

# 伊曲康唑凝胶的制备及体外透皮性考察\*

夏爱晓<sup>1</sup>, 周鹏<sup>1</sup>, 林忠<sup>1</sup>, 孙渊<sup>1</sup>, 章艳<sup>2</sup>, 蒋正立<sup>1</sup>

[1. 台州恩泽医疗中心(集团)浙江省台州医院药剂科临床药学实验室, 台州 317000; 2. 温州医科大学药学院, 温州 325035]

**摘要** 目的 探索伊曲康唑凝胶的制备方法, 并考察其体外透皮给药性能与特点。方法 以卡波姆 940 为基质, 以外观性状、涂展性、稳定性、耐热耐寒实验为综合观察指标, 采用正交设计法优化处方, 制备伊曲康唑凝胶。采用改良 Franz 扩散池, 高效液相色谱(HPLC)法测定伊曲康唑含量, 评价伊曲康唑凝胶体外透皮性能与特点。结果 伊曲康唑凝胶最优处方为伊曲康唑含量 1%, 卡波姆含量 1%, 聚乙二醇-400(PEG-400)含量 15%, 甘油含量 10%。制得的伊曲康唑凝胶均匀细腻、稳定性好, 在常温时保持胶状。体外释放实验表明, 伊曲康唑凝胶体外释放符合 Higuchi 方程, 随着时间延长其累积释放量也逐步增加, 具有缓释效果。结论 伊曲康唑凝胶处方设计合理, 性质稳定, 具有缓释效果, 可提高患者依从性。

**关键词** 伊曲康唑; 凝胶; 正交设计; 透皮实验

中图分类号 R978.1; TQ460.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)07-0933-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.07.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



## Preparation of Itraconazole Gel Formulation and Its *in Vitro* Transdermal Performance

XIA Aixiao<sup>1</sup>, ZHOU Peng<sup>1</sup>, LIN Zhong<sup>1</sup>, SUN Yuan<sup>1</sup>, ZHANG Yan<sup>2</sup>, JIANG Zhengli<sup>1</sup> [1. Laboratory of Clinical Pharmacy, Department of Pharmacy, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou Enze Medical Center (Group), Taizhou 317000, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China]

**ABSTRACT Objective** To study the preparation method of the itraconazole gel formulation, and investigate its drug performance and characteristics in topical transdermal drug delivery. **Methods** Itraconazole gel was prepared with carbomer 940 as matrix, of which optimal formulation parameters were screened according to the appearance quality test, spreading property, stability and cold-heat resistance by orthogonal experiments. And the drug performance and characteristics of the transdermal delivery of the itraconazole gel formulation were evaluated by a modified Franz diffusion cell technique and HPLC.

**Results** The best formulation parameters were as follows, 1% itraconazole, 1% carbomer, 15% PEG-400 and 10% glycerin. As the *in vitro* transdermal experiments shown, the time-release curve of itraconazole gel fit well with Higuchi formulation, which indicated that it has a sustained release effect. **Conclusion** The characteristics of the optimal itraconazole gel is stable with sustained release effect, which may improve the patient compliance.

**KEY WORDS** Itraconazole; Gel; Orthogonal test; Transdermal experiment

婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)是目前婴幼儿中最常见的良性生长肿瘤,可累及皮肤或内脏器官<sup>[1]</sup>。IH 发病率 8.7%~12.7%,早产儿高达 30%<sup>[2]</sup>。可自行消退的 IH 占较大比例,但对于复杂难治性 IH 需采用外科手术或药物治疗才能彻底缓解。目前临床治疗 IH 的方法多样。在药物治疗方法中,普

萘洛尔为目前治疗 IH 的一线药物<sup>[3]</sup>。但口服普萘洛尔治疗 IH 存在安全隐患和不良反应,并有减缓心率作用。故临床考虑局部外用药物治疗 IH,以提高患者依从性,特别是针对口服给药困难的婴幼儿,目前主要局部外用治疗 IH 的药物有噻吗洛尔、咪喹莫特和中草药制剂。

伊曲康唑(itraconazole, ITZ)是近年来发现具有抗血管瘤作用的药物<sup>[4-5]</sup>,口服伊曲康唑对血管瘤改善率达 80%~100%,安全性较好。研究表明,伊曲康唑具有抑制血管及血管内皮细胞增生作用,但具体机制尚不清楚,可能与其抑制内皮细胞胆固醇运转、抑制 hedgehog 信号传导通路等有关。

伊曲康唑几乎不溶于水,因此其口服制剂生物利用度低,全身大剂量给药易导致不良反应,局部外用制剂可避免全身性不良反应。笔者在本实验制备伊曲康唑凝胶外用制剂,该制剂可长时间停留于瘤体表面,使药物与皮肤充分接触,发挥良好药效,降低毒性,并具

收稿日期 2018-09-14 修回日期 2018-10-22

**基金项目** \*浙江省台州市科技计划项目(1701KY18); 浙江省药学会科研资助项目

**作者简介** 夏爱晓(1982-),女,浙江天台人,主管药师,硕士,主要从事药物新剂型和技术研究。ORCID:0000-0001-9596-9196,电话:0576-85199810, E-mail: aixiao13579@163.com。

**通信作者** 蒋正立(1980-),男,浙江临海人,副主任药师,学士,主要从事药剂科、医院药学、临床药学等相关工作。ORCID:0000-0002-1955-2732,电话:0576-85199449, E-mail: jiangzl@enzemed.com。

有缓释效果,提高用药依从性,对于开发治疗 IH 的伊曲康唑外用制剂具有一定应用前景。

1 仪器与试药

1.1 仪器 Waters 高效液相色谱系统,包含:Waters717 自动进样器,1525 四元泵,2487 紫外检测器,breeze 数据获取处理系统(美国 Waters 公司);Waters ODS2(250 mm×4.6 mm,5 μm)色谱柱(美国 Waters 公司);TP-2A/3A 型智能药物透皮扩散实验仪(上海互佳仪器设备有限公司);PHS-3CPH 计(上海精密科学仪器有限公司),XY-80A 涡旋混合器(上海医大仪器厂),XMTD-204 数显式电热恒温水浴锅(常州诺基仪器有限公司),SB25-12D 超声波清洗机(宁波新芝生物科技有限公司),AL104 电子分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司,感量:0.1 mg]。

1.2 试药 伊曲康唑原料药(武汉东康源科技有限公司,含量:99.7%,批号:20161101),卡波姆 940(德国 BASF 公司,批号:WPOG565B,含量:99%),三乙醇胺(分析纯,天津市东丽区天大化学试剂厂,批号:20171015);二甲亚砜(DMSO,分析纯,天津市登丰化学制品有限公司,批号:20170901),聚乙二醇(PEG,北京市海淀会友精细化工,批号:FA7030291,含量:99.9%),噻酮(南京龙潭精细化工有限公司,批号:20170412,含量:99%),甘油(郑州祖辉化工产品有限公司,批号:20171217011,含量:99.7%),甲醇(色谱纯,天津四友精细化妆品有限公司,批号:533776-08616)。

2 方法与结果

2.1 伊曲康唑凝胶的制备

2.1.1 伊曲康唑凝胶基质与辅料的选择 卡波姆 940 是一类非常重要的流变调节剂,三乙醇胺中和卡波姆等酸性高分子凝胶后可得到优质凝胶基质,低浓度即可形成高黏度凝胶<sup>[6]</sup>。以卡波姆 940 为基质制得的凝胶易涂展,无油腻性,黏附性和均匀性良好,对皮肤和黏膜无刺激性,不污染衣物,药物呈零级或近似零级释放<sup>[7]</sup>。用卡波姆制备的凝胶浓度一般为 0.5%~2.0%<sup>[8]</sup>。

伊曲康唑为脂溶性药物,在水中几乎不溶,油水分配系数(lgP)为 5.66,lgP 在 1~3 的药物具有良好的透皮潜能,需用三乙醇胺作为 pH 值调节剂。PEG-400 为液体,与各种溶剂广泛相容,是很好的溶剂和增溶剂。DMSO 有“万能溶剂”之称,是最常用的溶剂,集溶剂和渗透促进剂的优点于一身,是最早和最广泛研究的渗透促进剂之一,具有高渗透性<sup>[9]</sup>。

噻酮是近年来发现的新型外用制剂促渗剂。其高效促渗作用得到广泛关注,将 1%噻酮作为药物促渗

剂可提高临床疗效<sup>[10]</sup>。

2.1.2 正交设计优选处方 经查阅文献,结合预实验,确定处方为伊曲康唑含量 1%、DMSO 含量 5%、噻酮含量 1%、三乙醇胺适量。根据 2015 年版《中华人民共和国药典》对凝胶的要求优选处方,确定影响凝胶形成的 3 个重要因素,分别为卡波姆用量(A,0.5%~2.0%)、甘油用量(B,5%~10%)、PEG-400 用量(C,10%~15%),利用 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交表进行处方设计优化,见表 1。凝胶综合评分为考察指标,满分为 10 分,见表 2(均匀度考察:各取上、中、下部位凝胶 0.1 g,配制成 10 μg·mL<sup>-1</sup>样品溶液,比较样品中伊曲康唑含量,最大值与最小值差异越小越均匀。热稳定性考察:取样品 1 g,密封,50 ℃恒温条件下放置 1 周,每日测定一次样品中伊曲康唑含量,最大值与最小值的差异越小热稳定性越好)。

表 1 正交实验的因子水平

Tab.1 Factors and levels in the orthogonal design

水平	卡波姆	甘油	PEF-400
	(A)	(B)	(C)
1	0.5	5	10
2	1.0	7	12
3	2.0	10	15

表 2 评分标准

Tab.2 The evaluation standard

指标	优/ 1.5~2.0 分	良/ 1.0~1.5 分	可/ 0.5~1.0 分	差/ 0~0.5 分
光泽度	表面光滑呈白色	表面平整有光泽	表面白色,无光泽	颗粒明显且无光泽
离心度	外观均匀无变化	无分层现象	分层	分层明显
均匀度	非常均匀	比较均匀	均匀	不均匀
涂展性	易于涂抹	较易涂抹	较难涂抹	难涂抹
热稳定性	非常稳定	比较稳定	稳定	不稳定

正交设计方案和结果见表 3,根据极差大小,判断因素主次,R<sub>A</sub>>R<sub>B</sub>>R<sub>C</sub>,因此因素 A 是影响实验指标的主要因素,最优工艺条件为 A<sub>2</sub>B<sub>3</sub>C<sub>3</sub>。图 1 说明各因素水平之间存在主效应,凝胶评分随因子水平而变化。图 2 说明三者之间存在相互作用,响应均值的变化取决于另一因子的水平,如 A 与 B 的交互作用,行 1 列 2 图表示在 A 的 2 水平,横坐标 B 的 3 水平凝胶评分值最大,这个组合最好。因此,处方的最佳配比为卡波姆(A<sub>2</sub>)1.0%,甘油(B<sub>3</sub>)10%,PEG-400(C<sub>3</sub>)15%。根据最佳配比,按照伊曲康唑 1 g,波姆 940 1 g,甘油

10 mL,PEG-400 15 mL,DMSO 5 mL,噻酮 1 mL,三乙醇胺适量,加纯化水至 100 g,制备伊曲康唑凝胶样品 3 批。制成的凝胶细腻均匀,涂展性良好。

表 3 正交实验方案与结果

Tab 3 Design and result of orthogonal design

序号	卡波姆	甘油	PEG-400	综合评分
	(A)	(B)	(C)	
	%			
1	1	1	1	5.4
2	1	2	2	6.2
3	1	3	3	8.2
4	2	1	2	9.0
5	2	2	3	8.9
6	2	3	1	9.4
7	3	1	3	8.5
8	3	2	1	8.6
9	3	3	2	7.9
$K_1$	19.8	22.9	23.4	
$K_2$	27.3	23.7	23.1	
$K_3$	25.0	25.5	25.6	
$\bar{k}_1$	6.6	7.6	7.8	
$\bar{k}_2$	9.1	7.9	7.7	
$\bar{k}_3$	8.3	8.5	8.5	
$R$	2.5	0.87	0.83	

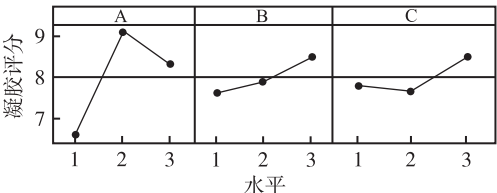


图 1 主效应图

Fig.1 Main effect Plot

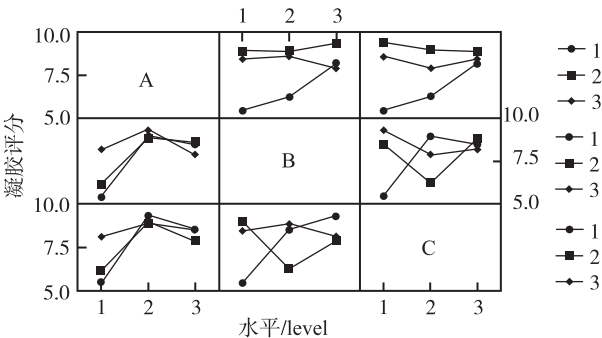


图 2 交互作用图

Fig.2 Interactin plot

2.1.3 稳定性实验 取优选后的同一批样品,分别在室温放置 0,2,4,6,8,12,24 h,测得其峰面积分别为

467 834,455 697,455 987,462 025,455 127,449 879,450 120,计算得 RSD 为 1.4%( $n=7$ ),表明该伊曲康唑凝胶在 24 h 内稳定性良好。

取 3 批已放置一周的伊曲康唑凝胶样品各 3 g,置于离心管,以  $10\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 20 min,凝胶无分层。

2.2 液相测定方法的建立

2.2.1 色谱条件与溶液的配制 色谱柱:迪玛 ODSC<sub>18</sub> 柱(4.6 mm×250 mm,5 μm);流动相:甲醇-水(体积比 90:10);流速:1.0 mL·min<sup>-1</sup>;检测波长:261 nm;柱温:25 ℃;进样量:20 μL。

供试品溶液:精密称取伊曲康唑凝胶 0.1 g,置烧杯中,加入适量甲醇溶解,摇匀,超声 10 min 溶解完全后,转移至 100 mL 量瓶,用甲醇定容,摇匀,得 10 μg·mL<sup>-1</sup> 的溶液。经孔径 0.45 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液为供试品溶液。

对照品溶液:精密称取干燥至恒重的伊曲康唑原料药 0.02 g 于 100 mL 量瓶,加适量甲醇溶解并定容,摇匀,稀释后得 10 μg·mL<sup>-1</sup> 对照品溶液。

2.2.2 标准曲线的绘制 精密称取伊曲康唑 25.00 mg 于 25 mL 量瓶,加适量甲醇,超声溶解,再用甲醇定容至刻度,摇匀。精密量取上述溶液 1.00 mL 至 25 mL 量瓶,加甲醇定容至刻度,摇匀,得 40 mg·L<sup>-1</sup> 伊曲康唑储备液。分别精密量取该储备液 0.5,1.0,2.0,3.0,4.0,5.0 mL 至 10 mL 量瓶,加甲醇定容至刻度,摇匀,得一系列标准液,分别进样,采用 HPLC 法测定,得标准曲线方程  $A=41\,559C+38\,110$ , $R^2=0.999$ 。结果显示伊曲康唑在 2.00~20.00 μg·mL<sup>-1</sup> 浓度范围内与峰面积线性关系良好。

2.2.3 精密度实验 取供试液 20 μL 进样,测定。取峰面积积分值计算得日内精密度 RSD 值为 1.11%。连续 3 d 每天测定 6 份样品的精密度,方法同上。得日间 RSD 为 1.47%。结果表明精密度良好。

2.2.4 回收率实验 按处方量配制 3 份不含伊曲康唑的空白凝胶基质,分别加入 80%,100%,120% 处方量的伊曲康唑原料药,按“2.1.1”项方法配制溶液,测定其峰面积,计算得回收率分别为 96.5%,100.4%,95.3%。平均回收率为 97.4%,RSD 为 1.99%。

2.3 体外透皮实验 取处理好的大鼠皮,剪成适当大小,将鼠皮固定于改进的 Franz 立式扩散池接受器上口,表皮层在上。其中扩散池的有效渗透面积(A)为 3.4 cm<sup>2</sup>。一般用 0.9%氯化钠溶液作为接受液来模拟人体皮肤生理环境,由于伊曲康唑水溶性很差,故在 0.9%氯化钠溶液中加入 PEG-400 增加其溶解度,加入

PEG-400 体积分数为 20%。在接受室中加入接受液 15 mL,使接受液与处理好的大鼠皮充分接触。称取凝胶 1.0 g 均匀涂在皮肤表面,固定装置。将此装置置于温度为  $(32.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$  TP-2A/3A 型智能药物透皮扩散实验仪上,磁力搅拌,并开始计时。分别于 1,2,4,6,8,10,12,24 h 抽取接受液 3 mL,并同时加入等体积同温度空白接受液。取出的接受液过孔径  $0.45\ \mu\text{m}$  滤膜,弃去初滤液,取续滤液  $20\ \mu\text{L}$  进样,记录峰面积,求药物浓度,计算累积释药量。

样品的制备:取凝胶 0.1 g,加适量含 20%PEG-400 的 0.9% 氯化钠溶液溶解,超声 10 min,再转移至 100 mL 量瓶,用 20%PEG-400 的 0.9% 氯化钠溶液定容即得  $10\ \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  样品溶液。

$$Q = (C_n V_n + \sum C_i \cdot V_i) / A$$

式中: $Q$  为单位皮肤累积渗透量, $C_n$  为第  $n$  次取样时药物浓度, $V_n$  为接受室的总体积, $C_i$  为第  $n-1$  次取样时药物浓度, $V_i$  为每次取样的体积, $A$  为有效渗透面积。

伊曲康唑凝胶在大鼠皮肤上的累积渗透量结果,其 24 h 皮肤累积渗透量  $Q$  为  $(6.88 \pm 0.10)\ \mu\text{g} \cdot (\text{cm}^2)^{-1}$  ( $n=3$ )。将样品各时间点渗透量的均数与时间的关系,分别采用零级动力学、一级动力学、Higuchi 方程 3 种数学模型进行拟合,分析其体外渗透性。以单位面积累积渗透量( $Q$ )对时间( $t$ )分别进行一级、零级、Higuchi 方程拟合,结果分别为  $\lg Q = 0.015t + 0.520$  ( $R^2 = 0.899$ )、 $Q = 0.016t + 0.317$  ( $R^2 = 0.949$ )、 $Q = 0.102t^{1/2} + 0.188$  ( $R^2 = 0.977$ )。结果表明伊曲康唑凝胶的体外释放符合 Higuchi 方程,随着时间的增加其累积释放量也逐步增加,在前 1 h 经皮渗透比较明显,之后透过较缓慢,分析原因,可能是前 1 h 由于浓度差的快速透过皮肤,使皮下迅速达到治疗浓度,之后就缓释透过,维持一定治疗浓度后药物缓慢释放,达到较久的治疗作用。

### 3 讨论

伊曲康唑为脂溶性药物,在水中几乎不溶,故考虑先将伊曲康唑溶于有机溶剂,再与基质混合均匀。根据 2015 年版《中华人民共和国药典》,结合实际凝胶评选标准,利用正交设计进行处方优化,最后筛选出处方最佳配比为卡波姆 1.0%,PEG-400 15%,甘油用量 10%,制得的凝胶均匀细腻,性质稳定。选择合适的体外透皮实验条件是反映药物透皮吸收特征的重要因素<sup>[12]</sup>。由于伊曲康唑为脂溶性药物,故在 0.9% 氯化钠溶液中加入 PEG-400 来增加其溶解度。体外渗透实验结果表明伊曲康唑凝胶体外释放率高,该药物具有缓释作用效果,有部分伊曲康唑贮存在皮肤中,随着时间的累积其贮存

量也越来越多,这将有利于 IH 的治疗。

目前国内外伊曲康唑的上市制剂有伊曲康唑胶囊、伊曲康唑软膏、伊曲康唑口服液,用于治疗真菌性疾病,HIV 阳性或免疫系统损伤患者的口腔或食道念珠菌病<sup>[13]</sup>。伊曲康唑暂无适于治疗 IH 的制剂,将其制成凝胶有利于药物充分吸收,且安全性良好,可提高患者依从性,用于治疗 IH 具有价值。后期将对伊曲康唑的药效学及作用机制做进一步的探索。

### 参考文献

- [1] DROLET B A, FRIEDEN I J. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots[J]. Arch Dermatol, 2010, 146(11): 1295-1299.
- [2] HAGGSTROM A N, DROLET B A, BASELHA E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics[J]. J Pediatr, 2007, 150(3): 291-294.
- [3] GIBERSON M, HAYES R. Infantile hemangioma in a v2 distribution: treatment with nadolol[J]. J Family Med Prim Care, 2015, 4(1): 135-136.
- [4] RAN Y, CHEN S, DAI Y, et al. Successful treatment of oral itraconazole for infantile hemangiomas: a case series[J]. J Dermatol, 2015, 42(2): 202-206.
- [5] 冉玉平, 徐小茜, 冉昕, 等. 伊曲康唑口服液治愈婴儿血管瘤 1 例: 皮肤镜监测血管瘤消退情况[J]. 中国皮肤病学杂志, 2017, 31(1): 45-47.
- [6] BONACUCINA G, MARTELLI S, PALMIERI G F. Rheological, mucoadhesive and release properties of carbopol gels in hydrophilic cosolvents[J]. Int J Pharm, 2004, 282(1/2): 115-130.
- [7] AGARWAL V, SINGH S K, REDDY I K, et al. Cataplasma-based controlled drug delivery: development and optimization of a novel formulation[J]. Drug Dev Ind Pharm, 1999, 25(5): 659-665.
- [8] 李飞. 伊曲康唑凝胶的研制[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004: 41-43.
- [9] 张海霞, 李明华. 以二甲基亚砜为溶剂的液体栓塞剂在脑血管性疾病栓塞治疗中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2002, 11(3): 220-223.
- [10] 刁雨辉, 袁荣刚, 周建平. 复方利多卡因乳膏体外透皮吸收研究[J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(6): 489-491.
- [11] 王燕. 双氯芬酸钠凝胶的制剂研究[D]. 南京: 南京工业大学, 2013: 1-83.
- [12] 赖滢滢, 周若鹏, 张英丰, 等. 蛇床子素脂质体凝胶的制备及其体外透皮实验的初步研究[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(1): 5-8.
- [13] 杨云, 何爱丽, 王剑利, 等. 伊曲康唑口服液与氟康唑预防急性白血病并粒细胞减少患者真菌感染的疗效分析[J]. 西部医学, 2013, 25(7): 987-989.