

中,阿魏酸钠与水溶性载体 PEG 6000 与 poloxamer 188 形成固体分散体,遇介质溶解时,药物以微细结晶、无定型微粒或分子形式释出,因而溶出迅速。

4 讨论

阿魏酸钠及基质在滴丸中的用量比例对于滴丸的制备及溶出有很大影响,预实验发现,若阿魏酸钠的量过高,滴丸收集时较软,易聚集。表面活性剂 poloxamer 188 虽然能增加药物的溶出度,但若其量过高,使药液黏度增加,产生拖尾,且下滴速度较慢。PEG 6000 和 Poloxamer 188 组成的混合载体比例越大,药物溶出越快;且载体比例越小,所得滴丸的重量差异及溶出度差异越显著。考虑到工业化生产的实际需要及成本,本文将阿魏酸钠质量分数控制在

17%,滴丸每粒重控制在 35mg。

由于阿魏酸钠对照品国内尚未见有售,故本文建立的含量测定方法暂且以阿魏酸对照品代替,通过一定的阿魏酸与钠盐之间的分子量换算来间接估算阿魏酸钠的含量。

参考文献:

- [1] Wang BH, Ou-Yang JP. Pharmacological actions of sodium ferulate in cardiovascular system[J]. Cardiovascular Drug Reviews, 2005, 23(2):161.
- [2] 中国药典 2005 年版[S]. 二部. 附录, 2005: 325.
- [3] 刘卫东, 丁元晶, 刘孝霞, 等. RP-HPLC 法测定太极通天液中阿魏酸的含量. 中药研究与信息, 2005, 7(2):12.

收稿日期:2006-02-24

复方氧氟沙星涂膜剂的制备与临床疗效观察

孙继平, 陶金凤(南京医科大学第三附属医院, 江苏 仪征 211900)

摘要 目的:制备复方氧氟沙星涂膜剂并进行疗效观察。方法:采用壳聚糖为基质,制备含氧氟沙星、盐酸丁卡因等药物的涂膜剂,建立制剂质量控制方法,并进行临床疗效观察。结果:该制剂制备工艺简单,质量可靠,治疗复发性口腔溃疡有效率达 98.8%。结论:该制剂制备工艺简单,疗效确切,临床使用安全可靠。

关键词 氧氟沙星;盐酸丁卡因;壳聚糖;涂膜剂;疗效观察

中图分类号:R944, R988.2 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2006)05-0347-03

Preparation and observation of clinical effect of compound ofloxacin film

SUN Ji-pin TAO Jin-feng(The Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Yizheng 211900, China)

ABSTRACT Objective: To prepare compound ofloxacin film and observe its clinical effect. **Methods:** Chitosan was used as the base material to make compound film which including drugs such as ofloxacin, tetracaine hydrochloride and so on. The quality control method of the film was established and the clinical effect was observed. **Results:** The prepare technique is simple and the quality control is reliable. The effective rates of using the film to treat recurrent oral ulcer was 98.8%. **Conclusion:** Compound ofloxacin film can be prepared easily. The film is reliable curative effect and safety.

KEY WORDS ofloxacin; tetracaine hydrochloride; film; chitosan; observation of clinical effect

复发性口腔溃疡是一种口腔科常见的黏膜病,多发于口腔上颚和舌部。患病时,患者一般感觉疼痛难当,说话、咀嚼都很难受,虽然多数能自行愈合,但一般需要 10d 左右的病程,且易复发。目前市场上治疗该病的制剂并不多。我院自行组方研制的复方氧氟沙星涂膜剂,利用壳聚糖促进创面愈合作用和它的成膜性,结合氧氟沙星的抗菌作用,佐以盐酸丁卡因的局部止痛作用,用于治疗复发性口腔溃疡等口腔黏

膜疾病。经过 2 年多的临床应用,取得了满意的治疗效果,现报道如下:

1 仪器与试药

UV-250 可见紫外分光光度计(日本岛津公司);ZYT-2 型自动永停滴定仪(上海安亭电子仪器厂);氧氟沙星对照品(中国药品生物制品检验所,含量:99.5%,批号:130454-200001);壳聚糖(脱乙酰度 > 80%,中科院兰州化学物理研究所);氧氟沙星原料(成都药业有限责任公司,批号:

作者简介:孙继平(1969-),男,本科,主管药师。Tel:(0514)3211513, E-mail:sjping69@126.com

020308); 盐酸丁卡因(北京双鹤药业股份有限公司,批号:010602); 甘油、冰醋酸均为药用级。

2 处方与制备工艺

2.1 处方 壳聚糖 45g, 氧氟沙星 5g, 盐酸丁卡因 5g, 甘油 100mL, 冰醋酸适量, 纯化水加至 1000mL。

2.2 制备工艺 取氧氟沙星加少量的纯化水, 呈混悬状, 滴加冰醋酸搅拌使溶, 加入甘油、盐酸丁卡因混合溶解, 加纯化水至 90mL, 混匀后加入壳聚糖, 充分溶胀, 用冰醋酸调节 pH 至 5.0~6.0, 加纯化水至全量, 100℃ 灭菌 30min, 无菌分装。

3 质量控制

3.1 检查 本品为淡黄色黏稠状液体。pH 值为 5.0~6.0。微生物学检查按《中国药典》2005 年版二部附录中微生物限度检查法^[1] 检查, 不得检出金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等致病菌, 杂菌、霉菌应符合药品卫生标准。

3.2 含量测定

3.2.1 氧氟沙星的含量测定

3.2.1.1 测定波长的确定 取 105℃ 干燥至恒重的氧氟沙星对照品 10mg, 精密称定, 置于 100mL 的量瓶中, 加 0.1mol/L 盐酸溶液溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 得氧氟沙星储备液。精密吸取上述储备液 5mL, 置 100mL 量瓶中, 加 0.1mol/L 盐酸溶液至刻度, 摇匀, 得氧氟沙星对照液(氧氟沙星浓度约为 5mg/L)。另按处方比例称取盐酸丁卡因和吸取空白基质适量, 加 0.1mol/L 盐酸溶液定量稀释成盐酸丁卡因液和辅料溶液。以 0.1mol/L 盐酸溶液为空白, 分别将上述 3 种溶液在 200~400nm 波长范围内扫描, 结果氧氟沙星在 293nm 波长处有最大吸收, 而盐酸丁卡因和辅料在此波长处无吸收。故以 293nm 为检测波长。

3.2.1.2 标准曲线制定 精密吸取氧氟沙星储备液, 以 0.1mol/L 盐酸溶液为稀释液, 分别制成含氧氟沙星 3、4、5、6、7mg/L 浓度梯度的标准溶液, 照分光光度法, 在 293nm 波长处测定各标准溶液的吸收度, 得回归方程: $C = 10.945A - 0.0362$ ($r = 0.9999$)。结果表明, 氧氟沙星浓度在 3~7mg/L 范围内与吸收度线性关系良好。

3.2.1.3 回收率试验 按处方量配制空白基质, 精密加入氧氟沙星对照品储备液制成涂膜剂。以 0.1mol/L 盐酸溶液为稀释液, 将样品稀释成含氧氟沙星约 5mg/L 的待测溶液, 以 0.1mol/L 盐酸溶液为空白对照, 在 293nm 波长处测定吸收度, 代入上述回归方程, 求得氧氟沙星的含量, 计算回收率。结

果: 氧氟沙星的平均回收率为 $(101.13 \pm 0.25)\%$ ($n = 4$), RSD 为 0.25%。

3.2.1.4 精密度试验 按处方称取各原辅料及不同量的氧氟沙星, 分别制成低、中、高 3 种浓度的涂膜剂(3.16、4.93、7.07mg/mL), 按 3.2.1.3 项下测定氧氟沙星含量, 日内每隔 2h 测定 1 次, 共测 4 次, 日间连测 4d, 计算日内和日间差异。结果日内 RSD ($n = 4$) 分别为 0.32%、0.17%、0.28%, 日间 RSD ($n = 4$) 分别为 0.33%、0.26%、0.46%。

3.2.1.5 稳定性试验 取氧氟沙星对照品储备液, 用 0.1mol/L 盐酸溶液稀释成 5mg/L 的标准液, 按 3.2.1.3 项下方法测定, 分别于 0、4、12、24h 测定氧氟沙星含量, RSD 为 0.53% ($n = 4$), 表明稳定性良好。

3.2.1.6 样品测定 精密吸取样品 5mL, 用 0.1mol/L 盐酸溶液为稀释液, 将样品稀释成含氧氟沙星约 5mg/L 的溶液, 按回收率试验项下测定, 结果见表 1。

3.2.2 盐酸丁卡因的含量测定

3.2.2.1 回收率试验 按处方量配制不含盐酸丁卡因的涂膜剂基质, 精密称取干燥恒重的盐酸丁卡因 3 份(202.6mg, 250.8mg, 298.8mg), 分别加上述基质至 50mL, 按 3.2.2.3 项下同法操作, 计算盐酸丁卡因的回收率。结果: 平均回收率为 $(101.47 \pm 0.97)\%$ ($n = 3$), RSD 为 1.12%。

3.2.2.2 重现性试验 取同一批号样品 5 份, 按 3.2.2.3 项下同法操作, 计算盐酸丁卡因的含量, RSD 为 0.72% ($n = 5$) 表明重现性良好。

3.2.2.3 样品测定 精密吸取样品 50mL, 加纯化水 100mL 稀释后, 照《中国药典》2005 年版二部附录中永停滴定法^[1], 在温度 15℃~20℃ 下, 用亚硝酸钠液(0.1mol/L) 滴定。每 1mL 亚硝酸钠液(0.1mol/L) 相当于 30.08mg 的盐酸丁卡因^[2]。结果见表 1。

表 1 复方氧氟沙星涂膜剂样品含量测定结果

批号	氧氟沙星标示量(%)	盐酸丁卡因标示量(%)
040309	98.4	97.7
040412	101.6	98.2
040504	99.1	97.3

3.3 初步稳定性考察 取供试品 3 批, 阴凉处避光密闭保存, 留样 6 个月, 每月取样一次, 考察其性状, 并测定含量。结果表明, 本制剂在 6 个月内各项质量指标变化均无显著差异。

3.4 刺激性试验 健康志愿者 6 人, 男女各半, 分别涂用本制剂于口腔上颌黏膜与舌尖, 每日 3 次, 用

药3天,未见感觉异常、黏膜红肿。

4 临床应用

4.1 病例选择与治疗方法 门诊有效病例153例,男69例,女84例,年龄18~55岁,均为复发性口疮。其中对照组72例,治疗组81例。使用方法:对照组使用醋酸地塞米松口腔贴片,1次1片,每日4次。治疗组在清洁口腔后,用无菌棉签将溃疡面轻轻拭干,然后在疮面上涂一层复方氧氟沙星涂膜剂,每日4次,分别在早、中、晚饭后及临睡前使用,5d为一个疗程。采用电话回访形式调查治疗效果,以上病例均为回访调查有效病例。

4.2 治疗标准和结果 治疗标准:治愈为临床症状消失,溃疡面全部愈合;显效为临床症状明显减轻,溃疡面70%以上愈合;有效为疼痛和炎症减轻,溃疡愈合时间较以往缩短。无效为临床症状无明显改善或溃疡面未缩小。复发是指治愈后1个月内再次发生复发性口疮。

结果:对照组56例治愈,显效14例,有效2例,复发21例,总有效率100%,复发率29.2%。治疗组治愈67例,显效11例,有效2例,无效1例,复发13例,总有效率98.8%,复发率16.1%。经 χ^2 检验,两组总有效率和复发率 $P > 0.05$,无显著性差异,但两组复发率 $P < 0.1$,在统计学上,治疗组复发率低于对照组的可信度仍在90%以上。

5 讨论

壳聚糖是一种天然的高分子聚合物,广泛应用于制药业,它具有良好的组织相容性,还有止痛止血,促进创面愈合作用,并具有良好的成膜性^[3]。用壳聚糖制备复方氧氟沙星涂膜剂,当患者使用时,可形成薄膜附着在疮面上,使药物更持久更有效地

发挥局部治疗作用。氧氟沙星是第3代喹诺酮类抗菌药,抗菌谱广,作用强。盐酸丁卡因具有良好的黏膜渗透和局部麻醉止痛作用。三者联用后能迅速改善患者的临床症状,疼痛消失,炎症减轻,加快创面愈合。本制剂在我院临床使用两年多来疗效确切,复发率低,使用方便,患者乐于接受。未见明显不良反应,唯有少数患者建议味觉尚需改善。

采用紫外分光光度法测定复方氧氟沙星涂膜剂中氧氟沙星的含量,线性关系良好,方法简单准确。而用永停滴定法测量盐酸丁卡因含量时,由于涂膜剂的黏稠度较大,会影响滴定终点的确定。故笔者在滴定前,加入一定量的纯化水稀释后再进行滴定,滴定终点较易控制。

本文临床实例调查采用的方法是电话回访,即在给患者调配药品时,发放一张疗效与复发情况调查表给患者,同时自留一份调查表,并记录下患者的联系电话。调查表的内容是本文中的治疗标准和复发时间。5d后电话调查治疗效果,1个月后再了解复发情况。患者表述不明或调查结果不全的不作为有效病例。这种方式虽然简单易行,但由患者自己判断疗效,会不可避免地增加调查结果的误差。门诊患者治疗情况调查的更佳方法尚需进一步研究。

参考文献:

- [1] 中国药典2005年版.二部[S].附录,2005:93,41.
- [2] 中华人民共和国卫生部药政局.中国医院制剂规范(西药制剂)[S].第2版.北京:中国医药科技出版社,1995:177.
- [3] 邢桂荣,王敬湘.壳聚糖在医药领域的研究进展[J].中国药业,2003,12(8):74.

收稿日期:2005-11-16

氧氟沙星漱口液的研制及稳定性考察

杨忠东,肖 华(南京军区福州总医院药学科,福建 福州 350025)

摘要 目的:配制氧氟沙星漱口液,并考察其稳定性。方法:通过参考有关资料确定处方、制备方法,并采用紫外分光光度法测定其氧氟沙星含量,采用初均速法考察其稳定性。结果:初均速法考察稳定性,线性关系良好,预测其室温有效期为 $t_{0.9} = 310d$ 。氧氟沙星回收率为99.6%, $RSD = 2.0\%$ ($n = 5$)。结论:该制剂稳定性良好,可作为临床辅助治疗药物。

关键词 氧氟沙星;漱口液;稳定性

中图分类号:R944.1

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2006)05-0349-04

作者简介:杨忠东(1968-)男,主管药师。