

·药剂学·

硫酸庆大霉素微囊霜剂的制备及体外透皮吸收的研究

于西全 康鲁平 陈耀宙 徐秀余
(南京军区福州总院药剂科 福州 350001)

摘要 本文研究了庆大霉素微囊霜剂制备及吸收过程。实验结果表明,庆大霉素微囊霜剂对家兔的皮肤刺激性小,比庆大霉素霜具有缓释、长效的功能,为临床用于Ⅱ度、深Ⅱ度烧烫伤及小面积创伤提供了一个较为理想的剂型。

关键词 硫酸庆大霉素;微囊霜剂;透皮吸收

庆大霉素临床已广泛应用,长期使用口服或注射制剂,对耳、肾毒性大。甚至可引起迟发性耳聋。为降低副作用,国内有人将庆大霉素制成微囊及膜剂^[1],以达到缓释长效的目的,但庆大微囊霜剂未见报道。本文就庆大霉素微囊霜剂的制法及其稳定性、刺激性作初步探讨,并采用离体兔皮作透皮吸收试验,现报道如下。

一、仪器及材料

YIS-5型远红外磁力搅拌器(温州医疗器械厂),UV-2201紫外分光光度计(日本岛津),离心沉淀机(上海医用分析仪器厂)。

硫酸庆大霉素(福州抗菌素厂,698U/ml 批号 920312),明胶(浙江瑞安制药厂),司盘-60(上海大众制药厂),结晶乙酸钠,茛三酮,无水乙醇,异丙醇均为AR,乙二醇甲醚为CP。

二、制备方法

(一)庆大霉素微囊的制备

庆大霉素微囊的制备已有报道^[2],本研究制得的微囊,药物含量为 25.33 ± 0.06 ,包裹率为 83.12 ± 1.17 ($n=6$),粒径在 $2000 \sim 2500 \mu\text{m}$ 之间。

(二)庆大霉素微囊霜的制备

1. 处方组成 硬脂酸 15g,羊毛脂 2g,白凡士林 25g,三乙醇胺 2g,甘油 5g,尼泊金 0.1g,氮酮 2g,水 51g。

2. 制备^[3] 分别称取处方中的油相和水相,置烧杯中,将两烧杯同时置于 $70 \sim 75^\circ\text{C}$ 的恒温水浴中加热,待油相熔融后,在不断搅拌下将油相缓慢加入水相中,继续保温搅拌至均匀,细腻膏状,得霜剂基质。称取庆大霉素微囊置一乳钵中,加入少量液体石蜡使混悬,然后按等量递增原则将该混悬液和基质研匀,即得。同法可制得庆大霉素微囊霜剂。

三、结果

(一)物理稳定性试验

1. 加速恒温试验^[2] 将微囊霜剂分别在 $30, 40, 50, 60^\circ\text{C}$ 下贮存24h,发现微囊霜剂没有分层、变色、破乳。镜检微囊完好,囊形不变。

2. 高速离心试验^[4] 将微囊霜剂置离心管中,以 $4000\text{r}/\text{min}$ 分离20min,无相分离。

(二)皮肤刺激性试验

取健康家兔3只,白色纯种,体重 $2.5 \sim 3\text{kg}$,随机分3组(药物组、霜剂基质组和空白组)用4%硫化钠溶液背部去毛,暴露 $8 \times 8\text{cm}^2$ 表皮两块,24h后涂一定量的微囊霜剂和基质,用胶布固定,空白组暴露皮肤,24h时后,取皮浸泡在10%甲醛溶液中固化,送病理科组织活检,结果表明3组均无刺激性及组织形态改变。

(三)体外吸收试验

1. 测定波长选择 ①庆大微囊霜供试液的制备。取庆大微囊霜 1g,按透皮吸收装置,1h 后取样,置具塞试管中,加 2mol/L NaAc—HAc 缓冲液至 2ml 备用。②空白基质供试液的制备,同以上操作。③庆大霉素标准品供试液的制备。精密量取庆大标准品(由上海生物制品检定所提供)适量,置具塞试管中,加缓冲液至 2ml,备用。

2. 吸收光谱的绘制^[5] 以上供试液,准确加入 1% 茚三酮试液 1.00ml,立即摇匀,于

沸水浴中加热 20min 后,立即取出,骤冷 3min,室温放置 5min,加 50% 乙醇溶液 5ml,摇匀,另取 200ml 缓冲液同上法操作做空白,分别取以上各显色液在 UV-2201 分光光度计上,在 300~700nm 范围内进行扫描(见图)。庆大霉素存在两个吸收峰,分别为 406.4nm 和 566.9nm,测定波长选择 566.9nm,基质在此不影响吸光度,同时证实了庆大霉素标准品和庆大霉素微囊霜显色液的吸收光谱相同,表明该测定方法是可行的,不存在干扰。

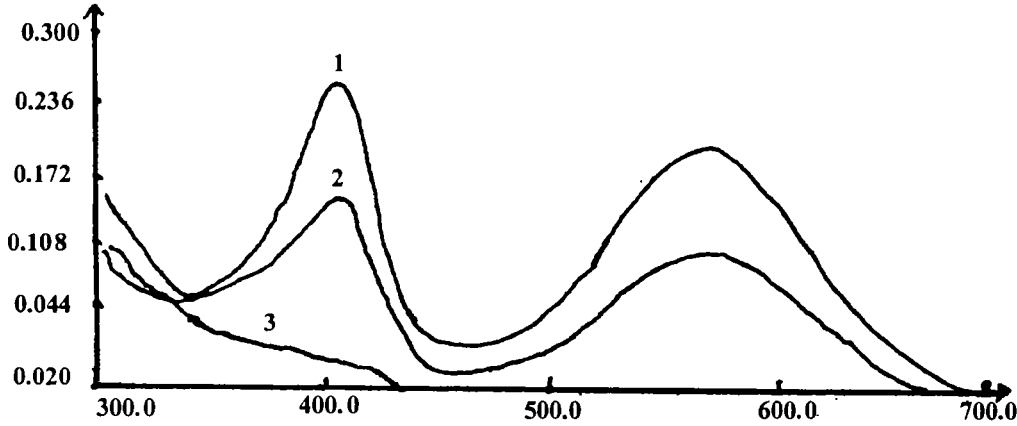


图 1 三种供试液紫外吸收光谱

1 庆大霉素标准品供试液 2 庆大霉素微囊霜供试液 3 空白基质供试液

3. 标准曲线的绘制 精密量取庆大标准品(2735.88U/ml) 1ml,置 25ml 量瓶中,用 2mol/ml NaAc—HAc 缓冲液稀释至刻度,摇匀,分别吸取此稀释液 0.4、0.8、1.2、1.6、2.0ml 于 6 支具塞试管中并用缓冲液稀释至 2ml,配成 54.72、87.54、131.32、175.10、547.18U 的浓度系列,按吸收光谱绘制项下,测定 566.9nm 处的吸收度,经回归处理得线性方程: $A = 0.0601U - 0.3134$, $r = 0.9992$, $P < 0.01$ 。

4. 透皮试验^[6,7] 家兔用 4% 硫化钠液背部去毛,用生理盐水洗净,24h 后用空气栓塞法处死,剥下背部脱毛皮肤,剥除真皮(避免损伤表皮)而后在 1:1000 新洁尔灭溶液中浸泡 20min,最后将洗净的皮肤浸泡在生理盐水中,25℃ 冰箱保存备用。

自制简单小室,取长 90mm,直径 30mm 的玻璃管,将 1g 霜剂放在兔皮上,盖上薄膜,用玻璃棒铺匀,电磁搅拌器内恒温 $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$,以 20ml 缓冲液为接受液,使兔皮位于液下 5mm 处慢速搅拌,每隔一定时间取样 1ml,并补加等量的缓冲液,照标准曲线下方测定,计算透光率,将庆大霉素微囊霜和庆大霉素霜进行透过率的比较,结果见表 1,表 2。

表 1 庆大霉素微囊霜剂的透过率(n=3)

	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	4.0(h)
透过率	9.85	12.51	14.55	16.43	19.09	21.67	22.42
±SD	0.11	0.21	0.25	0.24	0.31	0.42	0.44

表 2 庆大霉素霜剂的透过率(n=3)

	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	4.0(h)
透过率	22.77	28.17	33.80	37.93	43.28	48.93	55.89
±SD	0.32	0.09	0.05	0.16	0.23	0.39	0.16

$$\text{透过率}\% = \frac{\text{吸收时药总量}}{\text{释放时药总量}} \times 100\%$$

对表3,表4中的数据用 Pompo4 进行 t 检验,统计处理所得 $0.01 < P < 0.05$,按 $\alpha = 0.05$ 水准说明庆大霉素微囊霜和庆大霉素霜剂的溶出行为具有显著性的差异,庆大霉素微囊霜的缓释作用明显。

四、讨论

1. 微囊及其霜剂均为新剂型,微囊具有缓释作用,霜剂制备简单,能使药物在局部保持较高浓度,我们试制的庆大霉素微囊霜,各项物理性能均达到要求,制备的微囊霜剂,在一个月后用液体石蜡涂片,置显微镜下观察,囊形仍然完好,没有看到微囊破裂,说明制备微囊霜是可行的。

2. 微囊霜剂透过率数据标准差较大,这是由于药物包于微囊中,制备的微囊粒径分布较大,囊形厚度不均,影响了药物的正常释放,因此,在制备微囊时应控制适宜温度,搅拌速度及降温时间,以便微囊大小均匀,减少溶出误差。

3. 目前透皮吸收多采用单隔室静态小室^[8]由于该技术使皮肤暴露于周围环境且不至于象双隔室过程那样过份水化,所以较接近模拟人体情况。我们自制的简单小室,取样方便,温度较易控制,为研究透皮吸收制剂

提供了一种简便的方法。

4. 微囊霜剂涂布于局部,使创伤局部具有较高浓度,隔离空气,具有保护,治疗创伤局部的双重作用。体外透皮试验表明,该制剂具有明显缓释,长效的作用,减少换药次数,减轻患者换药痛苦。由于加入透皮促进剂氮酮,故对创面深部亦具有一定疗效,临床初步应用表明,该制剂应用方便,对Ⅱ°,深Ⅱ°烧烫伤及小面积创伤有较好疗效,值得推广,该制剂在人体内透皮吸收情况有待进一步研究。

参考文献

- [1]刘宝山,于西全.硫酸庆大霉素微囊的研究.福建药学杂志,1990;2(3):15
- [2]于西全,刘宝山.复方庆大霉素微囊膜剂的研制.中国医院药学杂志,1991;11(8):342
- [3]刘叶青,邬行彦.庆大霉素的比色测定法.抗生素杂志,1981;6(2):28
- [4]王广基.避孕乳膏的制备及透皮吸收研究.中国药科大学学报,1987;18(4):247
- [5]郑元伯,屈玉珍.平平加O乳剂基制的实验探讨.药学通报,1981;16(1):19
- [6]齐暖晶,王建国.布洛芬软膏渗透促进剂的选择及体外透皮释放率的测定.中国药学杂志,1992;27(6):346
- [7]许景峰.月桂氮卓酮促羧乙桂胺透皮吸收作用.中国医药工业杂志,1992;23(3):111
- [8]杜建平.药物透皮吸收研究的实验方法.药学通报,1988;23(6):323

复方氧氟沙星滴耳液的制备及临床应用

王晓玲 朱永泉 高国风

(深圳市人民医院 深圳 518020)

摘要 本文拟定了复方氧氟沙星滴耳液处方,制备工艺和质量控制标准,并对其进行了稳定性试验。采用紫外分光光度法在波长293nm处测定氧氟沙星的吸收度。经临床试验表明该制剂应用疗效可靠、安全、实用。

关键词 氧氟沙星;滴耳液,制备工艺;质量标准

Preparation and clinical application of compound ofloxacin ear drop