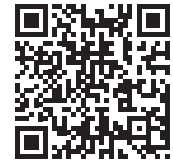


# 夫西地酸涂膜剂的制备工艺与透皮吸收研究



陈慧<sup>1</sup>, 蔡丽<sup>1</sup>, 宁琳<sup>1,2</sup>, 骆春梅<sup>1</sup>

1. 成都东软学院健康医疗科技学院 (成都 611844)
2. 电子科技大学医学院药学系 (成都 610054)

**【摘要】**目的 优选夫西地酸涂膜剂处方并研究其透皮吸收行为。方法 以涂膜剂成膜时间、韧性、可揭性、黏性作为综合评价指标,在单因素试验的基础上,采用响应面设计试验法优化处方;采用 HPLC 法对涂膜剂进行质量控制;采用改良 Franz 扩散装置研究夫西地酸涂膜剂的透皮吸收行为。结果 响应面设计试验法得到以 4.8% 聚乙烯醇缩丁醛、1.9% 羟丙基纤维素 MF、2.0% 柠檬酸三乙酯、89.3% 无水乙醇的处方制备涂膜剂具有良好性质;24 h 累积透过率达 87.74%,显著优于市售夫西地酸乳膏剂。结论 试验筛选出夫西地酸涂膜剂处方最优配比与用量,新剂型质量稳定可控,可为夫西地酸涂膜剂的临床用药提供依据。

**【关键词】**夫西地酸涂膜剂;制备工艺;响应面分析法;透皮吸收;高效液相色谱法

**【中图分类号】**R944.9 **【文献标识码】**A

## Preparation process and transdermal absorption of fusidic acid film

CHEN Hui<sup>1</sup>, CAI Li<sup>1</sup>, NING Lin<sup>1,2</sup>, LUO Chunmei<sup>1</sup>

1. Department of Medical Imaging, School of Healthcare Technology, Chengdu Neusoft University, Chengdu 611844, China

2. Department of Pharmacy, School of Medicine, Electronic Science and Technology University, Chengdu 610054, China

Corresponding author: LUO Chunmei, Email: LuoChunmei@nsu.edu.cn

**【Abstract】**Objective To optimize the prescription of fusidic acid film and study its transdermal absorption behavior. Methods The fusidic acid film was evaluated comprehensively based on the film-forming time, toughness, peelability, and viscosity. On the basis of single-factor experiments, response surface design experiments were used to optimize the prescription. HPLC was used for quality control of the fusidic acid film. The improved Franz diffusion cell apparatus was used to study the transdermal absorption behavior of the fusidic acid film. Results The response surface design experiments yielded a prescription with good properties, consisting of 4.8% polyvinyl butyral, 1.9% hydroxypropyl methylcellulose MF, 2.0% triethyl citrate and 89.3% anhydrous ethanol. The 24-hour cumulative permeation rate was 87.74%, which was significantly better than that of commercially available fusidic acid cream. Conclusion This experiment identified the optimal ratio and dosage of the prescription for fusidic acid film. The new formulation is of stable and controllable quality, providing a basis for the clinical use of fusidic acid film.

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202404185

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (6237073676)

通信作者: 骆春梅, 硕士, 研究员, Email: LuoChunmei@nsu.edu.cn

**【Keywords】** Fusidic acid film; Preparation process; Response surface methodology; Transdermal absorption; High-performance liquid chromatography

夫西地酸是一种广泛用于治疗原发性和继发性局部感染（包括伤口感染和烧伤感染）的甾体抗生素，其通过抑制细菌蛋白质合成而发挥杀菌作用，对革兰氏阳性球菌具有强大的抗菌效应，临床用于治疗痤疮、脓疱疮、湿疹、细菌性感染皮肤病及红癣等疾病<sup>[1]</sup>。目前，国内外有乳膏、软膏、混悬剂等制剂的报道，而包括乳膏、软膏在内的常规局部制剂不能持续黏附于患处，导致抗生素在目标感染部位产生非特异性递送，增加局部应用次数，导致患者依从性差，并且由于夫西地酸的渗透性较差，局部外用时吸收量减少，严重影响了药物治疗效果<sup>[2]</sup>。因此，考虑到临床应用情况，探索一种新剂型来提高夫西地酸的治疗效果尤为重要。

透皮给药系统（transdermal drug delivery systems, TDDS）作为一种非侵入性给药方式，是将药物直接涂布或敷贴于皮肤表面，通过皮肤的毛细血管网络吸收进入体循环，实现全身或局部的治疗或预防效果，能够提供更为稳定和持久的血药浓度，减少药物的不良反应，提高患者的依从性<sup>[3-4]</sup>。涂膜剂作为一种新型的 TDDS，以其独特的制剂形式，能够在皮肤表面形成一层具有生物黏附性的薄膜，对患处起到保护作用，并且可作为药物储库，持续释放药物达到缓释目的<sup>[5]</sup>。本研究运用响应面设计试验，对夫西地酸涂膜剂处方进行了优化筛选，并采用离体鼠皮考察其透皮吸收行为，同时建立夫西地酸涂膜剂的 HPLC 含量检测方法，为未来深入开发该制剂提供研究基础。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

LC-2030 型一体式高效液相色谱仪，包括 LabSolutions 型色谱工作站（日本岛津公司）；JY10002 型百分之一电子天平（上海舜宇恒平科学仪器有限公司）；CPA225D 型十万分之一电子天平 [赛多利斯科学仪器（北京）有限公司]；C-MAG HS4 型磁力搅拌器（德国 IKA 公司）；DZKW-4 型电子恒温水浴锅（上海科析试验仪器厂）；TP-6 型药物透皮扩散仪（天津市精拓仪器科技有限公司）；SB-4200DT 型超声波清洗机（宁波新芝生物科技股份有限公司）；Mingche-D

24UV 型纯水仪（德国 Merck Millipore 公司）。

### 1.2 主要药品与试剂

夫西地酸原料药（江苏九阳生物制药有限公司，批号：210503，纯度  $\geq 99.5\%$ ）；夫西地酸乳膏（澳美制药厂有限公司，批号：6231519，规格：10 g）；聚乙烯醇缩丁醛（日本 Kuraray 公司，批号：B75H）；羟丙基纤维素 MF（Ashland Specialty Ingredients Gp，批号：203560）；柠檬酸三乙酯（上海麦克林生化科技有限公司，批号：C14432982）；无水乙醇、磷酸、乙腈、甲醇均为色谱纯，水为超纯水。

### 1.3 动物

6~8 周龄 SPF 级 SD 大鼠，雄性，190~210 g，由成都达硕实验动物有限公司提供，动物质量合格证号：51203500046947，生产许可证号：SCXK（川）2020-0030。饲养环境：温度为 20~25 °C，相对湿度为 50%~65%，自由饮水、饮食，适应性饲养 1 周后进行实验。本研究经电子科技大学实验动物伦理委员会批准（伦理批件号：LLSC202308015）

## 2 方法与结果

### 2.1 成膜材料的筛选

成膜材料根据来源可分为天然高分子成膜材料和合成高分子成膜材料，主要有甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、丙烯酸树脂、聚乙烯醇缩丁醛、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇等<sup>[6-7]</sup>，目前对于涂膜剂成膜性能尚无完整的评价方法，对成膜材料的筛选缺乏客观指标，文献报道通常以涂膜剂的成膜时间、膜韧性、膜可揭性、膜黏性等作为考察指标，综合评价丙烯酸酯类/辛基丙烯酰胺共聚物、乙基纤维素、聚乙烯醇缩丁醛材料的成膜性能<sup>[8-11]</sup>。结果显示丙烯酸酯类/辛基丙烯酰胺共聚物和乙基纤维素成膜后韧性较差，难以完整揭下，聚乙烯醇缩丁醛韧性优秀，可完整从皮肤上揭下，因此选择聚乙烯醇缩丁醛作为成膜材料。具体见表 1。

### 2.2 基质材料的筛选

结果显示羟丙基纤维 EF 和羟丙基纤维 GF 制

备的涂膜剂流动性较大,无法很好地成型,在皮肤上易流动,羟丙基纤维素 HF 在成膜前的状态为不连续不均匀,可能导致原料药分布不均匀,羟丙基纤维素 MF 制备的涂膜剂外观状态良好,因此选择羟丙基纤维素 MF 作为基质材料。具体见表 2。

表1 成膜材料筛选及结果

Table 1. Screening of film-forming materials and results

成膜材料	成膜时间 (min)	韧性	可揭性	黏性
丙烯酸酯类/辛基	5	较差	较差	中等
丙烯酸酰胺共聚物				
乙基纤维素	5	较好	较差	中等
聚乙烯醇缩丁醛	6	优秀	优秀	中等

注:基质材料为羟丙基纤维素MF;增塑剂为中链甘油三酸酯;溶剂为95%乙醇。

表2 基质材料筛选及结果

Table 2. Screening of matrix materials and results

基质材料	成膜时间	韧性	可揭性	黏性
羟丙基纤维EF	40 s	优秀	较差	中等
羟丙基纤维GF	2 min	优秀	较差	中等
羟丙基纤维素MF	5 min	优秀	优秀	中等
羟丙基纤维素HF	6 min	优秀	优秀	中等

注:成膜材料为聚乙烯醇缩丁醛;增塑剂为中链甘油三酸酯;溶剂为95%乙醇。

### 2.3 增塑剂的筛选

结果显示 5% 中链甘油三酸酯和 5% 柠檬酸三乙酯相比,韧性和可揭性均优秀,但 5% 柠檬酸三乙酯成膜时间长,且两者制备的涂膜剂黏性均较强,在降低增塑剂的用量后,涂膜剂的黏性改善,但 2% 中链甘油三酸酯制备的涂膜剂韧性和可揭性均较差,而 2% 柠檬酸三乙酯制备的涂膜剂韧性和可揭性均优秀,因此选择 2% 柠檬酸三乙酯作为增塑剂。具体见表 3。

表3 增塑剂筛选及结果

Table 3. Screening of plasticizers and results

增塑剂	成膜时间 (min)	韧性	可揭性	黏性
5%中链甘油三酸酯	5	优秀	优秀	中等
5%柠檬酸三乙酯	10	优秀	优秀	强
2%中链甘油三酸酯	5	较差	较差	弱
2%柠檬酸三乙酯	4	优秀	优秀	弱

注:成膜材料为聚乙烯醇缩丁醛;基质材料为羟丙基纤维素MF;溶剂为95%乙醇。

### 2.4 溶剂的筛选

涂膜制剂中常用的溶剂有乙醇、异丙醇、乙酸乙酯等,其中乙醇使用最为广泛<sup>[12]</sup>。本研究综合评价不同浓度乙醇的成膜性能,结果显示随着乙醇溶液的浓度降低,涂膜剂成膜时间

逐渐增加,因此选择 95% 乙醇作为溶剂。具体见表 4。

表4 溶剂筛选及结果

Table 4. Screening of solvent and results

溶剂	成膜时间 (min)	韧性	可揭性	黏性
95%乙醇	4	优秀	优秀	弱
75%乙醇	8	优秀	优秀	弱
50%乙醇	15	优秀	优秀	弱

注:成膜材料为聚乙烯醇缩丁醛;基质材料为羟丙基纤维素MF;增塑剂为柠檬酸三乙酯。

### 2.5 响应面设计试验优化涂膜剂基质处方

根据前期预试验结果,确定对涂膜剂成型有显著影响的 3 个因素即成膜材料、基质材料及增塑剂。为使响应面设计取值范围更准确,需先进行单因素考察聚乙烯醇缩丁醛、羟丙基纤维素 MF 及柠檬酸三乙酯浓度对成膜时间、韧性、可揭性及黏性的影响。

#### 2.5.1 夫西地酸涂膜剂的制备

称取处方量的增塑剂柠檬酸三乙酯于烧杯中,加入适量溶剂无水乙醇,不断搅拌至完全溶解;随后称取处方量的夫西地酸,加至上述溶液中,搅拌至完全溶解;随后称取处方量的成膜材料聚乙烯醇缩丁醛,加至上述溶液中,搅拌至完全溶解;最后称取处方量的基质材料羟丙基纤维素 MF,加至上述溶液中,搅拌至完全溶解后,加入无水乙醇至处方量,混合均匀,8 000 r/min 剪切速率下剪切 10 min,即得夫西地酸涂膜剂。

#### 2.5.2 涂膜剂成型评价指标的考察

用注射器取 0.5 mL 涂膜剂均匀涂布在 4 cm × 4 cm 的玻璃板上,自然干燥。每隔 30 s 观察 1 次,记录成膜时间、韧性、可揭性、黏性,并进行评分。具体评价标准如下:成膜时间:记录实际成膜时间,成膜时间得分 = (10 - 成膜时间) / 2;韧性:根据成膜的韧性程度,分别给予 1~3 分即优秀、较好、较差;可揭性:根据膜材是否容易完整揭下,按程度给予 1~3 分;黏性:根据成膜表面的黏性程度给予 1~3 分。

#### 2.5.3 单因素考察成膜材料及辅料浓度对成型指标的影响

以聚乙烯醇缩丁醛、羟丙基纤维素 MF、柠檬酸三乙酯为一系列单因素试验考察对象,采用“2.5.1”项下方法制备涂膜剂,按“2.5.2”项下涂膜剂成型评价指标考察成膜材料及辅料浓度对涂膜剂成型指标的影响,筛选出较好的因素和水

平，为下一步响应面设计试验提供依据，具体考察结果见表 5，后续试验中确定 5% 聚乙烯醇缩丁醛、2% 羟丙基纤维素 MF、2% 柠檬酸三乙酯为涂膜剂处方适宜浓度。

### 2.5.4 响应面设计试验优化基质处方

根据成膜材料 (A)、基质材料 (B)、增塑剂 (C) 为自变量，设定三因素三水平，采用 Design-Expert 10 软件设计试验方案，结果见表 6。

### 2.5.5 多元线性回归和二项式拟合

模型拟合及方差分析中，通过以综合得分，即 P 作为响应值，应用 Design Expert 10 软件分别对 A (成膜材料)、B (基质材料)、C (增塑剂) 3 个因素进行多元线性回归和二项式拟合分析，得到回归方程为： $P=12.10-0.31A-0.78B-0.47C-0.38AB+0.000AC+0.062BC-0.77A^2-1.83B^2-2.83C^2$ 。对得出的回归模型进行方差分析，结果见表 7。整体回归模型是有统计学意义的

表5 成膜材料及辅料浓度筛选分析结果

Table 5. Concentration screening analysis results of film-forming materials and accessories

单因素变量	不同浓度水平 (%)	观察指标评分 (分)				综合得分 (分)
		成膜时间	韧性	可揭性	黏性	
聚乙烯醇缩丁醛	3	2	1	1	2	6
	4	2.5	2	1	2	7.5
	5	3	3	3	3	12
	6	1.5	2	2	3	8.5
	7	1.5	1	1	3	6.5
羟丙基纤维素 MF	1	3	2	1	2	8
	1.5	2.5	3	3	2	10.5
	2	3	3	3	3	12
	2.5	2	3	3	1	9
	3	1	3	2	1	7
柠檬酸三乙酯	1	3	1	1	1	6
	1.5	2	2	2	2	8
	2	3	3	3	3	12
	2.5	2	2	2	2	8
	3	1	1	2	3	7

表6 响应面试验设计及结果

Table 6. Response surface experimental design and results

标准序	运行序	A-成膜材料	B-基质材料	C-增塑剂	综合得分 (分)
17	1	5	2	2	12
4	2	6	2.5	2	8.25
3	3	4	2.5	2	9.75
12	4	5	2.5	2.5	6
6	5	6	2	1.5	8.75
9	6	5	1.5	1.5	9
2	7	6	1.5	2	10
11	8	5	1.5	2.5	8
14	9	5	2	2	12.25
16	10	5	2	2	12.25
7	11	4	2	2.5	8.25
8	12	6	2	2.5	7.75
15	13	5	2	2	12
5	14	4	2	1.5	9.25
10	15	5	2.5	1.5	6.75
1	16	4	1.5	2	10
13	17	5	2	2	12

( $P < 0.0001$ ), 校正决定系数为 0.9731 ( $< 0.80$ ), 说明该模型只有 2.69% 的变异, 并且该模型的总回归系数为 0.9882, 说明该模型与实际试验拟合较好, 试验误差较小, 因此可用该模型对优化过程进行分析和预测。

### 2.5.6 三维效应面分析

效应模型的效应面及等高可直观反映各试验因素间的交互作用对优化过程的影响。根据回归模型方程, 将 A (成膜材料)、B (基质材料)、C (增塑剂) 对综合得分的影响绘制成三维效应面见图 1。各个因素在试验范围内对综合得分影响的大小顺序为: 增塑剂 (因素 C) > 基质材料 (因素 B) > 成膜材料 (因素 A), 基质材料与增塑剂、

成膜材料与增塑剂之间的交互关系较为显著。

### 2.5.7 最优工艺条件验证

由响应面试验预测得到的最优制备工艺参数为成膜材料浓度为 4.8%、基质材料浓度为 1.9%、增塑剂浓度为 2.0%, 预测综合得分为 12.20 分。根据预测的最优结果, 共制备 3 批样品, 以综合得分为验证标准验证处方工艺, 结果见表 8, 结果中优选配方的平均综合得分为 12.08 分, 与预测综合得分 (12.20 分) 较为接近, 进一步表明处方的可行性。

### 2.5.8 最优工艺条件确定

经以上最优处方工艺验证后, 确定最优处方工艺, 结果见表 9。

表 7 综合得分回归模型方差分析

Table 7. Analysis of variance in comprehensive score regression model

变异来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	62.78	9	6.98	65.38	<0.0001
A-成膜材料	0.78	1	0.78	7.32	0.0304
B-基质材料	4.88	1	4.88	45.76	0.0003
C-增塑剂	1.76	1	1.76	16.47	0.0048
AB	0.56	1	0.56	5.27	0.0553
AC	0	1	0	0	1
BC	0.016	1	0.016	0.15	0.7133
A <sup>2</sup>	2.49	1	2.49	23.32	0.0019
B <sup>2</sup>	14.12	1	14.12	132.34	<0.0001
C <sup>2</sup>	33.75	1	33.75	316.33	<0.0001
残差	0.75	7	0.11		
失拟项	0.67	3	0.22	11.94	0.0183
净误差	0.075	4	0.019		
校正总变异	63.53	16			

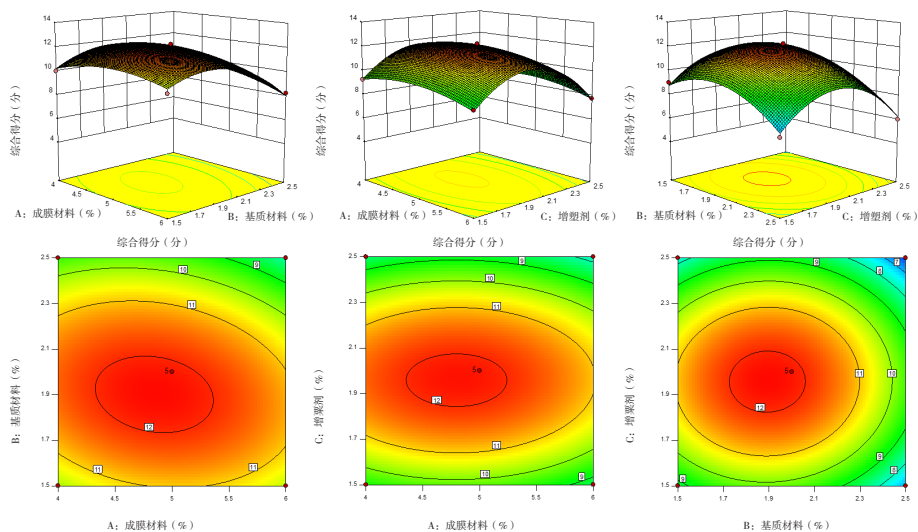


图 1 各因素相互关系与综合得分的响应面和高线图

Figure 1. Response surface and contour map of the relationship between various factors and the comprehensive score

表8 最优工艺条件验证结果

Table 8. Validation results of optimal process conditions

编号	观察指标评分(分)				综合得分(分)
	成膜时间	韧性	可揭性	黏性	
1	3.25	3.00	3.00	3.00	12.25
2	3.00	3.00	3.00	3.00	12.00
3	3.00	3.00	3.00	3.00	12.00

表9 夫西地酸涂膜剂处方

Table 9. Prescription of fusidic acid film

成分	作用	占比(%, w/w)
夫西地酸	原料药	2.0
聚乙烯醇缩丁醛	成膜材料	4.8
羟丙基纤维素MF	基质材料	1.9
柠檬酸三乙酯	增塑剂	2.0
无水乙醇	溶剂	89.3

## 2.6 夫西地酸含量测定方法学建立

### 2.6.1 色谱条件

色谱柱: Agilent 5 TC-C<sub>18</sub> 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 0.01 mol/L 磷酸溶液 - 乙腈 - 甲醇(16:64:20); 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 235 nm; 柱温: 40 °C; 进样量: 20 μL<sup>[13]</sup>。

### 2.6.2 溶液的制备

对照品溶液: 精密称取 250.6 mg 夫西地酸原料药, 加入无水乙醇定容配制成 10 mg/mL 夫西地酸对照品溶液。

供试品溶液: 按“2.5.8”项下夫西地酸涂膜剂处方比例与“2.5.1”项下方法, 制备夫西地酸涂膜剂, 精密称取 0.1 g 样品, 加入 10 mL 无水乙醇, 称重, 40 kHz 超声处理 30 min, 再称重, 用无水乙醇补足失重, 摇匀后采用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得供试品溶液。

阴性样品溶液: 按供试品溶液方法, 制备不含夫西地酸的阴性样品溶液。

### 2.6.3 专属性试验

分别精密吸取对照品溶液、供试品溶液和阴性样品溶液各 20 μL, 按“2.6.1”项色谱条件进行测定, 色谱图见图 2。

### 2.6.4 标准曲线的绘制

将 10 mg/mL 对照品储备液用流动相依次稀释成 501.200、400.960、300.720、200.480、150.360、100.240、50.120、20.048、5.012 μg/mL 系列浓度的标准溶液, 按“2.6.1”项下色谱条件测定, 记录夫西地酸色谱峰面积, 以药物浓度为

横坐标( $X$ , μg/mL)、峰面积为纵坐标( $Y$ )绘制标准曲线, 得到线性回归方程:  $Y=12\ 369X-2\ 591.8$  ( $r=0.999\ 3$ ), 表明夫西地酸在 5.012~501.200 μg/mL 浓度范围内具有良好线性关系。

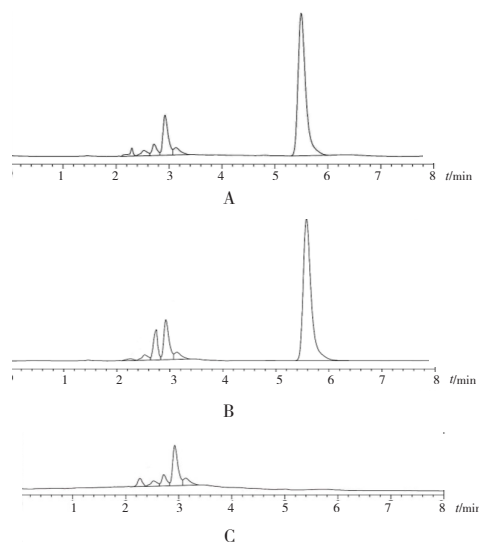


图2 HPLC色谱图

Figure 2. HPLC chromatography

注: A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性样品。

### 2.6.5 精密度试验

分别取对照品溶液与供试品溶液, 按“2.6.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 计算得夫西地酸峰面积的  $RSD$  分别为 0.5% 和 0.2% ( $n=6$ ), 表明仪器精密度良好。

### 2.6.6 稳定性试验

取供试品溶液, 按“2.6.1”项下色谱条件, 分别于 0、1、2、4、6、8、12、24 h 进样测定, 计算得夫西地酸峰面积的  $RSD$  为 1.3% ( $n=8$ ), 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

### 2.6.7 重复性试验

精密称取同一批号涂膜剂 0.1 g, 共取 6 份样品。按“2.6.2”项下方法制备供试品溶液, 并按“2.6.1”项下色谱条件进样测定, 计算得夫西地酸的平均含量为 101.8%,  $RSD$  为 0.8% ( $n=6$ ), 表明该方法重复性良好。

### 2.6.8 回收率试验

精密称取同一批号涂膜剂 0.08、0.1、0.12 g 各 6 份, 按“2.6.2”项下方法配制成低、中、高浓度的回收率供试品溶液, 并按“2.6.1”项下色谱条件进样测定, 计算得夫西地酸的平均回收率为 99.6%,  $RSD$  为 0.7% ( $n=9$ ), 表明该方法回收率符合要求。

### 2.6.9 稳定性考察及储存温度考察

取同批号涂膜剂供试品溶液，分别于 25 ℃ 和 30℃ 放置 1、3、6 个月，按“2.6.1”项色谱条件进样测定，计算夫西地酸含量，结果显示涂膜剂 6 个月稳定性良好，可常温放置。结果见表 10。

表10 稳定性考察及储存温度考察结果 (n=3)  
Table 10. Stability assessment and storage temperature assessment results (n=3)

储存温度 (°C)	储存时间 (个月)	含量 (%)
25	1	99.54
	3	99.43
	6	98.42
30	1	99.40
	3	99.41
	6	98.77

### 2.7 夫西地酸涂膜剂离体透皮吸收试验

取 6 只健康雄性 SD 大鼠，背部脱毛，用 4% 异氟醚吸入瓶对小鼠实施安乐死，立即取背部皮肤，除去皮下脂肪，用生理盐水洗净，用滤纸吸干水分，皮肤未见破损者，即可用于透皮试验。

采用改良 Franz 扩散装置（有效扩散面积 4.91 cm<sup>2</sup>，扩散池溶剂约 15 mL）。以 PBS 缓冲液作为接收介质，水浴温度设定为 (32.0 ± 0.5) ℃，搅拌速度为 300 r/min。取 SD 大鼠离体皮肤，皮肤角质层朝向供给池，安装于 Franz 扩散池上，固定扩散池，称取“2.5.1”项下制备的夫西地酸涂膜剂 0.5 g（含夫西地酸 10 mg）以及等量的市售夫西地酸乳膏作为对照均匀涂抹于 SD 大鼠离体皮肤上，接收池中加入接收介质。在预设时间点 (0.5、1、2、4、6、8、12、24 h) 取 1 mL 样品溶液，同时补充等量等温接收液，样品溶液过 0.22 μm 滤膜，弃去初滤液，取续滤液按“2.6.1”项下色谱条件测定夫西地酸含量，计算药物累积渗透量 ( $Q_n$ , μg/cm<sup>2</sup>) 和累积透过率 ( $P$ )，计算公式如下：

$$Q_n = \frac{\sum_{i=1}^n C_i V_i + C_n V_n}{S}$$

$$P = Q_n \times 4.91 / 10\,000 \times 100\%$$

其中， $Q_n$  为单位面积累积渗透量 (μg/cm<sup>2</sup>)， $C_i$  为第  $i$  个时间点测定的药物浓度 (μg/cm<sup>2</sup>)， $V_i$  为第  $i$  个时间点的取样体积 (mL)， $C_n V_n$  为第  $i-1$  个时间点的总药物渗透量， $S$  为接受池面积 (cm<sup>2</sup>)。

以时间为横坐标、各时间点的  $Q_n$  为纵坐标绘制夫西地酸涂膜剂透皮吸收累积渗透曲线，结果

见图 3。夫西地酸涂膜剂透皮吸收累积渗透曲线趋于对数曲线，在后期逐渐趋于平缓，累积透过率达 87.74%，显著优于夫西地酸乳膏的 29.83%，说明夫西地酸涂膜剂大部分能透过皮肤进入体循环来发挥药效，且起效时间快于夫西地酸乳膏。

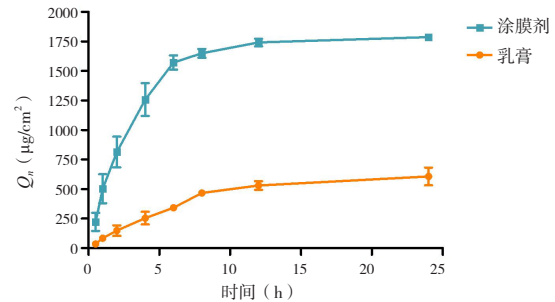


图3 夫西地酸涂膜剂透皮吸收累积渗透曲线 (n=6)

Figure 3. Percutaneous absorption cumulative permeation curve of fusidic acid film (n=6)

## 3 讨论

涂膜剂是一种先进的经皮给药制剂，能够保持稳定、可控的血药浓度，同时制备简便、使用方便，是理想的外用制剂形式。目前，夫西地酸作为涂膜剂在皮肤局部感染方面的应用和研发鲜见报道。本研究从夫西地酸涂膜剂的处方筛选与制备工艺考察、质量控制、透皮吸收 3 个方面开展研究。

为获得质量稳定、形态良好的涂膜剂，本研究进行了处方筛选。通过单因素考察成膜材料、基质材料、增塑材料、溶剂的成膜性能，结果发现聚乙烯醇缩丁醛作为成膜材料在韧性和可揭性方面均优秀；羟丙基纤维素 MF 作为基质材料的涂膜剂外观状态良好；柠檬酸三乙酯作为增塑剂制备涂膜剂韧性和可揭性均优秀；选择不同浓度乙醇作为溶剂，结果发现随着乙醇溶液的浓度增高，成膜时间越佳，选择 95% 乙醇作为溶剂。随后进一步考察了成膜材料及辅料浓度对成型指标的影响，选择 5% 聚乙烯醇缩丁醛、2% 羟丙基纤维素 MF、2% 柠檬酸三乙酯作为后续涂膜剂处方浓度。最后，采用响应面设计试验优化基质处方，得到最优处方配比为：4.8% 聚乙烯醇缩丁醛、1.9% 羟丙基纤维素 MF、2.0% 柠檬酸三乙酯、89.3% 无水乙醇，制得成膜时间、韧性、可揭性、黏性均较优的涂膜剂。本研究建立了用于测定夫西地酸含量的 HPLC 法，并对该方法进行了系统的药理学研究，结果表明该方法样品稳定、阴性

无干扰,且测定结果具有良好的重复性。在透皮吸收试验中,透过率结果显示夫西地酸涂膜剂显著优于市售夫西地酸乳膏剂型。

综上,本试验优选了夫西地酸涂膜剂处方并研究其透皮吸收行为,建立了定性含量测定的方法。后续拟对夫西地酸涂膜剂的药效学进行深入研究,以期提供一种制备简单、质量稳定、安全无毒的抗细菌感染的局部涂膜制剂。

## 参考文献

- 冯娜. 夫西地酸乳膏在常见皮肤病中的应用[J]. 医学信息, 2019, 32(4): 63-65. [Feng N. Application of fusidic acid cream in common skin diseases[J]. Medical Information, 2019, 32(4): 63-65.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.04.022.
- Jyoti K, Malik G, Chaudhary M, et al. Chitosan and phospholipid assisted topical fusidic acid drug delivery in burn wound: Strategies to conquer pharmaceutical and clinical challenges, opportunities and future panorama[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 161: 325-335. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.230.
- 宗时宇, 刘洋, 王春柳, 等. 透皮贴剂在中药研究中的应用及发展现状[J]. 中国药师, 2022, 25(3): 510-514. [Zong SY, Liu Y, Wang CL, et al. Application and development of transdermal patches in the studies of traditional Chinese medicine[J]. China Pharmacist, 2022, 25(3): 510-514.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.03.025.
- 屈思元, 刘立, 关鑫磊, 等. 基于 FAERS 数据库的两种剂型卡巴拉汀风险信号数据挖掘与比较[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(7): 463-468. [Qu SY, Liu L, Guan XL, et al. Data mining and comparison on adverse drug events sign of two forms of rivastigmine based on FAERS Database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(7): 463-468.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.07.006.
- 马晓辉. 中药透皮给药系统的研究进展[J]. 中国实用医药, 2015, 10(2): 246-248. [Ma XH. Research progress on transdermal drug delivery system of Traditional Chinese Medicine[J]. China Practical Medical, 2015, 10(2): 246-248.] DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.02.180.
- 中国药典 2020 年版. 四部[S]. 2020: 21.
- 杨波, 纪宏宇, 车丽丽, 等. 复方延胡索涂膜剂成膜材料的优选[J]. 中国药师, 2017, 20(3): 469-472. [Yang B, Ji HY, Che LL, et al. Optimization of film-forming materials for compound rhizoma corydalis plastics[J]. China Pharmacist, 2017, 20(3): 469-472.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2017.03.020.
- 潘晓鹃, 沈立, 徐超群, 等. 几种水溶液型涂膜剂成膜材料的性质研究及筛选[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(12): 973-976. [Pan XJ, Shen L, Xu CQ, et al. Evaluation and screening of water-soluble pellicular materials for pellicles[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2009, 29(12): 973-976.] DOI: 10.3321/j.issn:1001-5213.2009.12.003.
- 苏海萍, 韩越, 马艳. 涂膜剂的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(1): 259. [Su HP, Han Y, Ma Y. Research progress on coating agents[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2016, 16(1): 259.] DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2016.s1.230.
- 程弘夏, 雷晓璐, 王仲, 等. 正交设计法优化黄柏涂膜剂成膜材料的制备工艺[J]. 化学与生物工程, 2012, 29(8): 63-65. [Cheng HX, Lei XL, Wang Z, et al. Optimization on preparation process of film-former for cortex phellodendri film by orthogonal experiment[J]. Chemistry & Bioengineering, 2012, 29(8): 63-65.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-5425.2012.08.016.
- 周密, 徐晓勇, 马凤森, 等. 雷公藤涂膜剂的制备及其体外透皮试验[J]. 中成药, 2015, 37(3): 526-529. [Zhou M, Xu XY, Ma FS, et al. Preparation and in vitro transdermal behavior of tripterygium wilfordii Hook fextract pellicle[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2015, 37(3): 526-529.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2015.03.014.
- Frederiksen K, Guy RH, Petersson K. The potential of polymeric film-forming systems as sustained delivery platforms for topical drugs[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2016, 13(3): 349-360. DOI: 10.1517/17425247.2016.1124412.
- 陈念芬, 王延东, 陈茂玲. 高效液相色谱法测定夫西地酸眼用乳剂的含量[J]. 中国医药导报, 2009, 6(22): 72-73. [Chen NF, Wang YD, Chen ML. Determination of fusidic acid ophthalmic emulsion by HPLC[J]. China Medical Herald, 2009, 6(22): 72-73.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2009.22.039.

收稿日期: 2024 年 04 月 28 日 修回日期: 2024 年 05 月 23 日  
本文编辑: 钟巧妮 李阳