

and L-phenylalanine from albumin microspheres. *J. controlled Release*, 1990;14(3):215

[11]Vural I et al: Cyclophosphamide loaded albumin microspheres I: Release characteristics. *J. Microencapsulation* 1990;7(4):511

[12]Reza. A et al. Albumin microspheres and microcapsules: methodology of manufacturing techniques. *J. Controlled Release*, 1990;14(2):111

[13]Vyas S. P et al. Preparation and characterization of HSA-propranolol microspheres for nasal administration. *Int J. Pharm*, 1991;69:5

[14]Yutaka. N et al. Preparation and evaluation of albumin

microspheres and microcapsules containing cis-platin. *Chem. Pharm. Bull*, 1989;37(5):1399

[15]Yutaka. N et al. Preparation and release characteristics of cis-platin albumin microspheres containing chitin and treated with chitosan. *Chem. Pharm. Bull*, 1989;37(11):3074

[16]魏树礼等. 注射用硫酸链霉素白蛋白微球的研究. *药学报*, 1990;25(4):284

[17]Fujimoto S et al. Biodegradable mitomycin C microspheres given intraarterially for inoperable hepatic cancer. *Cancer*, 1985; 56(15):2404

氟哌酸霜剂的研制

李新生 王丽* 廖成**

(第三军医大学第三附属医院 重庆 630042)

摘要 氟哌酸霜剂,其基质系O/W型。本文着重对其霜剂的处方设计、制备工艺、质量标准、稳定性、刺激性以及实验室抑菌性能等进行实验研究。

关键词 氟哌酸霜剂;质量标准;稳定性

A study on norfloxacin cream

Li Xinsheng, Wang Li, Liao Cen

(The 3rd Affiliated Hospital, the 3rd Military Medical University)

ABSTRACT Norfloxacin cream is an oil-in-water(O/W)emulsion. This paper emphasizes on the experimental study of its prescription design, preparative procedure, quality standard, stability, stimulation and laboratory inhibition of bacteria.

KEY WORDS Norfloxacin cream, Quality standard, Stability

氟哌酸系氟代喹诺酮类抗菌药,具有广谱高效的抗菌作用,其口服制剂已广泛应用于临床。目前国内尚无其霜剂的报道,为此我们自行设计了氟哌酸霜剂的处方并对其进行了实验性研究,结果介绍如下:

材料与仪器

氟哌酸(西南制药二厂,批号 PXI-921125);十八醇(上海化学试剂采购供应站进口分装); β -CD(苏州味精厂);DU-70 紫外分光光度计(美国贝克曼仪器公司);CS501型超级恒温水箱(重庆试验设备厂);SPM-10A 数字酸度计(浙江萧山仪器标准件厂)。

* 贵阳中医学院 89 级专题实习生

** 本院药剂科

方法与结果

一、基质的选择与制备工艺

由于氟哌酸具有溶于酸、碱、难溶于其它溶剂的这一理化性质特点^[1],故在其基质的选择上,除要求其性质稳定,pH 值范围能使氟哌酸充分溶解,并保证氟哌酸具有最强的杀菌效果以外,同时还要求该基质具有刺激性小,对皮肤无过敏性、对制剂的含量测定无干扰等。经反复试验筛选出下述基质,该基质基本上备了上述要求。现将氟哌酸霜剂的处方和制备工艺等介绍如下。

- 处方:十八醇 82g
 十二烷基硫酸钠 10g
 凡士林 68g 尼泊金 适量
 甘油 65g β-CD 适量
 液体石蜡 60g 氟哌酸 10g
 蒸馏水 适量 共制 1000g

制备工艺:取十八醇、凡士林、液体石蜡、氟哌酸(油相)加热熔化,保温 70—80℃;另将蒸馏水、甘油、十二烷基硫酸钠,β-CD,尼泊金(水相)混合加热,在 70—80℃保温,将水相缓缓加入油相,依同一方向不断搅拌至冷凝,即得。

二、检测方法与质量标准

(一)鉴别

(1)取本品约 50mg,置干燥试管中,加丙二醇约 30mg 与醋酐 0.5ml,在 80—90℃水浴中加热 5—10min,显红棕色。

(2)称取氟哌酸霜剂,加 0.4gNaOH 溶液配制成每 1ml 含 5μg 氟哌酸的溶液,按分光光度法(中国药典 90 版二部^[2])测定在 273nm 波长处有最大吸收。

(二)含量测定

氟哌酸的含量测定可用非水滴定法,紫外分光光度法测定^[3]。本实验根据 USPXX I 版^[4]采用紫外分光光度法。精密称取经 100℃干燥两小时至恒重的氟哌酸 1g,用 0.1N NaOH 溶液配制成 200μg/ml 的标准液,再精密配制成 7μg/ml 的供试液,以

0.1NNaOH 溶液为空白,在 200-400nm 波长范围内进行扫描,结果氟哌酸在 272±1nm 处有最大吸收峰,同时配制处方量的基质,按同等倍稀释成基质供试液,按上述方法进行扫描,结果其基质在最大吸收峰处无任何干扰。同时称取氟哌酸霜剂 2.0g,用 0.1N NaOH 溶液配制成 200ug/ml 溶液,精密吸取此溶液 3.5ml 于 100ml 容量瓶中,加 0.1N NaOH 溶液至刻度,配成氟哌酸霜溶液,用上述基质供试液为空白,在 200—400nm 波长范围内进行扫描,其紫外吸收图谱几乎与氟哌酸一致。结果见图 1。

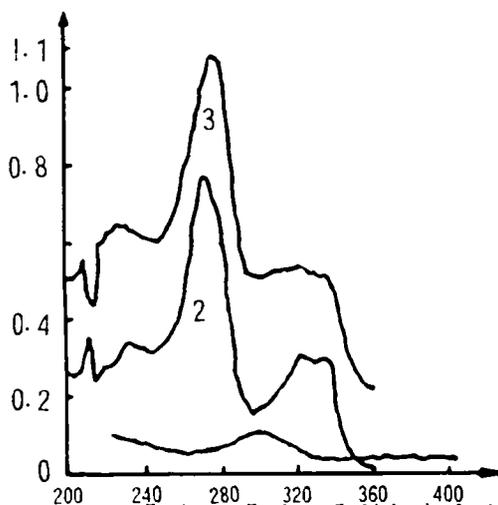


图 1 氟哌酸、氟哌酸霜剂与基质的紫外吸收图谱

1-基质 2-氟哌酸 3-氟哌酸霜剂

1. 标准曲线的制备

精密吸取上述标准液(200ug/ml),用 0.1N NaOH 溶液,分别稀释浓度为 6,8,12,14,16μg/ml 的氟哌酸溶液,在 272±1nm 处进行测定,将测得的吸收值经回归处理后即得标准曲线的回归方程: $A = 0.0074 + 0.1088C$ $\gamma = 0.99987$

2. 回收率测定

按标准曲线的制备方法分别配制 2,3,4,5,6μg/ml 的氟哌酸溶液,根据上述测定方法进行测定,将吸收值代入回归方程,求其回

收率。结果见表 1。

表 1 氟哌酸的回收率

加入量 ($\mu\text{g/ml}$)	测得量($\mu\text{g/ml}$)	回收率 (%)	X+SD(%)
2	2.0340	101.70	101.20
3	3.0239	100.80	SD=0.6946
4	4.0138	100.34	CV=0.6852
5	5.1057	102.10	
6	6.0163	101.27	
7	7.1379	101.97	

3. 样品的含量测定

按上述制剂处方分别制备 4 批氟哌酸霜剂, 分别精密称取氟哌酸霜 20g, 配制成 200 $\mu\text{g/ml}$ 的溶液, 再精密稀释成 4 $\mu\text{g/ml}$ 的氟哌酸霜溶液, 按上述测定方法进行测定, 将吸收值代入回归方程, 结果见表 2。

表 2 样品的含量测定

批号	测得量($\mu\text{g/ml}$)	含量(%)
930324	4.0983	1.0094
930325	3.9321	0.9839
930326	4.2011	1.0490
930327	4.1792	1.0418

4. pH 值

取一定量氟哌酸霜剂水溶加热熔融后, 用 pH 试纸粗测定, 再用 pH 计测其 pH 值, 结果氟哌酸霜剂的 pH 值为 6.69。

三、稳定性实验

(一) 恒温加速实验性 为了在短时间内预测药物的稳定性及 $t_{0.9}$, 采用经典恒温加速实验法^[5]。精密称取一定量氟哌酸霜剂置具塞试管中, 以零时为对照, 分别于 75, 80, 85, 90, 95 $^{\circ}\text{C}$ 恒温 75h, 每隔 15h 取样一次, 反应达到设计时间后, 立即取出, 迅速冷却终止反应, 并立即按上述测定方法进行测定。结果见表 3。

将实验数据以 $2 + \log C - t$ 作图呈一直线, 可确定为伪一级反应结果。见图 2。经回归处理, 求得 γ 值、k 值, 结果见表 4。

表 3 氟哌酸霜剂受热时间与含量变化表

受热 时间(h)	不同受热温度的含量(%)				
	75 $^{\circ}\text{C}$	80 $^{\circ}\text{C}$	85 $^{\circ}\text{C}$	90 $^{\circ}\text{C}$	95 $^{\circ}\text{C}$
0	1	1	1	1	1
15	0.9943	0.9829	0.9711	0.9622	0.9583
30	0.9815	0.9712	0.9506	0.9399	0.9177
45	0.9737	0.9510	0.9300	0.9152	0.8890
60	0.9710	0.9373	0.9078	0.8810	0.8561
75	0.9687	0.9251	0.8826	0.8592	0.8270

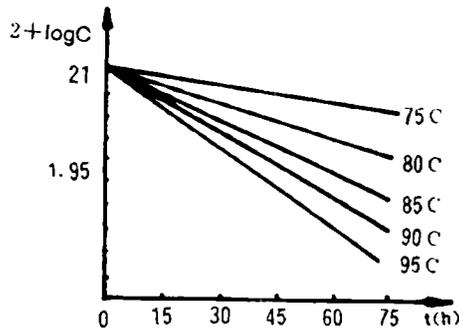


图 2 各实验温度 T $2 + \log C(t)$

表 4 不同实验温度下的 k 值、r 值表

t $^{\circ}\text{C}$	1/T(10^{-3})	K(10^3)	logK	r
75 $^{\circ}\text{C}$	2.874	0.503	-3.2984	-9393
80 $^{\circ}\text{C}$	2.833	1.07	-2.9706	-9960
85 $^{\circ}\text{C}$	2.793	1.71	-2.7670	-9990
90 $^{\circ}\text{C}$	2.755	2.15	-2.6676	-9972
95 $^{\circ}\text{C}$	2.717	2.69	-0.5702	-9981

将表 4 中各温度的 $10\log K$ 值对 $1/T$ 再次进行回归得, 得 Arrhenius 方程, $\log k = 9.7449 - 4580.891/T$ $\gamma = 0.9674$ 根据已求出的回归方程可知:

$$\frac{-E}{2.303K} = -4508.89, \text{ 求得活化能 } E \text{ 为}$$

$$20.63 \text{KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$$

$$K_{25^{\circ}\text{C}} = 0.1054 \times 4.12 \times 10^{-6} \text{hr}^{-1}$$

$$\text{室温下氟哌酸霜剂的 } t_{0.9}^{25^{\circ}\text{C}} = \frac{0.1054}{K_{25^{\circ}\text{C}}} = 25582.52 \text{h} = 2.9 \text{ 年}$$

(二) 离心实验 将一定量氟哌酸霜剂置于试管中, 以 4000 γ/min 离心 15min 后进行观察, 结果表明氟哌酸霜无乳析, 分层现象。

观察,结果表明氟哌酸霜无乳析,分层现象。

(三)耐寒、耐热实验 [6] 分别取一定量氟哌酸霜置于具塞试管中,在 55℃ 恒温放置 6h 和 -15℃ 恒温放置 24h 进行观察,结果:前者微有乳析和油水分离现象,而后者无上述现象。

(四)常温实验 为确定氟哌酸霜剂在常温下的稳定性,取定量氟哌酸霜剂置于 25±3℃ 恒温箱中,放置 35d 后,尚在继续观察,观察结果表明无乳析,分层,油水分离和含量无变化现象。

四、刺激性实验

(一)皮肤的刺激性实验 取 4 只健康家兔,在每只背上选五处,分别剃去约 2.54 cm² 毛,休息 24h,使剃毛所产生的刺激痊愈后,在其中两处分别均匀涂生理盐水和基质做对照,在其余三处分别均匀涂上 0.5g 氟哌酸霜剂,24h 后观察,按照上述条件再重复进行实验 3 次。结果表明,该制剂对皮肤未产生发红、发疹、水泡等现象。

(二)角膜刺激性实验 取家兔 4 只,编号,在家兔眼粘膜上分别涂上生理盐水,该制

剂的基质和氟哌酸霜剂,以生理盐水和基质为对照,观察氟哌酸霜剂对眼粘膜有无刺激性,涂布方法如下:

- ①号家兔:左眼—生理盐水 右眼—氟哌酸霜剂
- ②号家兔:左眼—生理盐水 右眼—氟哌酸霜剂
- ③号家兔:左眼—基质 右眼—氟哌酸霜剂
- ④号家兔:左眼—基质 右眼—氟哌酸霜剂

起初 2h,每半小时观察 1 次,24hr 后再观察 1 次,结果无粘膜充血,流泪,羞明及骚动不安等现象发生。

五、抑菌试验 取 4g 氟哌酸霜剂于 2ml 肉汤管中,取 1ml 氟哌酸霜剂溶液用 1.5 倍蒸馏水稀释,再依次倍比稀释至第七管,分别加入大肠杆菌,葡萄球菌菌悬液(约 1×10⁵/ml)2ml 至第六管,第七管作对照,37℃ 培养 48h,观察试管的清浊程度,找出最小抑菌浓度(MZC)。结果见表 5。

表 5 氟哌酸霜剂的抑菌浓度表

氟哌酸浓度(mg/ml)	20	8	3.2	1.28	0.512	0.2048	0.0819
葡萄球菌生长	—	—	—	—	+	+	+
大肠杆菌生长	—	—	—	—	—	+	—

注:“—”为无菌生长 “+”为有菌生长

氟哌酸抑制大肠杆菌生长的 MIC₉₀ 为 0.2048mg/ml,氟哌酸抑制葡萄球菌生长的 MIC₉₀ 为 0.512mg/ml。

讨论

1. 在选择霜剂基质时,选择了 O/W 型,因该基质易于涂布和洗涤,加入适量 β-CD 起到增溶,增加稳定性的作用。

2. 根据氟哌酸在酸、碱条件下溶解性较佳,杀菌效能好这一理化性质,在选择霜剂基质时考虑其 pH 值范围,实验测得本霜剂的 pH 值为 6.69,符合氟哌酸的这一特性。

3. 氟哌酸的抑菌作用显著,所以在制备

氟哌酸霜剂时也可不加抑菌剂。

4. 氟哌酸霜剂含量测定的实验结果表明,氟哌酸溶液浓度在 2—16μg/ml 范围内线性关系良好。γ = 0.99987,回收率 101.20%,SD 为 0.946%,CV 为 0.6852%,测定方法可靠,符合制剂的含量测定要求。

5. 经典恒温加速实验法,测得氟哌酸霜经不同温度与时间加速实验后的含量变化不大,说明本霜剂性质较稳定,E 为 20.63kcalmol⁻¹ 贮存期 t_{0.5}^{25℃} 为 2.9 年。

6. 耐寒、耐热实验结果表明本霜剂在高温下出现乳析及油水分离现象,说明此霜剂

在高温下不很稳定,需做进一步研究。

7. 进行刺激性实验时,为了避免个体差异对实验结果的影响,选择了数只家兔进行实验。

8. 本品未经临床应用,所以临床治疗效果有待进一步的探讨。

参考文献

[1]林国权等. 氟哌酸结晶新方法. 中国医药工业杂志,

1990;21(12):532

[2]中国药典 1990 版二部,附录 P24

[3]郑立明等. 氟哌酸制剂的含量测定及溶出度测定. 新疆医学院学报,1989;12(4):267

[4]usp XX I 1990- I :963

[5]刘国杰主编. 药剂学. 人民卫生出版社,1985:3

[6]汤泊寅. 乳化方法对乳膏基质稳定性的影响. 中国药理学杂志,1992;27(9):562

回春至宝口服液质量标准的研究

郭涛 史国兵 迟卫国 马燕 高声传 靳宝峰* 杨松*

(沈阳军区总医院药剂科 沈阳 110015)

摘要 本文采用薄层层析法对回春至宝口服液中红参、鹿茸、淫羊藿的有效成分进行定性;以 HPLC 法对主要成分之一的淫羊藿内的有效成分淫羊藿甙进行含量测定,方法准确、灵敏、重现性好,回收率达 98.97%,RSD=1.53%

关键词 回春至宝口服液;HPLC;含量测定;淫羊藿甙;人参皂甙 Re;甘氨酸

Study on the quality standards of Huichun Zhibao Oral Liquid (HZOL)

Guo Tao, Shi Guobing, Chi Wei-quo, Ma Yan, Gao Shengchuan, Jin Baofeng, Yang Song

(Department of Pharmacy, Shenyang Military General Hospital, Shenyang 110015)

ABSTRACT In this paper, thin layer chromatography (TLC) was used to distinguish the active components of Ginseng, Hairy Antler, and Epimedium Herb in HZOL and high-performance Liquid chromatography (HPLC) to determine quantitatively the content of icariin, one of the main active components in epimedium herb in HZOL. The method was accurate, sensitive, and reproducible with the average recovery=98.97% and RSD=1.53% (n=3)

KEY WORDS Huichun-Zhibao Oral Liquid, HPLC, quantitative analysis, icariin, ginsenosid Re, glycine

回春至宝口服液(简称回春液)主要由红参、鹿茸、雄蚕蛾、淫羊藿等数味天然药物组成的纯中药制剂。具有温肾壮阳起萎、增强身体免疫力、抵抗力的功效^[1]。为保证回春液制剂质量和药效均衡,采用薄层层析法对红参、鹿茸、淫羊藿中有效成分进行鉴别;以高效液相色谱法(HPLC)对主要成分之一的淫羊藿

叶内的有效成分淫羊藿甙进行含量测定,该方法准确、重现性好,回收率达 98.97%,RSD=1.53%。试验证明,本鉴别和含量测定方法适合于多成分的回春液,可作为制剂质量控制。

一、试药与仪器

(一)试剂 正丁醇、氯仿、甲醇、冰乙酸、乙酸乙酯、丁酮、甲酸、四氢呋喃等均为分析

* 沈阳军区后勤部药检所