·实验研究·

过氧苯甲酰凝胶体外释放研究

崔潆心[1,2,3],叶晓霞[2,3*],乐　健[2,3*]

(1 复旦大学药学院,上海 201203;2 上海市食品药品检验研究院,上海 201203;3 国家药品监督管理局化学药品制剂质量分析重点实验室,上海 201203)

[**摘要**]　**目的**:采用扩散池法对过氧苯甲酰凝胶的体外释放度进行研究,测定释放曲线并对释放数据进行模型拟合。**方法**:采用 Franz 扩散池,以 PEG400-无水乙醇-水(25∶25∶50)为释放介质,以孔径 0.45 μm 的尼龙膜为人工膜,采用高效液相色谱法(HPLC)测定释放量,采用零级模型、一级模型、Korsmeyer-Peppas 模型和 Higuchi 模型拟合释放曲线,确定最优释放模型。**结果**:建立了过氧苯甲酰凝胶的体外释放测定方法,过氧苯甲酰零级模型拟合最优,苯甲酸 Higuchi 模型拟合最优。**结论**:本研究建立的体外释放方法可用于过氧苯甲酰凝胶的释放度测定,并为类似难溶性药物制剂的质量研究提供参考。

[**关键词**]　过氧苯甲酰凝胶;体外释放试验;一致性评价;扩散池;高效液相色谱法

[**中图分类号**] R943　　[**文献标志码**] A　　[**文章编号**] 1003－3734(2026)13－1432－08

In vitro release study of benzoyl peroxide gel

CUI Yi-xin[1,2,3], YE Xiao-xia[2,3*], LE Jian[2,3*]

(1 *School of Pharmacy*, *Fudan University*, *Shanghai* 201203, *China*; 2 *Shanghai Institute of Food and Drug Inspection*, *Shanghai* 201203, *China*; 3 *National Medical Products Administration Key Laboratory of Chemical Preparation Quality Analysis*, *Shanghai* 201203, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To investigate the *in vitro* release behavior of benzoyl peroxide gel using a diffusion cell method, and to obtain release profiles with subsequent kinetic model fitting. **Methods**: The method was established with Franz diffusion cell. The PEG400-ethanol-water (25∶25∶50) is selected as receiving medium. The nylon membrane with 0.45 μm is used as the artificial membrane. The release amount was determined by high performance liquid chromatography (HPLC). The release data were fitted to zero-order, first-order, Korsmeyer-Peppas, and Higuchi models to identify the optimal release model. **Results**: An *in vitro* release testing method for benzoyl peroxide gel was successfully established. The release data of benzoyl peroxide were best fitted by the zero-order kinetic model, whereas the release data of benzoic acid were best described by the Higuchi model. **Conclusion**: The established *in vitro* release method is suitable for evaluating the release characteristics of benzoyl peroxide gel and provides a useful reference for the quality assessment of topical formulations containing poorly soluble drugs.

[**Key words**]　benzoyl peroxide gel; *in vitro* release test; consistency evaluation; diffusion cell; HPLC

[**作者简介**]　崔潆心,女,硕士研究生,主要从事药物分析及质量控制。E-mail:23211030058@m.fudan.edu.cn。

[**通讯作者**]　*叶晓霞,女,主任药师,主要从事药物分析及质量控制。E-mail:yexxsifdc@163.com。*乐健,男,主任药师,主要从事药物分析及质量控制。E-mail:fdalej@163.com。

[**DOI**]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.13.013

寻常痤疮是一种累及毛囊皮脂腺的慢性炎症性皮肤病,好发于面部及前胸、后背,临床表现为粉刺、丘疹、脓疱等,青少年发病率达93%,已成为全球第八大慢性疾病[1]。目前认为寻常痤疮发病主要与雄激素诱导皮脂腺肥大、过度分泌皮脂、毛囊导管口异常角化、痤疮丙酸杆菌等微生物增殖及免疫炎症反应有关。过氧苯甲酰可缓慢释放新生态的氧和苯甲酸,具有杀灭痤疮丙酸杆菌、抗炎的作用[2],是Ⅱ级和Ⅲ级痤疮的首选药物,有乳剂、凝胶剂等剂型[1]。

凝胶剂属于半固体制剂,具有多相、热力学不稳定等特点。Xu等[3]和Bao等[4]的研究表明,半固体制剂处方复杂,制剂学特性(如API粒径、晶型)、处方组成、工艺因素等均可能影响药物释放。体外释放试验(IVRT)是半固体制剂的关键质量属性,半固体制剂质量研究应开展体外释放研究[5]。本研究参考国家药审中心最新发布的《局部起效化学仿制药体外释放与体外透皮(IVPT)研究技术指导原则》[6],采用Franz扩散池法,建立了过氧苯甲酰凝胶体外释放评价方法,进行了方法学验证,并考察了参比制剂和受试制剂体外释放行为的一致性。

材　　料

1　仪器与材料

Waters QH－2695高效液相色谱仪(配有四元泵、自动进样器、二极管阵列检测器和Empower色谱工作站,美国沃特世公司),DHC－6TD干加热透皮扩散仪(美国Logan公司),XSE204分析天平(瑞士Mettler Toledo公司),岛津XR－ODSⅡ C_{18}柱(100 mm×2.0 mm, 75 μm),0.45 μm聚偏氟乙烯(PVDF,海盐新东方塑化科技有限公司)、0.45 μm聚四氟乙烯亲水膜和疏水膜(PTFE,南通隆锦膜技术有限公司)、0.45 μm聚醚砜膜(PES,南通隆锦膜技术有限公司,天津市津腾实验设备有限公司)、0.45 μm尼龙膜(Nylon,上海半岛实业有限公司净化器材厂)、0.45 μm混合纤维素酯(MCE,上海半岛实业有限公司净化器材厂、上海市新亚净化器件厂)。

2　试药与试剂

过氧苯甲酰对照品(批号A129-2-20250107,四川明欣药业有限责任公司),苯甲酸对照品(批号100419-201703,中国食品药品检定研究院),苯甲醛对照品(批号111650-202401,中国食品药品检定研究院),苯甲酸乙酯对照品(批号101162-202402,中国食品药品检定研究院),过氧苯甲酰凝胶(批号:4021343、4021346,规格15 g∶0.75 g,Ⅰ公司),过氧苯甲酰凝胶(批号:4021303,规格60 g∶2.0 g,Ⅰ公司),过氧苯甲酰凝胶(批号:24109204、24109101、25029101,规格15 g∶0.75 g,Ⅱ公司),乙腈(色谱纯,Avantor公司),无水乙醇(分析纯,国药集团化学试剂有限公司),聚乙二醇400(分析纯,国药集团化学试剂有限公司),乙酸(分析纯,国药集团化学试剂有限公司)。

方法与结果

1　测定方法

1.1　IVRT条件

采用Franz立式扩散池,以PEG400-无水乙醇-水(25∶25∶50)为释放介质,0.45 μm尼龙膜为人工膜,水浴温度32 ℃,转速为600 r·min^{-1},于1、2、3、4、5、6 h取样,取样体积和补液体积均为12 mL。

1.2　HPLC测定方法

1.2.1　色谱条件　采用岛津XR-ODSⅡ C_{18}色谱柱(100 mm×2.0 mm, 75 μm),以乙腈为流动相A,以水(用乙酸调节PH=3.0)为流动相B;按表1进行梯度洗脱,流速0.5 mL·min^{-1};检测波长为235 nm;柱温20 ℃;样品室温度4 ℃;进样体积10 μL。

表1　色谱梯度洗脱条件　%

时间/min	A	B
0	25	75
2	25	75
3	30	70
5	80	20
7	80	20
7.1	25	75
10	25	75

1.2.2　溶液配制　过氧苯甲酰对照品溶液的配制:取过氧苯甲酰对照品约480 mg,精密称定,置100 mL量瓶中,加溶剂40 mL,超声助溶,放冷,用溶剂稀释至刻度,摇匀,作为对照品贮备液。用硫代硫酸钠滴定液(0.01 mol·L^{-1})标定过氧苯甲酰的准确浓度。精密量取储备液适量,用释放介质定量稀释成每1 mL含过氧苯甲酰0.247 0、1.086、2.170、3.257、4.340、5.429、7.600 μg的系列浓度标准曲线溶液。

苯甲酸对照品溶液的配制：取苯甲酸对照品约 5 mg，精密称定，置 200 mL 量瓶中，超声助溶，放冷，用溶剂稀释至刻度，摇匀，作为对照品贮备液。精密量取储备液适量，用释放介质稀释成每 1 mL 含苯甲酸 0.635 0、1.270、2.540、3.810、5.080、6.350、7.620 μg 的系列浓度标准曲线溶液。

系统适用性溶液：取苯甲酸对照品、苯甲醛对照品、苯甲酸乙酯对照品各 10 mg，精密称定，置 200 mL 量瓶中，超声助溶，放冷，用溶剂稀释至刻度，摇匀。精密量取 1 mL 至 50 mL 量瓶中，精密量取过氧苯甲酰对照品贮备液 1 mL 至 10 mL 量瓶中，用溶剂稀释至刻度，摇匀。另精密量取 1 mL 该稀释液至同一 50 mL 量瓶中，用释放介质稀释至刻度，摇匀。

供试品溶液：取本品约 0.65 g，置垫有尼龙膜的 2 mm 厚定量环内，均匀涂布，精密称定，将涂有供试品的定量环置于扩散池上，依法操作，分别于各时间点取样，即得。

2 IVRT 方法建立

2.1 释放介质

释放介质应与真实生理条件相近，如生理盐水、磷酸盐缓冲液等。过氧苯甲酰不溶于水，因此加入适量无水乙醇以提高过氧苯甲酰在释放介质中的溶解度。以生理盐水-无水乙醇（70∶30）和 pH = 5 的磷酸盐缓冲液-无水乙醇（70∶30）为释放介质，平均剂量消耗分别为 0.86% 和 0.78%，人工膜上药物水分散失较多，制剂发生形变。以 PEG400-无水乙醇-水（40∶30∶30）为释放介质时，制剂无明显形变，剂量消耗提高，不同有机溶剂比例下 6 h 累积释放量及剂量消耗见表 2。试验观察到随着有机溶剂比例增加，MCE 膜发生溶解，因此选择 PEG400-无水乙醇-水（25∶25∶50）。

表 2 不同比例时累积释放量及剂量消耗

PEG400-无水乙醇-水	累积释放量/μg·cm^{-2}	剂量消耗/%
40∶30∶30	502.0	2.725
30∶30∶40	379.7	2.046
30∶25∶45	244.0	1.317
25∶30∶45	362.7	1.961
25∶25∶50	228.0	1.227
20∶20∶60	157.8	0.857

2.2 人工膜

2.2.1 吸附性 精密量取 2.632 μg·mL^{-1} 的过氧苯甲酰释放液 10 mL 置试管中，分别加入待考察的人工膜，4 ℃冷藏过夜，各组平行处理 3 份。另取 10 mL 不加膜，作为参比溶液，平行放置。按“**1.2.1**”色谱条件测定过氧苯甲酰和苯甲酸含量，将试验溶液与参比溶液比较计算回收率，结果见表 3。其中浸泡 MCE 膜的溶液浑浊，浸泡 PVDF 和 PES 膜的溶液出现杂峰，综合人工膜对过氧苯甲酰及苯甲酸的吸附性，选择回收率较好的 PTFE 膜、尼龙膜和 PVDF 膜进一步开展阻滞性试验。

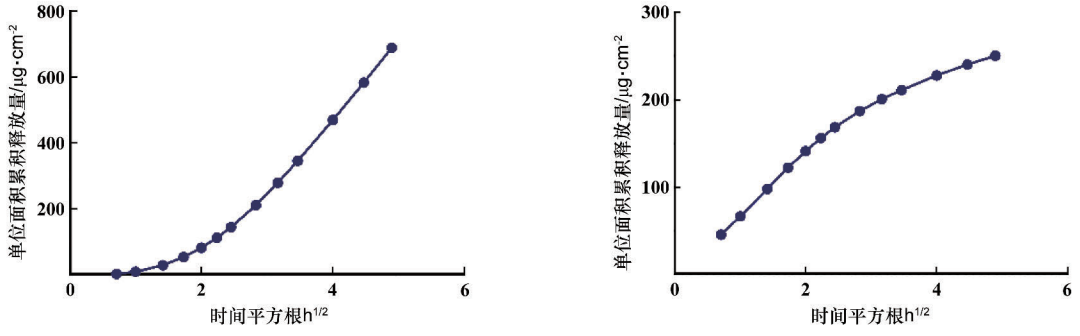
表 3 人工膜吸附性考察结果

人工膜	过氧苯甲酰		苯甲酸	
	浓度 /μg·mL^{-1}	回收率 /%	浓度 /μg·mL^{-1}	回收率 /%
PVDF	2.645	100.5	2.291	98.6
PTFE 亲水	2.681	101.8	2.327	100.1
PTFE 疏水	2.626	99.8	2.314	99.6
PES（Nantong 公司）	1.261	47.92	2.215	95.3
PES（津腾公司）	1.978	75.16	2.283	98.0
Nylon	2.589	98.4	2.333	100.4
MCE（半岛公司）	1.651	62.71	2.283	98.2
MCE（新亚公司）	1.767	67.11	2.290	98.5

2.2.2 阻滞性 称取参比制剂 0.65 g，按照“**1.1**”条件进行 IVRT，按照“**1.2.1**”色谱条件测定释放液中过氧苯甲酰和苯甲酸浓度，计算累积释放量。结果表明，使用 PTFE 疏水膜、PVDF 膜、尼龙膜 6 h 总累积释放量分别为 39.07、127.39 和 182.95 μg·cm^{-2}，表明尼龙膜对药物的阻滞作用最弱，故选择尼龙膜为实验用膜。

2.3 取样时间

按照“**1.1**”条件进行 IVRT，于 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、20 和 24 h 取样，按照“**1.2.1**”色谱条件测定释放液中过氧苯甲酰和苯甲酸浓度，计算各取样时间单位面积累积释放量，释放曲线见图 1。释放曲线的线性部分至少取 5 ~ 6 个时间点，确定取样点为 1、2、3、4、5 和 6 h（见图 1）。



左:过氧苯甲酰;右:苯甲酸

图 1 24 h 释放曲线

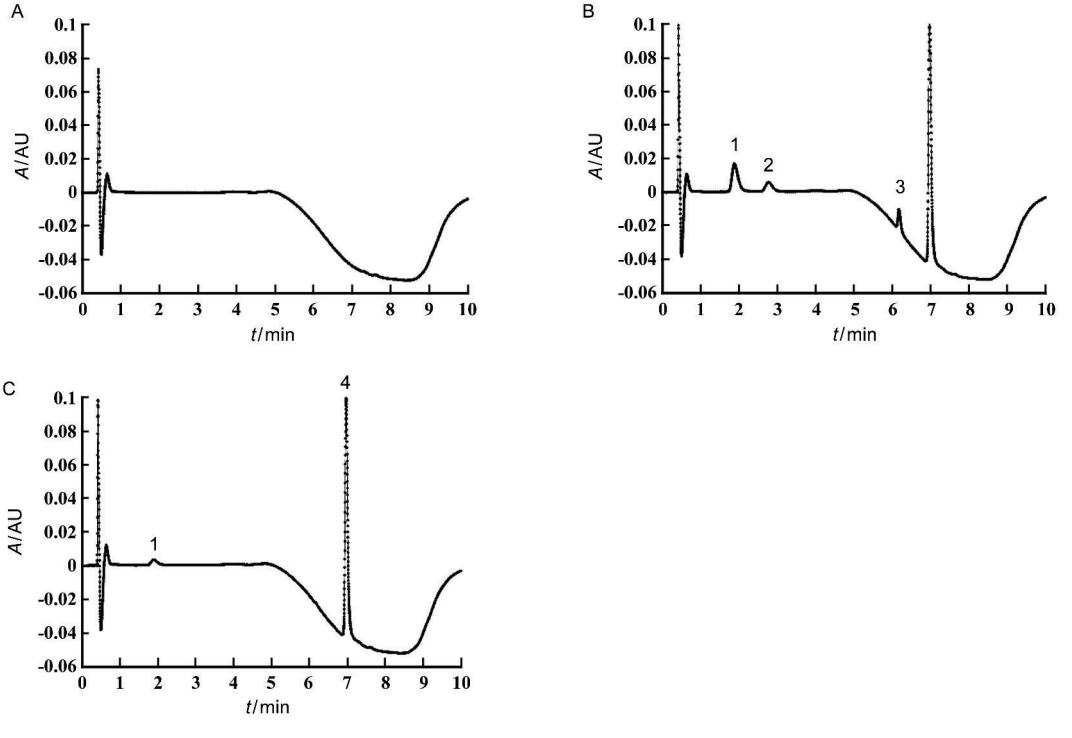
2.4 上样量

称取参比制剂 0.3、0.45、0.65 g,分别均匀涂布于人工膜表面,按照"**1.1**"条件进行 IVRT,相同取样时间点,总累积释放量随上样量增加而增加。当上样量为 0.65 g 时,6 h 总累积释放量(Q)与时间平方根($t^{1/2}$)的线性方程为 $Q = 78.035t^{1/2} - 80.397$($r^2 = 0.972\,5$),苯甲酸 6 h 的单位面积累积释放量($M$)与时间平方根($t^{1/2}$)的线性方程为 $M_t = 45.97t^{1/2} + 5.649\,1$($r^2 = 0.990\,2$),释放曲线线性良好,故确定上样量为 0.65 g。

3 方法验证

3.1 色谱方法

3.1.1 专属性 取"**1.2**"项配制的系统适用性溶液、空白释放液及参比制剂释放液,按"**1.1**"项下色谱条件进样测定,对比各色谱峰的相对保留时间可知,图 2B 中 1 号峰为苯甲酸(1.883 min),2 号峰为苯甲醛(2.770 min),3 号峰为苯甲酸乙酯(6.179 min),4 号峰为过氧苯甲酰(6.979 min),相邻色谱峰分离度依次为 3.1、4.4 和 7.0,空白释放液无干扰峰存在,说明方法专属性较好。



A:空白释放液;B:系统适用性溶液;C:参比制剂释放液

图 2 HPLC 专属性色谱图

3.1.2 线性与范围 取按“**1.2.2**”项配制的系列浓度标准曲线溶液,按“**1.2.1**”色谱条件进样测定,计算得到过氧苯甲酰峰面积(Y)与对应浓度(X)的线性方程为 $Y = 116\ 525X - 9\ 504$($r = 0.999$),表明在 0.326 0 ~ 7.600 μg·mL^{-1}浓度范围内,线性关系良好。苯甲酸峰面积(A)与对应浓度(C)线性方程为 $A = 83\ 130C - 805$($r = 0.999$),表明在 0.635 0 ~ 7.620 μg·mL^{-1}浓度范围内,线性关系良好。

3.1.3 检测限与定量限 精密量取按照“**1.2.2**”配制的过氧苯甲酰和苯甲酸对照品溶液,加入释放介质适量并逐级稀释。按“**1.2.1**”色谱条件进样测定,以信噪比 3 为检测限,以信噪比 10 为定量限,过氧苯甲酰的检测限为 0.108 6 μg·mL^{-1},定量限为 0.326 0 μg·mL^{-1}。苯甲酸的检测限为 0.127 0 μg·mL^{-1},定量限为 0.381 0 μg·mL^{-1}。

3.1.4 精密度 按照“**1.2.2**”项下同法制备低、中、高浓度过氧苯甲酰和苯甲酸的对照品溶液,连续进样 6 次测定,结果过氧苯甲酰 RSD 值分别为 0.65%、0.53% 和 0.23%($n = 6$)。苯甲酸 RSD 值分别为 1.13%、0.27% 和 0.11%($n = 6$),均小于 2.0%,表明本法精密度良好。

3.1.5 回收率 精密量取 0.5、2.5、3 mL 释放液(过氧苯甲酰浓度为 2.423 μg·mL^{-1},苯甲酸浓度为 2.291 μg·mL^{-1})依次置 3 个 10 mL 量瓶中,精密量取 3.753 μg·mL^{-1}的过氧苯甲酰对照品溶液 2、3、5 mL 至同一量瓶中,用释放介质稀释至刻度,摇匀,作为过氧苯甲酰 50%、100%、150% 的回收率溶液,同法用 5.228 μg·mL^{-1}的苯甲酸对照品溶液配制苯甲酸的回收率溶液。按照“**1.2.1**”色谱条件测定峰面积,计算回收率,结果见表 4,表明辅料/基质对样品的体外释放测定没有干扰。

表 4 过氧苯甲酰和苯甲酸回收率结果 %

水平	释放液/mL	过氧苯甲酰/苯甲酸/mL	过氧苯甲酰		苯甲酸	
			回收率	RSD	回收率	RSD
低	0.5	2	101.8	0.372 7	103.8	1.662
中	2.5	3	99.9	0.178 6	101.1	0.305 9
高	3	5	99.4	0.131 1	101.1	0.363 0

3.2 IVRT 方法验证

3.2.1 精密度 称取参比制剂 0.65 g,按照“**1.1**”条件连续 3 d 进行 IVRT($n = 6$,n 为扩散池个数),按照“**1.2.1**”色谱条件测定释放液中过氧苯甲酰和苯甲酸浓度,计算 3 次释放试验释放速率平均值,过氧苯甲酰分别为 23.21(RSD = 11.58%)、24.28(RSD = 4.11%)和 18.88 μg/cm^2/h(RSD = 5.12%),苯甲酸分别为 36.89(RSD = 4.83%)、34.41(RSD = 1.849%)和 29.07(5.969%) μg/cm^2/h$^{1/2}$。18 个释放速率的 RSD 分别为 13.18% 和 10.65%,均小于 15%。体外释放方法的精密度满足要求。

3.2.2 释放介质 释放液稳定性:取“**3.2.1**”项下释放液,搅拌均匀,避光放置于 32 ℃水浴条件下,于 0、2、4、6、8、10、12 h 取样测定。以各时间点测得浓度与 0 h 浓度比较,结果见表 5,在 32 ℃条件下,6 h 释放液中过氧苯甲酰降解接近 3%,主要降解产物为苯甲酸。

表 5 释放液 32 ℃各时间点过氧苯甲酰浓度 $n = 3$

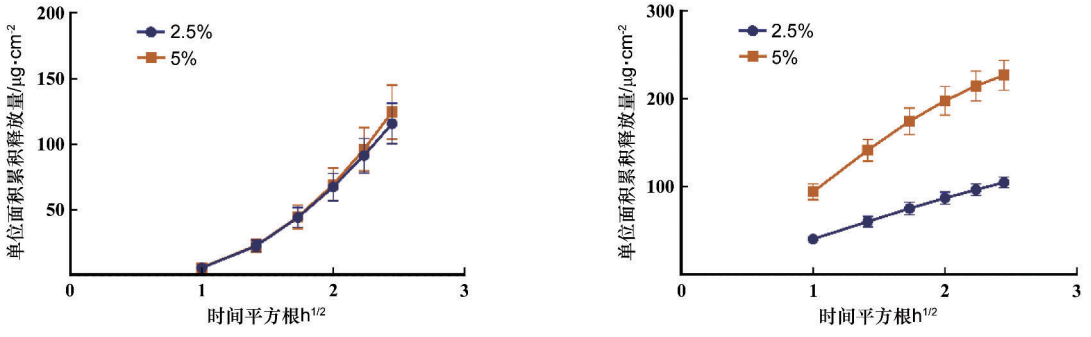
时间/h	过氧苯甲酰/μg·mL^{-1}	比值/%
0	2.62	100.0
2	2.60	99.2
4	2.58	98.4
6	2.55	97.4
8	2.53	96.7
10	2.49	94.9
12	2.46	94.1

在 32 ℃条件下,释放液不断降解产生苯甲酸。将苯甲酸对照品溶于空白释放介质中,于 0 h 和 12 h 取样测定,比值为 99.8%,表明苯甲酸在释放介质中 12 h 稳定。

漏槽条件:测定过氧苯甲酰对照品饱和溶解度为 261 μg·mL^{-1}(32 ℃水浴)。以所有释放数据的最高浓度计,当上样量为 0.65 g 时,制剂规格为 5%,扩散池体积为 12 mL,该时间点释放液浓度不

到饱和溶解度的1/50。精密称定10 mg苯甲酸对照品置4 mL离心管中，加入释放介质，观察到完全溶解，此时浓度约为2 500 μg·mL^{-1}，远高于释放液中苯甲酸的最高浓度6.7 μg·mL^{-1}，因此以PEG400-无水乙醇-水(25∶25∶50)为释放介质满足漏槽条件要求。

3.2.3 灵敏度 灵敏度是指IVRT方法能监控释放速率随处方中药物浓度变化而变化的能力。取2.5%和5%规格制剂交替上样，按照“**1.1**”条件进行IVRT，由图3可知，相较于参比制剂，较低规格制剂的过氧苯甲酰释放速率没有变化，而苯甲酸呈现出较低的释放速率。



左：过氧苯甲酰；右：苯甲酸

图3 IVRT灵敏度结果

4 释放动力学模型拟合与机制分析

取各批次制剂，按照“**1.1**”条件进行IVRT，采用零级模型、一级模型、Korsmeyer-Peppas模型和Higuchi模型拟合释放曲线，拟合方程和相关系数见表6～7，r^2越接近于1，其释放模型拟合度越好。根据拟合度大小可知，过氧苯甲酰零级模型拟合最优，苯甲酸Higuchi模型拟合最优。零级释放行为与过氧苯甲酰的难溶性质密切相关，其在凝胶基质中的溶解度极低，未溶药物充当“药物储库”，持续维持饱和浓度。实验室此前对过氧苯甲酰凝胶粒度分布的研究表明，过氧苯甲酰在卡波姆基质中以固体微粒的形式分散。卡波姆形成的三维交联凝胶网络结构致密，限制了分子在其中的自由扩散，因此，药物释放不仅受到扩散控制，还受到固体颗粒溶解速率的影响，属于溶解-扩散双控制机制[7]。此外，Korsmeyer-Peppas模型是广泛应用的经验性释放动力学模型，其释放指数n能反映药物从聚合物中释放的机制[8]。在Korsmeyer-Peppas模型拟合中，各批次制剂过氧苯甲酰的释放指数(斜率)n在1.336～1.696，大于0.89，提示药物释放以溶蚀为主，伴随凝胶结构松弛、链段重排或界面溶胀等行为。苯甲酸的释放指数n在0.491 1～0.522 2，表明其释放由扩散控制。Higuchi模型本质上基于Fick扩散原理，由表7可知，苯甲酸Higuchi模型拟合效果最佳，进一步验证了苯甲酸的释放以扩散为主。

表6 过氧苯甲酰数学模型拟合

批号	Higuchi模型	零级模型	一级模型	Korsmeyer-Peppas模型
24109204	$M_t=84.362t^{1/2}-89.913$ $r^2=0.957\ 7$	$M_t=24.688t-24.022$ $r^2=0.993\ 1$	$\ln(1-M_t/M_\infty)=-1.347\times10^{-3}t+1.314\times10^{-3}$ $r^2=0.992\ 9$	$\log(M_t/M_\infty)=1.696\log t-3.443$ $r^2=0.996\ 4$
24109101	$M_t=78.13t^{1/2}-81.863$ $r^2=0.963\ 1$	$M_t=22.824t-20.699$ $r^2=0.995\ 2$	$\ln(1-M_t/M_\infty)=1.245\times10^{-3}t+1.132\times10^{-3}$ $r^2=0.995\ 1$	$\log(M_t/M_\infty)=1.634\log t-3.427$ $r^2=0.995\ 8$
25029101	$M_t=76.71t^{1/2}-74.053$ $r^2=0.972\ 3$	$M_t=22.336t-13.745$ $r^2=0.998\ 1$	$\ln(1-M_t/M_\infty)=1.219\times10^{-3}t+7.543\times10^{-4}$ $r^2=0.998\ 0$	$\log(M_t/M_\infty)=1.336\log t-3.204$ $r^2=0.999\ 1$
4021343	$M_t=78.035t^{1/2}-80.397$ $r^2=0.972\ 5$	$M_t=22.718t-19.032$ $r^2=0.998$	$\ln(1-M_t/M_\infty)=-1.239\times10^{-3}t+1.042\times10^{-3}$ $r^2=0.998$	$\log(M_t/M_\infty)=1.672\log t-3.403$ $r^2=0.992\ 7$
4021346	$M_t=77.636t^{1/2}-82.316$ $r^2=0.956\ 2$	$M_t=22.73t-21.714$ $r^2=0.992\ 5$	$\ln(1-M_t/M_\infty)=-1.240\times10^{-3}t+1.115\times10^{-3}$ $r^2=0.994\ 1$	$\log(M_t/M_\infty)=1.597\log t-3.404$ $r^2=0.997\ 1$
4021303	$M_t=83.156t^{1/2}-87.438$ $r^2=0.964\ 7$	$M_t=24.279t-22.292$ $r^2=0.995\ 8$	$\ln(1-M_t/M_\infty)=-1.325\times10^{-3}t+1.22\times10^{-3}$ $r^2=0.995\ 7$	$\log(M_t/M_\infty)=1.673\log t-3.425$ $r^2=0.994\ 1$

表 7 苯甲酸数学模型拟合曲线

批号	Higuchi 模型	零级模型	一级模型	Korsmeyer-Peppas 模型
24109204	$M_t = 46.03t^{1/2} + 1.275\ 8$ $r^2 = 0.994\ 8$	$M_t = 13.012t + 38.834$ $r^2 = 0.962\ 5$	$\ln(1 - M_t/M_\infty) = -7.105 \times 10^{-4}t - 2.111\ 8 \times 10^{-3}$ $r^2 = 0.962\ 6$	$\log(M_t/M_\infty) = 0.505\ 3\log t - 2.597\ 7$ $r^2 = 0.996$
24109101	$M_t = 37.308t^{1/2} - 0.843\ 2$ $r^2 = 0.995\ 5$	$M_t = 10.552t + 29.578$ $r^2 = 0.964\ 2$	$\ln(1 - M_t/M_\infty) = 5.76 \times 10^{-4}t - 1.608 \times 10^{-3}$ $r^2 = 0.964\ 4$	$\log(M_t/M_\infty) = 0.522\ 2\log t - 2.710\ 2$ $r^2 = 0.995\ 8$
25029101	$M_t = 31.13t^{1/2} + 0.560\ 8$ $r^2 = 0.994\ 6$	$M_t = 8.796\ 1t + 25.973$ $r^2 = 0.961\ 5$	$\ln(1 - M_t/M_\infty) = 4.797 \times 10^{-4}t - 1.412\ 3 \times 10^{-3}$ $r^2 = 0.964\ 4$	$\log(M_t/M_\infty) = 0.510\ 2\log t - 2.772\ 5$ $r^2 = 0.995$
4021343	$M_t = 45.97t^{1/2} + 5.649\ 1$ $r^2 = 0.990\ 2$	$M_t = 12.877t + 43.569$ $r^2 = 0.931\ 3$	$\ln(1 - M_t/M_\infty) = -1.221 \times 10^{-3}t - 3.860\ 8 \times 10^{-3}$ $r^2 = 0.944\ 2$	$\log(M_t/M_\infty) = 0.491\log t - 2.568\ 4$ $r^2 = 0.984\ 1$
4021346	$M_t = 49.096t^{1/2} - 0.234\ 8$ $r^2 = 0.99\ 1$	$M_t = 13.83t + 39.944$ $r^2 = 0.953\ 2$	$\ln(1 - M_t/M_\infty) = -7.554 \times 10^{-4}t + 2.172\ 1 \times 10^{-3}$ $r^2 = 0.953\ 4$	$\log(M_t/M_\infty) = 0.521\ 9\log t - 2.586\ 7$ $r^2 = 0.992\ 1$
4021303	$M_t = 79.3t^{1/2} + 5.812\ 4$ $r^2 = 0.986\ 7$	$M_t = 22.288t + 70.965$ $r^2 = 0.943\ 8$	$\ln(1 - M_t/M_\infty) = -7.033 \times 10^{-4}t + 2.37 \times 10^{-3}$ $r^2 = 0.931\ 6$	$\log(M_t/M_\infty) = 0.500\ 9\log t - 2.348\ 3$ $r^2 = 0.989$

讨　论

过氧苯甲酰具有不稳定的过氧键，极易发生断裂并释放活性氧，生成苯甲酸（见图 4）[9-10]。实际检测中，释放液中出现较高含量的苯甲酸，其可能来源包括：① 制剂中原有的苯甲酸；② 过氧苯甲酰在释放液中降解。为判断苯甲酸的真实来源，结合“**3.2.2**”稳定性研究结果可知，过氧苯甲酰在释放液中 1 h 的降解率不足 1%。以 1 h 时释放液中过氧苯甲酰浓度约 1 μg·mL^{-1} 计算，在此期间生成的苯甲酸理论浓度约为 0.01 μg·mL^{-1}。然而，实际测得的苯甲酸浓度约为 5 ~ 6 μg·mL^{-1}，远高于理论降解产生的量。进一步测定发现，制剂中本身即含有 0.7% ~ 1.5% 的苯甲酸（占标示量比例），该含量与释放液中苯甲酸的实测水平相匹配。由此可确认，释放液中苯甲酸主要来自制剂中的苯甲酸杂质，而非过氧苯甲酰在释放过程中降解所生成。因此，苯甲酸不代表过氧苯甲酰的释放量，不应计入过氧苯甲酰凝胶的总释放量。

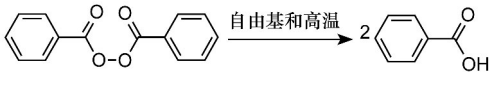


图 4 过氧苯甲酰降解反应机制图

本研究比较了 2.5%、5% 这 2 种规格制剂的体外释放结果，结果显示，2 种规格制剂中过氧苯甲酰的释放速率一致，释放曲线高度重叠，与零级释放模型的特征相符[11]。零级释放通常由基质内部的扩散系数和扩散路径决定，而不受药物初始含量影响。由于本研究中不同规格制剂的基质组成一致、结构相同，且实验条件下接收相始终保持充足的漏槽环境，因此 2 种规格制剂呈现出高度一致的过氧苯甲酰释放行为，属于制剂特性所导致的合理现象，而非实验方法灵敏度不足。与此相比，苯甲酸在不同规格制剂中表现出可区分的释放速率差异，说明该方法能够有效识别不同规格制剂在释放行为上的差别。过氧苯甲酰与苯甲酸释放行为不同，可能与其在卡波姆中的溶解性有关。过氧苯甲酰在卡波姆中的溶解度低，未溶药物充当“药物储库”，持续维持饱和浓度。

本研究建立了同时测定过氧苯甲酰和苯甲酸含量的分析方法，以及适用于此制剂的 Franz 扩散池体外释放试验方法。采用不同的释放动力学模型对释放曲线拟合，发现过氧苯甲酰的释放曲线符合零级模型，苯甲酸的释放曲线符合 Higuchi 模型。外用制剂的一致性评价一般以 Higuchi 模型为评价参数，绘制药物单位面积累积释放量与时间平方根的曲线，然后采用 Mann-Whitney U 检验计算受试制剂与参比制剂曲线斜率比值的 90% 置信区间，如果 90% 置信区间的上限和下限在 75% ~ 133.33% 范围内，则判定一致。根据本研究的 IVRT 结果，参考相关指导原则[6]，以单位面积累积释放量对时间平方根作图，绘制释放曲线，由表 6 可知，过氧苯甲酰 Higuchi 模型拟合相关系数未达到行业公认标准（$r^2 \geqslant 0.97$）。目前，对于此类外用制剂体外释放一致性评价缺乏相关统计学方法。

[参 考 文 献]

[1] EICHENFIELD DZ, SPRAGUE J, EICHENFIELD LF. Management of acne vulgaris: a review[J]. *JAMA*, 2021, 326(20): 2055 - 2067.

[2] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 寻常痤疮基层诊疗指南(2023 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2023, 22(2): 140 - 141.

[3] XU XM, AL-GHABEISH M, RAHMAN Z, *et al*. Formulation and process factors influencing product quality and *in vitro* performance of ophthalmic ointments[J]. *Int J Pharm*, 2015, 493(1 - 2): 412 - 425.

[4] BAO QY, JOG R, SHEN J, *et al*. Physicochemical attributes and dissolution testing of ophthalmic ointments[J]. *Int J Pharm*, 2017, 523(1): 310 - 319.

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2021 - 03 - 15)[2024 - 12 - 01]. https://www.cde.org.cn.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 局部起效化学仿制药体外释放(IVRT)与体外透皮(IVPT)研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2025 - 01 - 10)[2024 - 12 - 01]. https://www.cde.org.cn.

[7] SUHAIL M, WU PC, MINHAS MU. Using carbomer-based hydrogels for control the release rate of diclofenac sodium: preparation and *in vitro* evaluation[J]. *Pharmaceuticals* (*Basel*), 2020, 13(11): 399.

[8] 张海龙, 严全鸿, 朱海健, 等. 多变量置信区间法和模型依赖法在溶出曲线相似性比较中的应用[J]. 药学进展, 2016, 40(12): 916 - 923.

[9] SIEPMANN J, PEPPAS NA. Higuchi equation: derivation, applications, use and misuse[J]. *Int J Pharm*, 2011, 418(1): 6 - 12.

[10] 高海素, 陈网桦, 陈利平, 等. BPO 在等温条件下的热稳定性研究[J]. 安全与环境学报, 2014, 14(1): 109 - 112.

[11] LIU SH, HOU HY, SHU CM. Thermal hazard evaluation of the autocatalytic reaction of benzoyl peroxide using DSC and TAM III[J]. *Thermochim Acta*, 2015, 605: 68 - 76.

编辑:刘卓越/接受日期:2025 - 10 - 27