

# 复方苯佐卡因膜剂的制备及处方优化

陶明涛\*, 李人宇(连云港师范高等专科学校化学化工系, 江苏 连云港 222000)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2720-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.40

**摘要** 目的:制备复方苯佐卡因膜剂并优化其处方。方法:以聚乙烯醇1788(PVA)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)为基质,制备复方苯佐卡因膜剂。以基质PVA、CMC-Na和附加剂甘油、聚山梨酯80的用量为因素,以主药苯佐卡因(BZ)和醋酸地塞米松(DA)累积释放度(0.25、2 h)的平均值为指标,采用正交试验优选处方,并对最优处方进行验证。采用高效液相色谱法测定制剂中BZ和DA的含量,计算累积释放度。结果:最优处方为PVA 1.2 g, CMC-Na 1.2 g, 甘油 1.6 g, 聚山梨酯80 1.5 ml。所制单片药膜中BZ、DA的含量分别为21.607 mg(RSD=0.71%, n=6)、4.375 mg(RSD=0.55%, n=6), 0.25、2 h的平均累积释放度分别为32.7%(RSD=2.01%)、69.25%(RSD=1.43%)。结论:该膜剂制备方法简单、含量均匀。

**关键词** 复方苯佐卡因;膜剂;制备;处方优化

## Preparation and Formulation Optimization of Compound Benzocaine Film

TAO Ming-tao, LI Ren-yu(Dept. of Chemistry and Chemical Engineering, Lianyungang Normal College, Jiangsu Lianyungang 222000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Compound benzocaine film and optimize the formulation. METHODS: Compound benzocaine film was prepared with the base materials of polyvinyl alcohol-1788 (PVA) and sodium carboxymethyl cellulose (CMC-Na). With the factors of amounts of the base materials PVA and CMC-Na and the additives glycerol and polysorbate 80, and the indexes of the average of the cumulative release rates (0.25 h and 2 h) of the main drugs benzocaine (BZ) and dexamethasone acetate (DA), the orthogonal experiment was conducted to optimize the formulation, and then the optimal formulation was verified. HPLC was adopted to determine the contents of BZ and DA in the preparation for the calculation of cumulative release rates. RESULTS: The optimal formulation was as follows as PVA of 1.2 g, CMC-Na of 1.2 g, glycerol of 1.6 g, polysorbate 80 of 1.5 ml. The contents of BZ and DA in the single film prepared respectively were 21.607 mg (RSD=0.71%, n=6) and 4.375 mg (RSD=0.55%, n=6); the average cumulative release rates were respectively 32.7% (RSD=2.01%) and 69.25% (RSD=1.43%) at 0.25 h and 2 h. CONCLUSIONS: The method of preparing the above-mentioned film with homogeneous contents is simple.

**KEYWORDS** Compound benzocaine; Film; Preparation; Formulation optimization

溶液及脂质体相比,乙醇脂质体可携带药物进入皮肤深层,同时增大药物在皮内的滞留量。因而,尼古丁乙醇脂质体有望开发成为戒烟的有效制剂。

### 参考文献

- [1] 欧汝威,郭晓燕,商慧芳.尼古丁治疗帕金森病的研究进展[J].中国神经精神疾病杂志,2013,39(11):703.
- [2] Searles Nielsen S, Gallagher LG, et al. Environmental tobacco smoke and Parkinson disease[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(2):293.
- [3] 刘凤涛,贺蓉,赵远党,等.5-氟尿嘧啶乙醇脂质体的改性及其透皮吸收研究[J].中国药房,2008,19(25):1938.
- [4] Zhang JP, Wei YH, Zhou Y, et al. Ethosomes, binary ethosomes and transfersomes of terbinafine hydrochloride: a comparative study[J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(1):109.
- [5] Zeng ZW, Wang XL, Zhang YD, et al. Preparation of

matrine ethosome, its percutaneous permeation in vitro and anti-inflammatory activity in vivo in rats[J]. *J Liposome Res*, 2009, 19(2):155.

- [6] 李国英,买尔旦·马合木提,古丽仙·胡加.新疆紫草提取物脂质体制备工艺的初步筛选[J].中国药房,2010,21(15):1376.
- [7] 袁海玲,胡继民,魏玉辉,等.布洛芬二元醇脂质体的制备与评价[J].中国医院药学杂志,2012,32(14):1111.
- [8] 王慧,魏玉辉,刘文静,等.盐酸阿莫罗芬乙醇脂质体的制备及评价[J].中国新药杂志,2010,19(13):75.
- [9] 袁海玲,胡继民,魏玉辉,等.布洛芬乙醇脂质体的制备及体外透皮特性研究[J].中国新药杂志,2013,22(3):351.
- [10] Prasanthi D, Lakshmi PK. Statistically optimised ethosomes for transdermal delivery of tolterodine tartrate[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2013, 26(6):1117.

\* 讲师,硕士。研究方向:药物新剂型与新技术。电话:0518-85055697。E-mail:pharm2005tmt@126.com

(收稿日期:2014-12-29 修回日期:2015-03-10)

(编辑:邹丽娟)

口腔溃疡是一种常见病和多发病,发作时影响说话及吞咽、进食,患者非常痛苦。全身用药对其疗效不明显,迄今为止尚缺乏理想的治疗药物,临床治疗主要使用局部制剂治疗<sup>[1-2]</sup>。苯佐卡因(BZ)具有止痛、止痒作用,可口腔局部给药用于溃疡治疗<sup>[3]</sup>。醋酸地塞米松(DA)为临床应用最广泛的糖皮质激素类药物,具有抗炎、抗过敏作用;能降低毛细血管壁和细胞膜的通透性,减少炎性渗出,并能抑制组胺和其他有毒物质的形成与释放;可促进溃疡面收缩,加速溃疡面愈合<sup>[4]</sup>。口腔溃疡可局部运用糖皮质激素治疗。复方苯佐卡因膜剂是以DA、BZ为主药制成的复合药膜,其可附着在湿润的口腔黏膜上,保护创面;且药膜作为载药体系可在口腔中持续释放药物,使药效持久<sup>[5]</sup>。现将其制备方法及处方优化介绍如下。

## 1 材料

### 1.1 仪器

1260型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);RV10型旋转蒸发仪(德国艾卡公司);TE214S型电子天平(德国赛多利斯公司);DZG6021型真空干燥箱(上海森信实验仪器有限公司);RCZ8型药物溶出仪(上海黄海药检仪器有限公司);PHS-3C型酸度计(上海精密科学仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

BZ原料药(大连美仑生物技术有限公司,批号:20120418,药用级,纯度:99%);DA原料药(药用级,天津天药药业有限公司,批号:NDAC121204,纯度:99%);聚乙烯醇1788(PVA)(山西三维集团股份有限公司,批号:20120503,药用辅料);羧甲基纤维素钠(CMC-Na,分析纯,天津福晨化学试剂厂,批号:20100903);其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 膜剂的处方筛选

以PVA、CMC-Na为成膜材料,制备BZ复方膜剂。甘油为增塑剂,聚山梨酯80为增溶剂。PVA及CMC-Na加水过夜溶胀后,于水浴上加热至95℃使溶解,转移至旋转蒸发仪的烧瓶中;DA、BZ溶于无水乙醇中,依次加入甘油、聚山梨酯80、药物的乙醇溶液,95℃水浴加热,60 r/min旋转至挥出乙醇,混合均匀;继续95℃水浴加热,15 r/min旋转3 h,抽真空脱气。趁热将膜料倾倒在预热玻璃板上,颠板使膜料均匀铺平,移至45℃的真空干燥箱中干燥1 h;冷却后脱膜,制得药膜,其总质量为8.873 g。再将药膜切割成1.5 cm×2 cm的膜片,密封。抽取20片称质量,计算平均膜片质量为0.131 g(RSD=0.21%),质量差异符合标准<sup>[6-9]</sup>。每片膜片含DA、BZ分别为4.366、21.704 mg。

### 2.2 含量测定方法的建立

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Agilent Eclipse Plus C<sub>18</sub>(50 mm×24.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-磷酸溶液(pH 3.0,63:37)<sup>[7-8]</sup>,流速:1 ml/min;检测波长:240 nm;柱温:40℃;进样量:10 μl。

2.2.2 标准曲线的制备 精密称取干燥至恒质量的DA原料药87.2 mg、BZ原料药86.1 mg,分别用流动相溶解并定容至1 000 ml,制成质量浓度依次为87.2、86.1 μg/ml的对照品贮备液。精密量取DA对照品贮备液1、2、3、4、5 ml,分别置于25

ml量瓶中,用流动相定容至刻度,作为DA系列标准溶液。精密量取BZ对照品贮备液5、10、15、20、25 ml,分别置于25 ml量瓶中,用流动相定容至刻度,作为BZ系列标准溶液。进样测定,记录峰面积,以峰面积(y)为纵坐标、质量浓度(x)为横坐标,进行回归分析。DA、BZ的回归方程依次为 $y=25.980 3x+4.240 7$ ( $r=0.999 9$ ), $y=14.780 5x-1.826 0$ ( $r=1.000 0$ )。结果表明,DA、BZ质量浓度的线性范围依次为3.49~17.44 μg/ml、17.22~86.1 μg/ml。

2.2.3 精密密度与回收率试验 精密量取DA、BZ对照品贮备液各5 ml,混合,稀释制成含DA 8.72 μg/ml、BZ 43.1 μg/ml的标准液。室温下放置,同日内测定5次,结果日内RSD依次为0.83%、0.49%( $n=5$ );每日测定1次,连续测定5 d,结果日间RSD依次为1.06%、0.97%( $n=5$ ),表明精密密度良好。称取DA原料药0.044 2 g、BZ原料药0.218 2 g、PVA 0.15 g、CMC-Na 0.15 g、甘油0.15 g、聚山梨酯80 0.15 ml,甲醇超声充分溶解,滤过后取滤液。分别称取高、中、低质量的DA、BZ原料药<sup>[9]</sup>,加入至以上滤液并超声溶解,甲醇定容至250 ml,精密量取2.5 ml,稀释定容至100 ml,测定药物含量并计算DA、BZ的回收率,结果见表1。

表1 加样回收率试验结果( $n=6$ )

Tab 1 Results of recovery test( $n=6$ )

主药	标示量,g	加入量,g	测得量,g	回收率,%	RSD,%
DA	0.044 2	0.036 9	0.079 3	95.02	0.68
	0.044 2	0.047 1	0.089 3	95.83	0.55
	0.044 2	0.055 8	0.098 4	97.12	0.71
BZ	0.218 2	0.163 2	0.373 4	95.09	0.69
	0.218 2	0.220 7	0.430 9	96.37	0.77
	0.218 2	0.245 8	0.453 7	95.79	0.73

### 2.3 体外累积释放度测定

将制得的药膜放入药物溶出仪中,转篮法测定累积释放度,溶出介质为pH7.4的生理盐水1 000 ml。于0.25、0.5、1、2、3、4 h分别取样1 ml,并同时加入1 ml新鲜溶出介质。吸取液用0.45 μm的微孔滤膜滤过,按“2.2.1”项下方法测定DA、BZ含量。以样品理论含量为100%,计算药膜中DA、BZ的累积释放度。

### 2.4 正交设计优化处方

根据预试验结果,以PVA(A)、CMC-Na(B)、甘油(C)、聚山梨酯80(D)用量为因素,DA、BZ累积释放度的平均值为指标,其中以0.25 h累积释放度评价药膜的突释效应,2 h累积释放度评价药膜的释药性能,按照L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交表进行试验设计优化处方。因素与水平见表2,正交试验结果见表3,方差分析结果见表4。

表2 因素与水平

Tab 2 Factors and levels

水平	因素			
	A(PVA),g	B(CMC-Na),g	C(甘油),g	D(聚山梨酯80),ml
1	0.8	0.8	1.2	1
2	1.2	1.2	1.6	1.5
3	1.6	1.6	2	2

由表3和表4结果表明,对突释效应(成型性)影响顺序为

表3 正交试验结果

Tab 3 Result of orthogonal test

试验号	因素				累积释放度(0.25 h/2 h), %
	A	B	C	D	
1	0.8	0.8	1.2	1	0.56/0.69
2	0.8	1.2	1.6	1.5	0.53/0.71
3	0.8	1.6	2	2	0.69/0.89
4	1.2	0.8	1.6	2	0.37/0.57
5	1.2	1.2	2	1	0.21/0.65
6	1.2	1.6	1.2	1.5	0.34/0.87
7	1.6	0.8	2	1.5	0.28/0.45
8	1.6	1.2	1.2	2	0.31/0.59
9	1.6	1.6	1.6	1	0.17/0.41
$K_1$	0.593/0.763	0.403/0.570	0.403/0.717	0.313/0.583	
$K_2$	0.307/0.697	0.350/0.650	0.357/0.563	0.383/0.677	
$K_3$	0.253/0.483	0.400/0.723	0.393/0.663	0.457/0.683	
R	0.340/0.280	0.053/0.153	0.046/0.154	0.144/0.100	

表4 方差分析结果(0.25 h/2 h)

Tab 4 Results of variance analysis(0.25 h/2 h)

方差来源	离均差平方和	自由度	方差	F	P
A	0.201/0.128	2/2	3.336/2.349	29.70/41.65	<0.05
B	0.005/0.035	2/2	0.083/0.642	33.74/32.06	<0.05
C	0.004/0.036	2/2	0.066/0.661	28.19/28.16	<0.05
D	0.031/0.019	2/2	0.515/0.349	20.94/33.63	<0.05

注:  $F_{0.05}(2,2)=19.00$ Note:  $F_{0.05}(2,2)=19.00$ 

A>D>B>C, 因素对释药性能影响顺序为 A>C>B>D, 最优组合分别为 A<sub>1</sub>B<sub>3</sub>C<sub>1</sub>D<sub>3</sub>(0.25 h)、A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>D<sub>1</sub>(2 h)。综合考虑成型性与释放<sup>[10-11]</sup>, 确定最优处方为 A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>。

## 2.5 验证试验

2.5.1 含量测定 根据最优处方确定药膜处方: DA 0.3 g, BZ 1.5 g, PVA 1.2 g, CMC-Na 1.2 g, 甘油 1.6 g, 聚山梨酯 80 1.5 ml, 加蒸馏水至 60 ml, 按“2.1”项下方法制成药膜(厚度 2 mm) 200 cm<sup>2</sup>。取 6 片膜片, 按“2.2”项下方法测定样品中主药的含量, 结果显示, 每片药膜含 DA 4.375 mg(RSD=0.55%, n=6)、BZ 21.607 mg(RSD=0.71%, n=6)。

2.5.2 累积释放度 取最优处方制备的药膜 6 批次, 按“2.3”项下方法测定体外累积释放度。复方苯佐卡因膜剂中 BZ、DA 的累积释放曲线见图 1。

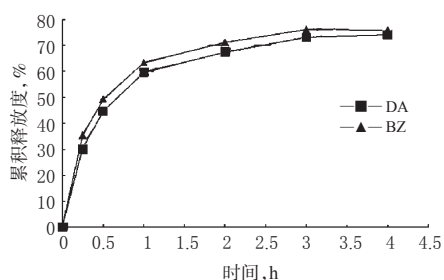


图1 复方苯佐卡因膜剂中BZ、DA的累积释放曲线

Fig 1 Cumulative release curves of BZ and DA in Compound benzocaine film

由图1结果显示, DA、BZ从药膜中缓慢释放, 0.25、2 h的平均累积释放度分别为 69.25% (RSD=1.43%)、32.7% (RSD=2.01%), 2 h时基本接近累积释放最大值。虽然有一定比例的药物不能从药膜中完全释放, 但是该药膜的释放行为能满足临床用药的需要。

## 3 讨论

膜剂能简单有效地将药物固定在病灶部分, 释药行为良好。随制药设备的发展, 特别是生产自动化程度的提高, 膜剂的应用将得到推广。笔者制备了治疗严重口腔溃疡的复方苯佐卡因药膜, 局部口含给药, 给药 2 h内, 药物从药膜中逐步释放, 从而发挥局部止痛与抗炎作用。药膜在体外释放试验中, 能基本保持完整, 为口腔溃疡的临床治疗提供了新的选择。该复方药膜制备方法简单, 质量可控, 有很好的临床价值。

该复方药膜给药后 15 min 内存在一定的突释效应, 有利于给药后的迅速起效; 但药膜中两种主药都存在释放不完全的情况, 其有待进行更深入的后续研究予以解决。

## 参考文献

- [1] 范才斌. 复发性口腔溃疡药物治疗的研究进展[J]. 上海医药, 2013, 34(10): 34.
- [2] 朱希强, 袁勤生. SOD 口腔膜剂的研制及对口腔黏膜溃疡的治疗[J]. 华东理工大学学报: 自然科学版, 2005, 31(4): 442.
- [3] 周永梅, 沈雪敏, 周曾同, 等. 苯佐卡因含片治疗口腔溃疡、急性咽喉炎引起的疼痛的临床研究[J]. 临床口腔医学杂志, 2008, 24(5): 310.
- [4] 徐新力, 王莹, 王洪新, 等. 醋酸地塞米松复合膜的制备和临床应用[J]. 锦州医学院学报, 2003, 24(3): 31.
- [5] Patel VF, Liu F, Brown MB. Advances in oral transmucosal drug delivery[J]. *J Control Release*, 2011, 153(2): 106.
- [6] 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 14.
- [7] 赵翠红, 陆巧燕, 闫莲姣, 等. 高效液相色谱法测定苯佐卡因含量及其有关物质[J]. 广西科学院学报, 2010, 26(3): 248.
- [8] 蔡永青, 杨锡祥. 反相高效液相色谱法测定醋酸地塞米松软膏的含量[J]. 安徽医药, 2004, 8(5): 367.
- [9] 何心, 王帆, 杨大伟, 等. 抗口腔溃疡膜剂的制备及质量控制[J]. 中国药房, 2010, 21(17): 1582.
- [10] 侯昌元, 李红玉. 盐酸米诺环素膜剂的制备与质量控制[J]. 中国药师, 2011, 14(6): 821.
- [11] 范春玲, 刘文虎, 王奋刚, 等. 复方奥硝唑大黄口腔膜的制备工艺优化[J]. 中国药师, 2009, 12(8): 1052.

(收稿日期: 2014-07-18 修回日期: 2014-12-15)

(编辑: 邹雨娟)