

· 药剂 ·

复方盐酸林可霉素凝胶的研制

朱全刚 王增福 王雯佳* 胡晋红 张传世

(第二军医大学长海医院药学部 上海 200433)

摘要 复方盐酸林可霉素凝胶是以卡波姆 940 为基质的水溶性透明凝胶,主要成分为盐酸林可霉素、成纤维细胞生长因子,可用于治疗皮肤科各种化脓性感染、溃疡等。本文介绍了复方盐酸林可霉素凝胶的处方组成、制备方法、含量测定和质量标准。凝胶中盐酸林可霉素的含量采用抗生素微生物检定法进行测定,操作简单,无需特殊设备。

关键词 盐酸林可霉素;成纤维细胞生长因子;凝胶;卡波姆;微生物检定法

The preparation of compound Lincomycin Hydrochloride Gel

Zhu Quangang, Wang Zengfu, Wang Wengji, Hu Jinhong, Zhang Chuanshi

(Department of Pharmacy, Chang Hai Hospital,

Second Military Medical University Shanghai 200433)

ABSTRACT The compound Lincomycin Hydrochloride Gel is a transparent hydrophilic gel of carbomer 940, which consist of Lincomycin Hydrochloride and FGF. It is used topically to treat ulcer and the inflammation of the skin. We reported the preformulation, method of preparation, quantitative determination and the standard for quality of the gel in this paper. The Lincomycin Hydrochloride in the gel were analysed by microbiological methods without special equipments. These methods are simple.

KEY WORDS Gel, Lincomycin Hydrochloride, FGF, Carbomer, Microbiological methods

目前能够用于治疗皮肤科各种化脓性感染(如疱疹、痤疮、香港脚、冻伤、灼伤、蚊叮虫咬、湿疹所引起的感染、溃疡等)及促进伤口愈合的外用凝胶不多,疗效也不很理想,我们根据其发病机理,采用近年流行的辅料卡波姆 940 为基质,研制了复方盐酸林可霉素凝胶,临床初步试用效果良好,现报告如下:

一、仪器与试药

立式胶体磨(沈阳国营新光机械厂),电

热恒温培养箱(福州长征医疗器械厂)。

盐酸林可霉素注射液(上海延安制药厂)、盐酸利多卡因注射液(上海朝晖制药厂),成纤维细胞生长因子(第二军医大学生化教研室),透明质酸(上海南源化妆品辅料厂),卡波姆 940(上海人民制药厂),其它辅料均为药用。藤黄八叠球菌[CMCC(B)28001]菌种(上海市卫生防疫站检验科提供),林可霉素标准品(由中国药品生物制品检定所提供,每毫克含 860 单位,批号 332-9405),试剂均为分析纯。

* 第二军医大学药学院 95 级毕业学员

二、实验方法与结果

(一) 凝胶的制备

处方: 盐酸林可霉素 50 万单位, 成纤维细胞生长因子 (FGF) 适量, 透明质酸 (HA) 0.05g, 卡波姆 940 (Carbomer 940) 2g, 依地酸二钠 0.05g, 偏重亚硫酸钠 0.1g, 复方尼泊金乙酯醇溶液 1ml, 甘油 5ml, 盐酸利多卡因 0.4g, 香精适量, 三乙醇胺适量, 蒸馏水加至 100g。

注: 复方尼泊金乙酯醇溶液 100ml 含尼泊金乙酯 3g、尼泊金甲酯 1g。

制备: 将卡波姆分散于适量蒸馏水中溶胀 24h 后经胶体磨磨粉, 并过 80 目筛; 另取盐酸利多卡因、盐酸林可霉素、依地酸二钠、偏重亚硫酸钠、成纤维细胞生长因子、透明质酸依次溶于适量蒸馏水中, 加入复方尼泊金乙酯醇溶液混匀; 然后将此液及甘油、香精依次加入卡波姆液中, 以三乙醇胺中和成透明凝胶, 加水至 100g、搅匀, 分装。

(二) 质量控制

性状: 本品为水溶性无色透明、质地均匀的凝胶制剂。

检查: (1) pH 值: 本品适量加蒸馏水 20ml, 水层测 pH 值应为 6.5~7.5。(2) 卫生学检查: 随机抽取 5 批样品, 均未检出金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌。

含量测定: 凝胶中盐酸林可霉素的含量测定参照《中华人民共和国药典》1990 年版二部附录规定的抗生素微生物检定法^[1]进行, 二剂量法测定效价, 按下列公式计算被检品效价:

$$P = \log^{-1} \left[\frac{T_1 + T_2 - S_1 - S_2}{T_2 + S_2 - T_1 - S_1} \times I \right] \times 100^{[2]}$$

P = 被检品效价相当于标示量或估计效价的百分数。

S_2 = 高浓度标准品溶液所致的各抑菌圈直径的总和。

S_1 = 低浓度标准品溶液所致的各抑菌圈直径的总和。

T_2 = 高浓度被检品溶液所致的各抑菌圈直径的总和。

T_1 = 低浓度被检品溶液所致的各抑菌圈直径的总和。

I = 高浓度和低浓度比值的对数。

空白基质 (仅不含林可霉素) 亦按此法进行试验, 无抑菌圈产生, 说明空白基质不干扰林可霉素的测定。

凝胶中盐酸林可霉素的含量应为标示量的 90~110%。

(三) 刺激性试验

取健康家兔 5 只, 剃去家兔背上的毛约 2.5cm², 休息 24h, 待剃毛所产生的刺激痊愈后, 取 0.5g 的凝胶均匀地涂在剃毛部位使形成薄层, 24h 后观察皮肤, 未见水疱、发疹、发红等不良反应发生。

(四) 稳定性试验

1. 取本品避光包装后置于 50 瓦紫外灯下垂直距离 1m 处, 持续照射 48h 后凝胶的透明度、酸碱度、稠度均无改变, 林可霉素含量未下降。

2. 取本品 10g 置于带有刻度的离心管中, 以 2500rpm/min 转速离心 30min 后不分层。

3. 本品密闭、避光包装后冷藏 (2~8℃) 及室温下各储存 3 个月, 凝胶的均匀度、透明度、酸碱度、稠度均无改变且无霉败现象, 每个月测林可霉素的含量各一次, 含量的标示量分别为: 冷藏时 98.87、98.12、98.03、97.45, 室温下 98.97、97.91、97.38、96.67%。

三、讨论

(一) 卡波姆系丙烯酸与丙烯基蔗糖交联的高分子聚合物, 又称聚羧乙烯 (Carboxypolymethylene)。按粘度不同常分 934、940、941 等规格, 以 940 规格制成的凝胶透明度最好^[3]。以此为基质的水溶性凝胶与油脂性软膏和乳膏相比具有下列优点: 释放药物较快、作用迅速、无油腻性、易于涂展、对皮肤和

粘膜无刺激性、能与水溶液混合并能吸收组织渗出液,特别适于治疗脂溢性皮肤病。

(二)透明质酸是一种由 N-乙酰葡萄糖胺与 D-葡萄糖醛酸组成的直链型酸性粘多糖,在国内外已被广泛应用于高级化妆品。具有分子过滤效应及保湿润肤的作用,可促进血液循环、维持机体内环境平衡,为一种优良的保湿剂。但现在国内大多数厂家生产的透明质酸蛋白含量较高,加入后会导致胶体透明度下降甚至混浊^[4]。我们选用的透明质酸(蛋白含量小于 5%)不影响凝胶透明度。

(三)FGF 具有刺激成纤维细胞的生长发育,促进毛细血管的生长和抗衰老作用,从而使各种有效的营养成分通过毛细血管源源不断地输送到皮肤组织中,使皮肤保持弹性和活力^[5]。据报道,FGF 治疗慢性伤口具有很大的潜力,对动脉和静脉闭锁不完全引起的溃疡、糖尿病患者溃疡,还有一些很难治愈的伤口,FGF 能提高这些疾病的治愈率。FGF 的药理作用具有选择性,对正常细胞没有促进生长的作用,而对损伤细胞有增殖作用^[6]。

(四)林可霉素对 G⁺球菌具有良好的抗菌活性,对金葡菌的最小抑菌浓度为 0.1 μ g/ml,对厌氧菌作用更强,可用于治疗各种皮肤科感染,局部外用对痤疮有特效。盐酸利多卡因为酰胺型局麻药,具有作用强、起效快、

维持时间长的特点,有利于伤口疼痛的缓解。

(五)凝胶粘度减小的原因主要有:(1)紫外光引起卡波普的分子结构断裂,加入适当抗氧剂并使用防止凝胶受紫外光作用的包装可使反应减慢。(2)过度金属杂质导致凝胶粘度逐渐下降,使用依地酸二钠来螯合金属离子的方法是可行的。(3)高切变的机械混合或过度抽吸也可使粘度下降,因此对完全膨胀的凝胶应施以最低限度的高切变和抽吸。

(六)凝胶 pH 值不稳定的原因是树脂膨胀不完全或中和不均匀。中和时碱要逐步加入,混合要尽量均匀。一般说来,pH 值在 24h 内会达到稳定。凝胶 pH5~11 范围内十分稳定, γ -射线照射灭菌,粘度不变。

(七)盐酸林可霉素采用微生物检定法测定效价,无需特殊设备,实验结果可靠,系一种被广泛采用的方法。

参考文献

- [1]中华人民共和国药典·二部·1990,附录:113~6
- [2]徐叔云,卞如濂,陈修主编.药理学实验方法学.北京:人民卫生出版社,第一版,1982:1063~78
- [3]罗明生.聚羧乙烯及其在药剂中的应用.河南医药工业,1994;(1):30~3
- [4]徐良,步平.凝胶基彩色多相护肤化妆品的研制.香精、香料、化妆品,1993;(2):22
- [5]雷冰.细胞生长因子及其在美容制品中的应用.中国化妆品,1995;(1):20
- [6]孙益,谢泽中.成纤维细胞生长因子的研究进展.国外医药抗生素分册,1995;16(2):145~9

复方敏迪滴鼻液的研制

贾玲昌 汤景龙 熊 鹰 孙金平*

(扬州市苏北人民医院 扬州 225001)

摘要 本文介绍了复方敏迪滴鼻液的处方组成、配制方法、质量控制和临床应用。本品使用方便,疗效肯定,有一定的临床应用价值。

关键词 复方敏迪滴鼻液;特非那丁;地塞米松磷酸钠;过敏性鼻炎

* 江苏省武警总队医院