

硝酸咪康唑乳膏处方及流变学研究

原创 嘉法狮-医药部 嘉法狮 2023-03-31 12:58 发表于上海

目的

硝酸咪康唑乳膏的适应症是：

1. 由皮肤癣菌、酵母菌和其它真菌引起的皮肤和指甲感染。
2. 阴道感染及由酵母菌(如念珠菌等)和革兰阳性菌引起的继发性感染。

硝酸咪康唑乳膏是全球非常受欢迎的产品，具有巨大的市场潜力。
NMPA已将Janssen欧洲上市产品硝酸咪康唑乳膏作为参比制剂。参比制剂中非活性成分如下：

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Daktarin crème : acide benzoïque (E210), butylhydroxyanisole (E320), eau purifiée, oléate de glycérol de macrogol, PEG-6-(PEG-32) stéarate de glycol, et paraffine liquide.

实验方案

参比制剂乳膏的处方包括：聚乙二醇-6硬脂酸酯、聚乙二醇-32硬脂酸酯和乙二醇硬脂酸酯（Tefose 63）、油酰聚氧乙烯甘油酯（Labrafil M 1944CS）、液体石蜡、苯甲酸、BHA、水

处方研究分为两部分：

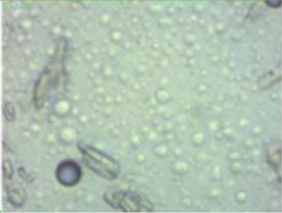
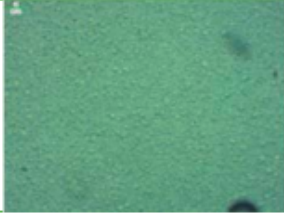
1. 获得与参比制剂乳膏具有相同种类辅料和相似性能的优化处方
2. 进行深入的流变学研究（剪切应力或粘度和剪切速率曲线、屈服应力、蠕变试验和线性粘弹性响应），与参比制剂的结果相比较

处方

成分	重量 (g)
<u>相 1</u>	
Tefose 63	17.0
Labrafil M 1944CS	2.0
轻质液体石蜡	4.0
B.H.A	0.0052
<u>相 2</u>	
硝酸咪康唑	2.0
<u>相 3</u>	
苯甲酸	0.2
去离子水	to 100g

结果

常规检测

		参比制剂	自研样品
粘度 (brookfield 95#)	5rpm	70000cp	70000cp
	10rpm	42000cp	42000cp
	20rpm	25250cp	25250cp
	50rpm	12900cp	12700cp
pH		2.4	2.5
Microscope (100 倍)			
40℃ 1 month		样品稳定	样品稳定

- ◆ 初步检测自研样品与参比制剂的各项指标结果接近。显微镜观察到硝酸咪康唑混悬分布在膏体中，晶型类似，自研样品乳滴圆整且小于参比制剂，推测是参比制剂测定时已经生产1年多，可能粒径会有变化。
- ◆ 将自研样品与参比制剂进行流变学研究，进行更深入研究。

流变学研究

仪器：TA AR2000流变仪；探头：20 mm 平板；Gap：500 μm；温度：32 °C

1. 剪切应力与剪切速率曲线

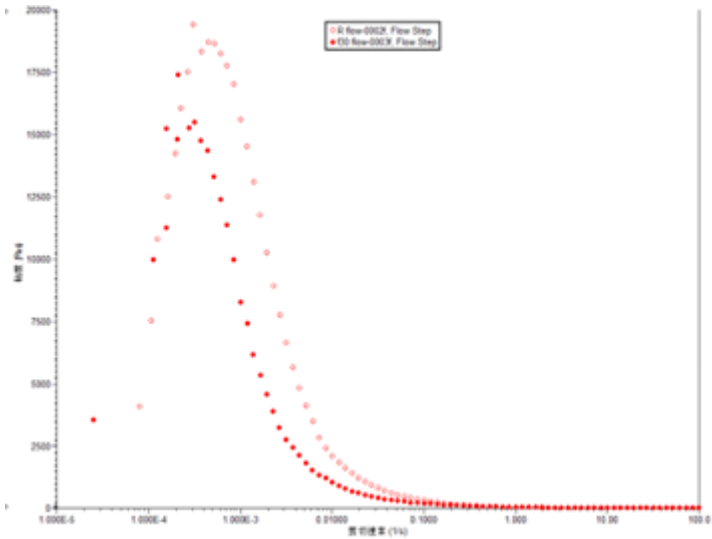


图1. 参比制剂（R）和自研样品（F30）剪切速率和粘度曲线

利用常用的四个模型对流动曲线进行拟合，获得流体类型、屈服力等关键参数。

模型拟合结果

样品		Ostwald de Waele	Herschel- Bulkley	Bingham	Casson
参比制剂	R ²	0.9701	0.9973*	0.8722	0.9714
	τ ₀ (pa)	-	21.48*	36.78	29.33
	K (P·s ⁿ⁻¹)	43.94	19.65	2.34	0.81
自研样品	R ²	0.9868	0.9979*	0.9709	0.9968
	τ ₀ (pa)	-	18.92	31.96	20.14
	K (P·s ⁿ⁻¹)	41.85	21.98	8.16	3.62

- ◆ 参比制剂和自研样品与Herschel-Bulkley模型的拟合度最好。参比制剂为塑性流体，屈服值τ₀为21.48Pa；自研样品为塑性流体，屈服值τ₀为18.92Pa，二者无显著性差异，且粘性系数K也接近。
- ◆ 自研样品与参比制剂相比，在低剪切速率和高剪切速率下，粘度都较为接近，涂布性与参比制剂相似。

2. 蠕变回复实验

在线性粘弹区范围内的力施加于样品一段时间，观察样品的形变随时间变化过程。力撤销后，观察样品的弹性回复状态，回复率是关键指标；同时也可利用蠕变弹性柔量 (J_E)与恢复弹性柔量 (J_R) 表示，理想粘弹体应该为 J_E = J_R。

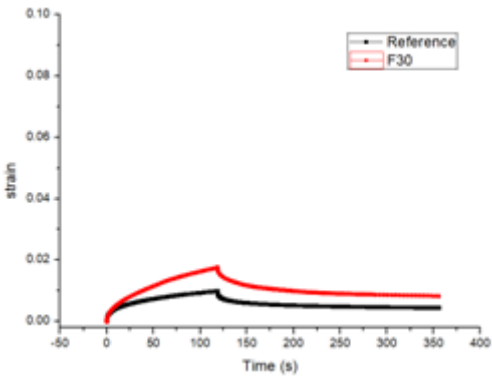


图2. 蠕变-回复试验

	回复率	J _R /J _E
参比制剂	55.3%	0.873
自研样品	53.1%	0.979

- ◆ 参比制剂与自研样品的回复率相似。
- ◆ 参比制剂的J_R与J_E值较为接近，比值达到了0.873。自研样品的J_R与J_E值更为接近，比值达到了0.979，优于参比制剂。

3. 线性粘弹区扫描

振荡模式，应变扫描 (strain%) 扫描，strain%: 0.05~100 %，频率为1Hz。

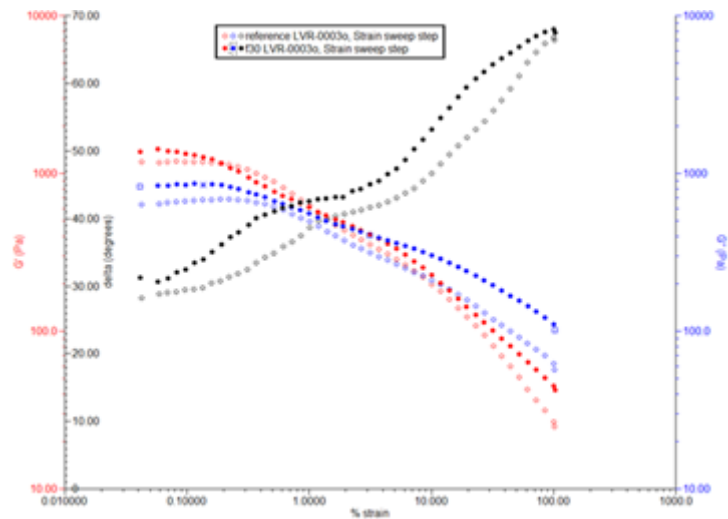


图3. 参比制剂（reference）和自研样品（F30）的应变扫描

	G'（平均）	G''（平均）
参比制剂	1148	662
自研样品	1306	840

- ◆ 自研样品的弹性模量G', 粘性模量G''与参比制剂接近。
- ◆ 自研样品的整体流变学行为与参比制剂较为相似。

综合流变学参数，自研样品与参比制剂的流变学行为相似

结论

通过研究表明：自研样品与参比制剂常规项目及流变学结果相似，因此：
推荐**17% Tefose 63**和**2% Labrafil M 1944CS**作为基础处方，制备硝酸咪康唑乳膏。

