

· 药剂 ·

控释氧氟沙星人工骨的质量控制及稳定性研究

景 利 曾仁杰 刘明蓉 孙伟张 青磊* 刘丰丰*

(成都军区总医院药剂科 成都 610083)

摘要 本文对控释氧氟沙星人工骨(简称 OFLX-PHA-wax)的质量控制及稳定性进行了初步探讨。实验表明,用紫外分光光度法测定 OFLX-PHA-wax 的含量时,辅料不干扰氧氟沙星的测定。用 FDA 低温考查法、光照和加热稳定性试验考察了控释人工骨的稳定性。结果表明,其稳定性良好,使用期限可达 2 年以上。

关键词 氧氟沙星;控释人工骨;质量控制;稳定性

Study of quality Control and Stability of sustained release porous ofloxacin hydroxylapatite wax

Jin Li, Zheng Renjie, Liu Mingrong

Shun Weizhang, Qing Lei, Liu Fengfeng

(Pharmacy Dept. of Chengdu General Hospital of P. L. A. Chengdu 610083)

ABSTRACT Preliminary study of quality control and stability of sustained release porous ofloxacin hydroxylapatite wax was made. Experimental results showed that necessities did not interfere with determination of ofloxacin by uv. Each stability showed that there were no effects of light, heat and humidity on ofloxacin-porous hydroxylapatite wax (OFLX-PHA-wax). The results showed OFLX-PHA-wax could keep stable within two years.

KEY WORDS ofloxacin, sustained release porous hydroxylapatite wax, quality control, stability

用具有生物降解作用的羟基磷灰石陶瓷 (porous hydroxy aptite, PHA) 制成管型人工骨药物载体,内载抗生素、抗结核药和抗癌药物,植入手术后病灶内,对慢性骨髓炎、骨结核、骨肿瘤等骨科常见难治病开辟了新的治疗手段,是国内外近年研究的药物新剂型。我们在以往研究^[1,2]的基础上,选用第三代喹诺酮类药氧氟沙星 (ofloxacin OFLX) 为内载药物,用蜂蜡为阻滞剂包裹人工骨,制成氧氟

沙星控释人工骨(简称 OFLX-PHA-wax)。实验证明,此种剂型可以达到缓慢、持久释药,局部组织药物浓度高,全身副作用小,对骨髓炎及骨结核等有治疗作用的药物新制剂。

由于此类剂型稳定性尚未见报道,本文对其在高温、低温、高湿度、强光照射下进行考察,以便对该剂的生产及临床应用提供科学依据。

一、材料与仪器

羟基磷灰石陶瓷人工骨:直径 8mm,长

* 贵阳医学院药理学系 91 级实习生

10mm,孔隙率 38.7%,平均孔径 300 μ m(四川大学材料研究所提供);蜂蜡(上海试剂二厂,批号 890616);石油醚(四川蓬溪炼油厂,批号 92110);氧氟沙星(印度进口,纯度 99.20%,批号 06892)。

DU-70 型分光光度计(美国贝克曼公司)

二、实验方法与结果

(一)OFLX-PHA-wax 的制备

参照文献^[3]选用石油醚作为蜂蜡的溶剂,于 60℃左右水浴加热使其溶解,制成 20%蜂蜡溶液,密闭保存。

取 PHA 置 20%蜂蜡溶液(55℃)中浸泡 5min,取出,室温挥干石油醚。精确载入氧氟沙星(24.0mg/枚),加盖,用熔融蜂蜡固定管盖,紫外线灭菌,包装,备用。

(二)质量控制

1. 性状 乳白色,表面凹凸不平的多孔管型羟基磷灰石陶瓷人工骨。

2. 鉴别 (1)取 OFLX-PHA-wax 置于 5ml 生理盐水(55℃)中 24h,吸取浸出液少许置表面皿中,水浴蒸干,加丙二酸 10mg,醋酐 10 滴,于水浴加热 5min,溶液即显红棕色^[4]。(2)取滤液,用分光光度法测定,在 293 \pm 1nm 有最大吸收。

3. 含量测定

标准曲线绘制 精密称取 105℃干燥至恒重氧氟沙星 10mg,置 100ml 容量瓶中,用盐酸溶液(0.01mol/L)溶解并稀释至定量。分别精密吸取此标准液 0.1、0.4、0.8、1.2、1.5ml 置 10ml 容量瓶中,用生理盐水稀释至定量,摇匀,以生理盐水为空白对照,于 293 \pm 1nm 处测定吸收度 A。以浓度 C 吸收度 A 作线性回归,得标准曲线方程: $A=0.08307C+0.0065$;($r=0.9999$; $n=6$)。

回收率试验 取未载药的空白 PHA-wax9 枚,分别加入一定量的 OFLX,用盐酸(0.01mol/L)约 60ml 加热(水浴 60℃)溶解,滤过,置 100ml 量瓶中,用 0.01mol/L 盐酸

稀释至定量,摇匀。精密量取续滤液 1.0ml,置 100ml 量瓶中,用生理盐水稀释至刻度,依法测其吸收度,计算,平均回收率为 99.09%,RSD 为 1.05%。

样品的含量测定 按回收率项下方法,测定 5 批 OFLX-PHA-wax 的含量,结果见表 1

表 1 OFLX-PHA-wax 含量测定结果

批号	载药量(mg)	标示量的百分含量(n=3)
950301	0.0248	98.18
950302	0.0251	98.50
950303	0.0234	98.85
950304	0.0243	99.42
950305	0.0242	99.32

(三)稳定性试验

1. 试验方法

按照美国 FDA 规定的低温考察法(4℃)RH75%条件下贮存 3 个月,考察 3 批 OFLX-PHA-wax 样品的稳定性,并考察了其在 40, 60, 80℃温度下贮存 10d; 25℃、RH75%和 25℃、RH92.5%条件下,放置 10d; 40℃,相对湿度 RH75%条件下贮存 3 个月和光照(4000/X)照射下 10d 的稳定性。考察指标为检查试验前后外观性状,含量、内容物色泽以及薄层层析分解产物。

分解产物检查采用薄层色谱法。取 OFLX-PHA-wax 照回收率项下使药物充分溶解,制得含氧氟沙星 4.8mg/ml 的供试品溶液,精密量取适量,加生理盐水稀释至 0.048mg/ml 的溶液为对照品溶液。吸取上述两种溶液各 10 μ l,分别点于同一硅胶 GF₂₅₄ 薄层板上(取硅胶 GF₂₅₄,用 1.0%CMC-Na 溶液调成糊状制成),用氯仿:甲醇:浓氨水(15:10:3)为展开剂,展开后,置紫外灯(254nm)下检视,比较供试品溶液和对照品溶液所显斑点,供试品溶液如显杂质斑点,则与对照品溶液主斑比较,以确定供试品可能含有的分解产物及其限量。

2. 外观性状及内容物色泽 各批样品

经低温考察、热稳定性试验、高温加速试验及高湿度试验后外观性状及内容物色泽均无改变。光照 10d 后, OFLX-PHA-wax 沿表层光照面有轻微变色, 色泽由乳白变为微黄色。

3. 分解产物检查 各试验样品试验前层析结果, 供试品溶液显杂质斑点, 与对照品溶液主斑比较, 不深于对照品所显主斑和控制杂质限量($<2.0\%$), 见图 1

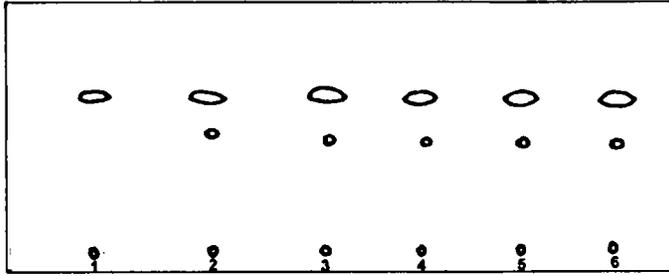


图 1 OFLX-PHA-wax 稳定性 TLC 图(G 板)

1. 自身对照品; 2: 0 时样品; 3. 40℃、10d 样品; 4. 60℃、10d 样品; 5. 80℃、10d 样品; 6. 光照 10d 样品

4. 含量测定 低温考察的样品 3 个月后含量平均下降 2.80%。40 和 60℃加热稳定性试验样品 10d 后含量无明显改变, 80℃试验后样品含量下降 2.79%。光照试验样品含量无明显改变。

三、结论

氧氟沙星微溶于水、乙醇。因结构中含氮和羧基, 具有酸、碱两性, 故在含量分析时先用 0.01mol/L 盐酸溶解 OFLX, 然后用生理盐水稀释后测定。实验表明, 紫外分光光度法测定 OFLX-PHA-wax 的含量时, 辅料不干扰 OFLX 的测定。本文对该新剂型的制备、质量标准以及稳定性进行了初步探讨。

各项稳定性试验结果表明, OFLX-PHA-wax 除对光和热有较小反应外, 其它均无明显影响, 薄层层析杂斑未增加。因此, 采用国产铝塑袋包装密封后, 在阴凉处保存。贮存期可暂定为 2 年。

参考文献

- [1] 曾仁杰, 景利等. 氯霉素缓释复合人工骨的实验研究. 药学实践, 1992; 5(2): 63
- [2] 景利, 曾仁杰, 孙伟张等. 人工骨异烟肼缓释剂型的实验研究. 第二次远东生物医学材料研讨会
- [3] 田部和久, 等. 药剂学. 1984; 3(44): 155
- [4] 中国药典 90 年版二部. 药典注释; 化学工业出版社, 670 页

卡马西平片的体外溶出度考察

黄义驰

(福建省青州造纸厂医院 沙县 365506)

摘要 本文对 3 家制药厂的卡马西平片进行了体外溶出度考察。结果显示: 福州 A 厂产品溶出最快, 其溶出量符合《中国药典》1990 年版规定, 无锡 B 厂和广东 C 厂均不符合药典规定, 其中 C 厂最慢。

关键词 卡马西平; 体外溶出度; 片剂