

文章编号 1006-8147(2014)05-0408-03

论著

环索奈德鼻用凝胶剂制备及质量控制

陆 铮¹,戴学文²,王姿婧²,刘 青²,房志仲²

(1.天津市南开医院药剂科,天津 300100;2.天津医科大学药学院,天津市临床药物关键技术重点实验室,天津 300070)

摘要 目的:制备环索奈德鼻用凝胶剂,并建立该制剂的质量控制方法。方法:经处方筛选,确定了该处方的组成。采用高效液相色谱方法,测定鼻用凝胶剂中环索奈德的含量。色谱柱为 TIANHE® Kromasil C₁₈ 柱(200 mm×4.6 mm,5 μm),以甲醇-乙腈-水(70:25:5)为流动相,流速为 0.8 mL/min,检测波长为 250 nm,柱温为室温,进样量为 20 μL。结果:环索奈德的检测浓度在 10.20~51.00 μg/mL 范围内与峰面积呈良好的线性关系($r=0.999\ 9$),80%、100%、120%的平均回收率分别为 100.75%、100.06%、100.78%, RSD 分别为 1.40%、0.59%、0.62%($n=3$)。结论:该凝胶剂制备方法简单,基质易得;质控方法简便、准确、可靠,可用于环索奈德鼻用凝胶剂的质量控制方法。

关键词 环索奈德;鼻用凝胶剂;质量控制;高效液相测定法

中图分类号 R94

文献标志码 A

Study on preparation and content determination of nasal gel of ciclesonide

LU Zheng¹, DAI Xue-wen², WANG Zi-jing², LIU Qing², Fang Zhi-zhong²

(1.Department of Pharmacy,Tianjin Nankai Hospital,Tianjin 300100,China;2.College of Pharmacy, Tianjin Medical University,Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics (Theranostics), Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To prepare the nasal gel of ciclesonide and to establish an appropriate method to determine the content of ciclesonide in the nasal gel. **Methods:** The composition of the prescription was defined by prescription screening. And the content of ciclesonide was obtained by HPLC method, in which a TIANHE® Kromasil C₁₈ column (200 mm × 4.6 mm, 5 μm) was used. The mobile phase composition was methanol-acetonitrile-water (70:25:5), and the flow rate was 0.8 mL/min. The detection wavelength was 250 nm. The injection volume was 20 μL and the column temperature was set at room temperature. **Results:** The detected concentration of ciclesonide showed a fine linear relationship with peak area between 10.20 μg/mL and 51.00 μg/mL ($r=0.999\ 9$). In the recovery tests, the average recoveries of ciclesonide at 80%, 100% and 120% were 100.75%, 100.06%, 100.78%, respectively, and RSD values were 1.40%, 0.59% and 0.62% ($n=3$). **Conclusion:** The preparation method of the gel is simple and the matrix is easy to get. The detection method designed in this study is appropriate to be used in the content determination of nasal gel of ciclesonide.

Key words ciclesonide; nasal gels; content determination; HPLC

凝胶剂是近年来为满足临床需要而发展起来的一种新型医院制剂,它是利用一些新型的高分子药用辅料如卡波姆等将药物制成凝胶,从而达到提高药物局部浓度,延长药物的释放或扩散过程的目的,具有比其他剂型生物利用度高、稳定性好、不良反应少的特点。凝胶剂由于具有良好的生物相容性,易于涂布使用,局部给药后具有易吸收、不污染衣物、稳定性较好等特点,近年来成为局部外用制剂的研发热点^[1]。环索奈德(ciclesonide)是由德国 Altana 公司开发的一种重要的泼尼松龙的衍生物。2004 年 4 月,本品获英国药品与保健品管理局(MHRA)批准上市。2006 年 11 月,该药又获美国 FDA 批准上市,商品名为 Alvesco,是皮质类固醇类

鼻部喷雾剂,用于治疗成人和 12 岁以上青少年季节性和长期性鼻炎^[2]。FDA 近日批准环索奈德(Ze-tonna®)鼻气溶胶喷雾剂用于成人和 12 岁以上青少年季节性和常年过敏性鼻炎对症治疗。Mohar 等^[3]对环索奈德鼻气溶胶喷雾剂用于成人和 12 岁以上青少年季节性和常年过敏性鼻炎对症治疗的有效性和安全性进行了评价。根据临床用药的要求和我院制剂室设备情况将其制成凝胶型滴鼻剂,并建立质控方法,为申报医院制剂提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 仪器 美国高效液相色谱仪(Spectra-physics),输液泵(SP8810 precision isocratic, BIO-RAD),检测器(Spectra 100 variable wavelength detector),Anastar 色谱工作站,TIANHE® Kromasil C₁₈ 色谱柱(200 mm×4.6 mm,5 μm),KQ-100B 型超声波清洗器(昆

作者简介 陆铮(1977-),男,药师,学士,研究方向:临床药学;通信作者:房志仲,E-mail:fangzhizhong@tjmu.edu.cn。

山市超声仪器有限公司),ALC-210.4 电子分析天平(ACCULAB Sartorius group,北京赛多利斯仪器系统有限公司),U3310 紫外可见分光光度计(日本,日立公司),渗透压测定仪(SMC30,天津医药仪器有限公司),粘度计(NDS-8S 型,上海天平仪器厂),pH 计(雷磁 pHs-25 型,上海精密科学仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂 环索奈德对照品(天津药业有限公司);环索奈德供试品(天津药业有限公司,批号:121201);卡波姆 C980NF(路博润公司,批号:EC863CC625);泊洛沙姆 Lutrol F68(德国 BASF 公司,批号 WPOG565B);甲醇(天津市康科德科技有限公司,色谱纯);乙腈(天津市康科德科技有限公司,色谱纯);其它试剂均为市售分析纯;重蒸水(自制)。

1.3 方法

1.3.1 凝胶剂的制备

1.3.1.1 处方:环索奈德 1.0 g;卡波姆 C980NF 0.5 g;泊洛沙姆 10 g;1,2-丙二醇 150 mL;95%乙醇 50 mL;NaOH 0.2 g;重蒸水加至 1 000 mL。

1.3.1.2 制备方法:(1)精密称取 25 mg 卡波姆于小烧杯中,加入少量的水,水浴加热,搅拌,溶解后精密称取 10 mg NaOH,加入至烧杯中,搅拌,制成卡波姆凝胶溶液;(2)精密称取环索奈德 50 mg,加 2.5 mL 95%乙醇溶解,再加入 7.5 mL 1,2-丙二醇,振摇,溶解后精密称取泊洛沙姆 0.5 g 加入其中;(3)将(2)转移到卡波姆凝胶溶液中,摇匀,即得环索奈德鼻用凝胶剂。

1.3.2 含量测定方法^[4-5]

1.3.2.1 色谱条件与系统适用性试验:色谱柱:TIANHE® Kromasil C₁₈ 柱(200 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为甲醇-乙腈-水(70:25:5);流速为 0.8 mL/min;检测波长为 250 nm;柱温为室温;进样量 20 μL。

1.3.2.2 对照品溶液的制备:精密称取环索奈德对照品 10.20 mg,置 50 mL 量瓶中,用甲醇溶解并定容至刻度,摇匀,得贮备液,再分别精密量取上述贮备液 1 mL 于 10 mL 量瓶中,用流动相定容至刻度,摇匀,即得。

1.3.2.3 供试品溶液的制备:精密量取按照“1.3.1.2”项下制备的环索奈德鼻用凝胶剂 0.15 mL,置 10 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀即得供试品溶液。

1.3.2.4 阴性对照溶液的制备:按处方比例配成不含环索奈德的鼻用凝胶剂空白对照样品,按照供试品溶液的制备方法,制成空白对照溶液。

1.3.2.5 专属性试验:分别取对照品溶液、供试品溶液、阴性对照溶液各 20 μL,按照“1.3.2.1”项下色谱

条件进样测定。

1.3.2.6 线性关系考察:精密量取环索奈德储备液 0.50、0.60、0.70、1.00、1.50、2.00、2.50 mL 置 10 mL 量瓶中,用流动相稀释定容,制备成质量浓度为 10.20、12.24、14.28、20.20、30.60、40.80 和 51.00 μg/mL 的系列对照溶液。分别按照“1.3.2.1”项下色谱条件进样 20 μL,进行测定。

1.3.2.7 精密度试验:(1)日内精密度:取环索奈德对照品溶液适量,按“1.3.2.1”项下色谱条件连续进样测定 6 次,进样量 20 μL,记录峰面积。(2)日间精密度:取环索奈德对照品溶液适量,按“1.3.2.1”项下色谱条件分别于 0、1、2、3、4、5 d 进样测定,记录峰面积。

1.3.2.8 稳定性试验:取同一供试品溶液适量,按照“1.3.2.1”项下色谱条件分别于制备后 0、3、6、9、12、24 h 进样 20 μL 测定,记录峰面积。

1.3.2.9 重复性试验:精密量取同一批样品适量,共 6 份,分别按照“1.3.2.3”项下供试品制备方法制备供试品溶液,按照“1.3.2.1”项下色谱条件各取 20 μL 进样测定,记录峰面积。

1.3.2.10 加样回收率试验:精密量取已知含量的同一批样品适量,共 9 份,每 3 份为一组,分别加入 80%、100%、120%的量环索奈德对照品溶液,按照“1.3.2.3”项下供试品制备方法制备供试品溶液,按照“1.3.2.1”项下色谱条件各取 20 μL 进样测定,记录峰面积,计算环索奈德的加样回收率。

1.3.2.11 样品含量测定:取 3 批样品,每批 3 份,分别按照“1.3.2.3”项下方法制备供试品溶液,按照“1.3.2.1”项下色谱条件各取 20 μL 进样测定,记录峰面积,计算环索奈德的含量。

1.3.2.12 凝胶剂性状检查:取各批次样品,按照《中国药典》2010 年版(二部)附录 I R 鼻用制剂项下要求检查其外观性状、pH 值、黏度和渗透压等。

2 结果

2.1 专属性试验结果 按照 HPLC 测定法及相应浓度,绘制色谱图,见图 1。由图可知该液相条件下,环索奈德出峰时间适宜,峰形良好,且辅料无干扰。

2.2 线性关系考察结果 以环索奈德的浓度(C)为横坐标,峰面积(A)为纵坐标作线性回归,得回归方程为:环索奈德 $A=99329C+35766$ ($r=0.999\ 9, n=7$)。结果表明,环索奈德在 10.20~51.00 μg/mL 的浓度范围内与峰面积积分值呈良好线性关系。

2.3 精密度试验结果 环索奈德的日内精密度 $RSD=0.54\%$ ($n=6$),日间精密度 $RSD=0.78\%$ ($n=6$),表明该方法的重现性良好,符合要求。

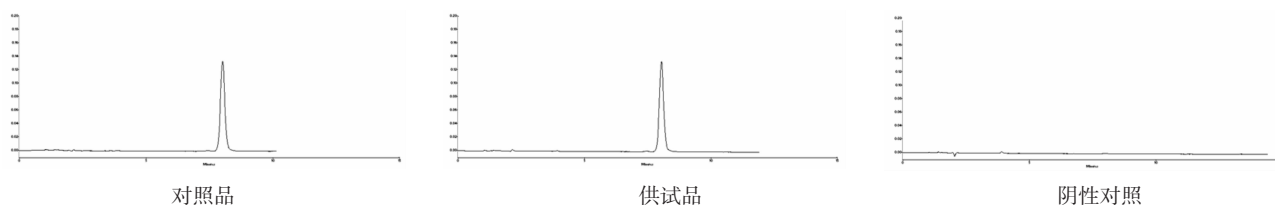


图1 环索奈德鼻用凝胶剂高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatogram of the nasal gel of ciclesonide compound

2.4 稳定性试验结果 环索奈德的稳定性试验 $RSD=0.94\%$ ($n=6$), 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.5 重复性试验结果 环索奈德的样品溶液重复性试验 $RSD=0.66\%$ ($n=6$), 表明本方法重复性良好。

2.6 加样回收率试验结果 环索奈德 80%、100%、120% 的平均加样回收试验回收率分别为 100.75%、100.06%、100.78%; RSD 分别为 1.40%、0.59%、0.62%, 符合规定, 测定结果见表 1。

表1 环索奈德加样回收试验结果($n=9$)Tab 1 Results of recovery test of ciclesonide ($n=9$)

加入比例	样品体积/mL	样品含量/mg	加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD /%
80%	50	51.21	40.80	92.63	101.52	100.75	1.40
	50	51.67	40.80	91.97	98.77		
	50	51.39	40.80	92.99	101.96		
100%	50	53.33	51.00	104.01	99.37	100.06	0.59
	50	54.27	51.00	105.69	100.82		
	50	54.39	51.00	105.38	99.98		
120%	50	50.85	61.20	112.98	101.52	100.78	0.62
	50	51.05	61.20	112.24	99.98		
	50	51.83	61.20	113.54	100.83		

2.7 样品含量测定 3 批样品中每 50 mL 含环索奈德 51.42 mg、53.99 mg 和 51.24 mg, RSD 为 0.37%、0.88% 和 0.82% ($n=3$)。 RSD 小于 2%, 符合要求。

2.8 凝胶剂性状检查结果 对所制备凝胶剂进行外观性状、pH 值、黏度和渗透压性状检查结果见表 2, 符合规定。

表2 凝胶剂性状检查

Tab 2 Results of character inspection of gel

批号	外观性状	pH	渗透压/(mOsmol/kg)	黏度/(mPa·s)
1	均一透明	6.24	1076	142
2	均一透明	6.23	1074	143
3	均一透明	6.25	1078	142

3 讨论

3.1 基质的选择 卡波姆形成的凝胶在 pH5~11 范围内较稳定, 在 pH 6~12 时较黏稠, pH 为 6.5 时黏度增到 142 mPa·s 左右, 因此控制 pH 值可调节

制剂的稳定性和黏度^[6]。许多滴鼻剂中药物吸收差, 主要由于其消除加快, 用卡波姆制得的鼻用凝胶可延长药物在鼻内的滞留时间, 增加药物的吸收^[6]。

3.2 处方的确定 环索奈德药溶于甲醇、乙醇和氯仿, 在制剂处方筛选时考虑采用 95% 乙醇溶解环索奈德, 加入 95% 乙醇和丙二醇溶解环索奈德时, 能完全溶解, 但将其加入到凝胶剂中时环索奈德不溶, 加入泊洛沙姆 188, 它作为表面活性剂和大分子载体协助环索奈德溶解, 能使其较好地溶解, 因此在处方中我们加入了泊洛沙姆 188。

3.3 色谱条件 根据文献报道采用甲醇-水 (85:15) 为流动相, 流速为 0.8 mL/min 时色谱行为较差, 调节比例为甲醇-水 (90:10) 后仍然未见改善, 将流动相比例换为甲醇-乙腈-水 (70:25:5), 流速在 0.8 mL/min, 在此条件下环索奈德出峰时间适宜, 且几乎无溶剂峰和杂峰, 峰形良好, 所以最终确定流动相为甲醇-乙腈-水 (70:25:5), 流速为 0.8 mL/min。

本试验制备了环索奈德鼻用凝胶剂, 并采用高效液相色谱法对凝胶剂中环索奈德进行质量控制研究。通过对制剂处方的初步筛选, 其制备工艺简单, 适宜医院制剂室生产上的要求; 在质量检测方法学考察发现, 其线性、精密度、稳定性、回收率及含量测定等试验结果表明所采用的分析方法样品前处理步骤简单, 分离效果较好, 并且准确、可靠, 符合《中国药典》2010 年版(二部)的要求, 本分析方法能较好地满足本研究中的各项分析要求。

参考文献:

- [1] 王朝, 黄绳武. 凝胶剂研究进展[J]. 医药导报, 2010, 29(2): 223
- [2] 姚鹏, 宫平. 环索奈德[J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17(5): 337
- [3] Mohar D, Berger W E, Laforce C, et al. Efficacy and tolerability study of ciclesonide nasal aerosol in patients with perennial allergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Proc, 2012, 33(1): 19
- [4] 王桂玲, 李婷, 郑黎, 等. 新型环索奈德胶囊型干粉吸入剂的研制及其质量研究[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(11): 872
- [5] 朱静, 韩光. RP- HPLC 法测定环索奈德含量及有关物质的研究[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(8): 1236
- [6] 卢毅, 张彤木, 陶建生. 卡波姆在药剂学中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38(6): 457

(2014-03-26 收稿)