

特比萘芬乳凝胶的制备及质量评价

张友智*, 杨晓艳, 崔颖*(武汉科技大学附属天佑医院, 武汉 430064)

中图分类号 R978.5;O648.17 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)13-1204-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.13.18

摘要 目的:制备特比萘芬乳凝胶并对其质量进行评价。方法:以溶解度为指标筛选乳化剂和油相,以不同微乳体系的三元相图筛选油相、乳化剂和助乳化剂的用量,采用直接溶胀法制备乳凝胶,并对其含量、体外经皮渗透性、皮肤刺激性、稳定性进行考察。结果:乳凝胶的最优处方(100 g)为丙二醇辛酸酯 14.0 g、聚氧乙烯-35-蓖麻油 40.0 g、丙二醇 2.0 g。制备的特比萘芬乳凝胶含量合格,12 h 的体外累积渗透量为 $(1\ 283.7 \pm 33.5)\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$,皮肤刺激反应评分 24 h 为 0.1、48 h 为 0(无刺激),稳定性各项指标无明显变化。结论:该制剂制备处方合理,质量可控。

关键词 特比萘芬;乳凝胶;制备;质量评价

Preparation and Quality Evaluation of Terbinafine Microemulsion-based Gel

ZHANG You-zhi, YANG Xiao-yan, CUI Ying (The Affiliated Tianyou Hospital of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Terbinafine microemulsion-based gel, and to evaluate the quality of it. METHODS: The emulsifier and oil phase were selected with solubility as index. Ternary phase diagrams of different microemulsion system was used to select the amount of oil, emulsifier and co-emulsifier. Direct swelling method was used to prepare microemulsion-based gel; the content, *in vitro* percutaneous permeation, skin irritation and stability were all investigated. RESULTS: The optimized formulation (100 g) included propylene glycol dicaprylate 14.0 g, polyoxyethylene-35-castor oil 40.0 g and propylene glycol 2.0 g. The prepared Terbinafine microemulsion-based gel was qualified in quality; 12 h accumulative permeation was $(1\ 283.7 \pm 33.5)\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$ *in vitro*; 24 h skin irritation score was 0.1 and 48 h skin irritation score was 0 (no irritation); no obvious change was found in stability. CONCLUSIONS: The preparation formulation is reasonable and it is controllable in quality.

KEYWORDS Terbinafine; Microemulsion-based gel; Preparation; Quality evaluation

2.3.10 样品含量测定。依“2.3.2”项下方法制备对照品溶液,依“2.3.3”项下方法制备供试品溶液,分别进样测定,按外标法计算样品含量。3批样品测定结果详见表2。

表2 样品含量测定结果($n=3$)

Tab 2 Results of content determination of samples ($n=3$)

样品批号	盐酸利多卡因		盐酸羟甲唑啉	
	标示量, %	RSD, %	标示量, %	RSD, %
20120306	99.8	0.52	101.2	0.82
20120401	99.4	0.61	100.5	0.67
20120422	100.2	0.45	100.4	0.75

3 讨论

由于市场无该类复方制剂供应,所以临床需临时配制使用;有的将现成的滴鼻剂临时加药配制,但存在易被污染或因相互稀释导致药物浓度低、不准确、达不到无菌要求等问题,故可能导致疗效不稳定及存在医疗隐患。

盐酸利多卡因和盐酸羟甲唑啉均为弱碱强酸盐,制剂的pH越高,游离的药物浓度越高,作用就越强。另一方面,游离的药物浓度过高,则导致药物沉淀析出,依据本试验结果,选

择制剂的pH为6~7。

参考文献

- [1] 姚红兵,汪武,白燕,等.羟甲唑啉在小儿鼻内镜手术中的应用[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2005,19(7):327.
- [2] 滕以书,张湘民,许庚,等.常用减充血剂对鼻黏膜纤毛毒性的观察[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2005,19(18):824.
- [3] 周全红,秦惠莉,江伟,等.罗哌卡因与利多卡因用于功能性鼻内镜手术后镇痛效果的比较[J].上海医学,2009,32(6):503.
- [4] 杜英,孔巧.羟甲唑啉在鼻腔内窥镜手术中的应用[J].中国医院药学杂志,2008,28(12):1024.
- [5] 邱德叶,黄静波,王芳.复方利多卡因表麻液在鼻部手术中的应用[J].中国误诊学杂志,2010,24(10):5871.
- [6] 宋晓红,张罗,韩德民,等.盐酸羟甲唑啉对慢性鼻窦炎立体钩突黏膜纤毛细胞纤毛摆动频率的短期影响[J].中华耳鼻喉科头颈外科杂志,2008,43(4):268.
- [7] 刘婷婷,曾凡波,张宝军.不同促渗剂对盐酸利多卡因巴布剂透皮的影响[J].中国医院药学杂志,2008,28(3):198.
- [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,2010:708.附录XI H.

(收稿日期:2013-07-30 修回日期:2013-09-14)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:027-87276569。E-mail: zyz_0525@sina.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:027-51164797。E-mail: cypypjy@163.com

盐酸特比萘芬是一种丙烯酮类广谱、高效抗真菌药,其作用机制为选择性抑制真菌角鲨烯环氧化酶,使真菌细胞膜形成受阻,起到抑菌和杀菌作用。该药目前被广泛用于治疗浅表真菌病,其疗程短、疗效高、不良反应少、复发率低^[1]。临床上口服和外用制剂,其中特比萘芬乳凝胶未见报道,因此,笔者研制了特比萘芬乳凝胶,改善了特比萘芬的治疗效果,并从含量、生物黏附性、体外经皮渗透性、皮肤刺激性、质量稳定性等方面对特比萘芬乳凝胶进行了评价。结果表明,所制剂处方合理,质量可控。

1 材料

1.1 仪器

高效液相色谱(HPLC)仪,包括LC-10Avp泵、SPD-10Avp紫外检测器、Class-vp色谱工作站(日本岛津公司);JB-3型定时恒温磁力搅拌器(上海雷磁新泾仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

特比萘芬原料药(常州亚邦制药有限公司,批号:20091069,药用级);特比萘芬对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100564-200301,纯度:99%);1%特比萘芬乳膏(江苏福邦药业有限公司,批号:20120305);丙二醇辛酸酯、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯(法国Gattefosse公司,批号:58748-27、61692-39);聚氧乙烯-35-蓖麻油(EL-35,德国BASF公司,批号:61788-85);丙二醇、苯甲醇(武汉恒成化工有限公司,批号:20090507,药用级);聚山梨酯20、聚山梨酯80(上海大众药业有限公司,批号:20100907,药用级);聚乙二醇硬脂酸酯15(上海协泰化工有限公司,批号:20090317,药用级);油酸乙酯(中国医药集团上海化学试剂公司,批号:20091229,药用级);肉豆蔻异丙酯(IPM,海盐县精细化工有限公司,批号:20100419,药用级);橄榄油、蓖麻油(江西益普生药业有限公司,批号:20110320、20110420,药用级);卡波姆(廊坊聚通化工有限公司,批号:20080723,药用级);海藻酸钠(青岛黄海制药厂,批号:20091119,食用级);羟丙甲基纤维素钠(山东聊城阿华制药有限公司,批号:20081215,药用级);甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

1.3 动物

白色豚鼠30只,♀♂各半,体质量250~300g,广州军区武汉总医院临床药理实验中心提供,使用许可证号:SCXK(鄂)2008-0016。

2 方法与结果

2.1 空白处方设计与筛选

2.1.1 溶解度考察。将过量的特比萘芬原料药分别置于5ml下列各种赋形剂[乳化剂(SA):聚山梨酯20、聚山梨酯80、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、EL-35、聚乙二醇硬脂酸酯15;油相:油酸乙酯、IPM、橄榄油、蓖麻油、丙二醇辛酸酯]中,10000r/min涡旋15min混匀,37℃振荡48h已达平衡,然后以5000r/min(离心半径15mm,下同)离心10min,用0.45μm滤膜过滤,然后用HPLC法测定特比萘芬的溶解度,结果见表1。

表1结果表明,特比萘芬在丙二醇辛酸酯和EL-35中的溶解度最大,初步确定丙二醇辛酸酯作油相,EL-35作SA。

2.1.2 不同微乳体系的相图研究。在确定了油相和SA基础上,根据预试验将 K_m [SA和助乳化剂(COSA)丙二醇的体积比]分别为30:1、20:1、15:1、5:1的SA-COSA混合物与油相以1:

1:1:2、1:3、1:4、1:5的比例混合,用滴定法加水滴定,观察滴定终点,绘制伪三元相图,曲线的右边为微乳液区域,结果见图1。

表1 特比萘芬在各种赋形剂中的溶解度($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 1 The solubility of terbinafine in all kinds of excipients ($\bar{x} \pm s, n=3$)

赋形剂(SA)	溶解度,mg/ml	赋形剂(油相)	溶解度,mg/ml
聚山梨酯20	27.4±3.5	油酸乙酯	35.6±1.9
聚山梨酯80	32.2±3.3	IPM	27.4±2.1
辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯	48.0±3.9	橄榄油	12.2±1.7
EL-35	55.0±2.0	蓖麻油	11.6±1.5
聚乙二醇硬脂酸酯15	38.7±3.2	丙二醇辛酸酯	93.1±6.5

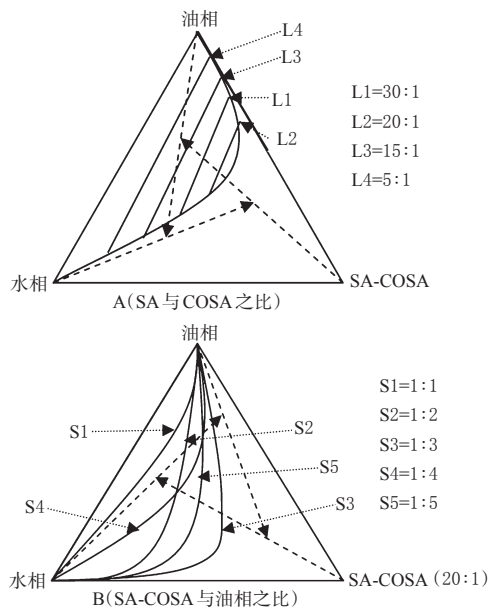


图1 伪三元相图

Fig 1 Pseudo ternary-phase diagram

由图1可知,当SA和COSA的比例为20:1(L2)时微乳区最大,SA-COSA混合物与油相比比例为1:3(S3)时微乳区最大。通过相图优选不同体系组合,最终确定空白微乳处方为14.0g丙二醇辛酸酯、40.0gEL-35、2.0g丙二醇。

2.2 特比萘芬微乳液的制备

首先将特比萘芬2.0g加入到14.0g丙二醇辛酸酯中,搅拌均匀,然后依次加入40.0gEL-35、2.0g丙二醇,1000r/min搅拌直至成为均匀液体,加入蒸馏水至100.0g,1000r/min沿同一方向搅拌直至成为微乳液。

2.3 特比萘芬乳凝胶的制备

将“2.2”项下制备的微乳液分别加入海藻酸钠、羟丙甲基纤维素和卡波姆凝胶基质中,凝胶基质均为5g,采用直接溶胀法制备乳凝胶,并对以上3种乳凝胶进行生物黏附性测定。结果海藻酸钠不能制成乳凝胶,原因可能是海藻酸钠影响了微乳液的结构^[2];羟丙甲基纤维素无法制成凝胶剂(黏附性过低);只有卡波姆能制成黏附性合适的乳凝胶,且不会影响特比萘芬乳凝胶中微乳液的微观结构。最后选用卡波姆作为该制剂的凝胶基质。

2.4 含量测定

用HPLC法测定特比萘芬的含量^[3-4]。

2.4.1 色谱条件。色谱柱:大连依利特 C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:四氢呋喃-乙腈-四甲基氢氧化铵缓冲液(取10%四甲基氢氧化铵14.5 ml,加水800 ml,用0.7 mol/L磷酸溶液调pH至7.8,加水稀释至1 000 ml)(15:60:25, V/V/V),流速:1 ml/min;检测波长:283 nm;柱温:室温;进样量:20 μl。

2.4.2 标准曲线的绘制。取特比萘芬对照品约50 mg,精密称定,置于50 ml量瓶中,以流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,分别精密量取上述溶液0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 ml置于10 ml量瓶中,以流动相稀释至刻度,摇匀,过滤,在“2.4.1”项色谱条件下进样,记录色谱图。以特比萘芬峰面积(y)为纵坐标、质量浓度(x)为横坐标,进行回归分析,得回归方程为: $y=0.3979x+0.1225$ ($r=0.9992$),表明特比萘芬检测质量浓度的线性范围为25.0~800.0 μg/ml。

2.4.3 回收率试验。取特比萘芬原料药约1.6、2.0、2.4 g,精密称定,分别加入模拟处方辅料,混匀,共制备成3组不同水平(80%、100%、120%)的供试品溶液,依法取样测定,平行测定9份,计算回收率。结果平均回收率为99.57%,RSD=0.33%($n=3$),表明该方法回收率良好。

2.4.4 样品含量测定。精密称取特比萘芬乳凝胶1 g,置于50 ml量瓶中,加流动相40 ml水浴微温溶解,放至室温后加流动相至刻度,摇匀后滤膜过滤,精密量取续滤液20 μl,注入液相色谱仪,记录色谱图;另取特比萘芬对照品制成每1 ml约含0.4 mg的溶液同法进行测定。按外标法以峰面积计算,结果含量均在标示量的98.57%~100.36%($n=3$),符合规定。

2.5 体外经皮渗透性考察

应用小鼠离体皮肤作为模型^[6]比较特比萘芬乳凝胶和微乳液的渗透性。分别对2%特比萘芬乳凝胶、2%特比萘芬微乳液进行小鼠透皮实验,考察其体外累积渗透量,结果见图2。

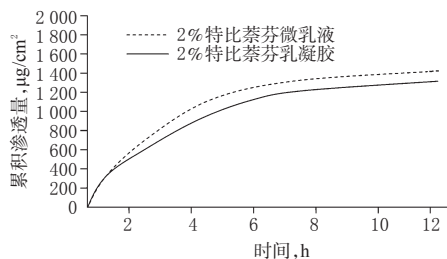


图2 特比萘芬乳凝胶与微乳液的体外经皮渗透结果

Fig 2 Percutaneous permeation of Terbinafine microemulsion-based gel and Terbinafine microemulsion solution *in vitro*

图2结果表明,特比萘芬乳凝胶其经皮渗透曲线与其微乳液相似,但其12 h的体外累积渗透量为(1 283.7±33.5) μg/cm²,略小于微乳液[(1 412.5±45.1) μg/cm²],说明体系黏度提高对药物的扩散有抑制作用,但影响较小。

2.6 皮肤刺激性考察^[6]

取白色豚鼠30只,♀♂各半,实验前24 h在背部两侧剪毛,去毛范围左右两侧各约3.0 cm×6 cm。称取特比萘芬乳凝胶0.5 g涂在2.5 cm×2.5 cm的四层纱布上,敷贴在右侧的皮肤上,然后用一层油纸覆盖,再用无刺激性的胶带和绷带加以固定;左侧用蒸馏水作阴性对照,敷贴时间为24 h。实验结束时用温水除去残留乳凝胶,并于除去乳凝胶后1、24、48 h观察敷贴部位皮肤反应。根据GB7919-87《化妆品安全性评价程序和

方法》进行皮肤刺激反应评分:分值0~0.4为无刺激性,0.5~1.9为轻刺激性,2.0~5.9为中等刺激性,6.0~8.0为强刺激性,并以1%特比萘芬乳膏作阳性对照,结果见表2。

表2 3组豚鼠皮肤刺激性评分结果($n=10$)

Tab 2 Results of skin irritation test of guinea pigs in 3 groups($n=10$)

组别	分值		
	1 h	24 h	48 h
特比萘芬乳凝胶组	0.3	0.1	0
阴性对照组	0	0	0
阳性对照组	0.7	1.0	0.9

表2结果表明,特比萘芬乳凝胶使用后24 h内有一定程度的刺激性,但刺激指数均未超出相关评价的无刺激范围,且在短时间内都能恢复。而阳性对照组在观察时间内均存在一定的刺激性。

2.7 稳定性研究

2.7.1 离心试验。取3批样品各10 g,装入离心管中,3 000 r/min离心30 min,乳凝胶未见分层现象,结果见表3。

表3 特比萘芬乳凝胶稳定性结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 3 Stability results of Terbinafine microemulsion-based gel($\bar{x} \pm s, n=3$)

时间,个月	药物含量,%				外观(分层、絮凝、破乳)
	25 °C/60% RH	30 °C/65% RH	40 °C/75% RH	光照(4 500lx)	
0.5	102.3±2.1	99.2±2.2	97.7±1.8	101.4±3.5	无
1	98.1±2.2	97.1±3.0	95.5±2.0	98.6±2.8	无
2	97.5±3.3	95.7±2.7	93.7±2.1	95.8±3.7	无
3	96.7±3.1	93.2±2.5	90.4±2.7	93.7±4.1	无

2.7.2 光照试验。取3批样品,在光照强度4 500 lx条件下放置0.5、1、2、3个月取样测定其药物含量,结果见表3。

2.7.3 温度与湿度试验。考察特比萘芬乳凝胶在各种存储条件[25 °C/60%相对湿度(RH)、30 °C/65% RH、40 °C/75% RH]下放置0.5、1、2、3个月后药物的含量变化,结果见表3。

表3结果表明,随着温度的升高或贮存时间的延长,特比萘芬的含量随着时间的延长有下降的趋势,但均未见分层、絮凝和破乳现象出现。所以该制剂应在室温环境下贮存保管,并应有一定的贮存期限。

3 讨论

乳剂型凝胶含有水、油、SA和凝胶基质,当局部应用透皮给药时,药物的药-时曲线下面积有很大提高^[7]。本研究制备了具有一定黏度和良好透过效果的特比萘芬乳凝胶,该乳凝胶外观呈半固体状,兼具微乳和凝胶的双重优点。

本试验选用丙二醇辛酸酯作为油相,无毒无害,对皮肤或黏膜无刺激性,无不良气味,对皮肤或黏膜具有滋润作用^[8];所选用的SA EL-35毒性小,可作为多种制剂的乳化剂,不易受酸碱的影响且与其他表面活性剂的相容性好^[9]。

卡波姆作为凝胶基质,具有良好的黏合性、凝胶性,化学性质稳定,无过敏反应,且与大多数辅料相容性好,可增加生物利用度,并显示出良好的体内相关性^[10]。卡波姆解决了微乳液不易停留和黏附性差的缺点,使之更适合于临床的应用,从而发挥治疗作用。

本文以不同油相与SA、COSA组合通过三元相图筛选微乳液的处方,以不同基质制备乳凝胶,筛选出了最佳处方:特

对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙烯酸酯胶囊的溶出度测定^Δ

胡庆梅*, 彭红#, 程青正(江西中医药大学药学院, 南昌 330004)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)13-1207-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.13.19

摘要 目的:建立对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙烯酸酯(AZ)胶囊溶出度的测定方法。方法:采用桨法,以0.8%的十二烷基硫酸钠溶液为溶出介质,转速为75 r/min,45 min时取样。以紫外分光光度法测定AZ胶囊的含量,检测波长为275 nm。结果:AZ检测质量浓度线性范围为10.13~30.40 μg/ml($r=0.9998$);平均回收率为100.3%(RSD=0.47%, $n=3$);3批样品溶出45 min时累积溶出度分别为(99.4±0.22)%、(99.0±0.26)%、(98.4±0.18)%,RSD分别为0.21%、0.25%、0.23%($n=6$)。结论:所建立的方法操作简便、结果准确,可用于AZ胶囊的溶出度考察。

关键词 对氯苯氧异丁酸甲氧基苯丙烯酸酯胶囊;溶出度测定;桨法;紫外分光光度法

Determination of the Dissolution of (*E*)-4-[2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoyloxy]-3-methoxyphenyl Acrylic Acid Capsules

HU Qing-mei, PENG Hong, CHENG Qing-zheng (College of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for determining the dissolution of (*E*)-4-[2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoyloxy]-3-methoxyphenyl acrylic acid (AZ) capsules. METHODS: Paddle method was adopted using 0.8% sodium dodecyl sulfate solution as dissolution medium with a rotation speed of 75 r/min. The samples were collected at 45 min. The contents of AZ capsules were determined by UV spectrophotometry at detection wavelength of 275 nm. RESULTS: The linear range of AZ was 10.13-30.40 μg/ml ($r=0.9998$) with an average recovery rate of 100.3% (RSD=0.47%, $n=3$). Accumulative dissolution rates of 3 batches of samples within 45 min were (99.4±0.22)%, (99.0±0.26)% and (98.4±0.18)%, and RSDs were 0.21%, 0.25% and 0.23% ($n=6$), respectively. CONCLUSIONS: The method is easy to operate and the results of determination are accurate. It can be used for the dissolution test of AZ capsule.

KEYWORDS (*E*)-4-[2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoyloxy]-3-methoxyphenyl acrylic acid capsules; Dissolution determination; Paddle method; UV spectrophotometry

比萘芬2.0 g,丙二醇辛酸酯14.0 g,EL-35 40.0 g,丙二醇2.0 g,卡波姆5.0 g,蒸馏水加至100 g。

参考文献

- [1] 吴涛,王世臣.复方盐酸特比萘芬乳膏的制备与质量研究[J].天津药学,2006,18(5):27.
- [2] Date AA, Patravale VB. Microemulsions applications in transdermal and dermal delivery[J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Sys*, 2007, 112(12):547.
- [3] 余仕汝,高绍阳,朱红玲,等.盐酸特比萘芬乳膏含量测定方法的改进研究[J].药物分析杂志,2008,28(4):656.
- [4] 陈丽娜.HPLC法测定盐酸特比萘芬阴道用凝胶的含量

Δ江西重大战略产品科技专项资助研究课题(No.2008212)

*硕士研究生。研究方向:药物质量控制。E-mail:hqm198808@163.com

#通信作者:教授,硕士研究生导师。研究方向:药物质量控制。E-mail:pxz1660@163.com

[J].湖北中医学院学报,2009,11(5):29.

- [5] Wu HL, Ramachandran C, Weiner ND, et al. Topical transport of hydrophilic compounds using water-in-oil nano-emulsions[J]. *Int J Pharm*, 2001, 220(1/2):63.
- [6] 董红宾,欧阳五庆,张春梅,等.V_c与V_E复方微乳的制备及其质量评价[J].西北农林科技大学学报:自然科学版,2007,35(1):58.
- [7] 王曙东,刘文雅.凝胶剂的研究进展及应用概况[J].中国药业,2010,19(21):1.
- [8] 于铁妹,姜兴涛,张贤平,等.二辛酸丙二醇酯的非水相酶催化合成研究及应用[J].香料香精化妆品,2010(5):6.
- [9] 张婧,王木生,杨明,等.香砂养胃口服微乳的处方优选及理化性质、稳定性考察[J].中国药房,2011,22(27):2529.
- [10] 郭敏,李小爱,张宝军,等.复方盐酸苯海拉明凝胶的制备与质量控制[J].医药导报,2008,27(7):833.

(收稿日期:2013-08-09 修回日期:2013-10-24)