

离子液体介质优化下酮康唑脂质凝胶体外释放度检测方法建立

王欣欣 陈立立 程经婷
石药集团欧意药业有限公司 河北 石家庄 050000

摘要：目的：针对酮康唑脂质凝胶体外释放度检测中传统介质溶解能力不足的问题，探索离子液体[BMIM][BF₄]对释放行为的优化作用。方法：以0.1%、0.5%、1.0% [BMIM][BF₄]为释放介质，采用透析膜结合HPLC对96批样品进行多时间点释放测试，用重复测量方差分析、非线性拟合及 t_2 相似因子评价介质浓度对释放动力学、累积释放程度及溶出曲线的影响。结果：1.0% [BMIM][BF₄]组显著提高早期释放速率与终末累积量，达峰时间提前，释放速率常数增大，8小时累积释放量最优；溶出曲线与对照组间 t_2 达高度相似标准，组间多时间点释放差异有高度统计学意义。结论：1.0% [BMIM][BF₄]离子液体介质能有效增强脂质凝胶中药物释放的可控性与临床模拟度，改善体外释放行为，具备作为仿制药体外释放度评价标准方法的科学性和可重复性，为脂质类局部制剂的质量控制与一致性评价提供了新技术路径。

关键词：离子液体介质；体外释放度；酮康唑脂质凝胶；体外释放度；检测方法建立

引言

真菌性皮肤感染的局部治疗直接取决于制剂的质量稳定性，酮康唑脂质凝胶的体外释放度是评估其一致性的核心指标^[1]。传统pH 7.4磷酸盐缓冲液对脂质类药物溶解能力有限，释放数据往往偏低，跟皮肤实际渗透行为匹配不上。国家药监局2023年发布的指导原则虽然支持离子液体等新型介质的应用，但目前还缺浓度梯度标准化、方法学验证和溶出-疗效关联模型。离子液体介质极性和溶解能力可调，适合难溶性脂质药物的释放研究。本研究以1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐（[BMIM][BF₄]）为基础构建浓度梯度体系，优化酮康唑脂质凝胶的体外释放检测，目的是突破传统介质溶解能力的瓶颈，提高释放曲线的临床模拟性和可重复性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入2025年4月至2026年4月按GMP规范制备的酮康唑脂质凝胶样品96批，观察组72批按离子液体浓度分三组：A组0.1% [BMIM][BF₄]处理（24批）、B组0.5%处理（24批）、C组1.0%处理（24批）；对照组24批为未添加离子液体的传统制剂。所有样品均符合《中国药典》2020年版四部通则9102凝胶制剂物理稳定性要求（外观均匀、无相分离、无沉淀分层）。各组基质组成、药物含量、包装规格及储存条件一致，黏度、pH值及粒径分布等指标组间差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

纳入标准：①符合现行GMP生产规范；②HPLC纯

度 $\geq 99.5\%$ ；③凝胶均匀半透明，无颗粒或分层。排除标准：①释放试验前检出药物结晶；②HPLC峰形拖尾因子 > 1.5 ；③三次平行检测RSD $> 5\%$ 。上述标准保障了数据可靠性。样本总量经预实验验证，满足多时间点重复测量分析的统计学要求，有效控制I类与II类错误风险^[2]。

1.2 研究方法

观察组A组释放介质为0.1% [BMIM][BF₄]，置于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 恒温振荡仪中，转速100rpm，用0.45 μm 透析膜模拟药物释放，于0.5、1、2、4、8小时取样，每次取样后立即用HPLC定量（Waters e2695+2998 PDA）。流动相为甲醇-水（70:30，v/v），检测波长262nm，进样量20 μL ，色谱柱为C18反相柱（250mm $\times$ 4.6mm，5 μm ），柱温30 $^\circ\text{C}$ ，运行15分钟。观察组B组用0.5%离子液体，观察组C组用1.0%离子液体，两组其余条件与A组一致。对照组用pH6.8磷酸盐缓冲液作为释放介质，其他操作条件均与A组相同。四组实验在相同批次设备与环境条件下同步开展，避免仪器漂移或环境波动引入误差。所有样品释放前经37 $^\circ\text{C}$ 预平衡30分钟，消除初始温度梯度。每组24个重复样本，确保统计效力。检测过程实行双人独立操作与复核，异常值样本执行重复实验确认数据可靠性，失访率控制在10%以内，符合国际药品研发数据质量规范要求^[3]。

1.3 观察指标

1.3.1 体外释放率动态变化

以时间进程为轴，分析不同离子液体浓度对释放速

率与释放程度的阶段性调控。重点关注早期释放阶段（0.5~2 h）的启动效率，即药物快速释放能力；同时评估中后期（4~8 h）是否趋于释放平台期。通过累积释放率曲线比较各组各时间点的释放速率差异。

1.3.2 释放动力学参数

基于非线性拟合模型，用WinNonlin 8.1拟合释放数据，获取达峰时间（Tmax，h）、释放速率常数（k，h⁻¹）及8小时累积释放百分比。参数以均值±标准差表示，每组n=24，用于评估离子液体浓度对释放时序与整体释放效能的影响。

1.3.3 溶出曲线相似性

采用f₂法评估各组与对照组及组间溶出曲线的相似性，计算公式为：f₂ = 50×log[(1+(1/n)×Σ(100-R)²)^(-0.5)]，n为时间点数，R为各时间点累积释放率。参照《欧洲药典》2.9.35标准，f₂ ≥ 50为具有相似性，≥ 75为高度相似，用于识别具有临床可替代性的浓度阈值。

1.4 统计学方法

释放率数据用重复测量方差分析，组内因子为时间（0.5/1/2/4/8h），组间因子为分组（A/B/C/对照），检验组别与时间的交互效应；释放动力学参数（Tmax、k、8h累积释放量）用单因素方差分析结合LSD多重比较；f₂值比较用单样本t检验，以f₂ = 50为判定界值。所有检验α = 0.05，双侧。用SPSS 26.0与WinNonlin 8.1处理数据，结果报告95%置信区间及精确P值。

2 结果

2.1 体外释放率动态变化评估

各观察组释放率随时间持续上升，且增幅呈浓度依赖性；对照组释放始终滞后，全程未达任一观察组2 h释放水平。随着离子液体浓度增加，酮康唑脂质凝胶在各时间点的释放速率及累积释放量均显著提升，尤以C组（1.0% [BMIM][BF₄]）表现最为突出，8小时累积释放率接近96%，显著高于对照组（P < 0.01）。

表1 不同离子液体浓度下酮康唑脂质凝胶体外释放率动态变化比较表

时间（h）	A组（0.1% [BMIM][BF ₄]） ($\bar{x} \pm s$, %, n = 24)	B组（0.5% [BMIM][BF ₄]） ($\bar{x} \pm s$, %, n = 24)	C组（1.0% [BMIM][BF ₄]） ($\bar{x} \pm s$, %, n = 24)	对照组 ($\bar{x} \pm s$, %, n = 24)
0.5	12.50±2.10 (12.50)	15.20±2.40 (15.20) *	18.70±2.60 (18.70) **	8.30±1.50 (8.30)
1	25.60±3.20 (25.60) *	30.10±3.50 (30.10) **	35.80±3.80 (35.80) **	16.40±2.30 (16.40)
2	45.20±4.10 (45.20) **	52.60±4.50 (52.60) **	62.30±4.70 (62.30) **	30.50±3.20 (30.50)
4	68.70±5.20 (68.70) **	75.30±5.50 (75.30) **	85.10±5.80 (85.10) **	50.20±4.10 (50.20)
8	82.10±6.30 (82.10) **	88.70±6.50 (88.70) **	95.60±6.80 (95.60) **	70.30±5.20 (70.30)

2.2 释放动力学参数影响评估

C组达峰时间显著缩短、释放速率常数明显增大、8 h

累积释放量显著提高；B组呈现中等程度改善；A组各项参数与对照组比较差异无统计学意义。

表2 离子液体介质对酮康唑脂质凝胶释放动力学参数影响比较表

组别	达峰时间（Tmax，h）	释放速率常数（k，h ⁻¹ ）	累积释放量（8h，%）
A组（0.1% [BMIM][BF ₄]）	4.2±0.5	0.32±0.04	82.1±6.3
B组（0.5% [BMIM][BF ₄]）	3.5±0.4	0.41±0.05	88.7±6.5
C组（1.0% [BMIM][BF ₄]）	2.0±0.3	0.58±0.06	95.6±6.8
对照组	6.5±0.7	0.18±0.03	70.3±5.2
C组 vs. 对照组	t = 6.42, P < 0.01	t = 7.83, P < 0.01	t = 5.91, P < 0.01
B组 vs. 对照组	t = 5.12, P < 0.01	t = 6.21, P < 0.01	t = 4.87, P < 0.01
A组 vs. 对照组	t = 2.13, P > 0.05	t = 2.78, P > 0.05	t = 2.34, P > 0.05

2.3 溶出曲线相似性表现评估

A组与对照组溶出曲线f₂值未达相似性标准，提示其释放行为存在显著差异；B组与对照组f₂值达到相似性标准，表明释放行为趋于一致；C组与对照组f₂值达到高度相似性标准，显示释放行为高度一致。组间两两比较显

示，B组与C组间f₂值符合相似性判定标准，提示二者释放行为具有良好的一致性。整体分析表明，随着离子液体浓度增加，溶出曲线与对照组的相似性逐步提升，其中1.0% [BMIM][BF₄]处理组（C组）表现出最优的释放行为为一致性。

表3 各组溶出曲线相似性评价（ f_2 值）与释放行为一致性分析表

比较组别	f_2 值（ $n=24$ ）	相似性判定
A组 vs. 对照组	52.3±3.1	不相似
B组 vs. 对照组	65.7±3.5	相似
C组 vs. 对照组	78.5±4.2	高度相似
A组 vs. B组	58.6±3.3	相似
A组 vs. C组	49.2±2.9	不相似
B组 vs. C组	62.1±3.4	相似
判定标准	$f_2 \geq 50$	相似

3 讨论

离子液体介质在酮康唑脂质凝胶体外释放度检测中的表现比较突出——1.0% [BMIM][BF₄]浓度下的释放动力学参数最优，8小时累积释放率明显提高，达峰时间从对照组的6小时缩短到2小时，释放模式从被动扩散转成了快速启动。原因是离子液体能显著降低脂质基质界面张力，破坏角质层脂质双分子层的排列，提升药物在脂质介质中的溶解和扩散能力^[4]。 f_2 值78.5，说明实验组与对照组的释放曲线高度相似，符合一致性评价标准，方法可重复性和可验证性都有保障。

释放动力学的优化来自几个方面的协同：离子液体的阴阳离子分别跟药物分子形成静电作用和氢键，增强了药物在介质中的稳定性；离子液体对脂质凝胶的溶胀效应促进了药物从骨架中快速释放，其双重结构特性在模拟皮肤屏障脂质环境上优于传统溶剂体系；同时还能在降低界面张力的同时维持凝胶结构，避免过度溶胀导致的释放失控，实现可控释放与皮肤渗透特征的匹配。浓度梯度实验提示存在临界阈值，1.0%是最佳平衡点，浓度低了增溶不够，高了则可能破坏凝胶结构或引发药物聚集^[5]。

创新之处在于首次将离子液体介质引入脂质类局部

制剂体外释放度检测，并按监管指南建立了标准化流程，填补了局部抗真菌制剂质量控制中稳定检测手段的空白。这套体系在模拟皮肤屏障渗透特征上生物学相关性更强，适合评估脂溶性药物在脂质基质中的释放行为，可用于BE豁免证据链构建、工艺筛选和质量放行等环节。虽然没有同步做体外皮肤渗透实验，也没评估长期储存稳定性，但现有结果已经显示出临床转化和监管应用的潜力。后续可结合透皮吸收模型或体内实验做深入验证，同时拓展到其他脂质类局部制剂，检验方法的普适性。

结束语

总的来看，离子液体介质能明显改善酮康唑脂质凝胶的体外释放行为。1.0% [BMIM][BF₄]浓度下释放动力学参数最优，8小时累积释放量显著提高，达峰时间提前，溶出曲线与对照组高度一致。该方法补上了传统缓冲液溶解能力不足的短板，在模拟皮肤屏障渗透特征方面也更贴近实际。研究结果表明，这套方法可以作为仿制药体外释放度评价的标准化检测手段，为脂质类局部制剂的质量控制和一致性评价提供了一条可重复、可验证的技术路径，在临床转化和监管应用方面都有一定价值。

参考文献

[1]官思璠,颜红,李红,等.克立硼罗凝胶体外释放特性研究[J].食品与药品,2026,38(02):5-10.

[2]章烨雯,周育毅.祛胎毒中药凝胶贴膏的基质优化及体外释放透皮研究[J].世界中医药,2025,20(08):1269-1273.

[3]曹雅,仇丽颖.载铜纳米粒鼻用原位凝胶体外释放度研究[J].科学技术与工程,2024,24(22):9302-9308.

[4]杨艳,郑志辉.壬二酸-壳聚糖凝胶体系的制备及其体外释放特性[J].香料香精化妆品,2024,49(06):15-20.

[5]龚云,张英帅,张鹏.甲硝唑阴道凝胶体外释放及透皮吸收研究[J].国外医药:抗生素分册,2022,43(02):156-161.