

塞来昔布乳膏的制备及质量控制

郑江萍,王永惠,李 鹏

(郧阳医学院附属太和医院药学部,湖北 十堰 442000)

摘要:目的 制备塞来昔布乳膏并建立其质量控制方法。方法 以油酸为透皮吸收促进剂,用二甲亚砜作溶剂,制备水包油型乳膏;用高效液相色谱法测定主药含量。结果 制得的乳膏均匀细腻,易涂布;建立的色谱方法能排除辅料对塞来昔布的干扰,塞来昔布质量浓度在2.054~205.4 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好($Y=0.492X-0.1005$, $r=0.99999$),平均回收率为99.34%, $RSD=0.37\%$ ($n=9$)。结论 塞来昔布乳膏制备方法简单,制得的乳膏符合要求;质量控制方法可靠。

关键词:塞来昔布;乳膏剂;油酸;透皮吸收促进剂;质量控制

中图分类号:R944.2*1;R971*.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2011)02-0048-02

Preparation and Quality Control of Celecoxib Cream

Zheng Jiangping, Wang Yonghui, Li Li

(Department of Pharmacy, Affiliated Taihe Hospital, Yunyang Medical College, Shiyan, Hubei, China 442000)

Abstract: Objective To prepare Celecoxib Cream and to establish its quality control method. **Methods** With oleic acid as the skin penetration enhancer and dimethylsulfoxide as solution medium of celecoxib, the oil-in-water type cream was prepared. The main drug content was determined by HPLC. **Results** The prepared cream was uniform, smooth and fine, which was easily to be coated. The established chromatographic method was enabled to eliminate the interference of auxiliary material to celecoxib. The concentration of celecoxib showed the linearity in the range of 2.054~205.4 μg/mL ($Y=0.492X-0.1005$, $r=0.99999$). The average recovery rate was 99.34% with RSD of 0.37% ($n=9$). **Conclusion** The preparation technique is simple and the prepared cream meets the requirement with the reliable quality control method.

Key words: Celecoxib; cream; oleic acid; skin penetration enhancer; quality control

塞来昔布是一种新型非甾体抗炎药(NSAIDs),也是一种高选择性环氧酶-2抑制剂,能阻止前列腺素类物质的产生,从而达到抗炎、镇痛及退热作用,临床上主要用于骨关节炎和风湿性关节炎,也可用于外周和中枢镇痛^[1]。目前市场上只有口服塞来昔布胶囊和片剂,但口服后易发生胃肠道不良反应并可能引起心血管方面的问题^[2]。为了避免胃肠道反应和口服首过作用,增强疗效,笔者参考文献^[3],开发了塞来昔布局部外用乳膏剂,现将其制备及质

量控制方法报道如下。

1 仪器与试药

美国DIOANX UltiMate3000型液相色谱仪;Shimadzu AWU120D型电子分析天平(日本岛津公司);UP2000H型超声波清洗器(南京熊猫集团科技有限公司);pHS-4J型精密pH计(上海雷磁精密仪器厂)。塞来昔布对照品(印度Pharma Links制药公司,批号为CX/0904,含量99.9%);塞来昔布原料(印度PHARMA Links制药

表2 $L_9(3)^4$ 正交试验结果

试验号	因素				远志总皂苷含量 (%)
	A	B	C	D(空白)	
1	1	1	1	1	1.583
2	1	2	2	2	2.011
3	1	3	3	3	1.872
4	2	1	2	3	2.026
5	2	2	3	1	2.285
6	2	3	1	2	2.196
7	3	1	3	2	1.936
8	3	2	1	3	2.223
9	3	3	2	1	2.194
T_1	5.466	5.545	6.002	6.062	$CT=37.3158$
T_2	6.507	6.519	6.231	6.143	
T_3	6.353	6.262	6.093	6.121	
R	1.041	0.974	0.229	0.081	

表3 方差分析表

来源	离均差平方和	自由度	均方	F	显著性
A	0.2105	2	0.1053	175.5	**
B	0.1699	2	0.0850	141.7	**
C	0.0089	2	0.0045	7.5	
D	0.0012	2	0.0006		

注: $F_{0.01(2,2)}=99$, $F_{0.05(2,2)}=19$, **表示有显著性差异。

进行3次试验。结果远志的总皂苷含量分别为2.28%、2.21%、2.19%。同时考察3批传统蜜炙法炮制的远志,结果远志的总皂苷含量分别为2.03%、1.89%、1.82%。

3 讨论

微波炉利用微波的振荡频率迅速振荡食物内的水分子和脂肪分子,使其互相摩擦撞击从而使食物产生热量。中药本身含有一定水分,蜜炙时需用一定的辅料,为微波炮制中药提供了先决的物质条件。从本试验结果来看,微波法远志总皂苷的含量高于传统法。这是由于微波可使远志细胞膜遭到破坏,有助于蜜炙远志中远志总皂苷的溶出。微波蜜炙远志不仅可减少炮制时间,而且卫生清洁,可减少环境污染;样品色泽均匀;温度易控制,且可杀菌消毒,使炮制品易于保存。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 附录VA.
- [2] 肖培根. 新编中药志[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 488.
- [3] 姜勇, 屠鹏飞. 远志研究进展[J]. 中草药, 2001, 32(8): 759.
- [4] 杨国红, 孙晓飞. 反相高效液相色谱法测定远志中远志总皂苷元的含量[J]. 药物分析杂志, 2001, 21(4): 261-263.
- [5] 孙磊, 王玉蓉. 星点设计-效应面法优选远志提取工艺[J]. 中成药, 2006, 28(3): 328-331.

(收稿日期: 2010-01-12)

公司,批号 CX/0901,以干燥品计含量为 99.7%);油酸(分析纯,武汉市中天化工有限公司,批号为 20090726);二甲亚砜(分析纯,武汉中南化工有限公司,批号为 20090322);乳膏基质(自制,批号为 20091220);甲醇、乙腈(进口色谱纯)。

2 方法与结果

2.1 处方与制备

处方:塞来昔布 10.0 g,油酸(十八烯酸)50 mL,二甲亚砜 50 mL,乳膏基质加至 1 000 g。

制备方法:取处方量塞来昔布,用二甲亚砜溶解,加油酸混合均匀,然后边搅拌边缓缓加入到乳膏中,将乳膏基质加至 1 000 g,搅拌均匀即可。

2.2 一般质量控制

性状:本品为类白色乳膏。

鉴别:高效液相色谱法鉴别参照“样品含量测定”项下方法操作,样品中主峰的保留时间与塞来昔布对照品峰保留时间一致。

2.3 含量测定

2.3.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:Phenomenex Gemini C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-乙腈-水(40:40:20,用磷酸调 pH 至 4.0);检测波长:238 nm;柱温:30 °C;进样量:10 μL。理论板数以塞来昔布峰计不低于 4 000。在该色谱条件下,对照品溶液(42.4 μg/mL)、供试品溶液(40 μg/mL)和空白基质溶液色谱图见图 1,塞来昔布保留时间为 4.70 min,峰形对称,处方中其他辅料对主成分测定无干扰。

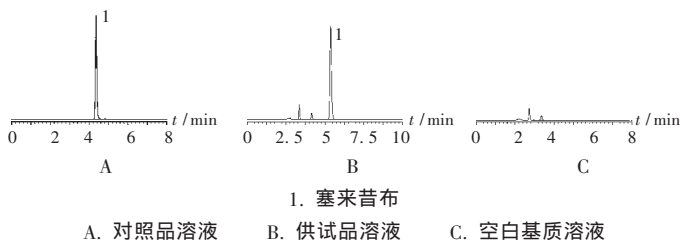


图 1 高效液相色谱图

2.3.2 溶液制备

精密称取塞来昔布对照品 51.4 mg,置 50 mL 量瓶中,用 40 mL 甲醇超声溶解,加甲醇至刻度;再精密量取 5.0 mL,置 25 mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,得对照品贮备液。精密称取乳膏样品 3 份各 1.0 g(相当于塞来昔布 10 mg),置 50 mL 烧杯中,加 20 mL 甲醇,80 °C 水浴中超声振荡 20 min,使塞来昔布充分溶解,立即转移至 50 mL 量瓶中,用 20 mL 甲醇超声洗涤烧杯 2 次(每次 10 mL),洗液转移至上述量瓶中,放至室温,用甲醇稀释至刻度,摇匀,置冰浴中冷却 2 h 以上,用干燥的滤纸过滤,滤液放至室温后,再精密量取 5 mL,用流动相稀释至 25 mL,摇匀,过滤,取续滤液作为供试品溶液。

2.3.3 方法学考察

标准曲线绘制:精密量取对照品贮备液 10.0,5.0,2.0,1.0,0.5,0.2,0.1 mL,置 10 mL 量瓶中,用流动相稀释成含塞来昔布 205.40,102.70,51.08,25.54,12.77,6.39,3.19 μg/mL 的溶液,取 10 μL 进样,记录色谱图。以峰面积(Y)为纵坐标、质量浓度(X)为横坐标绘制标准曲线,回归方程为 $Y = 0.492X - 0.1005$, $r = 0.9999$ ($n = 7$)。结果表明塞来昔布质量浓度在 2.054 ~ 205.4 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好。

稳定性试验:取质量浓度为 205.40,102.70,51.08 μg/mL 的对照品溶液,室温放置 0,6,12,24 h 后,取 10 μL 注入色谱仪,记

录色谱图。结果峰面积的 $RSD = 0.57%$ ($n = 5$),表明塞来昔布溶液在 24 h 内稳定。

精密度试验:取质量浓度为 41.08 μg/mL 的对照品溶液,于 1 d 内重复测定 6 次和连续测定 3 d。结果日内、日间峰面积的 RSD 分别为 0.21% 和 1.03%。

回收率试验:按样品中塞来昔布标示量的 80%,100%,120%,称取塞来昔布对照品约 8,10,12 mg 各 3 份,精密称定,分别置烧杯中,按处方量称取配好的空白基质 1.0 g,混合均匀,依法测定含量,计算回收率。结果见表 1。

表 1 回收率试验结果($n = 9$)

加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	\bar{X} (%)	RSD (%)
8.1	8.03	99.14		
8.3	8.22	99.04		
8.1	8.08	99.75		
10.3	10.19	98.93		
10.5	10.40	99.05	99.34	0.37
10.2	10.11	99.12		
12.1	12.04	99.50		
12.2	12.20	100.00		
12.4	12.34	99.52		

2.3.4 样品含量测定

取供试品溶液及对照品溶液各 10 μL 进样,记录色谱图,计算样品含量。结果批号为 20100113,20100121,20100227 的样品中塞来昔布含量为标示量的 101.12%,99.83%,98.97%, RSD 分别为 0.51%,0.32%,0.47% ($n = 3$)。

3 讨论

塞来昔布难溶于水,故用万能溶剂二甲亚砜来溶解,同时二甲亚砜有软化皮质,促皮吸收作用;5% 的油酸可使塞来昔布乳膏的透皮吸收效果提高近 50%^[3]。曾用 Franz 扩散池法所做的透皮吸收试验验证了本处方设计合理。

在选择液相色谱条件时,参考文献[4-5]的条件,不能消除辅料对主成分的干扰。经过试验,最终选择以甲醇-乙腈-水(40:40:20,用磷酸调节 pH 至 4.0)为流动相,采用该流动相时,塞来昔布能在较合适的时间出峰,而且能消除辅料对测定的干扰;甲醇对乳膏样品中的塞来昔布溶解性较好,直接稀释样品,操作简便。本法准确度和精密度高,稳定性好,可用于控制塞来昔布乳膏的含量。

作者简介:郑江萍,女,主管药师,研究方向为药物制剂,(电话)0719-8801126(电子信箱)zhengjp68@126.com;王永惠,女,主管药师,研究方向为药品检验,本文通讯作者,(电话)0719-8801103(电子信箱)huangly66@163.com。

参考文献:

- [1] 冯飞跃. 特异性 COX-2 抑制——塞来昔布[J]. 广州医药,2001,32(4):1-2.
- [2] 姜晓虹. 选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布的研究及应用进展[J]. 杭州师范学院学报(医学版),2008,28(6):432-436.
- [3] Yener G, Gönüllü U, Uner M, et al. Effect of vehicles and penetration enhancers on the in vitro percutaneous absorption of celecoxib through human skin[J]. Pharmazie,2003,58(5):330-333.
- [4] 柯中古,王槐武,郑和国,等. 反相高效液相色谱法测定塞来昔布片含量[J]. 中国医院药学杂志,2003,23(4):205-207.
- [5] 蔡素华. 高效液相色谱法测定塞来昔布胶囊中塞来昔布的含量[J]. 海峡药学,2003,15(4):30-32.

(收稿日期:2010-03-01;修回日期:2010-08-11)