

## 双氯芬酸钠脂质体凝胶剂的研制

许重远, 刘世霆, 侯连兵, 陈志良(第一军医大学南方医院药学部, 广州 510515)

**摘要** 目的: 研制双氯芬酸钠脂质体凝胶, 并进行评价。方法: 运用薄膜蒸发法制备了双氯芬酸钠脂质体, 然后用卡波姆(Carbopol)为基质制得凝胶。并建立了一阶导数紫外分光光度法进行测定。结果: 测得样品低、中、高 3 个浓度的平均回收率分别为  $(101.1 \pm 0.86)\%$ ,  $(99.90 \pm 1.04)\%$  和  $(100.5 \pm 0.91)\%$ 。脂质体经凝胶柱分离后测得平均包封率为 43.6%, 经库尔特计数器测得平均粒径为  $1.37 \mu\text{m}$ 。凝胶分别于冰箱( $4^\circ\text{C}$ )和室温下密封保存 0.5、1、3、6 mo, 6 mo 后的包封率下降分别为 4.4%、6.8%。结论: 经初步评价, 将双氯芬酸钠制成脂质体凝胶剂是可行的。

**关键词** 双氯芬酸钠; 脂质体; 凝胶; 制备; 质量控制

中图分类号: R944

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2002)01-0019-02

## Study on diclofenac sodium liposome hydrogel

XU Zhong-yuan, LIU Shi-ting, HOU Lian-bing, CHEN Zhi-liang(Department of Pharmaceutics Science of Nanfang Hospital, The First Military Medical University, Guangzhou 510515, China)

**ABSTRACT OBJECTIVE:** To prepare a liposome hydrogel of diclofenac sodium(DCS) and evaluate it. **METHODS:** The DCS liposomes were prepared by the conventional thin film hydration method at first, to which the carbopol was added as a support base for preparation of the hydrogel of DCS. An one-order derivative UV spectrophotometry was established to evaluate the DCS in hydrogel. **RESULTS:** The average recoveries of three samples were  $(101.1 \pm 0.86)\%$ ,  $(99.90 \pm 1.04)\%$  和  $(100.5 \pm 0.91)\%$ , respectively and the average encapsulation efficiency of liposomes is 43.6% after separated by gel minicolumn. The particle sizes of liposomes were determined by a coulter counter and  $d_{50}$  was  $1.37 \mu\text{m}$ . In stability of test, the hydrogel was stored for 0.5, 1, 3 or 6 months at  $4^\circ\text{C}$  or at room temperature, and the encapsulated efficiency of liposomes was decreased by 4.4% or 6.8% respectively after six months. **CONCLUSION:** It is feasible to prepare a liposome hydrogel of DCS after an initial evaluation.

**KEY WORDS** Diclofenac sodium; liposomes; hydrogel; preparation; quality control

双氯芬酸钠是一种强效非甾体类消炎药, 近年来应用日益广泛, 尤其在皮肤局部外用方面有较多报道<sup>[1-3]</sup>。它克服了对胃肠道的刺激性及全身给药的毒副作用, 更好地发挥疗效, 方便使用。脂质体以其良好的皮肤渗透性在皮肤局部使用中已崭露头角<sup>[4]</sup>。为此, 我们试制了双氯芬酸钠脂质体凝胶, 现将结果报道如下。

### 1 仪器与试剂

UV-265FW 紫外分光光度计(日本); 沙多利士 R200D 型电子天平(德国); 全自动粒度计数器(美国); 旋转薄膜蒸发仪(德国); 双氯芬酸钠对照品(中国药品生物制品检定所); Sephadex-75 葡聚糖(瑞士); 大豆磷脂(英国); 胆固醇(荷兰); 所用试剂均为 AR 级。

### 2 方法与结果

#### 2.1 脂质体凝胶的制备

取大豆磷脂 1.6g, 胆固醇 0.4g, 维生素 E32mg 置于 500ml 烧瓶中, 加入二氯甲烷 90ml 使之溶解, 在  $45^\circ\text{C}$  水浴, 以旋转薄膜蒸发仪减压制得薄膜, 加入溶解有 0.2g 双氯芬酸钠的磷酸缓冲液(PBS, pH7.8) 200ml, 超声至乳化完全, 再加入山梨酸钾 0.4g, 超声数分钟使之溶解, 即得双氯芬酸钠脂质体。另称取卡波姆 3.0g, 加入上述脂质体中搅匀, 即得凝胶。

#### 2.2 测定方法的建立

在零阶光谱中发现双氯芬酸钠最大吸收波长  $(276 \pm 1) \text{nm}$  处有基质干扰, 选择一阶导数光谱紫外分光光度法可消除干扰, 双氯芬酸钠在 292nm 处呈现零

谷振幅, 基质吸收线与基线基本重合, 见图 1。标准曲线方程为:  $A = 0.00503C + 0.01107$ ,  $r = 0.9998$ , 线性范围在 20~70 $\mu\text{g/ml}$ , 狭缝为 1nm,  $\Delta\lambda = 2\text{nm}$ 。

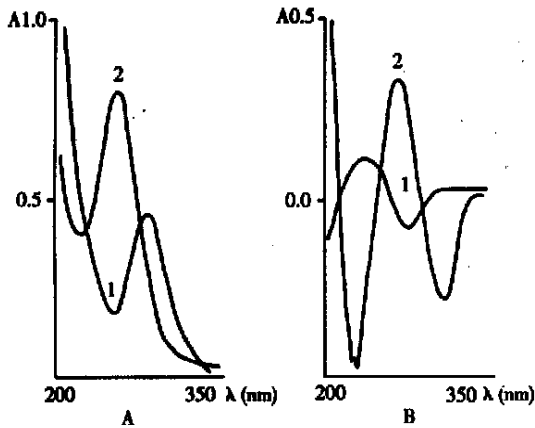


图 1 紫外吸收光谱

A 零阶光谱 B 一阶光谱

1- 双氯芬酸钠 2- 基质

### 2.3 含量测定与回收率试验

精密称取样品约 2.5g, 用 0.001ml/L 氢氧化钠 (NaOH) 溶液溶解, 并定容至 50ml, 摇匀, 过滤。量取滤液 1ml, 用上述 NaOH 溶液定容至 10ml, 在 292nm 处测定吸光度, 并计算含量, 结果见表 1。另分别精密称取干燥恒重双氯芬酸钠约 25, 45, 65mg, 置于 50ml 容量瓶中, 按处方比例加入基质, 用上述 NaOH 溶液溶解并稀释至刻度, 然后按含量测定方法操作, 测定吸光度, 计算的平均回收率, 结果见表 2。

表 1 样品含量测定结果

批号	标示量% (n=3)
971022	99.28
971023	102.31
971102	103.21

表 2 回收率测定结果

样品量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%) (n=3)
24.97	24.99	100.1		
25.02	25.44	101.7		
24.93	25.30	101.5	101.1	0.86
45.08	44.76	99.29		
45.03	45.52	101.1		
44.96	44.65	99.31	99.90	1.04
65.06	65.52	100.7		
64.92	65.76	101.3		
65.09	64.76	99.50	100.5	0.91

### 2.4 包封率测定

取脂质体凝胶约 1.0g, 精密称定后上 Sephadex-75 葡聚糖凝胶柱 (15mm × 140mm), 用 pH7.8 的 PBS 溶液洗脱, 流速控制在 1.0ml/min。紫外检测洗

脱各部分, 收集合并脂质体部分, 水浴蒸干, 用少量乙醚溶解后再用上述 NaOH 溶液溶解分次提取, 合并, 并定容于 10ml 容量瓶中。按 2.3 项下方法测定, 计算的平均包封率为 43.6% (n=5)。

### 2.5 稳定性考察

将制备的凝胶分装于棕色瓶中, 分别在冰箱 (4℃) 和室温条件下密封保存, 于 0.5、1、3、6mo 后分别测定包封率, 结果见表 3, 凝胶在冰箱和室温条件下的第 6 个月后包封率下降分别小于 4.4% 和 6.8%。

表 3 脂质体凝胶包封率 (%) 稳定性

	0.5	1	3	6(mo)
4℃	42.3	41.6	40.7	39.2
室温	41.9	39.4	38.5	36.8

### 2.6 粒度测定

以 0.9% 氯化钠溶液为稀释剂, 经库尔特粒度计数器测定, 结果脂质体粒径在 0.32~1.90 $\mu\text{m}$  之间, 平均为 1.37 $\mu\text{m}$ 。

### 3 讨论

在双氯芬酸钠脂质体的基础上结合了凝胶的特点, 既使活性物质容易透过皮肤, 提高局部组织药物浓度, 又清凉, 无污染, 易于使用, 且在脂质体中加入卡波姆形成凝胶后, 对脂质体起到立体稳定的作用, 减少脂质体的聚集而增加了稳定性。

在脂质体制备中加入适量维生素 E 能增加脂膜的稳定性和抗氧化性, 减少被包裹药物的渗漏<sup>[5]</sup>。

### 参考文献:

- [1] Sioufi A, Pommier F, Boschet F, *et al.* Percutaneous absorption of diclofenac in healthy volunteers after single and repeated topical application of diclofenac gel[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 1994, 15(6): 441.
- [2] Patel RK, Leswell PF. Comparison of ketoprofen, piroxicam, and diclofenac gels in the treatment of acute soft tissue injury in general practice[J]. *Clin Ther*, 1996, 18(3): 497.
- [3] McEwan LE, Smith JG. Topical diclofenac/hyaluronic acid gel in the treatment of solar keratoses[J]. *Australas J Dermatol*, 1997, 38(4): 187.
- [4] Mezei M, Gulasekaram V. Liposomes- A selective drug delivery system for the topical route of administration: gel dosage form[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1993, 34: 473.
- [5] Pajean M, Herbage D. Effect of collagen on liposome permeability[J]. *Int J Pharm*, 1993, 91: 209.

收稿日期: 2000-07-29