波长处有最大吸收,而空白凝胶在此无吸收,对盐酸普萘洛尔的测定无干扰。紫外吸收光谱见图1。

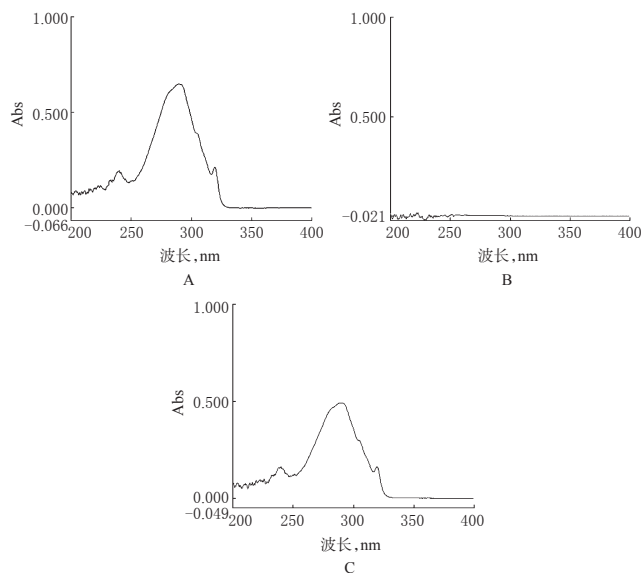


图1 紫外吸收光谱图

A.对照品;B.空白凝胶;C.样品

Fig 1 UV absorption spectrum

A. substance control; B. blank gel; C. sample

### 3.3 标准曲线的制备

精密量取盐酸普萘洛尔对照品贮备液0.3、0.6、1.2、3.0、5.0、10.0 ml,分别置于50 ml量瓶中,加纯化水定容至刻度,摇匀,制成系列质量浓度溶液。以纯化水为空白,分别测定其在292 nm波长下的吸光度,以吸光度(A)对质量浓度(c)进行线性回归,得到标准曲线方程: $A=0.014c-0.003$ ( $r=0.9994$ )。结果表明,盐酸普萘洛尔检测质量浓度线性范围为1.35~45.00 μg/ml。

### 3.4 精密度试验

取“3.3”项下质量浓度为22.5 μg/ml的对照品溶液,重复测定5次,得RSD=0.12%(n=5),表明方法精密度良好。

### 3.5 稳定性试验

精密称取盐酸普萘洛尔凝胶(批号:20130628)适量,置于烧杯中,按照“3.1.2”项下方法制备样品溶液。以纯化水为空白,分别在0、30 min、1、2、5、10 h于292 nm波长处测定吸光度,结果吸光度为0.400、0.396、0.392、0.395、0.390、0.382, RSD=1.58%(n=6),表明样品溶液在10 h内稳定性良好。

### 3.6 重复性试验

分别精密称取盐酸普萘洛尔凝胶(批号:20130628)5份,并分别置于烧杯中,按照“3.1.2”项下方法制备样品溶液。以纯化水为空白,在292 nm波长下测定。结果RSD=2.97%(n=5),表明方法重复性良好。

### 3.7 加样回收率试验

精密称取已知含量的盐酸普萘洛尔凝胶(批号:20130628)9份,3份为1组,精密量取盐酸普萘洛尔对照品贮备液适量,分别加入盐酸普萘洛尔凝胶中,按照“3.1.2”项下方法分别制成低、中、高质量浓度的加样回收试验样品溶液。以纯化水为空白,分别测定其在292 nm波长下的吸光度,计算回收率及RSD值,结果见表1。

表1 加样回收率试验结果(n=9)

Tab 1 Results of recovery tests(n=9)

加入量, μg	测得量, μg	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
40.50	39.00	96.30	97.08	0.72
40.50	39.54	97.63		
40.50	39.41	97.31		
67.50	70.33	104.2	104.3	0.36
67.50	70.20	104.0		
67.50	70.69	104.7		
81.00	83.48	103.1	102.7	0.53
81.00	83.97	103.7		
81.00	83.09	102.6		

### 3.8 样品含量测定

取3批盐酸普萘洛尔凝胶样品适量,每批精密称取3份,按照“3.1.2”项下方法处理,以纯化水为空白,于292 nm波长下测定吸光度;取盐酸普萘洛尔对照品同时测定,根据对照品比较法计算凝胶中盐酸普萘洛尔的含量,结果见表2。

表2 样品含量测定结果(n=3)

Tab 2 Content determination results of sample(n=3)

批号	平均测得量, mg/g	占标示量百分含量, %	RSD, %
20130417	10.28	102.8	
20130511	10.33	103.3	1.28
20130710	10.08	100.8	

## 4 制剂初步稳定性试验

### 4.1 离心试验

取3批样品各5 g,分别装入离心管内,置于离心半径为15 cm的离心机中,设置转速为2 500 r/min,离心30 min,结果3批样品外观性状均为凝胶均匀,且未分层。

### 4.2 留样观察

将样品分装于避光的药用聚丙烯包装盒内,加盖密封,分别置于4℃冰箱和室温下存储,每个条件下各3批样品,定期检查性状、pH、盐酸普萘洛尔含量及微生物限度,分别于0、1、

3、6月分析测定。结果表明,置于4℃冰箱的凝胶样品稳定,各项指标均符合规定;而置于室温下的样品,胶体稳定,微生物限度合格,但凝胶颜色加深,有变为淡红色的趋势,pH降低,盐酸普萘洛尔含量降低,且6个月时含量低于标示量的90%的含量限度范围。因此,将盐酸普萘洛尔凝胶贮藏条件暂定为冷藏,有效期暂定为6个月。

## 5 讨论

盐酸普萘洛尔凝胶属于水溶性凝胶,具有水溶性大、易涂展、易洗除、不污染衣物、无油腻感等优点,该制剂制备工艺简单、稳定。在前期凝胶制备处方研究过程中,重点考察了卡波姆和羧甲基纤维素钠。结果表明,卡波姆成药性较差;而以羧甲基纤维素钠为基质,成药性良好,凝胶细腻、透明,稳定性更好。处方中冰片不仅消肿止痛,而且作为天然透皮吸收促进剂,具有时滞短、毒性低等优点。

含量测定采用紫外分光光度法,在200~400 nm波长范围内,盐酸普萘洛尔对照品及样品于292 nm波长处均有最大吸收,《中国药典》规定为290 nm。波长有细微差异的原因可能是本试验分析测定对照品与样品的溶剂为纯化水,而《中国药典》分析测定溶剂是甲醇,在该分析环境下,盐酸普萘洛尔紫外特性表现为红移,所以与《中国药典》吸收峰波长稍有不一致。本试验分析方法不仅准确、简单、可行、高效,而且降低了不必要的试剂与能源消耗。因此,该方法完全适用于盐酸普萘洛尔凝胶的含量测定与质量控制。

目前,仅对制剂稳定性进行了初步考察,影响因素试验及加速试验等研究有待进一步完善,以为药品的生产、包装及存储提供科学依据,相关研究内容将另文专门报道。

以口服盐酸普萘洛尔片治疗血管瘤的临床疗效为基础<sup>[3]</sup>,结合凝胶基质载药量与成药性确定了本凝胶的处方规格和剂量:每1 g凝胶含盐酸普萘洛尔10 mg。本品为局部外用剂,根据血管瘤面积大小,用法为:取本品适量,于患处均匀涂一薄层,每日2~3次,总量不超过2 g。

## 参考文献

- [1] 肖寒露,陈军,李俊,等.普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的研究进展[J].中国药房,2012,23(4):375.
- [2] Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangioma of infancy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2 649.
- [3] 鲁建云,秦桂芝,黄进华,等.普萘洛尔治疗难治性婴幼儿血管瘤的临床疗效观察[J].中南大学学报:医学版,2011,36(11):1 102.
- [4] 崔颖.盐酸普萘洛尔透皮性质及微乳系统研究[D].天津:天津大学,2008:20.
- [5] 宋更申,姜建国,冯砚明.紫外分光光度法测定盐酸普萘洛尔片含量的不确定度分析[J].中国药业,2009,18(22):27.
- [6] 赵纯玉,王玲,易燕群.HPLC法测定盐酸普萘洛尔片的含量[J].首都医药,2011,18(18):59.
- [7] 黄薇,王峰,刘雪静,等.荷移光谱法测定盐酸普萘洛尔片含量[J].中南药学,2007,5(1):40.
- [8] 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,2010:792、附录19.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-11-14)