

维甲酸乳膏的制备及稳定性研究

李国锋 庄志铨 陈志良 安连兵* 黄建邦 (第一军医大学南方医院药学部, 广州 510515)

临床上维甲酸在乳膏中的常用浓度为0.05%, 主要用于治疗痤疮及外源性皮肤老化等, 但维甲酸不稳定, 易受光、空气、酸碱性和氧化剂等的影响。

为此, 我们对维甲酸霜的制备方法进行了改进, 并就有关因素对维甲酸霜放置后含量变化作了比较。

*第一军医大学中心实验室

1 仪器与试药

1.1 仪器 UV-265可见紫外分光光度计(日本岛津), Sartorius R200D电子天平(德国), S-450扫描电镜(日本), DF-801 pH计(广州市登峰分析仪器厂)。

1.2 试药 维甲酸(重庆华邦生化技术有限公司), 药用, β -环糊精(广东郁南味精厂), 药用, 所用试剂均为AR级, 所有辅料符合药用规定。

2 维甲酸环糊精包合物的制备

维甲酸与 β -环糊精按分子比1:5投料, 将 β -环糊精于50℃水浴中用适量蒸馏水研成糊状, 维甲酸用适量乙醚溶解后加入到上述糊状液中, 充分研磨, 待挥去乙醚时糊状液已变成半固体状物, 将此物放于避光的干燥器中进行减压干燥数日即得。

3 0.05%维甲酸乳膏的制备

3.1 基质组成 单硬脂酸甘油酯70 十六醇100 液体石蜡50 白凡士林50 十二烷基硫酸钠10 吐温-6020 甘油50 山梨酸2, 蒸馏水至1000

3.2 配方与制备 按乳膏的常规制备方法制备, 使各配方相当维甲酸的量为0.05%。配方包括如下五个(其中A-D用有盖小盒包装):

A 维甲酸+基质

B 维甲酸+0.2%亚硫酸钠+基质

C 维甲酸环糊精包合物+基质

D 维甲酸环糊精包合物+0.2%亚硫酸钠+基质

E 同D, 但用软膏管密封包装。

4 检测方法

4.1 包合物的电镜扫描 取已干燥的维甲酸, β -环糊精和包合物适量, 进行电镜扫描, 可见, 包合物的晶型大小已发生了改变, 其中散在的较大晶体为过量 β -环糊精。

4.2 乳膏中维甲酸的含量测定 参考美国药典的方法^[3], 以等体积的氯仿-异丙醇为提取溶剂。在最大吸收波长358 nm处测定, 本文条件下的基质, 亚硫酸钠及 β -环糊精对测定无影响, 方法的平均回收率在95%~105%之间。当维甲酸浓度为2—6 $\mu\text{g}/\text{ml}$

时, $A = 0.0802C - 0.0304$, $Y = 0.9999$ 。拟定含量测定方法为: 取本品适量(约相当维甲酸375 μg), 精密称定, 用溶剂稀释于100 ml量瓶中, 摇匀。过滤, 续滤液于358 nm处测定吸收值, 以溶剂作为空白。另取干燥至恒重的维甲酸原料配成相当的浓度, 同法测定, 按 $C_{\text{样}} = \frac{A_{\text{样}}}{A_{\text{原}}} \times C_{\text{原}}$ 计算乳膏浓度。

5 各种配方维甲酸乳膏放置后的含量变化。

按拟定的操作方法, 于不同时间提取测定乳膏中维甲酸的含量, 结果见附表。

6 乳膏的pH值和稳定性试验

6.1 pH值 分别取A配方及E配方的乳膏各5g, 加水稀释后测定, A方pH值约4.4, E方pH值约5.0。

6.2 稳定性试验 取E方样品10g, 装入带刻度的离心管内, 在转速2500 r/min的离心机上离心0.5 h, 乳膏无分层现象。乳膏于小盒内加盖, 分别置55℃烘箱恒温6 h, 置-15℃冰箱内24 h^[4], 乳膏亦无油水分离现象, 表明制剂稳定。

7 讨论

7.1 本文的结果提示, 维甲酸室温放置3 mo, 含量已下降了50%以上, 加入碱性抗氧剂亚硫酸钠, 可减缓维甲酸的含量下降, 但6 mo时也已下降了近30%, 将维甲酸用研磨法制成环糊精包合物后, 6 mo时含量下降约15%, 同时加入亚硫酸钠, 密封保存时乳膏6 mo含量下降小于10%。

7.2 文献已见有关维甲酸乳膏的制备及应用但均未见有关稳定性的报告。Bonhomme等^[7]仅对一种维甲酸凝胶在不同温度时的稳定性进行了比较。故我们从实际贮存条件考虑, 探讨了不同因素对维甲酸乳膏室温时稳定性的影响。

7.3 由于维甲酸乳膏随着放置时间的延长, 某些配方含量有较明显的下降, 故含量测定时根据实际情况需增加取样量。另外, 维甲酸是一种光敏剂, 应选用棕色容量瓶。

收稿日期: 1994-06-02