

入多组间比较的可信区间计算公式中,得出 C_{max} 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 等参数几何均数比值的 90% 可信区间。

实验结果表明,头孢克肟胶囊、头孢克肟片剂与世福素胶囊具有生物等效性。

参考文献:

[1] 刘翠林,沙瑞国,高申,等. HPLC 柱切换法测定血浆和尿样

中头孢克肟浓度[J]. 药学学报,1993,28(3):216.

[2] 刘玉秀,姚晨,陈峰,等. 多交叉设计生物利用度试验的等效性分析[J]. 中国临床药理学杂志,2002,18(3):219.

收稿日期:2003-12-16

滞留型复方氧氟沙星滴眼液的制备及质量控制

宁德俄¹,常翠¹,杨宏图¹,刘克江²,董淳¹(1. 广东省深圳市人民医院药学部,广东深圳 518020;2. 深圳市药品检验所,深圳 518000)

摘要 目的:研究滞留型复方氧氟沙星滴眼液的制备及质量控制方法。方法:以氧氟沙星为主药配伍地塞米松磷酸钠,选择磷酸盐作为缓冲剂,卡波姆 940 作为增稠滞留剂,采用高效液相法测定氧氟沙星、地塞米松的含量。结果:制剂稳定;氧氟沙星平均回收率为 $(99.8 \pm 0.5)\%$ ($n=5$),地塞米松磷酸钠为 $(100.6 \pm 0.8)\%$ ($n=5$)。结论:制备工艺简单,质控方法可靠。

关键词 氧氟沙星;滴眼液;质量控制;滞留;地塞米松磷酸钠

中图分类号:R944.1 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2004)05-0287-03

Preparation and quality control of resident compound ofloxacin eye drops

NING De-e¹, CHANG Cui¹, YANG Hong-tu¹, LIU Ke-jiang², DONG Chun¹(1. Department of Pharmacy, The People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518020, China; 2. Shenzhen Institute for Drug Control, Shenzhen 518000, China)

ABSTRACT Objective: To study the preparation of resident compound ofloxacin eye drops and its quality control. **Methods:** Ofloxacin was used as main drug mixed with dexamethasone sodium phosphate and phosphate was adopted as buffer, while carbomer 940 as residence. The content of ofloxacin was determined by HPLC method. **Results:** The preparations was stable, the average recovery rate of ofloxacin was $(99.8 \pm 0.5)\%$ ($n=5$) and that of dexamethasone sodium phosphate was $(100.6 \pm 0.8)\%$ ($n=5$). **Conclusion:** The preparing technique is simple and the quality control is reliable.

KEY WORDS ofloxacin; eye drops; quality control; residence; dexamethasone sodium phosphate

氧氟沙星(ofloxacin)为第3代氟喹诺酮类抗菌药,对包括厌氧菌在内的革兰阳性菌及革兰阴性菌具有广谱和高效抗菌活性。作用机制为通过抑制细菌 DNA 旋转酶,破坏细菌 DNA 代谢而发挥抗菌作用^[1]。地塞米松磷酸钠能降低毛细血管壁的通透性,减少炎性渗出^[2]。加入滞留增稠剂,可使滴眼剂延长驻留时间,减少流失并延长作用,提高局部药效。因此,本文探讨了包含氧氟沙星、地塞米松磷酸钠等成分的滞留型复方氧氟沙星滴眼液的制备及质量控制。

1 仪器与材料

LC-10AD 液相色谱仪,SPD-10A 紫外检测器;CR-6A 积分仪(日本岛津);UV-3210 分光光度计(日本日立);pHS-25 型酸度计(上海雷磁仪器厂);电热恒温培养箱(上海跃进医疗器械一厂)。氧氟沙星(成都药业有限公司,批号为 030612);地塞米松磷酸钠(天津天药药业有限公司,批号为 021215);卡波姆 940(上海人民制药厂)。其它药物符合药典规格;试剂均为分析纯。新西兰种兔(广州中医药大学动物中心)。

2 试验与结果

2.1 处方 氧氟沙星 3g,地塞米松磷酸钠 0.5g,

作者简介:宁德俄(1965-),男,大学本科,副主任药师。

Tel:(0755)25533018 x 2981 E-mail:nde161@hotmail.com.

氯化钠 8.5g,卡波姆 940 2.0g,羟苯乙酯 0.3g,磷酸盐缓冲液加至 1 000mL。

2.2 制备方法 称取处方量卡波姆 940 于烧杯中加适量磷酸盐缓冲液使之浸泡、溶解;另取处方量氧氟沙星,置于烧杯中,加适量磷酸盐缓冲液搅拌使之溶解,依次加入处方量地塞米松磷酸钠、氯化钠、羟苯乙酯,搅拌使之溶解,加入卡波姆溶液,精滤,自滤器上加磷酸盐缓冲液至全量,搅匀,经半成品检查合格后,100℃流通蒸气灭菌 30min,无菌分装,即得。

2.3 质量标准

2.3.1 性状 本品为淡黄色澄明液体。

2.3.2 鉴别 氧氟沙星:①取本品适量(约相当于氧氟沙星 25mg)用 0.1mol/L 盐酸稀释成每 1mL 含氧氟沙星 5μg 的溶液,照分光光度法(《中国药典》2000 年版附录 IV A)测定,在 294nm 波长处有最大吸收。②取本品适量,按文献^[3]报道,本品显有机氟化物的鉴别反应。

地塞米松磷酸钠:取本品 5mL,加甲醇 10mL 稀释后,加碱性酒石酸铜试液 1mL,即产生红色沉淀。

2.3.3 检查 本品 pH 值应为 4.5~6.5。其它应符合《中国药典》2000 年版(二部)附录 I 滴眼剂^[4]项下的各项规定。

2.3.4 含量测定

2.3.4.1 色谱条件 色谱柱为 Shimpack CLC-ODS (6.0mm × 150mm, 5μm);流动相为甲醇-枸橼酸溶液(0.05mol/L)-乙腈-醋酸铵溶液(0.5mol/L)-10g/L 磷酸(100: 75: 21: 1: 2);流速 0.6mL/min;检测波长 242nm;检测灵敏度 0.01AUFS;在 25~28℃ 检测;定量管进样 20μL。图 1 两峰分离度为 8.7,符合药典要求。

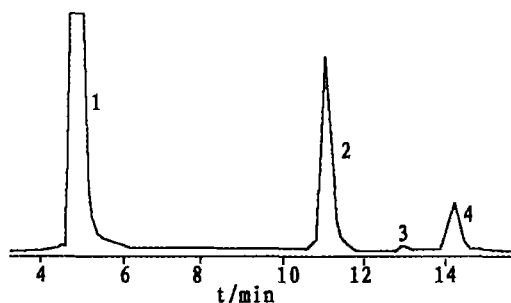


图 1 滞留型复方氧氟沙星滴眼液的高效液相色谱图
1-羟苯乙酯;2-氧氟沙星;3-未知峰;4-地塞米松磷酸钠

2.3.4.2 线性试验 精密称取 105℃恒重的氧氟沙星对照品 0.6g,置 100mL 量瓶中,加 0.01mol/L 盐酸溶解并稀释至刻度,为贮备液 A;精密称取 105℃恒重的地塞米松磷酸钠对照品 0.1g,置 100mL 量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,为贮备液 B。分别取贮备液 A 和 B 适量,用流动相稀释制成混合液 7 份,使

各份含氧氟沙星的浓度依次为 30、60、90、120、180、240、300μg/mL,含地塞米松磷酸钠的浓度依次为 5、10、15、20、30、40、50μg/mL。分别进样,记录两主峰面积,用最小二乘法回归,氧氟沙星为 $Y = 4\ 332c + 54\ 525$ ($r = 0.999\ 0$),地塞米松磷酸钠为 $Y = 7\ 216c - 1\ 582$ ($r = 0.999\ 3$)。

2.3.4.3 空白试验 照“2.1”项下处方,制备不含氧氟沙星和地塞米松磷酸钠的空白溶液,取 10mL 置 100mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度。进样,记录 60min 内色谱图,结果表明空白无干扰。

2.3.4.4 回收率试验 取 105℃恒重的氧氟沙星和地塞米松磷酸钠对照品代替原料,按“2.1”处方配制模拟样品 5 份,取适量用流动相稀释成含氧氟沙星 120μg/mL 和地塞米松磷酸钠 20μg/mL 的溶液;另取“线性试验”项下的贮备液 A 和 B 适量于同一量瓶中,用流动相制成含氧氟沙星 120μg/mL 和地塞米松磷酸钠 20μg/mL 的溶液。分别进样,按外标峰面积法测定模拟样品中两组分的含量,氧氟沙星和地塞米松磷酸钠的回收率分别为 $(99.8 \pm 0.4)\%$ 和 $(100.6 \pm 0.6)\%$ ($n = 5$)。

2.3.4.5 方法精密度 取样品 1 批,按“回收率试验”项方法测定两组分的含量 5 次,氧氟沙星和地塞米松磷酸钠的 RSD 分别为 0.84% 和 0.87%。

2.3.4.6 样品测定 取样品 3 批,分别取 4mL,置于 100mL 容量瓶,加流动相稀释,定容,取 10μL 进样,按色谱条件进行测定,其结果代入回归方程计算含量,结果见表 1。

表 1 样品测定结果 ($n = 3$)

批号	氧氟沙星 (%)	地塞米松磷酸钠 (%)
030603	99.4 ± 0.8	99.2 ± 0.4
030918	98.2 ± 0.3	98.7 ± 0.9
031229	99.6 ± 0.6	100.2 ± 0.4

2.4 稳定性考察 将滞留型滴眼液于冰箱中 (5 ± 1)℃、恒温箱中 (37 ± 1)℃、室温中 (20 ± 5)℃ 放置 1、10、30、120d,分别考察其性状、鉴别、含量、pH 值、微生物限度等各项指标,结果均无明显变化。

2.5 刺激性实验 取健康且双眼正常的家兔 5 只(体重 1.5kg~2.0kg),左眼滴入 0.05mL 滞留型复方氧氟沙星滴眼液,右眼滴入 0.05mL 生理盐水作对照。滴药后每 30、45、60min 及 24h 观察 1 次。结果,均无结膜充血、红肿、溃疡、混浊等现象,双眼无明显差异。可见,本品对眼部无刺激性,可安全用于临床。

3 结论与讨论

在滞留型滴眼液处方中,磷酸二氢钠与磷酸氢

二钠构成缓冲液,保证 pH 稳定在 5 左右,因为氧氟沙星在弱酸性条件下比较稳定,而且 pH 等于 5 接近中性,刺激性小。

流动相是参照氧氟沙星片含量测定用流动相^[5]基础上再加入甲醇等而成。氧氟沙星和地塞米松磷酸钠的保留时间分别约 11min 和 14min,其它组分无干扰。流动相中甲醇量可适当调节,使各组分能完全分离且有合适的保留时间。

普通滴眼液由于给药后,药物迅速经鼻泪管消除,本品加入水溶性高分子辅料能够延长药物的作用时间。卡波姆具有较强的滞留于角膜表面的能力^[6],在本处方中其不但可以增稠、滞留,而且与其他增稠滞留剂相比,卡波姆在高温灭菌的过程中稳

定,滴眼剂的粘度不变。所以,卡波姆在滴眼剂的增稠中有极其广阔的前途。

参考文献:

- [1] 陈宜鸿,刘屏,唐湖泉.氧氟沙星的药物动力学特点及临床应用[J].中国医院药学杂志,1997,17(4):172.
- [2] 陈新谦.新编药理学[M].第14版.北京:人民卫生出版社,1998:426.
- [3] 中国药典2000年版.二部[S].附录,2000:58.
- [4] 中国药典2000年版.二部[S].附录,2000:11.
- [5] 中国药典2000年版.二部[S].2000:712.
- [6] 魏刚,丁平田,崔咏艳,等.溶液粘度影响聚合物角膜滞留时间的体外评价[J].药学学报,2002,37(6):469.

收稿日期:2004-05-14

甲硝唑乳膏的制备及质量控制

兰 顺,荆树汉,叶冬梅,符翠莉(广西壮族自治区人民医院,广西南宁 530021)

摘要 目的:制备甲硝唑乳膏并建立其质量控制标准。方法:以甲硝唑为主药制备甲硝唑乳膏,采用紫外分光光度法测定甲硝唑乳膏中甲硝唑的含量。结果:甲硝唑的平均回收率为 100.2%,RSD 为 1.7%。结论:该制剂处方及工艺具有生产可行性,其质量控制标准符合《中国药典》要求,含量测定方法简单、快速、准确。

关键词 甲硝唑;乳膏;质量控制

中图分类号:R944.2⁺1

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2004)05-0289-02

Preparation and quality control of metronidazole cream

LAN Shun, JING Shu-han, YE Dong-mei, FU Cui-li (People's Hospital of Guangxi Zhuangzu Autonomous Region, Nanning 530021, China)

ABSTRACT Objective: To prepare metronidazole cream and establish quality control standard. **Methods:** The cream was prepared by taking metronidazole as main components. The contents of metronidazole was determined by UV spectrometry. **Results:** The average recovery of metronidazole was 100.2%, RSD was 1.7%. **Conclusion:** The cream can be prepared feasibly. The method of quality control is simple, rapid and accurate.

KEY WORDS metronidazole; cream; quality control

甲硝唑乳膏是《中国医院制剂规范》(下面简称《规范》)上收录的医院制剂,用于痤疮及毛囊虫引起的皮肤感染,按《规范》上的质量标准配制检验,甲硝唑含量偏高,同时,国内无药用标准的三乙醇胺,不利于制剂质量的控制和新制剂的申报。因此,根据硬脂酸与碱形成肥皂起乳化作用的原理^[1],我们以药用浓氨液(25%~28%)代替三乙醇胺制备甲

硝唑乳膏。经试验,确定了乳膏的最优处方和最佳工艺及质量控制方法,现将实验结果报道如下。

1 仪器与试剂

紫外分光光度计(惠普 8453,美国),甲硝唑原料(广西河池化工医药股份有限公司,批号:20030107);甲硝唑对照品(自行精制,纯度 99.8%);其它辅料均为药用标准,分析试剂为分析纯。