

应用两种体外释药试验方法筛选甲硝唑软膏

张文玉 肖文森¹ 陈惠莲¹

(药剂学研究室)

摘要 为了获得释药性能理想的甲硝唑软膏剂, 本文试制了28个处方各种类型的软膏基质, 通过物理稳定性试验、醋酸纤维素薄膜扩散试验和离体兔皮扩散试验对这些基质处方进行了筛选, 并对两种扩散试验结果进行了相关性研究, 相关系数 $r=0.9762 \pm 0.0697 (n=9)$ 。

关键词 甲硝唑软膏; 扩散试验; 相关性

软膏剂是由药物与基质混合制成的半固体制剂, 其基质的组成和性能会直接影响药物的释放。国外报道用甲硝唑软膏治疗酒糟鼻具有显著疗效⁽¹⁾, 为了获得释药性能理想的甲硝唑软膏剂, 我们配制了28个处方各种类型的软膏基质, 通过物理稳定性试验、醋酸纤维素薄膜扩散试验和离体兔皮扩散试验, 对这些基质处方进行了筛选, 并对两种扩散试验结果进行了相关性研究。

实验部分

一、仪器和药品

WSQ-A型微量输液器(江苏省沙洲仪器

仪表厂), 软膏流通扩散室释药仪(自制), 78-1型磁力加热搅拌器(上海南汇电讯器材厂), 磁力搅拌扩散释药仪(自制), 超级恒温器(上海实验仪器厂), WFZ-800型紫外分光光度计(北京第二分析仪器厂)。甲硝唑(本校制药厂)。

二、软膏制备

分别设计了28个不同的软膏基质处方, 见表1。每一处方以研入法分别加入甲硝唑(140目), 研制成相同浓度的软膏剂。

三、物理稳定性试验⁽²⁾

1. 耐热耐寒试验 将所制得各软膏样品,

分别装入带塞试管, 于50±1°C恒温水浴中放

Tab 1. Prescription component of ointment bases for metronidazole and preparation method

Prescription No.	Prescription base component	Preparation method
880301	Vaseline 85g, Lanolin 5g, Beeswax 5g, Cetyl alcohol 2.5g, Stearyl alcohol 2.5g	Melting method
880302	Stearic acid 25g, Vaseline 25g, Sodium lauryl sulfate 1g, Antiseptics q.s., Propylene-glycol 12g, Distilled water 37ml	Emulsifying method
880303	Cetyl alcohol 1.5g, Stearyl alcohol 3g, Liquid paraffin 10g, Glycerin 20g, Tween-80 4g, Span-80 2g, Distilled water 60ml	Emulsifying method
880304	Methylcellulose 6g, Glycerin 10g, Antiseptics q.s., Distilled water 84ml	Mixture Swelling
880305	Carboxyl methylcellulose sodium 6g, Glycerin 15g, Antiseptics 1g, Distilled-water 78ml	Mixture Swelling
880306	PEG 4000 500g, PEG 400 500g	Melting method
880307	Stearic acid 120g, Liquid paraffin 12g, Vaseline 1g, Lanolin 5g, Triethanolamine 0.4g, Glycerin monostearate 13.5g, Borax 4g, Distilled water 500ml	Emulsifying method

(下接前页续 Tab 1)

* 1988年10月19日收稿 ¹ 本校1988届毕业生

置24 h，至室温后放于-20~-30°C冰箱中24 h取出观察有无液化、粗化、分层及变色等现象。

2. 离心试验 软膏样品置入10 ml离心管，离心30 min (3000 r/min)，观察有无分层现象。

通过物理稳定性试验，从28个软膏基质处方中筛选出9个物理稳定性较好的处方。

四、体外扩散释药试验

1. 标准曲线的绘制 分别吸取甲硝唑标准溶液(27.35 μg/ml) 0, 0.10, 0.20, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80与1.00 ml于10 ml量瓶中，以蒸馏水加到刻度，摇匀。在324 nm处测定吸收值(A)，得回归直线方程A=6.459 × 10⁻³ + 0.0542C, r=0.9999 (n=3)。

2. 醋酸纤维素薄膜扩散法

(1) 薄膜制备 将15%醋酸纤维素丙酮溶液用流延法于洁净玻璃板上制备薄膜，待干后取下用测厚仪测量膜厚，用电镜测膜孔径，选择膜厚为0.01 mm，膜孔径为0.28 μm的部分作释药试验。

(2) 醋酸纤维素薄膜扩散释药试验 称取软膏约3 g置入扩散池上盖，贴好醋酸纤维素薄膜，赶净气泡，旋入下盖。用微量输液器以10 ml/h的速度将37±1°C的释放液(蒸馏水)缓缓流过，共收集6~8 h。流通扩散室装置见图1。接收液在324 nm处测定吸收值，同时作空白校正，利用标准曲线求出释药量，见表2。结果从物理稳定性较好的软膏中筛选出药物释放快，且最终释药百分率高的三个处方：880311, 880315与880319。

3. 离体兔皮扩散法

(1) 兔皮处理 将体重2.5~3.0 kg的家兔背部用脱毛剂脱毛，24 h后取该处皮肤，刮去皮下脂肪组织，洗净后浸泡于生理盐水中置冰箱备用。

(2) 释药试验 将物理稳定性较好的9个处方软膏样品，分别取约3 g，置入磁力搅拌扩散释药仪供试室内，贴好兔皮，赶净气泡

后与下层夹紧，下层内注满释放液(蒸馏水)。

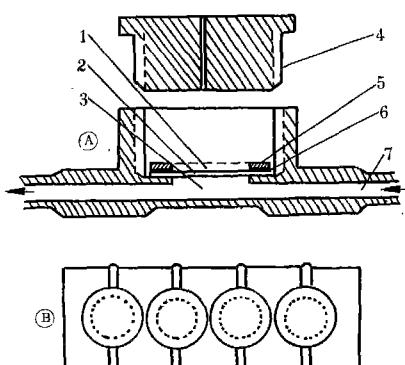


Fig 1. Membrane flow-diffusion chamber
simulate picture

1. membrane and ointment 2. metal net 3. diffusion chamber 4. upper stopper 5. organic glass grommet 6. rubber grommet 7. channel for receiving liquid to flow

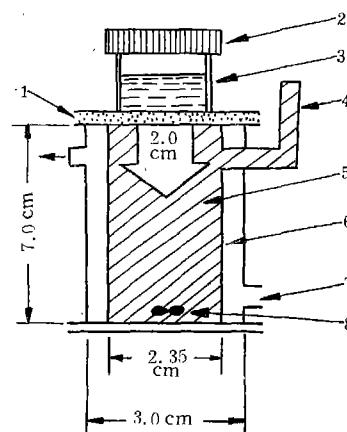


Fig 2. Skin flow-diffusion chamber
simulate picture

1. skin 2. rubber stopper 3. chamber for experiment 4. for sampling 5. receiving chamber 6. water cover 7. water (37°C) to flow into 8. magnetic stirring rod

内无气泡。开启磁力搅拌与水浴(37±1°C)，每隔1 h取样一次，共取6~8次。磁力搅拌流通扩散室装置见图2。每次取释放液10 ml，并于接收室内补充蒸馏水10 ml，于324 nm处测定吸收值。同时作空白校正，利用标准曲线求出释药量，见表2。结果与醋酸纤维素薄膜扩散试验相同。

4. 两种体外释药试验的相关性 将2、3两项实验结果进行统计学处理，结果见表2。

Tab 2. The cumulative percent rate of releasing metronidazole with two releasing tests *in vitro* ($n=9$)

Prescription No.	Releasing route	Cumulative rate of releasing drug (%)								Relative coefficient (r)
		1	2	3	4	5	6	7	8(h)	
880301	S*	0.56	1.22	2.63	4.42	5.60	6.76	7.09	8.86	0.9906
	M*	5.46	14.21	26.42	40.78	55.28	69.93	84.60	97.47	
880302	S	1.63	2.86	4.40	6.41	6.76	7.50	7.60	7.99	0.9517
	M	3.83	11.67	21.98	34.26	47.53	59.03	67.85	77.06	
880303	S	1.19	1.33	2.05	2.50	2.99	4.97	5.17	6.30	0.9848
	M	2.45	7.35	15.75	27.21	41.67	54.98	72.54	88.38	
880308	S	3.32	3.80	7.68	11.23	16.43	20.74	35.59		0.9999
	M	9.62	10.31	15.80	20.84	28.17	34.35	55.43		
880319	S	1.39	5.29	8.88	9.14	11.35	12.26	13.51	19.13	0.9373
	M	5.03	11.82	15.45	24.90	35.59	49.07	65.19	77.02	
880315	S	4.73	5.75	9.55	16.01	19.92	24.31	26.25	33.73	0.9917
	M	7.75	16.96	26.97	36.02	45.28	55.10	65.79	78.62	
880311	S	1.25	3.14	11.5	15.40	18.05	21.45	24.55	28.05	0.9617
	M	5.76	14.12	24.09	34.98	37.01	59.92	74.38	87.26	
880310	S	2.41	3.77	5.33	8.84	11.38	11.60			0.9750
	M	8.52	18.96	33.62	43.18	57.06	70.01			
880320	S	2.25	3.90	4.33	5.89	6.72	7.93	9.26		0.9930
	M	3.69	12.95	24.13	36.58	49.52	65.20	77.80		

* S—Skin, M—Membrane $\bar{r}=0.9762 \pm 0.0697$

五、皮肤刺激性试验 将家兔背部皮肤脱毛, 24h后分别涂处方880311、880315与880319的空白基质及含药软膏各0.5g, 面积约为2cm²。24h后观察皮肤反应。结果三个处方的软膏对兔皮肤均无刺激性。

六、化学稳定性试验 按文献^[2]方法进行, 结果药物含量无变化, 说明化学稳定性较好。

讨 论

筛选软膏处方的两种体外释药试验有较好的相关性。可以用醋酸纤维素薄膜代替皮肤作

体外释药实验, 从大量处方中筛选出释药速度合适的处方, 省时省力, 且避免了兔皮间的差异性。已筛选出的软膏, 还需根据制剂目的进一步作体内释药试验。

参 考 文 献

- Nielsen PG. Treatment of rosacea with 1% Metronidazole cream a double-blinded study. *Brit J Dermatol* 1983; 108: 327-332
- 刘国杰主编, 药剂学, 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 1985: 844-846, 854

A SCREENING STUDY ON RELEASING METRONIDAZOLE FROM OINTMENT WITH TWO METHODS IN VITRO

Zhang Wenyu, Xiao Wensheng and Chen Huilian

(Division of Pharmaceutics)

28 formulations of ointment bases for metronidazole were selected and screened by the physical stability and two diffusion test *in vitro* with acetic cellulose membrane and with rabbit skin respectively in order to get an ideal ointment for metronidazole release. The relativity of both diffusion results was also studied, and the mean value of the relative coefficient (\bar{r}) is 0.9762 ± 0.0697 ($n=9$).

Key words Metronidazole ointment; Diffusion test; Relativity