

• 药剂学 •

酮洛芬凝胶的制备及体外透皮试验

傅若秋 李建平 何凤慈(第三军医大学大坪医院野战外科研究所药剂科 重庆 400042)

摘要 目的: 为避免酮洛芬口服制剂对胃肠道的刺激作用, 制备酮洛芬凝胶替代其口服制剂。方法: 以乙醇为溶媒, 用三乙醇胺中和成中性, 分散于凝胶基质, 制成凝胶剂。并对该制剂进行含量测定、动物刺激性试验和体外透皮试验。结果: 表明酮洛芬凝胶处方设计合理, 无刺激性, 体外透皮效果良好。结论: 初步认为本制剂可替代口服制剂, 临床效果有待进一步考察。

关键词 酮洛芬; 凝胶; 含量测定; 体外透皮

Preparation of ketoprofen gel and experiment on percutaneous absorption in vitro

Fu Ruoqiu, Li Jianping, He Fengci (Department of Pharmacy, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400042)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To avoid the irritation of oral ketoprofen in gastrointestinal tract, the ketoprofen gel was prepared. **METHOD:** Ketoprofen was dispersed in gel base material after it had been dissolved in alcohol and had been neutralized with triethanolamine. And the method of determination, the irritation experiment and the research of absorption in vitro were studied. **RESULTS:** The prescription of ketoprofen gel was rational. The preparation had low irritation and had high effect on percutaneous absorption in vitro. **CONCLUSION:** The preparation could substitute for oral ketoprofen, and the clinic result should be more observed.

KEY WORDS ketoprofen, gel, determination, percutaneous absorption in vitro

酮洛芬(ketoprofen, KP)是一强效的非甾体抗炎药, 临床上主要用于治疗类风湿关节炎、骨关节炎、急性痛风性关节炎及痛经^[1]等。为了避免KP对胃肠道的刺激作用, 可经皮肤给药, 以达到局部治疗的目的。本文报道了酮洛芬凝胶的制备、含量测定及体外透皮情况。

1 仪器与试剂

酮洛芬(KP)符合英国药典1993年版标准(西南合成制药厂); Carbomer-940(上海人民制药厂); 薄荷脑、甘油、75%乙醇为药用规格; 其它试剂均为分析纯。

DU-650紫外分光光度计(美国贝克曼公司); 85-2型恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器

厂)。

昆明种小白鼠体重(25±5)g, 雌雄不拘(本院实验动物中心提供)。

2 处方及制备

2.1 酮洛芬凝胶处方

酮洛芬 2g, Carbomer-940 1g, 75%乙醇 20ml, 甘油 10g, 三乙醇胺 4g, 薄荷脑 5g, 尼泊金乙酯 0.2g, 蒸馏水加至 100g。

2.2 制备方法

将 Carbomer-940 溶于适量蒸馏水中, 加三乙醇胺适量制成凝胶基质; 另将酮洛芬、薄荷脑、尼泊金乙酯、适量三乙醇胺溶于 75%乙醇中, 于搅拌下加入凝胶基质中, 搅匀; 再加入规

定量的甘油和蒸馏水,继续搅拌至成凝胶即得。本品为乳白色胶状体, pH 7.0~7.5。

3 含量测定

3.1 方法确定

按处方比例制备酮洛芬凝胶及空白基质,称取酮洛芬适量,用 0.01mol/L NaOH 溶解至稀释成 8 μ g/ml 浓度的对照液;另按处方配制空白基质,与对照液同等比例稀释得空白基质液。以 0.01mol/L 的 NaOH 为空白,在 200~340nm 范围内测定零阶和一阶导数光谱。零阶导数光谱显示在 200~340nm 波长范围内空白基质对酮洛芬的测定有干扰;一阶导数光谱中,在 248nm 波长处空白基质的振幅为零,而酮洛芬在此波长处有一振幅较大的波峰。因此本文采用一阶导数分光光度法以 248nm 处的振幅作为酮洛芬的定量依据。

3.2 标准曲线的制备

精密称取五氧化二磷干燥至恒重的酮洛芬 0.05g 于 250ml 容量瓶中,用 0.01mol/L 的 NaOH 溶解至刻度,分别取 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0ml 于 50ml 容量瓶中,用 0.01mol/L NaOH 溶液稀释成每 ml 含酮洛芬 2.084、4.108、6.252、8.336、10.420、12.509 μ g 的溶液,于 248nm 波长处测定其振幅 D ,以振幅 D 对浓度 C 回归,得标准曲线方程:

$$C = 425.53D + 0.129 \quad r = 0.9999$$

3.3 回收率试验

精密称取五氧化二磷干燥至恒重的酮洛芬适量,按处方比例加入空白基质中,测定其一阶导数光谱,记录 248nm 波长处的振幅 D ,代入回归方程,计算回收率。得平均回收率 101.86%, $RSD = 0.25\%$ ($n = 6$)。

3.4 样品测定

精密称取酮洛芬凝胶 0.5g (约含酮洛芬 10mg),用 0.01mol/L NaOH 溶液溶解,定容于 50ml 容量瓶中,滤过,精密吸取续滤液 1.0ml 于 25ml 容量瓶中,稀释至刻度。以 0.01mol/L NaOH 溶液为空白,测定其一阶导数光谱,记录 248nm 波长处的振幅 D ,代入回归方程计算含量。测得 4 批样品含量分别为标示量的

101.15%, 99.39%, 101.82%, 100.38%。

4 刺激性试验

取昆明种小鼠 8 只,雌雄不拘,剪去体侧鼠毛,涂上酮洛芬凝胶 0.2g, bid, 连续 3d。经观察皮肤无红肿、充血、破损现象。

5 体外透皮试验

5.1 供试品制备

按处方配制含薄荷脑及不含薄荷脑的酮洛芬凝胶以及各自不含酮洛芬的空白凝胶作为空白对照品。

5.2 工作曲线制备

精密称取酮洛芬 0.05g,用 pH 7.8 的磷酸盐缓冲液溶解,定容至 250ml,分别取 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0ml 于 50ml 容量瓶中,用 0.01mol/L NaOH 溶液稀释成每 ml 含酮洛芬 2.04、4.08、6.12、8.16、10.20、12.24 μ g 的溶液,于 260nm 波长处测定其吸收度 A ,以浓度 C 对吸收度 A 回归,得标准曲线方程:

$$C = 15.699A + 0.0254 \quad r = 0.9999$$

5.3 实验装置与方法

实验装置为参考文献^[2]改进的简单小室。释放池为一两端开口,内径为 1.46cm 的玻璃管,下端塞一透气塞,形成供药室,内填供试品约 0.5g。接受池为 50ml 烧杯,内装 pH 7.8 的磷酸盐缓冲液 30ml 作接受液,接受池置 (37 \pm 1) $^{\circ}$ C 恒温水浴中,磁力搅拌。将离体小鼠皮固定于释放池下端,角质层面面向供药室,与供试品紧密接触。于释放池放入接受池后的 1、3、6、8、10h 分别取接受液 2ml (同时补液 2ml) 置 25ml 容量瓶中,用 0.01mol/L NaOH 溶液稀释至刻度,于 260nm 波长处测定吸收度值;以空白对照品同法操作所得结果进行空白校正。校正后的吸收度值代入标准曲线方程计算样品浓度,并计算累积渗透量 Q (含每次取样时的损失量)。

5.5 结果(见表 1)

结果表明含薄荷脑的酮洛芬凝胶具有良好的透皮效果 ($P < 0.01$)。

6 讨论

酮洛芬为一疏水性物质,因而不易溶于水

性凝胶。本文利用其酸性,采用乙醇溶解,并用三乙醇胺中和至中性的方法,增加了酮洛芬在凝胶中的稳定性。经过冷热试验及留样观察,

未见酮洛芬析出,含量稳定。但酮洛芬见光易氧化变色,故本制剂应密闭避光保存。

表 1 酮洛芬凝胶体外透皮累积渗透量 $Q(\text{mg}, \bar{x} \pm s, n=5)$

样 品	1h	3h	6h	8h	10h
不含薄荷脑的酮洛芬凝胶	0.257±0.042	0.776±0.099	1.532±0.201	2.039±0.228	2.562±0.301
含薄荷脑的酮洛芬凝胶	1.087±0.138	3.162±0.152	5.701±0.244	7.072±0.294	8.418±0.331

处方中薄荷脑为促渗剂,体外透皮试验显示薄荷脑具有较强的促渗作用,但因薄荷脑不溶于水,直接加入凝胶基质中会导致其分布不均,故宜采用乙醇溶解后在不断搅拌下加入的方法。

参考文献

- 1 陈新谦,金有豫.新编药理学.第14版.北京:人民卫生出版社,1977.160
- 2 王晓波,岳平,兰学山等.抛物线拟合法研究氮酮促进5-氟尿嘧啶透皮吸收的最佳浓度.中国药学杂志,1990,25(3):151 (收稿:1999-03-29)

黄芪甲甙水提取工艺优选及定量方法的改进

靳 浩 蒋雪涛¹(第二军医大学药学本科95队;¹第二军医大学药学院药剂教研室 上海 200433)

摘要 目的:探讨黄芪中黄芪甲甙提取的最佳工艺及改进黄芪甲甙含量测定的方法。方法:利用薄层扫描法测定黄芪甲甙,展开剂:氯仿-甲醇-水(65:35:10),以10%的硫酸乙醇为显色剂。结果:黄芪水提取,提取率为(2.099±0.065)mg/g,回收率为(96.75±4.33)%,RSD为6.9%。结论:利用薄层扫描法测定黄芪甲甙,方法可靠,简便,但应控制好薄层展开条件及扫描条件。

关键词 正交实验法;薄层扫描;黄芪甲甙;含量测定

黄芪为传统的常用中药,具补气固表,利尿排毒,排脓,敛疮生肌等多种功效。尤其是近年来发现黄芪中的黄芪皂甙对心血管系统,中枢神经系统均有较强的作用。其中的黄芪甲甙为其主要的活性成分之一,也是多种制剂的定量成分。笔者利用正交试验法优选黄芪甲甙的水提取的最佳工艺,并改进其定量成分。以求能更方便更准确对黄芪入药于各种制剂进行质量评价及更合理的、有效的开发黄芪的应用价值。

1 仪器与试剂

薄层扫描仪(Shimadzu CS-930薄层扫描仪);10μl微量进样器(上海高欣玻璃仪器厂);黄芪甲甙对照品(中国药品生物制品检定所提供批号:781-9203);薄层板(购自烟台市毛栗黄务硅胶开发试验厂,型号:HSGF-254规格:10×10cm);黄芪(购自上海杨浦中药饮片

厂,经鉴定其原植物为蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus. var. memgholicus. Bge Hsiao.*);吸附树脂:ZTC-大孔吸附树脂(天津正大澄清技术有限公司);所有试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 薄层展开及扫描条件

吸附剂:预制薄层板(厚0.5mm)置干燥器中备用。展开剂:氯仿-甲醇-水(65:35:10)10℃以下取下层。展距7.5~8.5cm。显色剂:10%硫酸乙醇溶液。105℃烘10min。后盖以同样大小的玻璃板,以透明胶带密封四周。单波长反射法锯齿扫描 $\lambda = 544\text{nm}$,狭缝1×1mm,线性参数 $S_x = 5$, Driftline = 1.0,检测斑点峰面积。

2.2 标准曲线的制备

精密称取黄芪甲甙对照品适量,加甲醇溶