

阿昔洛韦温敏凝胶的制备及评价

罗穆潮, 王治闽, 杨燕* (浙江工业大学, 杭州 310014)

摘要: 目的 制备阿昔洛韦温敏凝胶, 对其理化特性和使用效果进行初步评价。方法 以泊洛沙姆 407 为凝胶基质, 制备阿昔洛韦温敏凝胶剂。采用试管倒置法研究相变行为。采用紫外分光光度法测定含量, 采用 Franz 扩散池法考察体外释药行为, 家兔皮肤局部使用初步评价胶凝效果和刺激性。结果 制得阿昔洛韦温敏凝胶外观均一透明, 胶凝温度约 27 °C, 相变可逆, 含主药(2.86±0.02)%, 体外缓释 6 h, 符合一级释药特性。家兔皮肤局部使用证明其分散性良好, 胶凝时间为(10±1) s, 药物滞留量约为溶剂的 6 倍, 且无皮肤刺激性。结论 制得阿昔洛韦温敏凝胶剂, 质量评价结果良好。

关键词: 阿昔洛韦; 温敏凝胶; 体外评价

中图分类号: R943.44

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2012)09-0819-04

Preparation and Evaluation of Aciclovir Thermosensitive Gel

LUO Muchao, WANG Yanmin, YANG Yan* (Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare and evaluate Aciclovir Thermosensitive Gel (ACV-TG). **METHODS** Poloxamer 407 was selected to prepare ACV-TG. Tube-inversion method was carried out to investigate phase transition behavior. UV method was employed to determine drug content. Franz diffusion cell was used to investigate drug release property. Rabbits were used to evaluate the gelation effect and skin stimulus. **RESULTS** The prepared ACV-TG was uniform and transparent, with a content of (2.86±0.02)%. The gelation course was reversible at a temperature about 27 °C. It was sustained released *in vitro*, fitted by first-order equation. Fine dispersion and no skin stimulus were observed, while the drug retention was five times more than that of solution. And the gelation time was (10±1) s. **CONCLUSION** ACV-TG was successfully prepared and the properties were qualified.

KEY WORDS: aciclovir; thermosensitive gel; *in vitro* evaluation

温敏凝胶^[1-2](Thermosensitive Gel, TG)是一种环境敏感型智能凝胶, 低温呈溶液, 升高温度可转变成半固体凝胶。TG 兼具溶液剂和凝胶剂的优点, 已成为经皮给药、眼部给药、腔道给药和植入等领域的研发热点。朱丹丹等^[3]以硝酸毛果芸香碱为模型药, 以泊洛沙姆 407 为基质, 制备 TG 用于眼部给药, 释药行为呈零级特征。魏刚等^[4]以重组人生长激素为模型药, 以泊洛沙姆 407 和 188 为基质, 制备 TG 用于大鼠皮下注射, 血药浓度达峰时间从溶剂的 1 h 延长至 4 h, 药时曲线平缓。冯怡等^[5]以中药夏枯草多糖为模型药, 以泊洛沙姆 407 和 188 为主要基质, 制备 TG, 胶凝温度为 29~30 °C, 胶凝时间为 30~60 s, 适用于生殖器黏膜给药。

阿昔洛韦(Aciclovir, ACV)为嘌呤核苷类似物,

临床主治单纯疱疹病毒所致的各种感染。市售 ACV 主要有滴眼液^[6]和普通凝胶剂^[7], 分别用于眼部感染和皮肤/黏膜感染。ACV 溶液剂具有流动性好, 给药方便, 起效迅速等优点; 但药液易流失, 无长效, 眼部需每 2 h 给药一次。ACV 普通凝胶剂具有延长滞留时间和缓慢释放等优点^[8]; 但凝胶流动性差, 给药不方便, 如手工涂抹, 每次需要带手套, 以防交叉感染。

笔者拟制备新型的阿昔洛韦温敏凝胶剂 (ACV-TG), 装于喷瓶制成喷雾剂后特别适用于皮肤给药, 主要用于治疗皮肤单纯性疱疹或带状疱疹病毒感染, 给药时以溶液形式喷至皮肤患处, 均匀便捷, 定量准确, 避免接触感染; 给药后在体温作用下迅速成胶, 保证剂量, 延长滞留时间, 减少用药次数。

作者简介: 罗穆潮, 男, 硕士生 Tel: (0571)88320301 E-mail: luosean@163.com

E-mail: luosean@163.com

*通信作者: 杨燕, 女, 博士, 讲师

Tel:

(0571)88320301 E-mail: yangyan10@hotmail.com

1 实验材料

1.1 仪器与试药

ACV(浙北药业, 批号: 20110206M, 纯度: 100.2%); 泊洛沙姆 407(BASF 公司); 752 紫外分光光度计(上海光谱仪器有限公司); Franz 扩散池(天津正通科技有限公司)。

1.2 实验动物

家兔, 体重(1.8±0.2)kg, ♀, 购自浙江省医学科学院, 实验动物合格证号: SCXK(浙)2009-0039。

2 实验方法

2.1 ACV-TG 的制备

称取 8.35 g 的泊洛沙姆 407, 加 20 mL 水浸泡, 搅拌至分散, 置于 2~8 °C 的冰箱过夜, 待溶胀制得空白凝胶。另取 1.5 g 阿昔洛韦, 加入 14 mL 0.5 mol·L⁻¹ NaOH 溶液, 制得含药溶液。边搅拌边将含药溶液加入空白凝胶, 加蒸馏水至 50 g, 得 ACV-TG, 4 °C 冰箱保存待用。

2.2 ACV-TG 的相变行为和初步稳定性

取 ACV-TG 5 mL, 采用试管倒置法^[9]测定胶凝温度, 水浴升温幅度为 1 °C, 成胶时限为 1 min。另取 ACV-TG 5 mL, 分别置于 4 °C 和 30 °C, 反复循环 3 次, 观察溶胶-凝胶状态的变化。

取 ACV-TG 5 mL 于离心管, 转速 3 000 r·min⁻¹, 离心 30 min^[10], 观察样品有无分层变质现象。

2.3 ACV-TG 的含量测定

采用紫外分光光度法^[11], 以 252 nm 为最大吸收波长, 以蒸馏水为空白对照, 建立标准曲线。进行回收率和精密度试验。

精密称取 ACV-TG 50.0 mg, 用蒸馏水稀释定容至 100 mL。经 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 滤液于 252 nm 测定吸光度, 代入标准曲线, 计算含量。

2.4 ACV-TG 的体外释放

安装 Franz 扩散池^[12], 以截留分子量约 10 000 的透析袋自制半透膜, 以蒸馏水为释放介质。称取 ACV-TG 450 mg, 均匀铺于供给室, 加热成胶。从取样口加入释放介质, 使其与透析膜接触, 赶走气泡, 开启磁力搅拌器, 分别于 15, 30, 60, 120, 240, 360 min 取尽接受室中的释放介质 14 mL, 同时补加等量的蒸馏水 14 mL。按“2.3”项下方法测定经时取样点的浓度, 计算累积释放量, 绘制时间-累积释放率曲线, 并进行释药方程拟合。

2.5 ACV-TG 的在体使用评价

将 ACV-TG 装于普通塑料喷瓶, 施于去毛家兔背部皮肤, 观察其分散性, 记录用药面积、胶凝时间和最大给药量。自制 ACV 溶液剂为对照组。

采用家兔进行皮肤刺激性评价^[13], 实验组给予 ACV-TG, 对照组给予空白凝胶。给药 0, 1, 4, 8, 24 h 观察皮肤状况, 从无刺激到强刺激, 进行 0~16 分的量化评价。

3 实验结果

3.1 ACV-TG 的制备

3.1.1 凝胶材料用量的影响 选择常用的凝胶材料泊洛沙姆 407 制备 ACV-TG, 采用试管倒置法测定胶凝温度, 并测定在胶凝温度下的胶凝时间。结果见表 1。从实验结果可知: 泊洛沙姆 407 具有良好的温敏性质, 当用量为 16.7%~33%时, 均能快速完成溶胶向凝胶的转变。此外, 泊洛沙姆 407 的胶凝温度和胶凝时间呈现浓度依赖性特征: 浓度从 16.7%增大至 33%时, 胶凝温度从 27 °C 下降至 20 °C, 胶凝时间从 60 s 减少至 10 s。这可能是由于: 浓度越高, 聚合物所占溶液的体积分数就越大, 胶束数量及相互间接触和缠结的几率均增大^[14]。考虑到胶凝温度宜接近人体皮肤温度, 辅料用量宜尽量减少, 最终选择泊洛沙姆 407 的用量为 16.7%。

表 1 成胶材料浓度对胶凝效果的影响

Tab 1 Effects of gelling concentration on gelation

材料	用量/%	胶凝温度/°C	胶凝时间/s
	12.0	-	-
泊洛沙姆 407	16.7	27	60
	20.0	26	45
	33.0	20	10

3.1.2 NaOH 溶液用量的影响 阿昔洛韦难溶于水(溶解度为 1.3 mg·mL⁻¹), 加入 NaOH 溶液可将其转变成钠盐, 大大提高其水溶性, 再加入到空白凝胶, 可提高 ACV-TG 的含药均匀性和稳定性。

在处方中分别加入 12, 14, 16 mL 的 0.5 mol·L⁻¹ NaOH 溶液。结果发现: 12 mL 用量不能使 ACV 完全溶解, 无法得到均一透明的 ACV-TG; 14 mL 和 16 mL 用量虽均能得到均一透明的 ACV-TG, 但相应产品 pH 值分别为 8 和 10。考虑到 ACV-TG 局部外用 pH 宜接近中性, 以减少刺激性, 用量优选 14 mL。

3.1.3 优化处方及其相变行为和初步稳定性

ACV-TG 的优化处方如下:

泊洛沙姆 407	8.35 g
ACV	1.5 g
0.5 mol·L ⁻¹ NaOH 溶液	14 mL
蒸馏水	加至 50 g

制得 ACV-TG 在 4 °C 低温时为无色透明溶液, 加热至 30 °C 时为无色透明、稠度适宜的半固体物质。反复 3 次, 证明其溶胶-凝胶相变有良好的可逆性。ACV-TG 在离心试验后, 未观察到分层等现象, 证明其初步稳定。

3.2 ACV-TG 含量

ACV 在 4~14 μg·mL⁻¹ 内吸光度与浓度线性关系良好。标准曲线方程为 $A=0.0583C+0.0077$, $r=0.9997$ ($n=6$)。高中低浓度的回收率($n=3$)分别为 (102.12±0.14)%, (100.83±0.11)%, (99.48±0.18)%; 日内精密 RSD 为 0.27% ($n=5$); 日间精密 RSD 为 0.62% ($n=5$), 符合含量测定方法学的要求。

ACV-TG 的含量为 (2.86±0.02)% ($n=3$), 一般普通外用制剂的含量在 1%~3%, 该样品的含量测定结果符合要求。

3.3 ACV-TG 体外释放

ACV-TG 的体外累积释放曲线见图 1 ($n=3$)。初期释放较快, 6 h 释放百分率为 93%, 具有一定的缓释特性。释药曲线采用不同的方程进行拟合, 见表 2, 以回归系数(r)为评价标准, r 的绝对值越大, 拟合程度越好^[15]。结果表明: 一级方程拟合的 r 值绝对值最大, 拟合度最好。即 ACV-TG 体外释放为缓释, 符合一级释药规律。

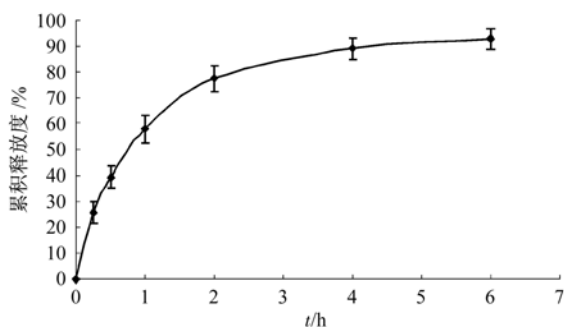


图 1 ACV-TG 累积释药曲线 ($n=3$)

Fig 1 Cumulative drug release curve of ACV-TG ($n=3$)

表 2 ACV-TG 体外释放的非线性拟合

Tab 2 Non-linear fitting of drug-releasing of ACV-TG

模型	方程	r
零级方程	$Q=0.132t+0.2869$	0.856
一级方程	$\ln(1-Q)=-0.4293t-0.2959$	0.971
Higuchi 方程	$Q=0.388t_{1/2}+0.0989$	0.964

3.4 ACV-TG 在体使用评价

ACV-TG 喷雾剂给药有良好的分散性, 与对照含药溶液剂无显著性差异。在半径为 2.7 cm (面积 22.9 cm²) 的给药面积内, ACV-TG 喷雾组一次性最大给药用量为 7.5 g, 即 ACV-TG 滞留密度为 327.5 mg·cm⁻², 所含药物滞留密度为 9.4 mg·cm⁻²。相比, 对照含药溶液组一次性最大给药用量为 1.2 g, 即 ACV 溶液滞留密度为 52.4 mg·cm⁻², 所含药物滞留密度为 1.5 mg·cm⁻²。实验结果表明, ACV-TG 在皮肤的滞留量为溶液剂的 6.13 倍。

ACV-TG 喷雾组在体胶凝时间为 (10±1)s ($n=3$), 符合实际使用需要。实验组家兔 0~24 h 的刺激性评分均为 0, 未观察到水肿、红斑等不良反应, 与对照组家兔无差异。初步证明 ACV-TG 无皮肤刺激性。

4 讨论

制得 ACV-TG 具有良好的温敏性, 且其溶胶-凝胶转变可逆。贮存温度不影响产品的性质和使用, 在低于相变温度的条件下使用, 药液喷涂均匀, 防止接触感染。施于皮肤后, 由体温触发凝胶, 并保持其凝胶状态, 从而保证其体表滞留和缓慢释药。

优化处方制备的产品有良好的稳定性和初步缓释效果, 在体有良好的分散性和滞留性, 无皮肤刺激性。

REFERENCES

- [1] JOO M K, PARK M H, CHOI B G, et al. Reverse thermogelling biodegradable polymer aqueous solutions [J]. J Mater Chem, 2009, 19(33): 5891-5905.
- [2] LIN Y W, ZHUANG X H, LI G W, et al. Temperature sensitivity and sustained *in vitro* drug release of chitosan-carboxymethylchitosan hydrogel [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药理学), 2010, 27(7): 626-630.
- [3] ZHU D D, ZHANG Y G, ZHOU R. Preparation of pilocarpine thermosensitive gel and study on dissolution performance [J]. Cent South Pharm (中南药理学), 2009, 7(10): 728-731.
- [4] WEI G, LU L F, ZHONG G R, et al. A probe study on thermosensitive *in situ* gel as carrier of injectable sustained-release protein delivery system [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2006, 37(9): 597-601.
- [5] FENG Y, JIANG L H, SHEN L, et al. Selection of phase-transition temperature and preparation of polysaccharide thermosensitive gel for external application [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药理学), 2009, 26(4): 294-297.
- [6] WANG G D. Preparation and quality control of the compound aciclovir eye drop [J]. Mod Med Health (现代医药卫生), 2005, 21(20): 2742-2743.
- [7] LIU M P, ZHU H, CHEN W, et al. Preparation and quality

- control of compound aciclovir gel [J]. J China Pharm(中国药房), 2006, 17(6): 428-430.
- [8] SUN W W, JIANG X Y, ZHANG X P, et al. Preparation and clinical application of compound aciclovir ophthalmic gel [J]. Chin Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2001, 21(11): 695-697.
- [9] TAKEUCHI M, KAGEYAMA S, SUZUKI H, et al. Rheological properties of reversible thermo-setting in situ gelling solutions with the methylcellulose-polyethylene glycol-citric acid ternary system [J]. Colloid Polym Sci, 2003, 281(12): 1178-1183.
- [10] LIN G Y, ZHU G H, WANG Z S. The preparation and quality control of ganciclovir gel [J]. Guangdong Pharm J(广东药学报), 2002, 12(4): 24-25.
- [11] YAN J, LI C S. Preparation and quality control of aciclovir gel [J]. Tianjin Pharm(天津药学报), 2000, 12(2): 66.
- [12] MA J Y, LIU H M, GU Y Z. Development of lornoxicam gel [J]. Chin J Biochem Pharm(中国生化药物杂志), 2011, 32(4): 297-300.
- [13] LI X R, LEI Y L, SHEN C Y, et al. Preparation and evaluation of ophthalmic pH sensitive in-situ gel of acyclovir [J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2009, 18(24): 2360-2364.
- [14] CHEN G, HU P, LI X F. Design and preparation of thermosensitive in-situ gel of dexamethasone sodium phosphate [J]. J Guangdong Coll Pharm(广东药学院学报), 2007, 23(5): 518-521.
- [15] LU R Z, TANG G Y. Study on the drug-releasing of aciclovir eye gel *in vitro* [J]. J China Pharm(中国药房), 2005, 16(8): 583-584.

收稿日期: 2011-09-30

甲磺酸多沙唑嗪缓释片的研制

麻军法¹, 李黄强¹, 赵丽丽²(1.浙江九旭药业有限公司, 浙江 金华 321016; 2.浙江凯胜生物药业有限公司, 浙江 金华 321100)

摘要: 目的 研制甲磺酸多沙唑嗪缓释片, 评价其与参比制剂体外释放行为的相似性。方法 以羟丙甲纤维素为骨架材料, 以乙基纤维素水分散体为包衣材料, 采用湿法制粒技术制备甲磺酸多沙唑嗪缓释片, 考察了粘合剂种类、包衣处方、包衣增重等对药物释放的影响, 并进行了处方工艺验证, 对中试放大产品进行体外释放度研究与参比制剂“可多华”进行对比。结果 本品与参比制剂具有相同的释放曲线。结论 该制剂处方合理, 制备方法可行、工艺稳定、简单、重复性好、成本低、生产效率高、缓释效果良好。

关键词: 甲磺酸多沙唑嗪; 缓释片

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)09-0822-05

Preparation of Doxazosine Mesylate Sustained-release Tablets

MA Junfa¹, LI Huangqiang¹, ZHAO Lili²(1.Zhejiang Jiuxu Pharmaceutical Co., Ltd., Jinhua 321016, China; 2.Zhejiang K-sheng Bio-pharmaceutical Co., Ltd., Jinhua 321100, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare doxazosine mesylate sustained-release tablets and evaluate the similarity of release property *in vitro* compared with reference preparation. **METHODS** HPMC was employed as matrix material and ethyl cellulose aqueous dispersion was used as coating material. The tablets were prepared by wet granule compression method, and the impacts on the release rates with the types of adhesive, the coating formulation and weight gain were examined. After the optimal formula was verified, the test of dissolution *in vitro* was also researched compared with the reference preparation CarduraXR. **RESULTS** The release curve was similar to that reference preparation. **CONCLUSION** The formula of this preparation is stable and simple in technology, and is good in reproduction quality, low in cost and high in production efficiency. **KEY WORDS:** doxazosine mesylate; sustained-release tablets

甲磺酸多沙唑嗪是一种选择性突触后 α_1 肾上腺素受体阻滞药, 通过阻滞突触后 α_1 肾上腺素受体而引起周围血管扩张, 外周阻力下降而降低血压; 其 α_1 肾上腺素受体阻滞作用可使膀胱颈、前

列腺、前列腺包膜平滑肌松弛, 从而使尿道阻力和压力、膀胱阻力减低, 可用于治疗良性前列腺增生^[1]。辉瑞公司采用 Alaz 公司的渗透泵控释技术对其原有的甲磺酸多沙唑嗪普通片进行改进,

基金项目: 金华市重点科研项目(2010-1-109)

作者简介: 麻军法, 男, 主管药师 Tel: (0579)82261516 E-mail: womjf@tom.com