

## · 药物制剂与药品质量控制 ·

## 珠卡赛辛乳膏制备工艺\*

白光耀,塔娜,熊慧,梅之南

(中南民族大学药学院,武汉 430074)

**摘要** 目的 筛选珠卡赛辛乳膏制备工艺,并与 Zuacta 乳膏进行对比。方法 以耐寒稳定性、耐热稳定性、离心稳定性、外观作为指标,对处方配比进行筛选,通过正交实验对工艺条件进行优化。采用改良 Franz 扩散池法,考察自制品与 Zuacta 乳膏的体外透皮吸收情况。结果 优化后的工艺条件为,乳化温度 70 ℃、搅拌速度 2 000 r·min<sup>-1</sup>,乳化时间 30 min,主药加入油相中。自制品与 Zuacta 乳膏外观、透过速率以及累积透过率差异无统计学意义。结论 所制备的珠卡赛辛乳膏处方配方合理,质量稳定,体外透皮效果好,与 Zuacta 乳膏基本一致。

**关键词** 珠卡赛辛乳膏;Zuacta 乳膏;制备工艺;Franz 扩散池

中图分类号 R943;TQ460.1

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)07-0774-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.07.013

## Preparation Technology of Zucapsaicin Cream

BAI Guangyao, TA Na, XIONG Hui, MEI Zhinan (College of Pharmacy, South Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China)

**ABSTRACT Objective** To select the optimal preparation technology of zucapsaicin cream and compare it with zuacta cream. **Methods** Cold stability, thermal stability, centrifugal stability, and appearance were used as indicators to select the ratio of prescription. In this study preparation technology was optimize by using orthogonal experiment method, and transdermal absorption of the homemade zucapsaicin cream and zucata cream were investigated by employing modified Franz diffusion pool.

**Results** The optimized preparation technology was as follows, emulsifying temperature was maintained at 70 ℃, the stirring speed was set at 2 000 r·min<sup>-1</sup>, the main medicine was added into the oil phase, emulsifying time was 30 min. The results showed that there was no significant difference between the homemade zucapsaicin cream and the reference Zuacta cream. **Conclusion**

The homemade zucapsaicin were tested to have reasonable ratio of prescription, stability, and definite transdermal effect, which was basically in accordance with zuacta cream.

**KEY WORDS** Zucapsaicin cream; Zuacta cream; Preparation technology; Franz diffusion pool

辣椒素(capsaicin)是辣椒中主要呈辣物质,具有镇痛、抗炎、抗氧化等作用,主要用于治疗肌肉、关节及神经疼痛,但在给药初期用药部位易出现皮肤烧灼、刺痛感及潮红等不良反应,限制临床应用<sup>[1]</sup>。珠卡赛辛人工合成的顺式辣椒素(zucapsaicin),与 Capsaicin 相比,zucapsaicin 表现出更强的镇痛活性及更低的刺激性<sup>[2]</sup>,具有广阔的应用前景。WINSTON 研发了 Zucapsaicin 乳膏(商品名:Zuacta),并由 Sanofi-Aventis 公司在美国及加拿大等国家生产销售。笔者尚未见该品种在国内上市。鉴于此,笔者制备了 Zucapsaicin 乳

膏,并对其质量进行评价,现报道如下。

## 1 仪器与试剂

**1.1 仪器** Agilent 1100 高效液相色谱仪,RAJ-6A 型药物透皮吸收扩散实验仪器(上海黄海科技有限公司)。

**1.2 试剂** 鲸蜡醇(北京百灵威科技有限公司,批号:LTC0L05,含量:98%);凡士林(北京百灵威科技有限公司,批号:L7C0L05,含量:98%);肉豆蔻酸异丙酯(北京百灵威科技有限公司,批号:LF70036,含量:96%);单硬脂酸甘油酯(北京百灵威科技有限公司,批号:LE40Q145,含量:98%);PEG-100 单硬脂酸甘油酯(上海梯希爱化成工业发展有限公司,批号:SD7CB-QI,含量:98%);苯甲醇(北京百灵威科技有限公司,批号:LK10Q72,含量:99.5%);山梨醇(北京百灵威科技有限公司,批号:LG90L28,含量:98%);乙腈、甲醇(美国 Tedia,含量:99.9%);水为超纯水;其他试剂均为分析纯。

珠卡赛辛原料药为本实验室自制,经 MS、<sup>1</sup>H-NMR

收稿日期 2016-12-14 修回日期 2017-01-25

基金项目 \*湖北省高端人才计划资助项目(RBZY13001)

作者简介 白光耀(1989-),男,蒙古族,河北承德人,硕士,研究方向:药物合成及制剂。E-mail: 15072350489@163.com。

通信作者 梅之南(1970-),男,湖北麻城人,教授,博士,研究方向:民族药物药效物质基础及创新药物。电话:027-67843713, E-mail: meizhinan@163.com。

和<sup>13</sup>C-NMR 确定结构,高效液相色谱法(HPLC)峰面积归一化法测得纯度>99.5%。Zuacta 乳膏(Sanofi-Aventis Canada Inc,批号:FLBF)。

1.3 实验动物 无特定病原体(SPF)级 Wistar 大鼠,体质量 180~200 g,雄性,合格证号:42000600014921,实验动物生产许可证号:SCXK(鄂)2015-0018,购于湖北省实验动物研究中心。

2 方法与结果

2.1 基质处方 在预实验的基础上结合文献[3],初步确定以下 5 个基质处方。通过实验对这 5 个处方进行筛选,处方成分及用量见表 1。将珠卡赛辛原料药磨成细粉,精密称取 45 mg,苯甲醇溶解,加入基质。

表 1 基质处方					
Tab.1 Formulation for the matrix g					
处方号	鲸蜡醇	凡士林	肉豆蔻酸 异丙酯	单硬脂酸 甘油酯	PEG-100 硬脂酸甘油酯
1	3.0	1.2	3.0	1.8	2.4
2	1.2	2.4	6.0	1.8	3.0
3	2.4	9.0	3.0	1.2	1.8
4	3.0	12.0	4.0	2.4	3.0
5	1.2	6.0	3.0	3.0	3.0

处方号	苯甲醇	山梨醇	超纯水	总计
1	0.06	3.0	45.54	60
2	0.06	6.0	39.54	60
3	0.06	9.0	33.54	60
4	0.06	6.0	29.54	60
5	0.06	6.0	37.74	60

2.2 评分标准 以外观(光泽度、细腻度、涂布性)、离心实验、耐寒耐热实验作为乳膏质量评价的指标,采用综合加权评分法对各个基质进行评分<sup>[4]</sup>。综合评分=外观评价得分×30%+离心实验得分×30%+耐寒实验得分×20%+耐热实验得分×20%。评分标准见表 2。

2.3 基质的制备方法 将水相、油相分别加热溶化,两相均保持温度为 70~80 ℃;趁热将油相缓慢加入水相,转速 800~1 000 r·min<sup>-1</sup>,搅拌 20 min 使乳化完全,即得乳膏基质。按照上述方法制备“2.1”项 5 个处方,并按照“2.2”项评分标准对 5 个基质进行评分。结果显示 3 号基质质量最优。因此,最佳处方配比为珠卡赛辛 45 mg,鲸蜡醇 2.4 g,凡士林 9.0 g,单硬脂酸甘油酯 1.2 g,肉豆蔻酸异丙酯 3.0 g,PEG-100 单硬脂酸甘油酯 1.8 g,苯甲醇 0.06 g,山梨醇 9.0 g,加纯化水制成 60 g。

2.4 正交实验优化工艺条件 通过单因素实验以及

文献[5]报道,设计 4 因素 3 水平的正交实验,以期筛选出最佳乳化条件。正交实验及其结果见表 3~5。

表 2 珠卡赛辛乳膏评分标准			
Tab.2 Evaluation criteria for Zucapsaicin cream			
乳膏实验结果	得分	乳膏实验结果	得分
外观		有粗颗粒	10
有光泽	30	离心稳定性实验	
光泽中度	20	无油水分离	100
光泽灰暗	10	部分无油水分离	50
易涂抹	30	全部油水分离	25
涂抹有涩感	20	耐寒耐热稳定性	
涂抹不易化开	10	无油水分离	100
均匀细腻	40	部分油水分离	50
有小颗粒	25	全部油水分离	25

表 3 因素水平				
Tab.3 Factors and levels				
水平	乳化温度 (A)/℃	乳化时间 (B)/min	搅拌速度(C)/ (r·min <sup>-1</sup> )	药物加入 方式(D)
1	60	10	1 000	油相
2	70	20	1 500	水相
3	80	30	2 000	两相之间

方差分析表明,乳化时间和搅拌速度对乳膏质量评价影响差异有统计学意义( $P<0.01$ ),而主药加入方式及乳化温度差异无统计学意义。结合直观分析和方差分析最终得出乳化的工艺条件为 C<sub>3</sub>B<sub>3</sub>A<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,即乳化时间 30 min,搅拌速度 2 000 r·min<sup>-1</sup>,乳化温度 70 ℃,主药加入油相。

2.5 验证性试验 按照“2.4”项优化乳化出的工艺条件平行制备 3 组珠卡赛辛乳膏,按照“2.2”项评分标准对 3 组乳膏评分,得综合评分的均值为 99.0,RSD 为 1.75%,证明处方配比和乳化条件优化稳定可行。

2.6 体外透皮吸收试验

2.6.1 大鼠离体皮肤的制备 将 3 只大鼠处死,立即用电动剃须刀刮去大鼠腹部毛,剥离皮下血管、脂肪以及筋膜,0.9%氯化钠溶液将大鼠皮肤冲洗干净,0.9%氯化钠溶液浸泡约 30 min,取出,滤纸吸干备用。

2.6.2 方法 采用改良 Franz 扩散池,将离体大鼠皮肤固定于接收室与供给室之间,角质层面朝上,将珠卡赛辛乳膏 1.0 g 均匀涂抹在角质层,接收室内注入接收液至满,排尽气泡,使得接收液与大鼠皮肤完全充分接触,接收液为乙醇-0.9%氯化钠溶液(30:70),透皮吸收温度设置为(37.0±0.1)℃,搅拌速度为 200 r·min<sup>-1</sup>。实验过程中分别于 1,2,4,6,8,10,12 h

表 4 正交实验结果

Tab.4 Results of orthogonal test

实验号	乳化温度 (A)/℃	乳化时间 (B)/min	搅拌速度(C)/ (r·min <sup>-1</sup> )	主药加 入方式(D)	得分		
					第 1 次	第 2 次	总和
1	60	10	1 000	油相	54.5	55.5	110.0
2	60	20	1 500	水相	75.5	72.5	148.0
3	60	30	2 000	两相之间	90.0	90.0	180.0
4	70	10	1 500	两相之间	77.0	75.5	152.5
5	70	20	2 000	油相	82.5	80.5	163.0
6	70	30	1 000	水相	75.5	77.0	152.5
7	80	10	2 000	水相	72.5	75.5	148.0
8	80	20	1 000	两相之间	60.5	62.0	122.5
9	80	30	1 500	油相	90.0	92.5	182.5
K <sub>1</sub>	438	410.5	385	455.5			
K <sub>2</sub>	468	433.5	483	448.5			
K <sub>3</sub>	453	515	491	455			

表 5 正交实验结果方差分析

Tab.5 Variance analysis of orthogonal test

因素	离差 平方和	自由度	均方	F	P
乳化温度(A)	75.5	2	37.75	18.88	>0.05
乳化时间(B)	1 005.08	2	502.54	251.27	<0.01
搅拌速度(C)	1 161.33	2	580.67	290.33	<0.01
药物加入方式(D)	5.08	2	2.54	1.27	
误差	18.00	9	2		

$F_{1-0.05(2,9)} = 19.4, F_{1-0.01(2,9)} = 99.4$

$F_{1-0.05(2,9)} = 19.4, F_{1-0.01(2,9)} = 99.4$

从接收室吸取 1 mL 溶液,并加入相同量接收液,并排除接收室内气泡。取出的溶液用孔径 0.45 μm 滤膜滤过。精密吸取 20 μL,注入高效液相色谱仪,测出峰面积,计算相应 Zucapsaicin 含量(含量测定方法将另文报道),并计算累积透过量(Q)以及累积透过率(Q%)<sup>[6]</sup>。

**2.6.3 结果** 笔者在本实验中使用 Zuacta 乳膏作为对照乳膏来考察自制珠卡赛辛乳膏体外透皮吸收情况。所得累积透过率(Q%)结果见表 6。

使用 SPSS 18.0 版软件对自制品和对照品各时间点累积透过率进行 t 检验,结果表明在 12 h 内各时间点自制品和对照品在累积透过率上没有统计学差异。将累积透过量(Q)分别对时间 t 进行回归分析,得到相应的渗透动力学方程,所得到的回归方程的斜率即为各自的渗透速率。实验结果见表 7。

在 12 h 内,自制品较对照品体外累积透过量相似或者略高,由渗透动力学方程得知二者平均渗透速率分别为 18.792 和 18.127 μg·cm<sup>-2</sup>·h<sup>-1</sup>。透皮吸收实

验结束后,刮去皮肤表面剩余膏剂,用接收液将皮肤冲洗干净,剪碎,研磨。转移至 50 mL 量瓶中,超声提取 25 min,加接收液定容至刻度。用孔径 0.45 μm 滤膜滤过,取续滤液,精密吸取 20 μL,注入高效液相色谱仪,计算相应的珠卡赛辛含量,通过计算得出二者在离体大鼠皮内滞留率分别为 (4.81±0.14)%, (4.92±0.18)%,通过 SPSS18.0 版软件进行 t 检验。结果二者在离体大鼠皮内滞留率差异无统计学意义。

表 6 自制品和对照品累积透过率

Tab.6 Accumulated permeation rate of homemade and reference cream

时间/h	自制乳膏	对照乳膏
1	14.1±0.4	14.2±0.3
2	21.7±1.1	22.4±1.0
4	34.9±1.8	35.8±1.6
6	50.8±1.1	49.7±2.2
8	65.4±2.3	62.2±3.2
10	75.3±2.2	74.0±1.2
12	85.7±1.7	84.5±1.8

表 7 自制品和对照品渗透动力学方程

Tab.7 Osmotic dynamic equation of homemade and reference cream

药品	渗透动力学方程	J/ [μg·(cm <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> ]	r
对照品	$Q = 18.127t + 27.232$	18.127	0.998 4
自制品	$Q = 18.792t + 25.234$	18.792	0.997 0

3 讨论

笔者参照已上市的 Zuacta 乳膏,对自制乳膏的处

方配比及工艺条件进行研究。由于珠卡赛辛不溶于冷水,所以把主药的加入方式也作为一项指标,考察主药的加入是否影响乳膏细腻度及涂展性。研究发现珠卡赛辛透皮速率很快,所以将之前 24 h 的体外透皮吸收实验缩短为 12 h。由于珠卡赛辛水溶性差,所以接收室内接收液要适当增加乙醇比例,但又不能对皮肤造成影响,对几组配比进行筛选最终确定乙醇-0.9%氯化钠溶液的比例为 30:70。

#### 参考文献

- [1] ERICH K, MARKUS Z, GABOR G K, et al. Comparison of cooling and EMLA to reduce the burning pain during capsaicin 8% patch application: a randomized, double-blind,

placebo-controlled study [J]. Pain, 2013, 154 ( 12 ): 2719 - 2736.

- [2] SALAT K, JAKABOWSKA A, KULING K. Zucapsaicin for the treatment of neuropathic pain [J]. Exp Opin Inv Drug, 2014, 23 ( 10 ): 1433 - 1440.
- [3] 苗杰, 王爱武, 王楠楠, 等. 不同基质配方对盐酸苯海拉明乳膏质量的影响 [J]. 医药导报, 2012, 31 ( 9 ): 1207 - 1209.
- [4] 朱海涛, 肖亚康, 陈黎, 等. 乳膏基质处方及制备工艺优选 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34 ( 18 ): 1562 - 1566.
- [5] 买金荣, 温茂, 罗兰. 正交设计-重复实验法优选新疆鹿蹄草总黄酮的提取工艺 [J]. 新疆医学, 2015, ( 5 ): 583 - 586.
- [6] 肖学成, 肖琴. 盐酸特比萘芬乳膏体外透皮吸收研究 [J]. 医药导报, 2012, 31 ( 3 ): 361 - 363.

## 基于“一体多评”法建立银杏活脑胶囊质量标准体系\*

漆立军<sup>1</sup>, 覃鸿恩<sup>1</sup>, 朱利霞<sup>2</sup>, 黄华斌<sup>1</sup>

(1. 湖北省恩施州中心医院药学部, 恩施 445000; 2. 成都中医药大学药学院, 成都 610075)

**摘要** **目的** 建立银杏活脑胶囊“一体多评”质量标准体系, 探讨“一体多评”思路在银杏活脑胶囊质量标准研究中的可行性。**方法** 利用同一薄层系统建立银杏活脑胶囊的薄层色谱(TLC)鉴别方法, 采用高效液相色谱(HPLC)法同时测定银杏活脑胶囊中6种成分。**结果** 在同一薄层系统下, 可以同时鉴别银杏活脑胶囊中5种药味, 薄层色谱清晰, 分离效果较好。在同一体系下可以同步测定银杏活脑胶囊中6种主要成分, 准确度较高。**结论** 银杏活脑胶囊质量标准的“一体多评”体系方法简单可行、经济、准确稳定, 可作为该制剂的质量控制方法。

**关键词** 银杏活脑胶囊; 一体多评; 质量标准

**中图分类号** R286; R927.1

**文献标识码** B

**文章编号** 1004-0781(2017)07-0777-06

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.07.014

## Establishing the Quality Standards System of Yinxing Huonao Capsule Based on Method of “A System to Multiple Evaluation”

QI Lijun<sup>1</sup>, QIN Hongen<sup>1</sup>, ZHU Lixia<sup>2</sup>, HUANG Huabin<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy, the Central Hospital of Enshi Autonomous Prefecture, Hubei Province, Enshi 445000, China; 2. College of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

**ABSTRACT** **Objective** To establish the quality standards system of “A system to multiple evaluation” on Yinxing huonao capsule, and discuss the feasibility of the method whether “A system to multiple evaluation” to be used for traditional Chinese medicine quality standard. **Methods** Identification of the Yinxing huonao capsule by TLC method was established by one thin layer chromatography system. HPLC was used to detect 6 types of the primary active components in Yinxing huonao capsule. **Results** 5 types of the primary active components were synchronize identified by one thin layer system. The color of spots was clear and had a good separation effect. 6 kinds of the primary active components were synchronize detected by one system with high accuracy. **Conclusion** The established method “A system to multiple evaluation” can be used for the study of the quality standards system of Yinxing Huonao capsule.

**KEY WORDS** Yinxing huonao capsule; A system to multiple evaluation; Quality standards

长期以来, 中药复方制剂的质量标准传统研究方法多为单一独立的系统, 难以全面准确体现中药整体性和多效性, 多系统多指标的质量控制方法虽日渐增多, 但同时增加对仪器、对照品及相关试剂的要求, 导致检测方法复杂、消耗增加、费用提高等弊端。基于以上矛盾, 国内一些研究者成功利用“一测多评”法同时

测定出中药多种指标成分, 大量研究探索证明该方法适用于中药多成分含量的相关研究<sup>[1-6]</sup>。但在建立中药质量标准中的薄层鉴别体系研究少有这样的研究思路, 笔者在本研究采用整体思路, 以新的“一体多评”思路研究银杏活脑胶囊中多成分的鉴别及多成分含量测定, 从而建立银杏活脑胶囊质量控制体系。