

盐酸洛美沙星乳膏剂的制备与质控

梁 雁(湖南省澧县人民医院药剂科, 澧县 415500)

摘要: 目的: 制备盐酸洛美沙星乳膏剂, 制定其质量控制标准。方法: 采用紫外分光光度法中的对照品比较法测定盐酸洛美沙星乳膏剂中洛美沙星的含量, 以甲醇为溶剂, 测定波长 287nm。结果: 测得盐酸洛美沙星乳膏剂中洛美沙星平均回收率为 99.80%, RSD 为 0.27% (n=6), 乳剂基质对测定无干扰。结论: 该乳膏剂处方合理, 制备工艺简单, 含量测定操作简便, 结果准确。

关键词: 盐酸洛美沙星; 乳膏剂; 制备; 质量控制

中图分类号: R944.2⁺1 文献标识码: B 文章编号: 1006-0111(2001)04-0219-03

Preparation and quality control of lomefloxacin hydrochloride cream

LIANG Yan (Lixian People's Hospital of Hunan Province, Lixian 415500, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To prepare lomefloxacin hydrochloride cream, and establish the quality control standard. **METHODS:** The content of lomefloxacin hydrochloride was determined with ultraviolet spectrophotometry. The solvent was methyl alcohol, the wavelength of determination was 287nm. **RESULTS:** The average rate of lomefloxacin hydrochloride was 99.80%, and its RSD was 0.27% (n=6). The base of lomefloxacin hydrochloride cream didn't disturb this determination. **CONCLUSION:** The technological process of lomefloxacin hydrochloride cream is easy. The method of content determination is simple and accurate.

KEY WORDS: lomefloxacin hydrochloride; cream; preparation; quality control

盐酸洛美沙星系氟喹诺酮类药物, 抗菌谱广, 杀菌力强, 应用于泌尿道、呼吸道、消化道、皮肤软组织感染等取得良好疗效^[1]。目前对皮肤软组织感染症的化学疗法, 在全身用药的同时局部用药占一定的地位, 虽然口服盐酸洛美沙星有优良的组织分布性, 但对某些病患部位的渗透浓度较低, 全身用药难以保证药物集中于感染部位, 而不能充分发挥作用。故我们研制开发了 1% 洛美沙星乳膏剂用于毛囊炎、脓疱病等细菌性皮肤软组织感染的治疗。现将盐酸洛美沙星乳膏剂的处方工艺和质量标准研究的情况报告如下。

1 仪器与试剂

紫外分光光度计(日本岛津 UV-260 型), 酸度计(上海雷磁 pH S-25 型)。盐酸洛美沙星原料药(江苏常州第二制药厂, 批号: 20000108); 盐酸洛美沙星对照品(本院精制, 并经电位法测得含量为 99.8%); 盐酸洛美沙星乳膏剂(本院自制, 批号: 20001205, 20001211, 20001214); 盐酸、氢氧化钠、甲醇均为分析纯。

2 处方与工艺

| | |
|---------|---------------------|
| 盐酸洛美沙星 | 11.06g(相当于洛美沙星 10g) |
| 硬脂酸 | 130g |
| 单硬脂酸甘油酯 | 38g |
| 液状石蜡 | 54ml |
| 白凡士林 | 8g |
| 三乙醇胺 | 6.6ml |
| 苯甲酸 | 1g |
| 依地酸二钠 | 0.4g |
| 蒸馏水加至 | 1000g |

取油相成分硬脂酸 130g、单硬脂酸甘油酯 38g、液状石蜡 54ml、白凡士林 8g 及苯甲酸 1g 置同一容器内于水浴上加热搅拌熔融, 控制温度在 75~80℃; 另取盐酸洛美沙星 11.06g 和依地酸二钠 0.4g 加入 760g 热蒸馏水中, 搅拌使溶解后, 加入三乙醇胺 6.6ml, 搅拌, 控制温度在 75~80℃。在两相温度相同时, 将水相加入油相中, 搅拌至冷凝, 检测含量等合格后, 分装即得。

3 处方评定

在盐酸洛美沙星乳膏剂处方与工艺筛选预试验的基础上, 我们从如下六方面对以上处方工艺制得

的样品进行评定,下述试验结果表明本品稳定性良好、均匀细腻、对皮肤无刺激性。

3.1 耐热试验

将盐酸洛美沙星乳膏剂装入密封容器中,于55℃干燥箱中恒温6h,观察其有无油水分离。结果无油水分离。

3.2 耐寒试验

将盐酸洛美沙星乳膏剂装入密封容器中,于-15℃冰箱中放置24h,观察其有无油水分离。结果无油水分离。

3.3 离心试验

将盐酸洛美沙星乳膏剂10g,装入带刻度的离心管内,在转速为2500r/min的离心机上离心30min,观察其有无分层现象。结果无分层现象。

3.4 酸碱度试验

取盐酸洛美沙星乳膏剂10g,加入40ml蒸馏水,加热搅拌使成混悬液,放冷至室温,用pHS-25型酸度计测定,要求pH值不大于8.3。结果pH值为7.50。

3.5 物理外观检查

将盐酸洛美沙星乳膏剂涂布于表面皿和手上观察。结果无油水分层现象,色泽洁白,均匀一致,易于涂布,质地细腻,无粗糙感觉,无污染。

3.6 家兔皮肤刺激试验

剃去家兔背部的毛2.54cm²,待24h后,使剃毛所产生的刺激痊愈后,取盐酸洛美沙星乳膏剂0.5g均匀地涂布于剃毛部位形成薄层,24h后观察皮肤有无发红、发疹、水泡等现象。每次实验在3个不同的部位同时进行,每一次实验进行2次,并用空白基质作对照。结果实验区所有皮肤均无红斑、水肿出现,表明盐酸洛美沙星乳膏剂与对照品对皮肤均无刺激性。

4 质量标准研究

4.1 性状

本品为乳剂基质的白色或微黄色乳膏。

4.2 鉴别

4.2.1 取本品适量(约相当于洛美沙星12.5mg),置烧杯中,加甲醇25ml,置60~70℃水浴中加热使盐酸洛美沙星溶解,放冷,滤过,取滤液作为供试品溶液;另取盐酸洛美沙星对照品适量,加甲醇制成每1ml中含洛美沙星约0.5mg的溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法(中国药典2000年版二部附录VB)试验,吸取上述两种溶液各10μl,分别点于同一硅胶G薄层板上,以氯仿-乙醇-浓氨溶液(4:6

:2)为展开剂,展开后,晾干,置紫外光灯365nm下检视。供试品溶液所显主斑点的颜色和位置应与对照品溶液的主斑点相同。其薄层色谱图见图1。

4.2.2 取含量测定项下的溶液,照分光光度法(中国药典2000年版二部附录IVA)测定,在287nm波长处有最大吸收。

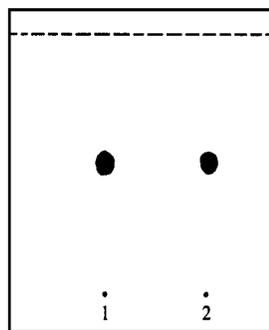


图1 薄层色谱图

1. 供试品; 2. 对照品

4.3 检查

应符合软膏剂项下的各项规定(中国药典2000年版二部附录IF)。

4.4 含量测定

4.4.1 溶剂选择 盐酸洛美沙星分别在0.1mol/L盐酸溶液、0.1mol/L氢氧化钠溶液以及甲醇中均有较强的紫外吸收,但经试验,盐酸洛美沙星乳膏剂采用0.1mol/L盐酸溶液和0.1mol/L氢氧化钠溶液作测定介质,基质均有较大干扰,测定液呈乳浊液,无法测定;而采用甲醇液,可制得澄清液,基质干扰很小,故本品选用甲醇作测定介质。

4.4.2 溶液制备和测定波长的选择 对照品溶液的制备:精密称取经105℃干燥至恒重的盐酸洛美沙星对照品适量(相当于洛美沙星20mg),置200ml容量瓶中,用甲醇溶液溶解并稀释至刻度,摇匀。供试品溶液的制备:精密称取供试品2.0g置烧杯中,用甲醇80ml分4次,按每次40、20、10、10ml置约80℃水浴中加热,充分搅拌,使溶解成澄清液(杯底仅微量淡黄色凡士林未溶),趁热移入100ml量瓶中,再用少量甲醇洗涤容器,洗液并入量瓶中,放冷至室温,用甲醇稀释至刻度,摇匀,静置,滤过,精密量取续滤液3ml,置100ml量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。基质溶液的制备:依照处方,配制不含盐酸洛美沙星乳膏剂适量,再按供试品溶液的制备方法制备。紫外吸收光谱:取对照品溶液(100μg/ml)适量,用甲醇稀释制成6μg/ml的溶液,并与供试品溶液和基质溶液一起,以甲醇为空白,分别在日本岛津UV-260型紫外分光光度计上扫描,

所得吸收光谱见图 2。

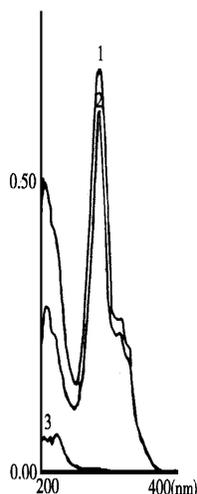


图 2 紫外扫描吸收光谱曲线

1. 供试品; 2. 对照品; 3. 基质

从图上可知, 对照品与供试品的吸收曲线基本一致, 在 287nm 波长处有最大吸收, 且空白基质在此附近未见有干扰吸收, 故确定 287nm 为测定波长。

4.4.3 标准曲线的绘制 取上述对照品溶液 (100μg/ml) 适量, 用甲醇分别稀释成 2、4、6、8、10μg/ml 的溶液, 以甲醇为空白, 于 287nm 波长处测定其吸收度, 绘制标准曲线并求出回归方程为 $C = 9.7830A + 0.0284$, $r = 0.9999$ 。在 2~10μg/ml 浓度范围内吸收度与浓度线性关系良好, 符合比耳定律。

4.4.4 稳定性试验 取上述浓度为 6μg/ml 的对照品溶液及供试品溶液置室温自然光条件下放置 24h, 并分别于 0、2、4、8、12、24h 后测定其吸收度, 结果几乎无变化。

4.4.5 回收率试验 取经 105℃干燥至恒重的盐酸洛美沙星对照品适量(相当于洛美沙星 20mg), 加模拟处方量的基质 2g 置烧杯中, 充分混匀, 用甲醇 80ml 分 4 次, 按每次 40、20、10、10ml 置 80℃水浴中加热, 充分搅拌使溶后, 趁热移入 100ml 量瓶中, 再用少量甲醇洗涤容器, 洗液并入量瓶中放冷至室温, 用甲醇稀释至刻度, 摇匀, 静置, 滤过, 精密量取续滤液 3ml, 置 100ml 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 照分光光度法(中国药典 2000 年版二部附录 IV A), 在 287nm 波长处测定吸收度。另取上述浓度为 6μg/ml 的对照品溶液同法测定, 计算即得。结果见表 1。

表 1 盐酸洛美沙星乳膏剂回收率试验的测定结果

| 编号 | 加入量 (μg/ml) | 测得量 (μg/ml) | 回收率 (%) | 平均值 | RSD (%) |
|----|-------------|-------------|---------|-------|---------|
| 1 | 6.118 | 6.087 | 99.49 | | |
| 2 | 6.090 | 6.085 | 99.92 | | |
| 3 | 6.120 | 6.096 | 99.61 | | |
| 4 | 6.101 | 6.113 | 100.20 | 99.80 | 0.27 |
| 5 | 6.150 | 6.127 | 99.63 | | |
| 6 | 6.127 | 6.125 | 99.97 | | |

4.4.6 样品测定 取不同批号的盐酸洛美沙星乳膏剂, 按供试品溶液制备方法制备, 在 287nm 波长处测定其吸收度; 另取上述浓度为 6μg/ml 的对照品溶液同法测定, 按对照品比较法计算含量。结果见表 2。

表 2 样品含量测定结果(标示量%)

| 批号 | 含量(%) |
|----------|--------|
| 20001205 | 100.20 |
| 20001211 | 98.79 |
| 20001214 | 99.58 |

5 讨论

5.1 盐酸洛美沙星乳膏剂处方中硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、液状石蜡、白凡士林系乳膏剂油相基质; 三乙醇胺系阴离子型表面活性剂, 以此乳化剂制备的乳膏剂因加入单硬脂酸甘油酯作稳定剂, 比较稳定, 能与多数药物配伍; 苯甲酸起防腐作用; 依地酸二钠为金属离子螯合剂, 防止金属离子与盐酸洛美沙星络合, 保持其稳定性和抗菌活性, 这是由于氟喹酮类结构中具有抗菌活性所必需的 3- 羧基和 4- 氧合功能基团能与钙、镁、铝、铁等金属阳离子结合, 产生拮抗作用^[2]。

5.2 本品含量测定采用紫外分光光度法中的对照品比较法, 简便快速, 以甲醇为测定溶剂, 测定波长处乳膏剂基质对测定无干扰, 测定结果准确。

参考文献:

- [1] 张自宽. 中国药品实用手册[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1999. 54.
- [2] Lomaestro BM. Interaction of quinolones and cation[J]. Drug Intell Clin Pharm, 1991, 25(11): 1249.

收稿日期: 2001- 03- 26