

酮康唑脂质体凝胶剂的制备

王雪明, 张显杰, 魏荣, 李俊山(解放军 309 药剂科, 北京 100091)

摘要:目的 配制酮康唑脂质体凝胶剂, 建立质量控制方法; 方法 采用薄膜法制备酮康唑脂质体, Sephadex G-50 柱测定其包封率, 利用高效液相法测定酮康唑脂质体凝胶剂中酮康唑的含量。结果 脂质体凝胶剂为乳白色, 脂质体平均包封率为 65%。结论 该脂质体凝胶剂制备工艺可行, 检测方法可靠。

关键词: 酮康唑; 脂质体凝胶; 包封率

中图分类号: R916.693 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2005)09-0848-02

The preparation of ketoconazole lipogel

WANG Xue-ming, ZHANG Xian-jie, WEI Rong, LI Jun-shan(Department of pharmacy, 309 Hospital, PLA Beijing 100091)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare ketoconazole lipogel and to establish the method of controlling quality. **METHODS** The ketoconazole lipogel was prepared by diaphragm method. The enveloping rate of ketoconazole liposome and quality of lipogel was determined by HPLC method. **RESULTS** The latex white liposome gel was prepared. average enveloping rate was 65%. **CONCLUSION** The preparation of the ketoconazole lipogel was practicable with stable quality. Its determination method was accurate and reliable.

KEY WORDS: Ketoconazole; lipogel; Enveloping rate

酮康唑是一种咪唑类的抗真菌药, 能对抗皮肤真菌、酵母菌、和霉菌的活性, 临床常用普通的霜剂治疗皮肤真菌感染。脂质体具有润湿和助透作用, 在皮肤局部给药具有增效, 缩短疗程和减少不良反应的特点, 是皮肤局部给药较理想的载体。因此, 我们尝试配制了酮康唑脂质体凝胶剂, 并用高效液相法测定酮康唑的含量, 取得了较好的效果。

1 仪器与试药

HP-8452 紫外分光光度计(美国); Waters 高效液相色谱仪(美国), BP-221S 电子天平(德国); JY92-11 型超声波细胞粉碎机(宁波新芝科研所), RE-52 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂), 酮康唑(上海第二军医大学药学院); 大豆卵磷脂(上海太伟药业有限公司), 胆固醇(北京海淀区微生物培养基制品厂), 卡泊姆-940(上海人民制药厂)药用甘油(北京燕京制药厂), 聚乙烯吡咯烷酮(PVP, 中国医药公司上海化学试剂采购供应站), 磷酸盐缓冲液(PBS, $\text{pH} 7.2$), 三氯甲烷为分析纯。

2 酮康唑脂质体凝胶剂的制备

2.1 酮康唑脂质体的制备^[1] 用薄膜分散法制备。称取酮康唑 0.5g, 大豆磷脂 2.5g, 胆固醇 1.0g 用适量三氯甲烷溶解, 于旋转蒸发器上减压除去三氯甲烷, 在瓶壁上形成一层薄膜, 用含有适量 PVP 及聚山梨酯-80 的 PBS 液水化薄膜, 间断超声 2min, 形成乳白色脂质体混悬液, 用 PBS 液调节总量为 50g。酮康唑的浓度为 1%(g/g)。

2.2 脂质体流出曲线 葡聚糖凝胶用 PBS 液充分膨胀后加

到凝胶柱上。取脂质体 0.5g 上柱, 用 PBS 液洗脱, 控制流速 1mL/min, 每 2mL 收集一份, 进行紫外检测。结果表明脂质体集中在第 9~26mL 之间, 游离药物于第 35mL 起检测到, 表明脂质体与游离药物能完全分开。

2.3 包封率测定 取脂质体约 0.5g, 精密称定, 按 2.2 的方法收集脂质体部分, 水浴蒸干, 加入甲醇溶解, 按含量测定方法测定, 计算酮康唑的包封率。实验平行测定 3 次, 测得平均包封率为 65%

2.4 酮康唑脂质体凝胶的制备^[2] 按 2.1 的方法制备酮康唑脂质体混悬液约 40g。称取卡泊姆 940 0.25g、甘油适量, 润湿研匀, 加至酮康唑脂质体混悬液中, 搅拌使其充分溶胀, 用三乙醇胺调节 PH 至适宜稠度, 最后加 PBS 液至 50g, 搅匀, 即得酮康唑脂质体凝胶, 使该制剂的药物含量为 1%。

3 质量控制

3.1 性状 本品为乳白色、细腻、粘稠的凝胶。

3.2 酸硷度 取本品 5g 置烧杯中加蒸馏水 50mL 稀释后, 搅拌均匀, 测得 PH 值应为 6.0~7.0。

3.3 含量测定^[3,4] 参照文献, 用反相高效液相色谱法测定酮康唑的含量。

3.3.1 色谱条件: 色谱柱: YMC-Pack ODS-A(5 μm , 150mm $\times$ 6mm), 检测波长为 244nm, 流动相为甲醇-水(70:30), 流速为 1.0mL $\cdot$ min⁻¹, 柱温: 室温, 进样量 20 μL 。

3.3.2 色谱图 取酮康唑对照品, 空白脂质体, 酮康唑脂质体甲醇溶液, 依上述色谱条件, 进样分析, 由色谱图可见, 杂

质峰与药物峰分离良好,辅料和试剂对药物测定无干扰。酮康唑保留时间为 6.8min。

3.3.3 标准曲线制备 精密称取酮康唑对照品适量,用甲醇溶解,稀释,制成 $100\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品储备液。精密量取对照品储备液适量,用甲醇配成含酮康唑分别为 5,10,20,40,60,80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液,各进样 20 μL ,按上述色谱条件测定峰面积,以酮康唑浓度(C)对峰面积(A)作线性回归,得回归方程: $C = 1.4482 \times 10^{-5} A + 3.1898$, $r = 0.9993$,表明酮康唑含量在 5~80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内,线性关系良好。

3.3.4 回收率试验 取空白脂质体凝胶适量,精密加入一定量的酮康唑对照品溶液,充分混匀,用甲醇稀释并制成 10,30,50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 三种浓度,过滤,分别各进样 20 μL ,依法测定其含量,计算回收率与 RSD。3 种浓度的回收率分别为 98.0%,101.98% 和 98.75% ($n=3$),RSD 分别为 0.71%,1.27% 和 1.45% ($n=3$)。

3.3.5 精密度试验 取 10,30,50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 三种浓度的酮康唑对照品液,每个样品日内重复进样 5 次,记录峰面积,计算日内差,RSD 分别为 0.47%,0.38%,0.59%。将样品密闭冰箱放置,连续三天进样,计算日间差,RSD 分别为 1.85%,1.35%,1.29%。

3.3.6 样品含量测定 精密称取酮康唑脂质体凝胶 0.2g,置 50mL 量瓶中,用少量蒸馏水溶解,加入甲醇至刻度,摇匀。过滤,取续滤液,进样 20 μL ,测定峰面积,计算含量。测定三批,,标示量分别为 95.2%,97.8%,104.5%。RSD 分别为 1.1%,2.5%,2.16% ($n=3$)。

3.4 初步稳定性试验

将制备的凝胶分装并密封于玻璃瓶中,分别在冰箱(4℃)和室温条件下保存 6 个月,定时观察其外观,测定包封率及含量。凝胶在冰箱保存外观基本无变化,室温保存 6 个月时为浅黄色。于 0,1,3,6 个月测得包封率室温为 65%,

61%,58%,52%,冰箱保存为 65%,64%,62%,59%。含量基本无变化。

4 讨论

4.1 据文献报道^[5],皮肤外用脂质体对皮肤具有选择性作用,磷脂与皮肤有较好的亲和性,对药物有促透和缓释作用,在皮肤局部能保持较高的药物浓度,作用时间长,全身吸收药量较少,可减少药物进入血液循环带来的副作用,在皮肤局部用药方面显示了其特有的优越性。因此,我们将酮康唑制成脂质体凝胶并用于临床部分患者,取得了较好的疗效。

4.2 酮康唑霜在配制和储存中易氧化变色。将药物用脂质体包裹起来,冰箱放置,可提高药物的稳定性。

4.3 非离子型表面活性剂聚山梨酯-80 有增溶作用,可将未包封的药物形成乳剂,形成有脂质体,乳剂组成的多相脂质体。PVP 为高效分散剂,能降低脂质双分子的流动性,防止药物渗出脂质体,并有助悬作用,增加脂质体的稳定性。

4.4 脂质体中磷脂,胆固醇等辅料对药物测定有干扰,本文建立了高效液相法测定酮康唑的含量,取得了较好的效果。

参考文献

- [1] 李国锋,周日红,曾抗,等.维生素 E 脂质体的制备[J].中国现代应用药学,1997,14(4):18.
- [2] 阿昔洛韦棕榈酸酯脂质体凝胶剂的研制[J] 中国药杂志 2000 年;35(7):457.
- [3] 齐宪荣,刘海燕,刘明辉,等. RP-HPLC 测定硝酸益康唑脂质体凝胶中硝酸益康唑的含量[J]. 中国新药杂志,2001,10(5):360.
- [4] 赵红,胡明,郑俊民,等. 环孢素脂质体软膏剂制备方法的研究[J]. 中国医药工业杂志,1998,29(11):490.
- [5] 赵红,郑俊民. 新型的皮肤给药系统—脂质体[J]. 沈阳药科大学学报,1997,14(2):148.

收稿日期:2003-05-27