

盐酸左氧氟沙星滴眼液的制备和临床应用

闫双银,侯婷婷,王丽芳(中国人民解放军第406医院,辽宁大连116041)

摘要 目的:以玻璃酸钠为载体制备盐酸左氧氟沙星滴眼液。方法:选择盐酸左氧氟沙星滴眼液的处方,建立配制和质控标准,并对其稳定性、刺激性和临床疗效进行考察。结果:玻璃酸钠不影响主药性质,对含量测定方法不干扰,留样观察6个月质量稳定,临床用于176例患者,有效率100%。结论:该制剂工艺简单,质控可靠,疗效显著,方便临床用药,适合于医院制剂。

关键词 滴眼液;盐酸左氧氟沙星;玻璃酸钠

中图分类号:R988.1

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2005)-0028-02

盐酸左氧氟沙星是目前已上市的氟喹诺酮类抗菌药中最为优良的药物之一,是氧氟沙星的左旋光学异构体的盐酸盐,其活性是外消旋体氧氟沙星的2倍,具有很强的抗菌活性,不良反应发生率低。其滴眼液对细菌性眼病有良好的疗效^[1],但普通滴眼液用药时易流失,药品浪费大,需多次给药。玻璃酸钠作为滴眼液的载体^[2,3],具有很好的生物相容性,可增加滴眼液的黏稠度和润滑性,改善滴眼液的物理性质,延长药物在眼内的作用时间。笔者以玻璃酸钠为载体研制了盐酸左氧氟沙星滴眼液,现介绍如下。

1 仪器与材料

1.1 仪器 53W UV/VIS(上海分析仪器厂),pH计(上海三信仪表厂),小型三用恒温水浴箱(37~100℃,北京医疗设备厂)。

1.2 材料 盐酸左氧氟沙星对照品(四川圣奥医药有限公司,批号030511),盐酸左氧氟沙星(四川圣奥医药有限公司,批号030623),767针用活性炭(上海活性炭厂)。

2 处方和制备

2.1 处方 盐酸左氧氟沙星3.3g(相当于左氧氟沙星3g),玻璃酸钠1.0g,氯化钠9.0g,苯扎溴铵1.0g,EDTA适量,加注射用水至1000mL。

2.2 制备方法 取注射用水约600mL,加盐酸左氧氟沙星搅拌至溶解,滴加1mol/L氢氧化钠适量调节pH值至6.0左右,过滤,加入玻璃酸钠,搅匀,再加注射用水至1000mL,搅匀,分装,即得。

3 鉴别检查

3.1 性状 本品为无色透明微黏稠液体。

3.2 pH值 5.5~6.5

3.3 鉴别 ①取本品约5mL,置表面皿中,加丙二酸约10mg,醋酐10滴,置水浴中加热,显红棕色。②取含量测定项下的供试品溶液,照紫外分光光度法(中国药典2000年版二部,附录IV)测定,在293nm处有最大吸收。

4 含量测定

4.1 检测波长的选择 精取在105℃干燥至恒重的盐酸左氧氟沙星对照品适量,加0.1mol/L盐酸溶解并制成浓度为10μg/L的溶液。另按处方比例量取除主药盐酸左氧氟沙星以外的其他成分适量,加0.1mol/L盐酸溶解并制成空白基质溶液。以0.1mol/L盐酸为空白,分别在波长200~400nm之间扫描,结果盐酸左氧氟沙星在293nm处有最大吸收,而辅料溶液在此波长处无吸收。

4.2 标准曲线的制备 精确称取105℃干燥至恒重的盐酸左氧氟沙星标准品约50mg分别置于100mL量瓶中,以0.1mol/L的盐酸溶液稀释至刻度,搅匀,分别精取0.5、1.0、1.5、2.0、2.5mL置于100mL量瓶中,用0.1mol/L盐酸稀释至刻度,于波长293nm处测吸收度A,绘制吸收度(A)和浓度(C)的标准曲线,经回归得标准曲线方程为 $A = -0.8016 + 14.2685C$ (C:μg/mL), $r = 0.9997$ ($n = 6$)。盐酸左氧氟沙星在2.5~12.5μg范围内线性关系良好。

4.3 回收率试验 精取盐酸左氧氟沙星约300mg6份,按处方量加入辅料,模拟配成100mL供试液,精取5mL置100mL量瓶中,用0.1mol/L盐酸稀释至刻度,精取5mL稀释液同法稀释,在293nm处测吸收度,代入回归方程计算回收率,结果平均回收率为100.1%,RSD为0.31%。

表 1 回收率实验结果 (n=6)

批号	投入量(μg/L)	测得量(μg/L)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
31104	3.302 5	0.033 1	99.9	100.1	0.31
31125	3.209 7	0.032 0	100.2		
31217	3.227 6	0.032 1	100.5		
40127	3.378 8	0.033 9	99.8		
40208	3.362 6	0.033 5	100.4		
40225	3.321 4	0.033 3	99.8		

4.4 供试品的测定 取盐酸左氧氟沙星滴眼液 3 批,按回归方程计算进行测定,测定结果见表 2。结果表明均在合格范围内(90.0%~110.0%)。

表 2 样品测定结果

批号	相当于标示量(%)	RSD(%)
040127	100.4	0.27
040208	99.2	0.48
040225	101.8	0.36

4.5 留样观察试验 滴眼液分装后,于室温下放置 0、1、2、3、6 个月,观察其外观形状有无变化,测定其含量,结果该制剂外观形状无变化,其含量基本不变。

4.6 刺激性实验 取健康家兔 5 只,体重 1.5~2.0kg,将家兔固定,右眼滴样品,每日 6 次,每次 2 滴;左眼滴 0.9% 氯化钠注射液,每日 6 次,每次 2 滴作对照。滴眼后 30、45、60、120min 观察有无角膜充血、水肿、溃疡和浑浊等,结果双眼无异常。说明该制剂对眼睛无刺激。

5 临床应用

5.1 临床资料 选择门诊和住院患者 176 例,其中细菌性急性角膜炎 121 例,细菌性角膜炎 55 例。男性 102 例,女性 54 例,年龄范围在 20~59 岁之间。均对氟喹诺酮类抗菌药无过敏,无其他禁忌。

5.2 用药方法 将药液滴入眼内,每日 3 次,每次 2 滴;对合并症患者对症处理。

5.3 疗效评定标准 用药后观察眼睛角膜溃疡修复情况、结膜充血情况、体症(畏光、流泪、眼疼等不

适感觉)情况,以判断其疗效。①治愈:前述 3 种情况全部消失或恢复。②好转:前述 3 种情况中有 1 种不见消失或恢复。③有效:用药后情况有所好转,但前述 3 种情况中有 2 种情况不见消失或恢复。④无效:前述 3 种情况均不见消失或恢复,甚至加重。

5.4 治疗结果 用于急性角膜炎 121 例,治愈 119 例,好转 2 例;用于角膜炎 51 例,治愈 50 例,好转 4 例,总有效率 100%。

6 讨论

玻璃酸钠是一种高分子多糖,具有高度粘滞性、可塑性、渗透性和良好的生物相容性。可作为滴眼剂的增稠剂和润滑剂,可延长药液在角膜前表面的停留时间,增加药物的吸收,提高疗效,减少用药次数,具有良好的缓释性能和抗菌效果,同时,其保湿性和润滑性,还可明显改善眼部的干涩症状,改善滴眼液的物理性能,使眼部对主药有良好的适应性。

该法配制工艺简单,质量容易控制,适合医院制剂使用。

参考文献:

- [1] 陈 樱,喻长泰,甘晓萍.左氧氟沙星治疗细菌性角结膜炎的疗效[J].中国新药杂志,2001,10(3):216.
- [2] 王剑林.盐酸洛美沙星滴眼液的制备[J].医药导报,2003,22(3):182.
- [3] 张丽荣,冷玉敏,贺艳丽,等.眼用溶液的载体-玻璃酸钠的作用机理和应用[J].中国生化药物杂志,1999,20(5):251.

收稿日期:2004-04-02

(上接第 17 页)

- [29] Nobuhiro Ohtake, Rie Suzuki, Haruyuki Daikuhara, et al. Modulation of lung local immune responses by oral administration of a herbal medicine Sho-saiko-to[J]. Inter J of Immunopharmacology, 2000, 22(6):419.
- [30] Tieli Li, Koji Tamada, Koichiro Abe, et al. The restoration of the antitumor T cell response from stress-induced suppression using a traditional Chinese herbal medicine Hochu-ekki-to (TJ-41; Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang)[J]. Immunopharmacology, 1999, 43(1):11.
- [31] 刁凤声.当归补血汤对小鼠肝癌淋巴瘤细胞转移脾细胞凋亡的影响[J].中药药理与临床,1999,15(2):7.

- [32] 薛晚利.加味当归补血汤对环磷酰胺注射后小鼠免疫功能的影响[J].西安医科大学学报,1998,19(3):408.
- [33] 阴赅宏.当归补血汤含药血清对小鼠巨噬细胞的活化作用的研究[J].中国中医基础医学杂志,1998,4(7):24.
- [34] 包牧莹.当归补血汤对免疫低下小鼠的影响及模型选择[J].辽宁中医杂志,1998,25(3):138.
- [35] 邓常青,刘志龙,葛金文,等.补阳还五汤抗脑缺血再灌注损伤作用机理的研究[J].中国中医基础研究,1998,4(8):32.
- [36] 赖 真,王沙燕,邓常青,等.补阳还五汤和黄芪对脑缺血再灌注后星形细胞的影响[J].广州中医药大学学报,2002,19(2):122.

收稿日期:2004-05-07