

· 研究报告 ·

盐酸苯海拉明乳膏的基质优选研究

孙华燕^a, 徐风华^a, 李 婕^a, 白 林^b, 蔡 乐^b (解放军总医院, a. 制剂室; b. 药检室, 北京 100853)

[摘要] **目的** 优选盐酸苯海拉明乳膏基质。**方法** 以5种非离子型表面活性剂为乳化剂制备盐酸苯海拉明乳膏, 观察5种乳膏的性状, 完成稳定性初筛实验、加速实验、常温实验, 初步评价5种乳膏基质优劣。**结果** 5种非离子型乳化剂均可初步制备盐酸苯海拉明乳膏。外观性状, 即乳膏细腻度、光泽度、涂展性方面, 处方E最佳, 处方B和D接近, 仅次于处方E, 处方A最差; 乳膏稳定性方面, 在离心实验和低温实验中, 各基质均无明显性状改变; 高温实验中, 处方E最稳定, 处方A、B、D次之, 处方C析水分层; 室温放置, 处方C 5 d析水, 处方A 1个月变为半流动状, 处方B 2个月析水, 处方D和E放置6个月均无性状和含量变化。**结论** 处方D和E较稳定, 具备临床应用价值。

[关键词] 盐酸苯海拉明乳膏; 基质处方; 质量控制

[中图分类号] R944 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)05-0455-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.05.019

Study of optimization for the cream base of benzhydramine hydrochloride

SUN Huayan^a, XU Fenghua^a, LI Jie^a, BAI Lin^b, CAI Le^b (General Hospital of PLA, a. Formulation Department; b. Drug Quality Control Department, Beijing 100853, China)

[Abstract] **Objective** To optimize the cream base of benzhydramine hydrochloride. **Methods** Five nonionic surfactants as an emulsifier were used to prepare benzhydramine hydrochloride creams. The five sorts of cream were evaluated from the appearance, preliminary stability, accelerated test stability and room temperature stability. **Results** Benzhydramine hydrochloride cream could be prepared using five nonionic surfactants. On appearance of smoothness, gloss and spread, formula E was best but formula A was worst, while formulas B and D were close and worse than formula E only. In the stability tests, all of creams had no obvious change after the centrifugal experiment and the low temperature experiment. In the high temperature experiment, the formula E was stable, formulas A, B and D showed a little appearance change, and the formula C became layered bleeding. In room temperature, the formula C became bleeding after five days, which happened to the formula A after one month, and formula B after two months. The formulas D and E had no obvious change until six months in room temperature. **Conclusion** The formulas D and E were stable, which had clinical application value.

[Key words] benzhydramine hydrochloride cream; base formula; quality control

盐酸苯海拉明乳膏作为外用药, 主要用于急性亚急性湿疹、皮炎及各种过敏性皮肤病, 疗效确切, 临床效果较好, 其作为医院制剂收录于2007年版《中国人民解放军医疗机构制剂规范》增补本^[1]。2013年军队制剂质量标准提高专项课题研究中, 我室承担了盐酸苯海拉明乳膏质量标准提高研究工作。盐酸苯海拉明研制成乳膏剂型, 对配伍基质, 尤其是乳化剂要求较高, 有资料报道, 盐酸苯海拉明不应与阴离子表面活性剂作为乳化剂的乳膏基质配

伍, 因放置后乳膏基质被破坏, 致使乳膏变稀、发粗甚至分层^[1]。本实验初步筛选5种可能与盐酸苯海拉明配伍的非离子型表面活性剂作为乳化剂制备乳膏基质, 包括: 乳膏基质2号(平平加O)(为了改善乳膏性状, 乳膏基质2号的处方进行了微调)、乳膏基质4号(司盘60, 吐温80)、乳膏基质5号(硬脂酸聚氧乙稀酯SG, 又称柔软剂SG)配伍制备乳膏剂^[1,2], 另外, 选择吐温80单独作为乳化剂, 曾有报道称其制备的盐酸苯海拉明乳膏细腻稳定^[3,4]。聚乙二醇-7-硬脂酸酯是近年新发展的非离子型乳化剂, 制得的乳膏细腻剔透, 几乎不受电解质影响, 配伍药物广, 且对黏膜和皮肤具有良好的耐受性。本课题拟分别以5种非离子型乳化剂来制备盐酸苯海拉明乳膏, 4种基质为已有文献或资料报道, 另一种为自拟基质处方, 乳化剂为聚乙二醇-7-硬脂酸酯。

[基金项目] 军队医疗机构制剂标准提高科研专项课题(13ZJZ05)

[作者简介] 孙华燕, 硕士, 主管药师. 研究方向: 医院制剂生产和研发. E-mail: yanzi301-18@163.com

[通讯作者] 徐风华, 博士, 研究员, 硕士生导师. 研究方向: 药物新剂型的研发. E-mail: xuffh@yahoo.com

对上述5种基质配制的盐酸苯海拉明乳膏进行外观和稳定性评价,初筛盐酸苯海拉明乳膏最佳基质处方。

1 仪器与试药

1.1 仪器 电子天平(QUINTIX1102型,赛多利斯科学仪器有限公司);台秤(AGT-10型,北京宣武衡器厂);软乳膏搅拌机(PY-500,上海普仰电子通信设备实业有限公司);电热恒温鼓风干燥箱(DHG-9070A型,上海一恒科技有限公司);离心机(TDL-60B, Anke);Agilent 1200 高效液相色谱仪(安捷伦)

1.2 试药 盐酸苯海拉明(启东东岳药业有限公司,批号20130403);硬脂酸(湖南尔康制药股份有限公司,批号101820130301);十六醇(湖南尔康制药股份有限公司,批号105120130503);白凡士林(南昌白云药业有限公司,批号20131117);轻质液体石蜡(吉林市吉化江城油脂化工有限责任公司,批号131105);聚山梨酯80(吐温80,湖南尔康制药股份有限公司,批号101720130402);甘油(北京贞玉民生药业有限公司,批号2013032601);羟苯乙酯(广州市汉普医药有限公司,批号20130201);十八醇(湖南尔康制药股份有限公司,批号105220130101);平平加O(西安藻露堂药业集团康复医药有限公司);失水山梨酯60(司盘60,北京凤礼精求商贸有限责任公司,批号21043);山梨酸(湖南华日制药有限公司,批号20130901);柔软剂SG(天津市浩元精细化工有限公司,批号081113);油酸(湖南尔康制药股份有限公司,批号109120130801);单硬脂酸甘油酯(湖南尔康制药股份有限公司,批号105620121101);聚乙二醇-7-硬脂酸酯(上海沪丰生物技术有限公司,批号141268)。

2 方法

2.1 基质处方组成 拟比较的5种基质处方如下:

处方A——乳膏基质2号^[1,2]:十六醇100g、液状石蜡100g、白凡士林150g、平平加O(脂肪醇聚氧乙烯醚)25g、羟苯乙酯1g、甘油50g,纯化水适量,制成1000g。

处方B——乳膏基质4号^[1,2]:硬脂酸60g、失水山梨酯16g、十八醇60g、液状石蜡90g、白凡士林60g、吐温8044g、甘油100g、山梨酸2g,纯化水适量,制成1000g。

处方C——乳膏基质5号^[1,2]:凡士林400g、油酸20g、柔软剂SG21g、十六醇10g、十八醇30g、

甘油100g、羟苯乙酯2g,纯化水适量,制成1000g。

处方D——实用制剂手册^[3]:硬脂酸150g、单硬脂酸甘油酯85g、白凡士林100g、吐温8032g、甘油75g、羟苯乙酯1g,纯化水适量,制成1000g。

处方E——自拟处方:聚乙二醇-7-硬脂酸酯150g、轻质液状石蜡30g、羟苯乙酯1g,纯化水适量,制成1000g。

2.2 盐酸苯海拉明乳膏的制备方法 乳膏配制中,药物可于乳化完成前或后加入,但在实际工作中,乳化完成后再加入药物极易导致破乳。盐酸苯海拉明易溶于水,本实验采取水相加热完成后加入盐酸苯海拉明,之后油水相混合乳化。具体制备过程:处方中油相为十六醇、液状石蜡、白凡士林、平平加O、司盘60、十八醇、油酸、柔软剂SG、单硬脂酸甘油酯,水相为羟苯乙酯、甘油、吐温80、山梨酸、纯化水。将油相、水相分别加热到80~85℃,取20g盐酸苯海拉明加入上述5种基质水相中,溶解后将水相缓缓加入到搅拌中的油相中,搅拌至凝,即得样品。

2.3 乳膏基质性状和稳定性考察

2.3.1 外观观察 观察乳膏的乳化状态、细腻度、光泽度、涂展性等。

2.3.2 乳膏稳定性初筛实验

2.3.2.1 离心实验 各取样品10g装入离心管内,4000r/min离心15min,观察。

2.3.2.2 高温实验 取5种基质配制的盐酸苯海拉明乳膏各2盒,于55℃烘箱中恒温放置6h,取出放置至室温后,与室温放置的样品比对,观察性状变化。

2.3.2.3 低温实验 取5种基质配制的盐酸苯海拉明乳膏各2盒,于-15℃冰箱中放置24h,取出放置至室温后,与室温放置的样品比对,观察性状变化。

2.3.3 留样观察实验 5种乳膏样品室温放置半年,观察外观性状变化,无明显性状改变的样品进行含量测定。

2.4 乳膏中盐酸苯海拉明的含量测定 HPLC法测定含量。色谱柱以十八烷基硅烷键和硅胶为填充剂,流动相:乙腈-水-三乙胺(50:50:0.5)(用冰醋酸调节pH值至6.5);检测波长为258nm。盐酸苯海拉明与相邻峰的分离度应大于2,理论塔板数按盐酸苯海拉明峰计算不低于3000。

2.4.1 对照品溶液的制备 取盐酸苯海拉明对照品适量,精密称定,加水溶解并加流动相稀释制成每1ml中约含0.05mg的溶液,即得。

2.4.2 供试品溶液的制备 取盐酸苯海拉明乳膏约125 mg(约相当于盐酸苯海拉明 25 mg),精密称定,置 50 ml 量瓶中,加流动相 30 ml,置 50 °C 水浴中加热振摇溶化,放冷至室温,用流动相稀释至刻度,摇匀,冰浴 1 h,取出,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.4.3 测定法 分别精密吸取对照品与供试品溶液各 10 μl,注入液相色谱仪,以外标法峰面积计算,即得。

3 结果

3.1 乳化过程观察和性状评价 5 种基质与盐酸苯海拉明配伍均可初步制备盐酸苯海拉明。处方 C,即 5 号基质乳膏在搅拌至将凝时突现豆腐渣样物,继续搅拌,乳膏变细腻,其余均持续呈均匀乳状至凝。性状方面,以聚乙二醇-7-硬脂酸酯为乳化剂制备的乳膏,即处方 E 的细腻度和光泽度最好;处方 B 和处方 D 性状接近,仅次于处方 E,处方 A 所制备的乳膏细腻度和光泽度均较差;处方 C 制备的乳膏油腻度最大,见图 1。



图 1 5 种基质配制的盐酸苯海拉明乳膏的外观比较

3.2 乳膏稳定性初筛结果

3.2.1 离心实验 基质不同的盐酸苯海拉明乳膏 4 000 r/min 离心 15 min,均无破乳分层现象,处方 A 表层离心出少量气泡。

3.2.2 高温实验 样品取出后观察,处方 A、B、D 表层发黏,下层为流动乳状液,放置至室温,均能重新凝固,与室温放置的同类样品比对,无明显性状改变。处方 C 表层发硬,下层为流动乳状液,放至室温,表层仍发硬,下层膏体析水;处方 E 高温取出时的性状,与放置至室温后的性状,与室温放置样品比对,均无明显改变。由此可见,处方 E 高温下稳定性最好,处方 C 最差。

3.2.3 低温实验 样品取出放置至室温,5 种基质处方均无明显性状改变,均耐低温。

3.3 室温放置观察 5 种盐酸苯海拉明乳膏室温放置,处方 C 于第 5 天出现膏体表面析水;放置 1 个月,处方 A 膏体呈流动状,处方 B 稠度下降;放置 2 个月,处方 B 严重析水。处方 E 和处方 D 放置半年性状无改变,详见表 1。

表 1 5 种基质盐酸苯海拉明乳膏室温放置结果

	5 d	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
处方 A	稠度略下降	膏体变为半流动
处方 B	无异常	稠度下降	析水
处方 C	析水
处方 D	无异常	无异常	无异常	无异常	无异常	无异常	无异常
处方 E	无异常	无异常	无异常	无异常	无异常	无异常	无异常

注:“...”表示乳膏因外观性状差,不具备应用条件,退出评价

3.4 乳膏中盐酸苯海拉明含量测定

3.4.1 盐酸苯海拉明标准品、处方 D、处方 E 色谱图 见图 2。

3.4.2 盐酸苯海拉明乳膏含量测定 按照“2.4”项方法对室温下性状稳定的样品进行含量测定,结果见表 2。

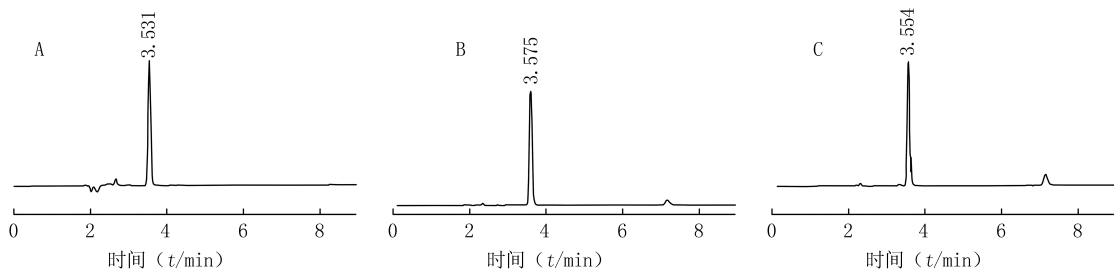


图 2 盐酸苯海拉明色谱图

A. 标准品;B. 处方 D;C. 处方 E

4 讨论

4.1 关注乳膏常温放置性状变化 本研究中 5 种乳化剂均可初步制得乳膏,但随着放置时间延长,处

方 A、B、C,即平平加 O、司盘 60 和吐温 80、柔软剂 SG 3 种非离子型乳化剂制得的乳膏均出现析水现象,不具备临床应用价值。

4.2 注意新型辅料在制剂质量提高中的应用 随

表 2 5种基质配制的盐酸苯海拉明乳膏室温存放不同时间含量测定结果(%)

	5 d	1个月	2个月	3个月	6个月
处方 A	105.23	105
处方 B	101.9	102.5
处方 C	98	98
处方 D	96.8	97.5	98.2	97.8	98.6
处方 E	104.36	105.5	104.98	105.2	104.1

注：“...”表示乳膏因外观性状差，未进行含量测定

着药剂学的发展,新型药用辅料发展迅速,医院制剂生产中应适当引用新型辅料,提高制剂质量,从而提升市场竞争力和患者满意度。本研究中,处方 D 和 E 制备的盐酸苯海拉明乳膏性质稳定,室温放置 6 个月未出现性状和含量变化。相比处方 D 以吐温 80 为乳化剂,处方 E 加入了新型乳化剂聚乙二醇-

7-硬脂酸酯,制得的乳膏细腻度和涂展性更胜一筹。**4.3 乳膏质量评价考虑需全面** 除了外观性状和稳定性外,透皮吸收率和疗效评价亦是考虑的重要方面。因此,处方 D 和 E 尚需从上述两方面进行优劣比较。

【参考文献】

[1] 中国人民解放军总后勤部卫生部. 中国人民解放军医疗机构制剂规范增补本[S].北京:人民军医出版社,2007:48.
 [2] 中华人民共和国卫生部药政局. 中国医院制剂规范[S].北京:中国医药科技出版社,1995:135-137.
 [3] 阚全程,雷正同.实用制剂注解[M].郑州:河南医科大学出版社,1999:346-347.
 [4] 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.

[收稿日期] 2015-09-07 [修回日期] 2016-01-15
 [本文编辑] 顾文华

(上接第 442 页)

2.9 样品含量测定 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,对 5 批壮骨颗粒进行补骨脂素与异补骨脂素的含量测定,结果见表 2。

表 2 不同批次壮骨颗粒中补骨脂素与异补骨脂素的含量($\bar{x} \pm s, n=3$)

批号	补骨脂素 ($\mu\text{g}/\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	异补骨脂素 ($\mu\text{g}/\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)
20140523	0.11±0.01	0.09±0.02
20140723	0.16±0.02	0.11±0.02
20141119	0.15±0.02	0.14±0.05
20150113	0.13±0.01	0.15±0.03
20150324	0.18±0.03	0.17±0.04

3 讨论

壮骨颗粒为固体制剂,有效成分相对富集,较易提取。首先,对两种常用提取方法——水浴提取与超声提取进行了考察,结果表明,水浴提取效率较高,水浴 30 min 提取补骨脂素与异补骨脂素的量多于超声 1 h 的量,有统计学差异($P < 0.05$),因此选用水浴提取。考查了提取时间,水浴 30 min 效果较好,低于 30 min 补骨脂素与异补骨脂素未提取完全,超出 30 min 补骨脂素与异补骨脂素趋于降解。进一步考察了提取溶剂种类,同等浓度下,乙醇的提取效果与甲醇相当,鉴于甲醇有一定毒性,选用乙醇

为提取溶剂。最后考察不同浓度乙醇的提取效率,结果表明,70%乙醇提取效果较好。另外,对不同型号色谱柱进行了考察,结果表明,Agilent Zorbax C₁₈柱(4.6 mm×250 mm,5 μm)对补骨脂素与异补骨脂素的分离效果较好。实验中发现,若缩短补骨脂素与异补骨脂素的保留时间,在连续进样的过程中,先进样的样品会对后续样品的测量不时地产生影响,最终补骨脂素与异补骨脂素的保留时间控制在 15 min 与 18 min 左右,以保证连续进样的稳定性。

【参考文献】

[1] 翟远坤,潘亚磊,牛银波,等.补骨脂素与异补骨脂素对乳鼠颅骨成骨细胞分化成熟影响的比较研究[J].中国药理学通报,2012,28(3):355-361.
 [2] 武密山,赵素芝,任立中,等.补骨脂素对成骨细胞核因子-κB 受体激活配体和骨保护素表达的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(1):66-69.
 [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典 2015 年版一部[S].北京:中国医药科技出版社,2015:187.
 [4] 江丽,中国庆,龚春燕.HPLC 法同时测定复方紫灵胶囊中补骨脂素、异补骨脂素、大黄素和丹参酮 II A 的含量[J].中国药师,2013,16(10):1482-1485.
 [5] 刘俊娥,刘俊红,赵铁彦.高效液相色谱法测定健脾益肾颗粒中补骨脂素和异补骨脂素的含量[J].中国医药导报,2011,8(34):70-72.

[收稿日期] 2015-12-20 [修回日期] 2016-07-07
 [本文编辑] 顾文华