

盐酸西替利嗪凝胶剂的制备及体外透皮特性

高翔¹, 张晨曦², 杨明¹, 刘继勇³ (1. 第二军医大学药学院 05级本科生, 上海 200433; 2. 中国人民解放军第 305 医院药材料, 北京 100017; 3. 第二军医大学长海医院药学部, 上海 200433)

摘要 目的: 制备盐酸西替利嗪凝胶剂, 研究其体外透皮特性。方法: 以卡波姆 940 为辅料制备西替利嗪凝胶剂, 采用改良 Franz 扩散池, 以离体大鼠皮肤为透皮屏障, 采用 HPLC 法测定西替利嗪的透皮行为。结果: 西替利嗪凝胶剂体外透皮释药方程为 $Q = 110.03t + 17.17$ ($r = 0.99$), 透皮速率为 $110.03 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 。结论: 西替利嗪凝胶剂具有良好的透皮效果, 其体外经皮渗透符合一级动力学过程。

关键词 盐酸西替利嗪; 凝胶剂; 体外透皮

中图分类号: R94 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2009)05-0367-03

Studies on preparation and skin penetration in vitro of cetirizine hydrochloride gel

GAO Xiang¹, ZHANG Chen-Xi², YANG Ming¹, LU Ji-Yong³ (1. Undergraduate of 2005, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, 305th Hospital of PLA, Beijing 100017, China; 3. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China)

ABSTRACT Objective: To prepare cetirizine hydrochloride gel and study its skin penetration *in vitro*. **Methods:** Cetirizine gel was prepared with carbopol 940 as base material. Using Franz diffusion cell and excised rat skin *in vitro* as transdermal barrier. The cumulative permeation quantity of cetirizine was determined by HPLC. **Results:** The penetration equation of cetirizine gel was $Q = 110.03t + 17.17$ ($r = 0.99$). **Conclusion:** The penetration of cetirizine from the gel through the rat skin followed first-order kinetics.

KEY WORDS cetirizine hydrochloride; gels; *in vitro*; skin penetration

盐酸西替利嗪 (cetirizine hydrochloride, Cet) 是一种高选择性的组胺 H₁ 受体拮抗剂, 临床广泛用于皮肤、呼吸系统及眼部过敏性疾病的治疗。目前该药已上市的剂型有片剂、胶囊剂、糖浆剂等口服制剂。与其它抗组胺药相比, 盐酸西替利嗪的中枢神经系统活性虽然较低, 但口服该药物仍有嗜睡、头晕、头痛等不良反应^[1]。将西替利嗪制成外用制剂经皮给药可以有效的避免口服给药的“首过效应”, 减轻对中枢的抑制作用, 且给药方便。目前西替利嗪的外用制剂只有巴布剂的报道^[2], 但巴布剂也存在着制备工艺复杂, 稳定性不好等缺点。凝胶剂是以水溶性高分子材料为基质制成的外用制剂, 与皮肤具有良好的生物相容性, 刺激性小, 适用于皮肤过敏等局部疾病的治疗。本研究制备了盐酸西替利嗪凝胶剂, 并对其含量测定及体外透皮行为进行了研究。

1 仪器与试药

LC-10AvP 高效液相色谱仪, SPD-10A 紫外检测器、C-R8A 积分仪 (日本岛津公司); UV2100 紫外分光光度计 (日本岛津); FA2004 电子天平 (上海天平仪器厂); MP220 精密 pH 计 (瑞士 Metter 公司); 改良 Franz 扩散池 (自制)。

盐酸西替利嗪原料药 (江苏联环制药厂, 纯度 99.6%); 卡波姆 940 (美国诺誉公司); 三乙醇胺 (上海凌峰化学试剂有限公司); 氮酮 (湖北南星化工总厂); 水溶性氮酮 (上海厚诚精细化工有限公司); 乙腈 (色谱纯, 德国默克公司); 甲醇 (色谱纯, 上海陆都化学试剂厂); 十二烷基硫酸钠 (SDS) (上海化学试剂公司); 三乙胺 (上海化学试剂公司); 其它试剂均为分析纯, 水为重蒸水。

SD 大鼠 (第二军医大学实验动物中心), 动物合格证号: SYXK(沪)2002-0026。

2 方法与结果

基金项目: 国家自然科学基金 (30801557)。

作者简介: 高翔 (1987-), 男, E-mail: gaoliang609@163.com, 现工作于解放军 61975 部队。

通讯作者: 刘继勇, E-mail: liujiyong@gmail.com。

2.1 盐酸西替利嗪凝胶剂的制备^[3] 处方:盐酸西替利嗪 1 g,卡波姆 940 1 g,丙二醇 10 mL,甘油 5 mL,氮酮 2 g,薄荷脑 8 g,三乙醇胺 1.5 g,羟苯乙酯 0.1 g,蒸馏水加至 100 g。称取处方量卡波姆均匀溶胀于 40 倍蒸馏水中,静置过夜;将盐酸西替利嗪溶于适量蒸馏水中,加入凝胶基质中,在搅拌下加入氮酮、甘油、丙二醇和薄荷脑至混合均匀,缓慢滴加三乙醇胺,控制 pH 6.0~6.5,边加边搅拌,补加蒸馏水至 100 g,即得乳白色凝胶。

2.2 含量测定^[4]

2.2.1 色谱条件 色谱柱: Diamonsil ODS C₁₈ 柱 (4.6 mm ×200 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.02 mol/L NaH₂PO₄-三乙醇胺 (55:45:15), pH=3.00 ± 0.1, 内含 SDS 0.006 mol/L; 流速: 1.0 mL/min; 检测

波长: 231 nm; 柱温: 室温; 纸速: 0.2 mm/min; 灵敏度: 0.01 AUFS; 进样量: 20 μL。

2.2.2 标准曲线的制备 精密称取盐酸西替利嗪适量,加 PBS (pH 7.4) 溶液溶解,稀释成浓度为 100 μg/mL 的标准储备液;精密量取该储备液 0.1、0.2、0.4、0.6、1.0、1.5 mL 置 10 mL 容量瓶中,加 PBS (pH 7.4) 溶液定容至刻度,摇匀,得浓度为 1.0~15 μg/mL 的系列标准液。在上述色谱条件和色谱系统下,依次进样。以盐酸西替利嗪的浓度 (C) 为横坐标,相应的峰面积 (A) 为纵坐标,进行线性回归,得标准曲线方程为: $A = 18472C - 578$, $r = 0.9999$ ($n = 5$),表明盐酸西替利嗪在 1.0~15 μg/mL 范围内线性关系良好。

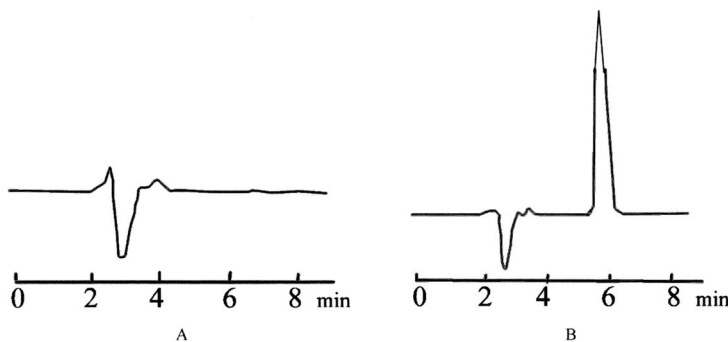


图 1 西替利嗪标准品色谱图

A 空白样品; B 标准品。

2.2.3 精密度实验 分别吸取低、中、高 3 个浓度 (2.0、6.0、10.1 μg/mL) 的盐酸西替利嗪标准溶液,分别在 1 d 内测定 5 次及每天测定 1 次,连续 5 d,计算日内精密度及日间精密度。日内精密度 RSD 分别为 1.64%、1.15%、0.87%,日间精密度 RSD 分别为 2.42%、2.16%、1.37%。

2.2.4 回收率实验 分别精密量取盐酸西替利嗪母液 1.0、2.0、10.0 mL,按处方比例与空白凝胶混合均匀,先加入 20 mL PBS 溶液振摇使凝胶溶解完全,再继续加入 PBS 溶液稀释定容至 100 mL。过滤,取续滤液 20 μL 进样,测定峰面积,计算回收率。3 种浓度的凝胶中盐酸西替利嗪的回收率分别为 (98.6 ± 1.19)%、(101.1 ± 1.24)% 和 (99.2 ± 1.69)% ($n = 3$)。

2.3 透皮吸收实验^[5]

2.3.1 离体皮肤的制备 取体重为 (200 ± 20) g 的 SD 大鼠,用脱毛膏除去腹部毛,温水洗净,静养 24 h 后,腹腔注射过量戊巴比妥处死,立即剥离腹部皮肤,去除皮下组织及脂肪,生理盐水洗净, -20 °C 冷藏备用。

2.3.2 体外透皮实验 实验前将皮肤取出,37 °C 生理盐水中解冻,固定于改良 Franz 扩散池上,使角质层面向供给室。将巴布剂贴于鼠皮上,接收室加入预热的 32 °C 的 PBS 液,夹层以恒温 (32 ± 1) °C 水浴保温,磁力搅拌子以 200 r/min 的速度搅拌,分别于 0.5、1、2、3、4、6、8、10 h 取出接收室中全部接收液,立即补加等量的新鲜 PBS。接收液以 0.45 μm 的微孔滤膜过滤,弃去初滤液,收集续滤液 1 mL, HPLC 测定。结果见图 1。以单位面积的累积渗透量 (Q) 对 t 回归得: $Q = 110.03t + 17.17$, $r = 0.99$,表明盐酸西替利嗪凝胶剂的经皮渗透符合一级动力学过程,渗透速率为 110.03 μg/(cm² · h)。

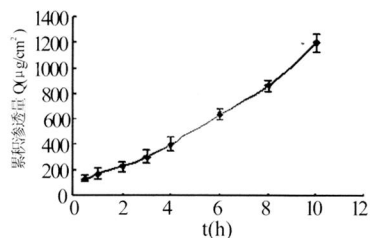


图 2 西替利嗪凝胶剂经皮渗透曲线

3 讨论

3.1 透皮促透剂的选择 理论上说氮酮和水溶性氮酮都是良好的透皮吸收促进剂,本研究中比较了两种不同的氮酮对西替利嗪凝胶剂透皮效果的影响。结果发现氮酮比水溶性氮酮的透皮效果好,使用 3%的水溶性氮酮 10 h 的累积透过量为 $410.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$,而 2%氮酮 10h 的累积透过量为 $1195.8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$,要大大优于水溶性氮酮。因此本研究中选用 2%氮酮为西替利嗪凝胶剂的促透剂。

3.2 辅料及 pH 的选择 由于卡波姆为类丙烯酸与丙烯基蔗糖交联的高分子聚合物,在低浓度时形成澄明溶液,能增加溶液黏度,延长药液与皮肤接触时间,使药物缓慢持续地释放,减少给药次数,提高患者用药依从性,因此在处方中使用卡波姆 940,可以使溶液黏度较适宜经皮腔给药。另外在处方中加入甘油和薄荷脑,前者作为保湿剂,后者可增加皮肤清凉效果并起到止痒效果。

3.3 西替利嗪凝胶剂的渗透性能 西替利嗪凝

胶剂体外透皮试验,发现皮肤中的成分对西替利嗪的出峰无干扰,药物以一级动力学透过皮肤,渗透速率为 $110.03 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$,表明西替利嗪凝胶具有良好的透皮效果,可用于皮肤过敏性疾病的治疗。

参考文献:

- [1] Deborah M, Campoli-Richards, Micaela Mt-T, *et al* Cetirizine, a review of its pharmacological properties and clinical potential in allergic rhinitis, pollen-induced asthma, and chronic urticaria[J]. *Drugs*, 1990, 40(5): 762.
- [2] 刘继勇,胡晋红,朱全刚,等. 盐酸西替利嗪巴布剂的研制及体外释放特性[J]. *中国新药杂志*, 2004, 13(7): 616.
- [3] 王雪明,王德隆. 复方甘草酸铵凝胶剂的制备[J]. *中国药师*, 2007, 10(7): 675.
- [4] 杨敏. HPLC法测定盐酸西替利嗪片的含量[J]. *中国药品标准*, 2002, 3(3): 156.
- [5] 鲁莹,吉小欣,高申,等. 利多卡因-卵磷脂微乳处方的初步研究[J]. *药学实践杂志*, 2004, 22(3): 141.

收稿日期: 2009-04-03

(上接第 348页)

综合效果时,每个指标必须确定其可以接受的最大值和最小值,以使所得的 d_i 更能真实的反映出指标的变化趋势,依据星点设计每个处方的实测值,我们分别选择 35%、18%、12%、2% 和 180 nm、80 nm 作为包封率、载药量和平均粒径的可接受的最大值和最小值。最终优选的处方与建立的 OD 值二项式方程所预测的结果较一致。

2.8.3 试验表明,药载比和药物在水相中的浓度对纳米粒的包封率、载药量和平均粒径影响也很大;而药物在有机相中的浓度、载体在有机相中的浓度以及油水相相比的变化都直接影响药载比和药物在水相中的浓度。因此,当改变一个因素时,对其它因素也会有一定的影响,因此容易产生因素间的交互作用。

2.8.4 本试验所制备的 OR INP 最终为经凝胶柱除去游离药物的冻干粉针剂。所制备的 OR INP 的包封率为 28.86%,载药量 8.23%,经过凝胶柱

分离游离药物并冻干后,所得的纳米粉针剂中药物在纳米粒中的量占整个制剂的 98.42%,载药量 8.17%,可以满足治疗要求。

参考文献:

- [1] Zhang JF, Liu JJ, Liu PQ, *et al* Oridonin inhibits cell growth by induction of apoptosis on human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cells[J]. *Hepatol Res*, 2006, 35(2): 104.
- [2] Ikeze T, Chen S S, Tong X J, *et al* Oridonin induces growth inhibition and apoptosis of a variety of human cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2003, 23(4): 1187.
- [3] 刘加军,潘祥林,伍新尧,等. 冬凌草甲素诱导白血病 K562 细胞凋亡的机制[J]. *肿瘤研究与临床*, 2003, 15(4): 222.
- [4] 吴伟,崔光华,陆彬. 实验设计中多指标的优化:星点设计和总评“归一值”的应用[J]. *中国药理学杂志*, 2000, 34(8): 530.
- [5] 罗杰英. 现代物理药剂学理论与实践[M]. 上海:上海科技文献出版社, 2005: 391.

收稿日期: 2009-02-18

欢迎订阅 2010年《药学实践杂志》

全年订价: 48元

邮发代号: 4 - 664