

盐酸丁卡因凝胶剂的研制和质量控制

张碧玫¹, 许建春², 姜红¹ (1. 天津医科大学总医院药剂科, 天津 300052; 2. 天津医科大学药学院实习生, 天津 300203)

摘要:目的 制备盐酸丁卡因凝胶剂, 并建立质量控制标准。方法 以正交试验法筛选基质最佳处方, 并建立了酸碱度、含量测定等质量控制标准。结果 含量测定平均回收率为 99.86%, RSD 为 0.36%。结论 制备该凝胶剂工艺简单, 质量可控。

关键词: 盐酸丁卡因; 凝胶剂; 质量控制

中图分类号: TQ460; R927.2 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2003)03-0201-03

Preparation and Quality control of Tetracaine Hydrochloride Gel

ZHANG Bi-mei¹, XU Jian-chun², JIANG Hong¹ (1. Department of pharmacy, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300203, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare tetracaine hydrochloride gel and work out its quality control standard. **METHOD** To choose the best formula with orthogonal design, and the quality control standards of pH and content determination etc were established. **RESULTS** The average recovery rate of the gel was 99.86% and RSD was 0.36%. **CONCLUSION** The dosage form can be prepared simply and the quality is controllable.

KEY WORDS: tetracaine hydrochloride; gel; quality control

经皮吸收局部麻醉具有无痛、无损伤的优点, 适于替代局部浸润麻醉, 尤其适用于一些不适合采用局部浸润麻醉的情况, 临床应用前景广阔。根据 McCafferty 等对 8 种局麻药渗透性的研究表明^[1], 丁卡因起效快, 作用持续时间长, 是理想的经皮局麻药。因此, 我们以盐酸丁卡因为原料, 制成凝胶剂, 并建立了相应的质量控制标准。

1 材料与方法

1.1 材料

盐酸丁卡因(北京市燕京制药厂), 羧甲基纤维素钠(CMC-Na, 广州市化学试剂玻璃仪器批发部), 月桂氮革酮(氮酮, Azone, 北京昌化精细化工厂), 薄荷脑(南通薄荷厂), 其它试剂均为分析纯。

1.2 仪器

UV-260 型紫外分光光度计(日本岛津), pH-25C 型酸度计(上海雷磁仪器厂), NDJ-8S 数显黏度计(上海天平仪器厂), 800 型离心沉淀机(上海手术器械厂)。

2 盐酸丁卡因凝胶的制备

2.1 正交试验法确定基质处方

根据初步试验, 确定 CMC-Na, 丙二醇, 乙醇作为考察的三个因素, 每个因素选择 3 个水平, 因素和水平见表 1。以基质在室温 55℃ 和 -15℃ 三个条件下的颜色、透明度、黏稠度、涂展性、稳定性等为标准进行评分并进行综合考察。各项指标均满意者记 10 分, 其它介于 0~10 分之间, 试验安排见表 2。

2.2 确定处方

表 1 因素和水平设计表

Tab 1 Form of factors and levels

水 平	因 素		
	A(CMC-Na, %)	B(丙二醇, %)	C(乙醇, %)
1	2.0	10	26
2	2.5	15	28
3	3.0	20	30

表 2 正交试验安排(L₉(3⁴))表

Tab 2 Orthogonal test

试验号	A	B	C
1	1	1	1
2	1	2	2
3	1	3	3
4	2	1	2
5	2	2	3
6	2	3	1
7	3	1	3
8	3	2	1
9	3	3	2

根据正交试验结果 A₃ > A₂ > A₁, B₃ > B₂ > B₁, C₃ > C₂ > C₁, 因素主次关系为 A → B → C, 最优方案: A₃B₃C₁, 确定这 3 个因素的含量为 CMC-Na 3%, 丙二醇 20%, 乙醇 26%, 见表 3。确定处方: 盐酸丁卡因 4g, CMC-Na 3g, 丙二醇 20g, 乙醇 26g, 蒸馏水加至 100g。

2.3 制备方法

取 CMC-Na 分散于乙醇中, 加入适量蒸馏水, 放置过夜

使其充分溶胀,将盐酸丁卡因溶于丙二醇和适量蒸馏水中,分次加入 CMC-Na 中,边加边搅拌,研磨,加蒸馏水至足量,研匀,分装于密闭避光的容器中,贮存于凉处。

表 3 正交试验结果表

Tab 3 Result of orthogonal test							
试验号	A	B	C	室温	55℃	-15℃	综合分
1	2.0	10	26	7	7	6.5	20.5
2	2.0	15	28	7	7	6.5	20.5
3	2.0	20	30	6	6.5	6	18.5
4	2.5	10	28	4.5	7	6.5	18
5	2.5	15	30	6.5	7.5	7	21
6	2.5	20	26	8.5	8	7.5	24
7	3.0	10	30	9	8	8.5	25.5
8	3.0	15	26	9	8.5	8	25.5
9	3.0	20	28	9.5	9	9	27.5
K ₁	59.5	64	70				
K ₂	63	67	66				
K ₃	78.5	70	65				
K ₁	19.83	21.33	23.33				
K ₂	21	22.33	22				
K ₃	26.17	23.33	21.67				
R	6.34	2	1.66				

3 质量控制

3.1 性状

本品为淡黄色 透明 质地均匀的半固体凝胶制剂。

3.2 鉴别

- 3.2.1 盐酸丁卡因:取本品适量(约含盐酸丁卡因 40 mg),加蒸馏水 2 mL 溶解后,加硝酸 3 mL,即显黄色^[2]。
- 3.2.2 氯化物:取本品适量,加蒸馏水溶解后,加硝酸使成酸性,加硝酸银试液,即生成白色凝乳状沉淀;分离,沉淀加氨试液即溶解,再加硝酸,沉淀复生成^[2]。

3.3 检查

- 3.3.1 pH 值 取本品 3 批各 5g,加 50 mL 蒸馏水,以 pHS-25C 型酸度计进行测定,pH 值在 6.0~7.0,符合《中国药典》2000 版外用软膏剂项下的要求^[2]。
- 3.3.2 卫生学检查 取 3 批样品,按菌检方法^[2]进行检查,符合规定。
- 3.3.3 黏度测定 取本品 100 mL,放入烧杯中,以 NDF-8S 数显黏度计进行测定,平均黏度为(40.22±0.10) Pa·s。均符合凝胶剂的有关规定^[3]。
- 3.3.4 其它应符合凝胶剂的有关规定^[2]。

3.4 含量测定

- 3.4.1 测定波长的选择 精密称取盐酸丁卡因约 100 mg,加蒸馏水溶解,定容至 100 mL,精密量取 1.0 mL 置 100 mL 容器瓶中,加蒸馏水至刻度。另精密称取 2.4g 空白基质,同法处理。以水为空白,在 200~400 nm 波长范围内分别扫描,测得盐酸丁卡因在 310 nm 处有最大吸收,空白基质的光谱几乎与基线平行,无干扰。故选择(310±1) nm 为测定波长。
- 3.4.2 标准曲线的绘制 精密称取盐酸丁卡因约 100 mg,加蒸馏水溶解,定容至 100 mL,分别精密量取 0.2,0.4,0.8,1.0,1.2 mL 置量瓶中,加蒸馏水至刻度,摇匀,以蒸馏水为空白,

于 310 nm 处测定吸收度,得回归方程 $C = 13.16 A - 1.2025$, $r = 0.9999$ ($n = 3$),线性范围 2~12 μg/mL。

3.4.3 回收率试验^[4] 精密称取盐酸丁卡因适量,按比例加入空白基质,搅匀,用蒸馏水溶解定容至 100 mL,精密量取 1.0 mL 置 100 mL 量瓶中,加蒸馏水至刻度。以同法操作的等量空白基质溶液为空白,于 310 nm 处测定吸收度,代入回归方程进行计算。回收率试验见表 4。

表 4 回收率试验测定结果表($n = 5$)

Tab 4 Result of recovery determination($n = 5$)					
编号	投入量 (μg/mL)	实测量 (μg/mL)	回收率 (%)	平均回收率	RSD
1	8.2160	8.2041	99.86		
2	9.9400	9.9338	99.94		
3	10.2700	10.2784	100.08	99.86%	0.36%
4	11.995	10.82	100.17		
5	11.995	11.905	99.25		

3.4.4 精密度试验 按回收率试验方法,配制低、中、高 3 个浓度样品溶液进行日内和日间精密度考察,日内于 0,1,2,3,6,24 h 测定 6 次,日间连续测定 4 次,每日按同一时间测定一次。日内精密度 RSD 为 1.15%,0.97%,1.12%,日间精密度 RSD 为 0.17%,0.45%,1.27%。

3.5 样品含量测定

精密称取 3 批样品各 2.5g,用蒸馏水溶解定容至 100 mL 量瓶中,加蒸馏水至刻度,于 310 nm 处测定吸收度,计算样品含量。三批样品含量分别为 101.15%,99.44%,97.93%。

3.6 稳定性试验^[5]

- 3.6.1 离心试验 取 3 批样品各 10g,置于离心管中,以 2500 r·min⁻¹ 离心 30 min,凝胶无分层现象。
- 3.6.2 耐热耐寒试验 取 3 批样品各适量,装于密闭小盒中,于 55℃ 恒温箱中放置 6h,于 -15℃ 冰箱放置 24h,凝胶无分层现象。

4 透皮吸收的考察

在基本处方的基础上考察不同透皮促进剂对透皮吸收的影响。

A.1 %氮酮;B.1 %薄荷脑;C.3 %薄荷脑;D.5 %薄荷脑;E.1 %氮酮+1 %薄荷脑;F.1 %氮酮+3 %薄荷脑;G.1 %氮酮+5 %薄荷脑。按渗透速率大小排列为 F>D>C>G>E>B>A。其中 F,D,C,G 促进透皮吸收与基本处方有极显著差异($P < 0.01$),不同透皮促进剂的加入对质量控制没有影响。

5 讨论

- 5.1 实验发现当丙二醇与水的比例为 1:2 时,丙二醇发挥潜溶剂作用,使盐酸丁卡因在水中的溶解速度加快,溶解度增大。
- 5.2 丁卡因具有酯链结果,在碱性条件下及温度较高时可被水解,pH=3.5~5.5 较为稳定,本品控制在 6~7 之间,留样观察 1 个月凝胶均匀度、透明度、酸碱度、稠度、含量均无明显改变。恒温加速法考察其稳定性有待研究,该制剂避光、冰箱保存。

参考文献

- [1] 邱瑜.局部麻醉药经皮吸收研究及其展望[J].国外医学-麻醉学与复苏分册,1996,17(5):274.
- [2] 中国药典 2000 版(二部)[S].2000:543;附录:9;附录:20;附录:25;附录:92.
- [3] 苏杰,张钧寿,吴葆金,等.卡波姆-新型药物辅料[J].中国药

学杂志,2000,35(9):579.

- [4] 刘文英.药物分析[M].第4版.北京:人民卫生出版社,1999,73.
- [5] 毕澹洲.药剂学[M].第4版.北京:人民卫生出版社,1999,378.

收稿日期:2001-07-25