

· 论著 ·

盐酸普萘洛尔乳膏的研制及质量标准研究

苗杰^{1,2}, 王爱武², 杨柳^{1,2}, 霍然³, 徐广琪^{3,4} (1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 山东大学附属省立医院药剂科, 山东 济南 250021; 3. 山东大学附属省立医院烧伤整形科, 山东 济南 250021; 4. 山东大学医学院, 山东 济南 250100)

[摘要] 目的 优选盐酸普萘洛尔乳膏的最佳基质配方和工艺条件, 并对其进行质量控制。方法 以乳化温度、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯及吐温-80 用量为考察因素, 采用正交试验优选最佳基质配方和工艺条件; 采用 HPLC 法测定盐酸普萘洛尔的含量, 并对其进行质量控制。结果 筛选出了最佳基质配方和工艺条件为硬脂酸 10%, 单硬脂酸甘油酯 7.5%, 吐温-80 3%, 乳化温度 70℃, 制备的盐酸普萘洛尔乳膏外观及稳定性均良好, 质量可靠, 平均回收率为 98.65%, RSD 为 0.52% ($n = 9$)。结论 盐酸普萘洛尔乳膏制备工艺可行, 质量稳定, 质控方法简便快速。

[关键词] 盐酸普萘洛尔; 乳膏; 正交试验; 制备; HPLC; 质量控制

[中图分类号] R944.2⁺1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)06-0409-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.06.003

Preparation and quality control of propranolol hydrochloride cream

MIAO Jie^{1,2}, WANG Ai-wu², YANG Liu^{1,2}, HUO Ran³, XU Guang-qi^{3,4} (1. Shandong Traditional Chinese Medical University, Jinan 250355, China; 2. Department of Pharmacy, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China; 3. Department of Burn-Plastic Surgery, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China; 4. School of Medicine, Shandong University, Jinan 250100, China)

[Abstract] **Objective** To optimize matrix formula and process conditions and control the quality of propranolol hydrochloride cream. **Methods** Emulsifying temperature, dosages of the stearic acid, glyceryl monostearate and Tween-80 were taken as variable factors and the orthogonal experiment was adopted to optimize matrix formula and process conditions. HPLC was chosen to determine the content of propranolol hydrochloride and control its quality. **Results** The optimized matrix formula of propranolol hydrochloride cream was composed of 10% of stearic acid, 7.5% of glyceryl monostearate, 3% of Tween-80 and emulsifying temperature was 70 °C. The appearance and stability were good and the quality was good. The average recovery rate was 98.65%, RSD was 0.52% ($n = 9$). **Conclusion** The preparation process of propranolol hydrochloride cream was rational and stable in quality. The quality control method was simple and fast.

[Key words] propranolol hydrochloride; cream; orthogonal experiment; preparation; HPLC; quality control

普萘洛尔是非选择性 β -受体阻断剂, 临床主要用于治疗心律失常、心绞痛、高血压等。自 2008 年 Léauté-Labrèze 等^[1] 发现普萘洛尔可用于血管瘤的治疗后, 大量临床研究表明普萘洛尔能够促进瘤体萎缩、变薄, 能有效治疗婴幼儿血管瘤^[2-4]。但口服普萘洛尔大部分经肝脏代谢, 生物利用度差, 而乳膏剂作为一种经皮吸收的制剂, 具有不通过肝脏首关效应和肠胃道破坏、直达病所的独特优点。本实验通过正交试验, 以外观、稳定性及显微观察为指标, 确定了盐酸普萘洛尔乳膏的最佳基质组成和工艺条件, 采用 HPLC 法建立了质量标准, 对其进行了质量控制, 现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器 岛津 LC-2010 AHT 液相色谱(北京普析通用仪器有限公司), BSA223S 电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司), JB-新 3 型搅拌机(上海成达实业公司), TG16-WS 台式高速离心机(上海精密仪器仪表有限公司), DZF-6050 台式真空干燥箱(上海和呈仪器制造有限公司), 冰箱(北京福意电器有限公司), XSP-16A 生物显微镜(南京江南光电仪器有限公司), TU-1901 紫外可见分光光度计(北京普新通用仪器有限公司)。

1.2 试药 盐酸普萘洛尔原料药(湖北兴银河化工有限公司, 批号: 20110712), 盐酸普萘洛尔对照品(中国食品药品检定研究院, 规格: 100 mg, 批号: 100783-200401), 硬脂酸(山东金达双鹏集团有限公司), 单硬脂酸甘油酯(杭州油脂化工有限公司), 白

[基金项目] 山东省科技发展项目(2012YD18056)。

[作者简介] 苗杰(1989-), 女, 硕士研究生, Tel: 15169195462, E-mail: mj_ybyq@126.com。

[作者简介] 王爱武, Tel: 15168888315, E-mail: wangaw66@163.com。

凡士林(南昌白云药业有限公司),吐温-80(天津市红岩化学试剂厂),甘油(湖南尔康制药有限公司),羟苯乙酯(台山市新宁制药有限公司),甲醇(色谱纯),蒸馏水(山东省立医院)。

2 方法与结果

2.1 正交试验设计 根据参考文献^[5]和预实验结果,选择对成型工艺影响较大的乳化温度(A)、硬脂酸(B)、单硬脂酸甘油酯(C)及吐温-80用量(D)4个因素为考察因素,以乳膏外观、稳定性及显微观察为指标,用正交试验 L₉(4³)表开展实验,优选最佳基质配比和工艺条件,以提高制剂的质量。4项因素水平见表1。

表1 乳化条件因素与水平

水平	乳化温度(℃)	硬脂酸(%)	单硬脂酸甘油酯(%)	吐温-80(%)
1	70	5	5	3
2	75	10	7.5	6
3	80	15	10	9

2.2 乳膏的制备 将油相(硬脂酸、单硬脂酸甘油

酯、白凡士林、油酸)和水相(吐温-80、甘油、尼泊金乙酯、蒸馏水)分别加热到实验温度,将油相缓缓加入水相中,继续搅拌至成型,自然冷却即得基质。取盐酸普萘洛尔研细,过5号筛,将其加入基质中,搅拌均匀即得。

2.3 考察指标 分别对上述基质配方和工艺制备的盐酸普萘洛尔乳膏样品进行外观、稳定性实验、粒度观察等质量检查,确定最优基质配方和工艺条件。

2.3.1 物理外观 对乳膏的光泽度、黏稠度、涂展性等进行评定。评分标准见表2,共计25分。

表2 乳膏物理外观评分标准

评价项目	分值				
	1-5	6-10	11-15	16-20	21-25
色泽情况	较暗	较暗	光亮	光亮	光亮透明
黏稠度	较稀	较稠	较稀或较稠	适中	适中
涂展性	一般	一般	良好	良好	好

2.3.2 离心实验 取所配成的乳膏装入离心管中,于不同转速下离心15min后观察有无油水分离现象。评分标准见表3,共计25分。

表3 乳膏离心试验评分标准

评价项目	分值					
	1-8		9-16		17-25	
转速(r/min)	2500	5000	2500	5000	2500	5000
油水分层	明显分层	明显分层	明显分层	无明显分层	无明显分层	无明显分层

2.3.3 耐热耐寒实验 取所配成的乳膏置55℃烘箱恒温6h和-15℃冰箱内放置24h,待恢复至室

温后观察是否有液化、油水分离现象。评分标准见表4,共计25分。

表4 乳膏耐热耐寒实验评分标准

温度(℃)	分值		
	1-8	9-16	17-25
-15	有明显液化及油水分离	有明显液化或油水分离	无液化及油水分离
55	有明显液化及油水分离	有明显液化或油水分离	无液化及油水分离

2.3.4 粒度观察 采用显微镜观察所配制乳膏的

乳滴大小及分布。评分标准见表5,共计25分。

表5 乳膏粒度观察评分标准

评价项目	分值				
	1-5	6-10	11-15	16-20	21-25
粒度(μm)	>180	180-145	145-110	110-75	<75
分布	大量聚集成团	聚集成团	分散分布	分布不均	均匀分布

2.4 考察结果与分析 由实验结果可知,各因素对盐酸普萘洛尔乳膏成型工艺的影响大小依次为C>A>D>B,优选的最佳工艺为A1B2C2D1,即乳化温度70℃,硬脂酸11%,单硬脂酸甘油酯

7.5%,吐温-803%。结果详见表6、表7。

2.5 工艺验证 根据正交试验结果制备盐酸普萘洛尔乳膏3批,按照“2.3”项下进行质量检查,综合评分见表8。结果表明,本研究确定的最佳基质配

方和工艺条件合理。

表6 盐酸普萘洛尔乳膏正交试验结果

实验号	因素A	因素B	因素C	因素D	综合评分
1	1	1	1	1	91.00
2	1	2	2	2	96.00
3	1	3	3	3	77.00
4	2	1	2	3	82.00
5	2	2	3	2	79.00
6	2	3	1	1	75.00
7	3	1	3	2	69.00
8	3	2	1	3	75.00
9	3	3	2	1	87.00
K ₁	264.00	242.00	241.00	257.00	
K ₂	236.00	250.00	265.00	240.00	
K ₃	231.00	239.00	225.00	234.00	
R	33	11	40	23	

表7 盐酸普萘洛尔乳膏方差分析结果

来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	210.89	2	105.44	9.78	<0.1
C	270.22	2	135.11	12.53	<0.1
D	94.89	2	47.44	4.40	>0.1
误差/B	21.56	2	10.78		

$F_{0.1}(2,2) = 9$

表8 盐酸普萘洛尔乳膏工艺验证结果

样品	分值				综合评分
	物理外观	离心实验	耐热、耐寒实验	粒度观察	
1	23	24	25	24	96
2	24	25	25	24	98
3	23	23	25	25	96

2.6 质量控制

2.6.1 性状 本品为乳白色的乳膏。质地均匀、细腻，黏稠度适宜，能均匀涂布于皮肤，无刺激性。

2.6.2 鉴别 ①取本品1g，精密称定，加甲醇-水(1:1)溶液约20ml，置水浴中加热，振摇使充分溶解，再置冰浴中冷却30min以上。取出后迅速过滤，滤液置100ml量瓶中，同法提取3次，合并滤液，用甲醇-水(1:1)溶液定容至刻度，摇匀，用紫外-可见分光光度法测定，在290和319nm波长处有最大吸收。②本品的水溶液显氯化物的鉴别反应。

2.6.3 含量测定

2.6.3.1 色谱条件 色谱柱: SHIMADZU Shim-pack VP-ODS C₁₈ (250mm × 4.6mm, 5μm); 流动相: 甲醇-含0.1%庚烷磺酸钠的0.05mol/L磷酸二氢钾溶液(57:43); 流速: 1.0ml/min; 检测波长: 290nm; 进样量: 20μl; 柱温: 室温。

2.6.3.2 对照品溶液的制备 精密称取盐酸普萘洛尔对照品4.6mg，置10ml量瓶中，加甲醇-水(1:1)溶液溶解并稀释至刻度，摇匀。精密量取

1ml，置10ml量瓶中，加甲醇-水(1:1)溶液稀释至刻度，摇匀，即得。

2.6.3.3 供试品溶液的制备 精密量取“2.6.2”项下制备的溶液1ml，置10ml量瓶中，加甲醇-水(1:1)溶液稀释至刻度，摇匀，即得供试品溶液。

2.6.3.4 线性关系实验 分别精密吸取上述标准液1.00、2.00、3.00、4.00、5.00、6.00和7.00ml，分别置于10ml容量瓶中，加甲醇-水(1:1)稀释定容至刻度，摇匀，用0.45μm微孔滤膜过滤后分别上样检测。以盐酸普萘洛尔对照品溶液浓度(C)为横坐标，吸收峰面积(A)为纵坐标，绘制标准曲线，所得回归方程为 $A = 0.022C - 0.0036$, $r = 0.9998$ ($n = 7$)。结果表明，盐酸普萘洛尔吸收峰面积A与浓度C在5.00~35.00μg/ml范围内呈良好线性关系。

2.6.3.5 精密度实验 按照“2.6.3.3”项下操作，连续进样6次，记录峰面积，RSD为0.56% ($n = 6$)。

2.6.3.6 稳定性实验 取同一对照品溶液，在室温下放置，于0、1、2、4、6、8h分别进样，记录峰面积，计算含量，RSD为0.76% ($n = 6$)，表明供试品溶液在8h内稳定。

2.6.3.7 重复性实验 取同一盐酸普萘洛尔乳膏，按照“2.6.3.3”项下操作，连续进样5次，计算含量。平均含量为1.98%，RSD为0.74% ($n = 5$)。

2.6.3.8 加样回收率实验 取9份盐酸普萘洛尔乳膏，分成3组，每组3份，如表9所示，准确称取盐酸普萘洛尔对照品分别加入各组中，按照“2.6.3.3”项下操作，进样，记录峰面积，计算回收率。得平均回收率为98.65%，RSD为0.52% ($n = 9$)，表明本方法回收率良好。

表9 盐酸普萘洛尔乳膏回收率测定结果

样品含量 (mg/g)	加入量 (mg/g)	测得量 (mg/g)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
19.87	4.98	24.45	98.39		
19.93	5.02	24.64	98.77		
20.02	4.97	24.48	97.96		
19.98	10.04	29.75	99.10		
20.05	9.96	29.29	97.60	98.65	0.52
19.94	9.93	29.57	99.00		
19.89	14.99	34.56	99.09		
20.08	15.03	34.73	98.92		
20.02	15.02	34.70	99.04		

2.6.3.9 含量测定 取3批盐酸普萘洛尔乳膏，按照“2.6.3.3”项下操作，进样，记录峰面积，计算含量，本品含盐酸普萘洛尔的量为标示量的95%~105%。结果见表10。

(下转第435页)

254 nm 作为检测波长。

3.3 含量测定结果 结果显示,不同产地间成分含量差别较大,没食子酸、芍药苷和丹皮酚含量的波动范围分别为 0.15% ~ 0.32%, 0.32% ~ 1.89% 和 1.05% ~ 2.76%, 芍药苷的含量波动最大。即使是相同产地不同年份间的含量差异也较大。目前《中华人民共和国药典》对牡丹皮的质量控制指标主要是其中丹皮酚的含量,不同产地的牡丹皮药材由于生长环境不同,会导致其所含的有效成分含量存在一定差异^[7]。有文献研究报道^[8],牡丹皮在产地加工时多为采挖后不清洗直接抽出木心晒干,干燥过程易受天气因素的影响,干燥时间越长,丹皮酚损失越多,加工后的牡丹皮在常温贮存过程中会有丹皮酚析出,在牡丹皮入药清洗泥沙时会随水流失,影响牡丹皮质量,所以加工过程和贮藏时间也是影响牡丹皮药材质量的重要因素。因此,牡丹皮药材的质量稳定性亟待提高,植物种植、加工和贮藏的标准化很有必要,需要进一步规范操作,以保证牡丹皮药材的质量均一性。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010 年版一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:160.
- [2] 王祝举,唐力英,赫炎. 牡丹皮的化学成分和药理作用[J]. 国外医药:植物药分册. 2006,21(4):155.
- [3] 杨洁,贾国强,刘萍. HPLC 法测定不同产地牡丹皮中丹皮酚的含量[J]. 科学技术与工程 2006,6(3):299.
- [4] 周刚,吕庆红. 牡丹皮不同部位有效成分含量测定及指纹图谱化学成分研究[J]. 中国中药杂志,2008,33(18):2070.
- [5] 杨晨,方成武,韩燕全,等. HPLC 测定不同产地不同采收期牡丹皮中丹皮酚的含量[J]. 中国当代医药,2010,17(5):5.
- [6] 范旭航,马天成,沈旭,等. UPLC 法测定不同产地不同部位牡丹皮中 6 种活性成分[J]. 中成药,2012,34(2):317.
- [7] 许玲,金传山,吴德玲. 不同产地牡丹皮饮片质量评价. 安徽中医学院学报,2012,31(2):64.
- [8] 马豪,唐声伟,张吉,等. 加工方法及贮存期对牡丹皮质量因素影响的研究[J]. 现代中药研究与实践,2011,25(4):16.

[收稿日期]2012-09-17

[修回日期]2013-02-21

(上接第 411 页)

表 10 3 批盐酸普萘洛尔乳膏样品含量测定结果

批号	取样量(g)	含量(%)	标示量(%)	RSD(%)
20120323	1.010	1.95	97.5	2.19
	0.998	1.92	96.0	
	1.014	2.05	102.5	
20120330	1.017	1.97	98.5	
	1.009	2.01	100.5	
	1.012	1.98	99.0	
20120406	1.001	1.93	96.5	
	1.013	1.96	98.0	
	0.995	2.04	102.0	

3 讨论

本实验通过正交试验,以乳化温度、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯及吐温-80 用量为考察因素,优选了最佳基质配方和工艺条件。在处方中,单硬脂酸甘油酯和吐温-80 为 O/W 型乳膏的乳化剂,使乳膏稳定;硬脂酸作为油相分散后,使成品带珠光,涂布皮肤后,在表皮形成酸罩,具有一定的抑菌作用和保护作用。

本实验采用 HPLC 法测定盐酸普萘洛尔的含量,并对其进行质量控制。关于盐酸普萘洛尔的含量测定方法,《中华人民共和国药典》2010 年版中只收录了紫外分光光度法,而 HPLC 法作为现代最常

用的含量测定方法,具有分析速度快、分离效率高、选择性好、检测灵敏度高、操作自动化、应用范围广等优点,因此选用 HPLC 法进行质量控制。

近年来,国内外有大量关于普萘洛尔治疗血管瘤的报道,笔者也观察了普萘洛尔对血管瘤患者的临床疗效,结果发现口服效果虽显著,但个别有血压及心率下降、血糖改变、溢奶、腹泻、精神症状等不良反应,临床应用受到一定限制。因此,笔者针对普萘洛尔内服用药的不足,而研制了外用乳膏剂。本研究通过正交试验确定了盐酸普萘洛尔乳膏剂的最佳基质组成和工艺条件,并对其进行质量检查,建立了可控的质量标准,旨在为血管瘤患者提供安全有效的药物。

【参考文献】

- [1] Léauté-Labrèze C, Dumas dela Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24):2649.
- [2] 金英妮,金哲虎,崔笑怡,等. 普萘洛尔口服治疗婴幼儿血管瘤的临床观察[J]. 中国皮肤性病杂志,2011,9(25):688.
- [3] 李真. 普萘洛尔口服治疗婴幼儿血管瘤的效果观察[J]. 山东医药,2011,51(34):103.
- [4] 张健. 普萘洛尔在婴幼儿增生期血管瘤治疗中的临床应用[D]. 山东大学,2010:9.
- [5] 毕殿洲. 药剂学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2000:369.

[收稿日期]2013-03-29

[修回日期]2013-09-23