

·药剂学·

乳酸环丙沙星滴眼液的研制

王芳 李丽* 谢华通* 刘戈*
(白求恩医科大学附属一院药剂科 长春 130023)

摘要 本文根据乳酸环丙沙星的理化特性,制备了两种不同 pH 值的乳酸环丙沙星滴眼液;并通过初均速加速实验法和随机交叉试验考察两种制剂的稳定性和刺激性。结果表明,两种滴眼液对眼均无刺激,室温预测有效期分别为 2.3 年和 5.8 年。

关键词 乳酸环丙沙星;滴眼液;稳定性;刺激性

The preparation of ciprofloxacin eye drops

Wang Fang, Li Li, Xie Huatong, Liu Ge

(No. 1 Hospital, Baiqiu Medical University, Changchun 130023)

ABSTRACT To satisfy the clinical needs of ophthalmologist and expand the preparations of ciprofloxacin, two different pH eye drops were prepared according to the physico-chemical character of ciprofloxacin. By the accelerated test and random-crossed test, the stabilities and stimulation of the two preparations were examined. The results showed that the two preparations had no stimulation to eyes of rabbits and the anticipated effective time were 2.3 years and 5.8 years separately. One of the preparations could be selected and used for clinical experiment.

KEY WORDS ciprofloxacin, eye drops, stability, stimulation

乳酸环丙沙星是近年来新发展的氟喹诺酮类抗菌药,具有广谱、高效、低毒及与其他抗菌素之间无交叉耐药性等特点^[1],已广泛用于临床但尚未有滴眼液报道。由于乳酸环丙沙星的溶解度及稳定性受溶液的 pH 值影响较大^[2],因此我们研制了乳酸环丙沙星的两种不同 pH 值的滴眼液,并对其稳定性、刺激性进行了初步考察,现将实验报道如下:

一、仪器与试剂

HP-8452A 紫外分光光度计(惠普公司);HY31-02 型电热恒温水浴锅(绍兴医疗器械厂);pH S-3C 型精密 pH 计(上海雷磁仪器厂);乳酸环丙沙星原料药(上海三维制

药公司,批号 941101);PVP-K30(上海化学试剂采购供应站,进口分装);其余试剂均为分析纯。

二、实验方法

(一)处方和制备

处方 1:称取乳酸环丙沙星 1.93g(相当于环丙沙星 1.50g),EDTA-2Na 0.05g,硼砂 0.1g,硼酸 9.50g,PVP-K30 10.0g,无菌蒸馏水加至 500ml。测其 pH 值为 5.30。

处方 2:本处方中除未加硼砂外,与处方 1 完全相同。测其 pH 值为 5.00。

(二)含量测定^[3]

标准曲线的制备:精密称取干燥至恒重的乳酸环丙沙星约 400mg,用 0.1mol/L 盐酸溶液溶解,定容于 1000ml 容量瓶中;精取 1,

* 解放军第 208 医院药剂科 长春 130062

1.5, 2, 3, 4ml, 用 0.1mol/L 盐酸溶液定容于 100ml 容量瓶, 在 277nm 处测吸收度(A)。回归方程为: $A = 0.1309C + 1.546 \times 10^{-2}$, $r = 0.9999$ 。

制剂的含量测定: 精密量取环丙沙星滴眼液 2ml, 置 1000ml 容量瓶中, 用 0.1mol/L 盐酸溶液稀释至刻度, 摇匀。以 0.1mol/L 盐酸溶液作空白, 于 277nm 处测定吸收度, 按标准曲线方程计算含量。

(三) 稳定性试验

采用初均速法^[4], 取滴眼液 40 支, 其中

5 支测定乳酸环丙沙星的原始含量, 其它每 5 支为一组, 分别置于 60、65、70、75、80、85、90℃ 的恒温水浴锅中加热 12、11、10、9、8、7、6h 后, 立即取出并放入冷水浴中终止反应。然后按上述含量测定方法测定各组供试品溶液中乳酸环丙沙星的实际含量, 并计算残余百分含量(C%)。乳酸环丙沙星滴眼液在不同温度下的初均速可按 $V_0 = (C_0 - C_t)/t_t$ 求得。C₀ 为加热前的百分含量值, C_t 为加热后的百分含量值, t_t 为恒温加热时间。试验结果见表 1。

表 1 高温加速试验测定结果(n=5)

温度 (℃)	T _k	$\frac{1}{T_k} \times 10^3$	t(h)	残余量(%)		V ₀	V ₀ '	lgV ₀	lgV ₀ '
				C	C'				
90	363	2.7548	6	97.78	98.97	0.3700	0.1717	-0.4318	-0.7652
85	358	2.7933	7	97.83	99.11	0.3100	0.1271	-0.5086	-0.8957
80	353	2.8329	8	97.88	99.30	0.2650	0.0863	-0.5768	-1.0642
75	348	2.8736	9	98.38	99.56	0.1800	0.0489	-0.7447	-1.3107
70	343	2.9155	10	99.40	99.73	0.0600	0.0270	-1.2218	-1.5686
65	338	2.9586	11	99.59	99.81	0.0373	0.0173	-1.4283	-1.7626
60	333	3.0030	12	99.64	99.86	0.0300	0.0117	-1.5229	-1.9331

注: C、V₀、lgV₀ 为处方 1 结果, C'、V₀'、lgV₀' 为处方 2 结果

以 lgV 与 $\frac{1}{T_k}$ 回归, 分别得处方 1 和处方 2

回归方程: $\lg V_0 = -4.9866 \times 10^3/T_k + 13.4221$; $\lg V_0' = -4.9601 \times 10^3/T_k + 13.4221$; $\lg V_0' = -4.9601 \times 10^3/T + 12.9363$ 。由此二方程推算室温 T_k = 298 (25℃)、样品剩余 90% 所需时间分别为: 处方 1 $\lg(100 - 90)/t = -4.9866 \times 10^3/298 + 13.4221$, 解得 t = 20496h 即 2.3 年, 处方 2 $\lg(100 - 90)/t' = -4.9601 \times 10^3/298 + 12.9363$, 解得 t' = 51089h, 即 5.8 年。

(四) 刺激性试验

处方 1 组、处方 2 组各取大白兔 7 只, 根据随机交叉实验方法^[5], 以乳酸环丙沙星滴眼液为供试液、生理盐水为对照液, 分别滴入兔眼结膜囊内, 每眼滴入 0.1ml。滴药后使眼被动闭合 5~10s, 记录滴药后即刻、0.5、1、6、24、48、72h 眼的局部反应, 结果左右眼均未见充血、水肿等异常。

三、结果与讨论

1. 制备滴眼剂的关键在于药物的溶解度、稳定性和刺激性。环丙沙星易溶于酸性溶液, 所以本研究以硼酸缓冲液作 pH 调节剂, EDTA-2Na 作金属离子络合剂, PVP-K30 作增稠剂和滞留剂, 设计两种 pH 值的处方。并通过稳定性和刺激性试验来筛选处方。

2. 稳定性实验结果表明, pH 值为 5.30 的滴眼液室温 (25℃) 有效期预测值为 2.3 年; pH 值为 5.00 的滴眼液有效期预测值为 5.8 年。此结果与文献报道环丙沙星于碱性溶液中较易分解相一致^[2]。

3. 刺激性试验结果表明, 两种滴眼液对兔眼均无刺激, 可进一步试用于临床。

4. 结合稳定性及刺激性实验结果, 我们选择处方 2 工作为医院制剂开发及临床试用品种。

参考文献

[1] 林福田. 氟喹诺酮类抗菌药的进展. 天津医药, 1987; 10:637

[2] 中国药物大全·西药卷. 北京: 人民卫生出版社, 1991; 302

[4] 庞贻慧等. 药物稳定性预测方法. 第一版, 北京: 人民卫生出版社, 1984; 76

[3] 张华安. 环丙氟哌酸片的紫外分光光度含量测定法. 西北药学杂志, 1991; 6(4): 12

[5] 徐叔云等. 药理实验方法学. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1991; 207

甲苯磺酸托氟沙星胶囊溶出度测定方法的研究

袁国平 朱宝琬

(浙江省台州市药检所 台州 317000)

摘要 本文报道用盐酸液(0.1mol/L)作溶剂,以转篮法测定甲苯磺酸托氟沙星胶囊的溶出度,按本实验测得的吸收系数($E_{1\%}^{1\text{cm}}$)为 738 计算主药的溶出量。本法简便、灵敏、准确,甲苯磺酸托氟沙星的平均回收率为 100.2%, RSD = 0.45% (n = 8)。

关键词 甲苯磺酸托氟沙星胶囊; 溶出度; 转篮法

Study of determination method of dissolution of tosofloxacin tosylate capsules

Yuan Guoping, Zhu Baowan

(Taizhou Institute for Drug Control, Taizhou 317000)

ABSTRACT A basket method was employed for determination of dissolution of tosofloxacin tosylate capsules with hydrochloride acid solution (0.1mol/L) as medium. Calculated the dissolution of tosofloxacin tosylate, taking 738 as the value of $A(1\%, 1\text{cm})$ that it was determined by this test. This method was simple and accurate. The average recovery was 100.2%, RSD = 0.45% (n = 8).

KEY WORDS tosofloxacin tosylate capsules, dissolution, basket method

甲苯磺酸托氟沙星(Tosofloxacin Tosylate)的化学名为:7-(3-氨基-1-吡咯烷基)-6-氟-1-(2,4-二氢基)-1,4-二氢-4-氧-1,8-萘啶-3-羧酸对甲苯磺酸水合物,属喹诺酮类抗菌药,对需氧菌和厌氧菌均有广泛的抗菌作用^[1]。我们对其胶囊剂的溶出度的测定方法进行了研究,现将结果报告如下。

一、仪器与试剂

美国汉森 SR-72 型药物溶出仪;日本岛津 UV-265FW 型分光光度计,国产 TU-1000 型,WF2-800D₂ 型,53WB 型,7250 型紫外

分光光度计;甲苯磺酸托氟沙星精制品(含量 99.9%),甲苯磺酸托氟沙星胶囊(150mg/粒),空胶囊,均由厂方提供;试剂均为 AR 级。

二、方法与结果

(一)溶剂及测定方法的选择

甲苯磺酸托氟沙星在水中难溶,而在酸性溶液中其溶解度可达到溶出度测定要求,经试验选用盐酸液(0.1mol/L)作为本实验的溶剂。取甲苯磺酸托氟沙星及含相应空胶囊量的空胶囊溶液,分别用盐酸液(0.1mol/L)配制成溶液,在 390~210nm 波长范围内扫描