

替硝唑凝胶剂的制备与渗透性考察

吴雪梅¹, 曾晓芳¹, 黄显¹, 陈志桃² (1. 福建医科大学附属协和医院药剂科, 福建 福州 350001; 2. 福建医科大学药学系实习生, 福建 福州 350001)

摘要:目的 研制一种以卡波姆为基质, 含有替硝唑的凝胶剂并考察其渗透性。方法 采用研磨法制备替硝唑凝胶剂, 采用紫外分光光度法测定含量, 以玻璃纸为渗透膜进行渗透性考察。结果 替硝唑平均回收率为 101.6%, RSD 为 0.49%; 累积渗透率与时间的关系方程为 $Q = 24.176t^{1/2} - 11.933$ 。结论 本制剂设计合理, 制备方法简便, 质量稳定; 以紫外法测定含量, 具有简单、快速之特点; 凝胶经半透膜扩散遵循 Higuchi 方程。

关键词:替硝唑; 凝胶剂; 渗透性; 紫外分光光度法

Preparation and investigation of permeability of tinidazole gel

WU Xue-mei¹, ZENG Xiao-fang¹, HUANG Xian¹, CHEN Zhi-tao² (1. Department of pharmacy of the Union hospital affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China; 2. Trainee of Department of pharmacy of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare a gel which included tinidazole and took the carbomer941 as excipient, and to investigate the permeability. **METHOD** Grinding was used to prepare the tinidazole gel. The concentration of tinidazole was determined by UV-spectrophotometry. The permeability was investigated which took the cellophane as permeable membrane. **RESULTS** The average recovery of tinidazole was 101.6%, RSD was 0.49%. The relation equation of drug accumulated permeation rate with time was $Q = 24.176t^{1/2} - 11.933$. **CONCLUSION** The design of the gel is reasonable, the formulation was easy to prepare and the quality was stable; The UV-spectrophotometry for determination was simple and quick; The diffusion of drug through semi-permeable membrane confirmed to the equation of Higuchi.

KEY WORDS: tinidazole; gel; permeability; spectrophotometry

替硝唑是继甲硝唑后研制的抗原虫及抗厌氧菌新药, 疗效更高、疗程更短、耐受性更好^[1]。但是, 由于其口服制剂不仅有肝脏的首过效应, 还可引起恶心、呕吐、厌食、腹痛等不良反应, 所以提高其生物利用度, 降低给药量, 加强药物疗效, 应用不同剂型以增加临床给药途径和使用范围是替硝唑应用研究的必然趋势^[2]。为满足临床需要, 我们采用国产新型药用辅料——卡波姆为基质, 制备替硝唑凝胶剂, 并初步考察其体外释药规律。

1 试药与仪器

替硝唑(浙江可立思安制药公司, 批号: 990118); 卡波姆 941(沈阳药科大学制药厂, 批号: 980508); 其他辅料均为药用规格, 试剂为分析纯。

UV-2100 紫外可见分光光度计(日本岛津); 80-2 离心沉淀器(上海手术器械厂); 85-2 控温磁力搅拌器(江苏医疗仪器厂), Franz 扩散池(自制)。

2 处方及制备方法

2.1 处方

替硝唑 1g, 卡波姆 3g, 甘油 20mL, 三乙醇胺适量, 蒸馏水加至 100g。

2.2 制法

取卡波姆 3g 于研钵中, 加入甘油, 研磨使充分润湿, 加适量水溶胀后, 加三乙醇胺研磨成透明凝胶基质。另取替硝唑溶于适量水中, 将溶液缓慢加入凝胶基质中, 边加边研磨, 加蒸馏水至 100g, 继续研磨均匀, 得透明凝胶剂。

3 质量控制

3.1 外观

本品为无色透明状半固体, 质地均匀细腻, 稠度适宜, 涂展性好, 符合《中国药典》有关软膏剂项下规定。

3.2 pH 值

取本品 5g 加入 25mL 蒸馏水, 稀释后测定。本品 pH 值为 6-8, 符合《中国药典》外用软膏剂酸碱度不大于 8.3 的要求。

3.3 离心试验

取本品 10g 置于离心管中, 以 2500rpm/min 转速离心 30min 后无分层现象。

3.4 耐热耐寒试验

取本品适量, 装于密闭小瓶中, 放于 55℃ 温箱中恒温 6h, 置冰箱 -15℃ 中放 24h, 均无分层现象。

3.5 含量测定

3.5.1 测定波长的选择

取替硝唑对照品适量,加蒸馏水溶解稀释。另取按处方量配制的空白基质和含药凝胶剂适量,用蒸馏水溶解并稀释成一定浓度。以蒸馏水为空白,扫描 200~400nm 波长范围内的吸收光谱,结果替硝唑在 317nm 处有最大吸收,而空白基质在 250~400nm 范围内几乎无吸收,故选择 317nm 作为替硝唑测定波长,紫外扫描图谱如图 1 所示。

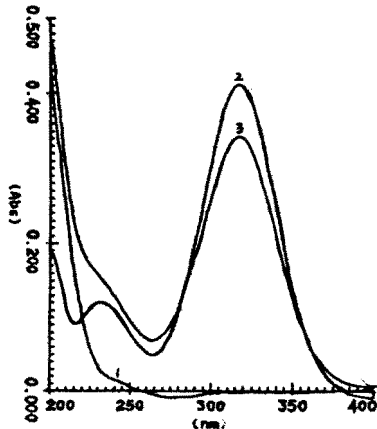


图 1 紫外吸收光谱图

1. 空白基质;2. 替硝唑;3. 含药凝胶剂

3.5.2 标准曲线的绘制

精密称取替硝唑对照品适量,加蒸馏水溶解并稀释成一定浓度的溶液,以蒸馏水为空白,在波长 317nm 处测定吸收度,以吸收度 A 对浓度 C 进行线性回归,求得回归方程为: $A = 3.571 \times 10^{-2} C - 9.155 \times 10^{-3}$, $r = 0.9994$ 。可见,替硝唑在 7.68~19.20μg/mL 浓度范围内,吸收度与浓度线性关系良好。

3.5.3 回收率试验

精密称取替硝唑约 0.1g,取卡波姆 0.3g,按制备工艺配制成凝胶剂 10g,共制四份模拟样品。精密称取该凝胶剂约 1g,蒸馏水溶解并稀释成一定浓度,于 317nm 处,以蒸馏水为空白,测定吸收度 A,将 A 代入回归方程计算回收率,结果见表 1。

3.5.4 重现性和稳定性实验

表 3 替硝唑凝胶剂累积释药率与时间关系 (n=6)

编号	0.5h	1h	2h	3h	5h	7h	9h
1	1.75	4.34	11.36	19.16	33.58	43.03	51.48
2	2.49	6.04	14.63	24.97	33.56	48.51	54.16
3	9.11	16.16	26.53	37.37	49.97	60.60	67.81
4	6.98	13.23	22.04	31.12	44.24	53.32	63.09
5	6.43	13.36	23.89	32.48	46.14	55.55	64.37
6	10.29	17.72	27.34	36.16	46.02	53.55	62.12
$\bar{x} \pm s$	6.18 ± 3.45	11.81 ± 5.42	20.97 ± 6.54	30.21 ± 6.96	42.25 ± 6.98	52.43 ± 6.00	60.51 ± 6.31

5 讨论

5.1 卡波姆树脂是一种高分子量的、交联的聚丙烯酸,呈亲水性和吸湿性,比天然的树胶更加粘稠,在水中分散形成浑浊的酸性溶液,可被碱中和,被中和的卡波姆粘稠性增加,浊

度降低。本品无毒、无刺激性,不影响药物的生理活性,与皮肤、粘膜具有良好的耦合性^[3]。

表 1 替硝唑回收率测定结果 (n=4)

编号	投入量 (μg/mL)	测得量 (μg/mL)	回收率 (%)	$\bar{x}$ (%)	RSD (%)
1	12.0966	12.2732	101.5	101.63	0.49
2	11.2125	11.4857	102.4		
3	13.0009	13.3059	102.3		
4	15.3840	15.4342	100.3		

3.5.5 凝胶样品的含量测定

精密称取替硝唑凝胶适量(约含替硝唑 10mg),于 100mL 容量瓶中用蒸馏水溶解并稀释至刻度,摇匀。精密量取溶液 1mL 于 10mL 容量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度,摇匀。以蒸馏水为空白,于 317nm 波长处测定吸收度,将吸收度代入回归方程,计算凝胶中替硝唑的含量,结果见表 2。本品含替硝唑应为标示量的 90.0%~110.0%。

表 2 样品含量测定结果

批号	含量(g)	标示量(%)	RSD(%)
20020325A	0.1003	100.30	0.45
20020325B	0.1012	101.20	0.85
20020412	0.1003	100.30	0.55

4 渗透性考察试验

4.1 实验方法

将玻璃纸固定在 Franz 扩散池的接收室和供给室之间,由取样口加入 0.9% 的 NaCl 溶液。称取 1g 凝胶剂置供给室内,均匀铺平使凝胶剂与玻璃纸之间紧密接触,开动控温磁力搅拌器,调整温度在 32 ± 1℃,定时取样 1mL 同时补加同体积生理盐水。

4.2 实验结果

将每一时间取样的渗透液用生理盐水稀释至 10mL,在 317nm 处以生理盐水为空白测定吸收度,并将吸收度代入标准回归方程求得稀释液的浓度,再换算出凝胶的累积释药百分率。将累积释药百分率对时间的平方根进行线性回归,求得回归方程为: $Q = 24.176t^{1/2} - 11.933$, $r = 0.9994$,说明累积释药率与时间的平方根呈良好的线性关系,凝胶剂中药经半透膜的扩散遵循 Higuchi 方程。结果见表 3、图 2。

胀制得的凝胶更为细腻,更有光泽。

5.3 采用紫外分光光度法测定药物的含量,结果表明,选择137nm为测定波长,测定数据可靠,操作简便,可作为本制剂的质量控制方法。

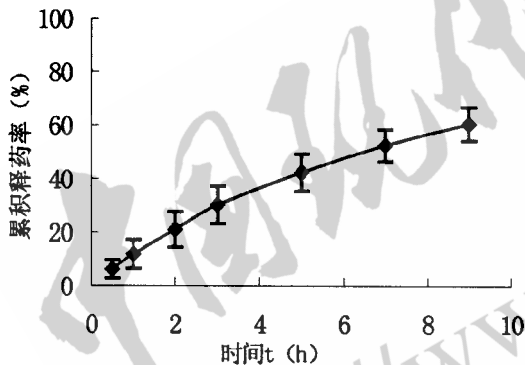


图2 替硝唑凝胶剂累积释药率-时间曲线

5.4 从渗透性考察实验结果来看,该凝胶剂中药物经半透膜的扩散遵循 Higuchi 方程,凝胶的累积释药百分率与时间的平方根呈良好的线性关系,但凝胶的释放药物过程有一段滞后时间,这与渗透膜的厚度和渗透系数有关^[4]。采用玻璃纸考察凝胶的释药过程具有方法简便,实验要求不高,易于控制,实验结果重复性好等优点,可作为透皮给药系统定性研究的优选方法。

参考文献

- [1] 柏干荣,胡友梅.替硝唑的药理与临床应用进展[J].中国药房,1998,9(1):42.
- [2] 俞作仁.替硝唑各种新制剂的临床应用.新医学[J],2000,31(4):232.
- [3] 傅崇东,徐惠南.卡波姆在药剂中的应用研究进展[J].国外医药-合成药、生化药、制剂分册,1999,20(2):121.
- [4] A. F. 基多尼厄斯主编,郑俊民译.药物透皮吸收新剂型[M].北京:科学出版社,1990:37.

收稿日期:2003-06-27