

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。

Studies on ofloxacin gargle preparation and its stability

YANG Zhong-dong, Xiao Hua (Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital, Nanjin Military Command, Fuzhou 350025, China)

ABSTRACT Objective: To prepare ofloxacin gargle and observe its stability. **Methods:** Referring to relative literature, the formula and preparing procedure of ofloxacin gargle were established, the stability of the gargle was observed by using initial average rate method. **Results:** The linear relationship was good in the initial average rate method. The expective effective time at room temperature ($t_{0.9}$) was more than 310 days. Ofloxacin's recycle rate was 99.6%. **Conclusion:** The preparation has good stability, and can be used as clinical therapeutic medicine.

KEY WORDS ofloxacin; gargle; stability

氧氟沙星 (ofloxacin) 又名氟嗟酸, 为临床上广泛应用的第 3 代喹诺酮类抗菌药。该药因具有抗菌谱广, 抗菌活性强, 毒副作用轻, 耐药性小等优点而倍受国内外药物研究者的青睐。现已有其滴眼液, 滴耳液及口腔贴膜等的应用, 因此, 根据一些相关制剂, 结合临床需要, 以及含漱剂能让患者自行使用的优点, 现研制了氧氟沙星漱口液, 并将该制剂的制备工艺, 质控方法报告如下。

1 处方和制备

1.1 处方 氧氟沙星 3.0g, 羟苯乙酯 0.3g 克, 薄荷醑 4.0mL, 糖精钠 0.2g, 冰醋酸 0.8mL, 蒸馏水加至 1 000mL。

1.2 薄荷醑的制备^[1] 取薄荷油 50mL, 加 90% 乙醇约 400mL 使其溶解, 滤过, 自滤器上加 90% 乙醇至 500mL 搅匀即得。

1.3 漱口液的制备 取蒸馏水约 800mL, 精密吸取 0.8mL 冰醋酸^[2], 加入水中再加入氧氟沙星搅拌使溶解。另取羟苯乙酯溶于 4.0mL^[3] 薄荷醑中, 在不断搅拌下加入上述溶液中, 再加入糖精钠搅拌使溶解, 过滤, 自滤器上加入蒸馏水使成 1 000mL 搅匀即得。

2 质量控制

2.1 性状 本品为淡黄色澄明液体

2.2 鉴别 按 2005 年版《中国药典》二部^[5] 中氧氟沙星鉴别项下之标准进行操作, 结果符合规定。

2.3 含量测定

2.3.1 仪器与试药 紫外分光光度计(岛津 UV-2501(PC)S)、氧氟沙星标准品(中国生物药品检定所)、氧氟沙星漱口液(本院配制, 浓度 0.003g/mL)。

2.3.2 阳性对照液的制备 精密称取经 105℃ 干燥至恒重的氧氟沙星对照品约 12 mg, 置 100mL 量瓶中, 加盐酸(0.1mol/L) 适量, 振摇使溶解后, 用盐酸(0.1mol/L) 加至刻度, 摇匀, 精密量取 5mL, 置 100mL 量瓶中, 加蒸馏水至刻度, 摇匀, 即得。

2.3.3 阴性对照液的制备 按处方比例配制辅料溶液, 精密吸取该液 0.2 mL 置 100mL 量瓶中, 加盐酸(0.1 mol/L) 至刻度, 摇匀即得。

2.3.4 供试液的制备 精密吸取供试品液 0.2 mL 置 100mL 量瓶中, 加盐酸(0.1 mol/L) 至刻度, 摇匀, 即得。

2.3.5 紫外吸收光谱 以 0.1mol/L 盐酸为空白, 取阴、阳对照品液及供试液在 200 ~ 400nm 波长范围内对上述 3 种溶液分别进行扫描, 阳性对照液在 (293 ± 1) nm 处有最大吸收, 而阴性对照液在此处无吸收, 故选择 293 nm 为测定波长。

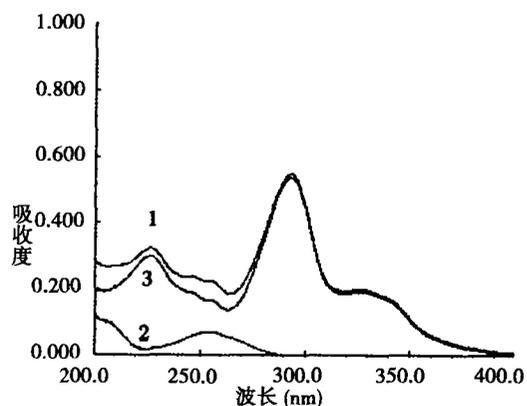


图 1 氧氟沙星对照品液及供试品液紫外吸收图谱

1 - 样品; 2 - 阴性对照组; 3 - 阳性对照品

2.3.6 标准曲线的测定 精密称取对照品 12mg, 置 100mL 量瓶中, 用 0.1mol/L 盐酸溶液溶解并定容。精密吸取 0.8、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0mL, 分别置 50mL 量瓶中, 加 0.1mol/L 盐酸至刻度, 摇匀。以溶剂为空白, 在 293nm 波长处测定吸光度, 绘制吸光度(A)对浓度(C)的标准曲线, 求得回归方程为: $C = 10.843 A - 0.0397$, $r = 0.9999$ 。结果表明, 对照品在 2 ~ 12μg/mL 浓度范围内, 吸光度与浓度线性关系良好。如表 1、图 2 所示。

表 1 氧氟沙星标准曲线表

	1	2	3	4	5	6
吸收度	0.178	0.229	0.449	0.663	0.886	1.114
浓度(μg/mL)	1.92	2.4	4.8	7.2	9.6	12

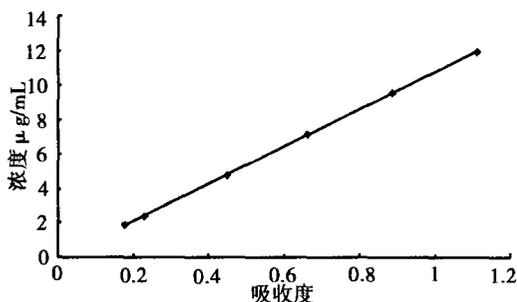


图 2 氧氟沙星标准曲线图

2.3.7 样品测定 精密量取本品 0.2mL, 置 100mL 量瓶中, 用 0.1mol/L 盐酸稀释至刻度, 摇匀, 以溶剂为空白, 照分光光度法测定吸光度, 检测波长 293nm, 按标准 $C = 10.843A - 0.0397$ 计算。样品含量测定结果见表 2。

表 2 样品含量测定结果表

批号	吸收度	浓度(μg/mL)	标示量(%)
20000223	0.549 0	5.913 1	98.6
20000227	0.575 8	6.203 7	103.4
20000301	0.566 5	6.142 6	102.4
20000305	0.572 0	6.162 5	102.8
20000310	0.569 0	6.130 0	102.2

本品含氧氟沙星应为标示量的 90.0% ~ 110.0%。

表 4 氧氟沙星漱口液加热后的含量变化表

组号	加热温度(℃)	时间(h)	含量(剩余率%)	$Voi_{(C_0-C_1)/t}$	logVoi
1	85	7	96.248 7	0.535 9	-0.270 9
2	80	8	97.616 6	0.292 9	-0.525 9
3	75	9	98.180 9	0.202 1	-0.694 4
4	70	10	98.352 9	0.164 7	-0.783 3
5	65	11	98.941 2	0.096 2	-1.016 8
6	60	12	99.398 8	0.050 0	-1.301 0

注: C_0 为加热前的实际浓度, C_1 为加热后的实际浓度, t 为恒温加速的时间。以 $\log Voi$ 对 $1/T \times 10^3$ 作图, 得回归方程: $\log Voi = -46580.2 \times 1/T + 12.4891$, $r = 0.9908$, 计算反应活化能 $E = 87.6977 \text{ kJ/mol}$, 室温有效期 $t_{0.9} = 310 \text{ d}$ 。

3 讨论

3.1 采用紫外分光光度法测定氧氟沙星的含量, 进行稳定性研究, 方法简便易行, 结果精确, 制剂中的辅料对主药的测定无干扰。

3.2 应用初均速法考察该制剂的稳定性, 结果线性关系良好, 回归方程满意, 预测该漱口液的室温有效期为 310d。

3.3 根据氧氟沙星在水中极微溶, 而在冰醋酸中易

2.3.8 回收率实验 模拟处方比例配制 5 份模拟液, 按含量测定项下要求操作, 计算回收率实验, 结果见表 3。

表 3 模拟氧氟沙星漱口液处方回收率测定结果(n=5)

投入量(g)	测得量(g)	回收率%	平均回收率%	RSD
0.304 8	0.300 5	98.6	99.5	2.0
0.297 6	0.292 6	98.3		
0.307 9	0.309 2	100.4		
0.301 2	0.301 9	100.3		
0.299 8	0.299 0	99.7		

2.3.9 稳定性考察 采用初均速法^[4], 取 6 支试管, 各盛 5mL 漱口液, 分别置于 60、65、70、75、80、85℃ 恒温水浴锅内加热 12、11、10、9、8、7h 后, 立即取出于冰浴中终止反应, 然后按上述含量测定方法测定各组供试液中氧氟沙星在加热前后的含量, 求其剩余率, 初均速 Voi 及反应速度对数, 结果见图 3, 表 4。

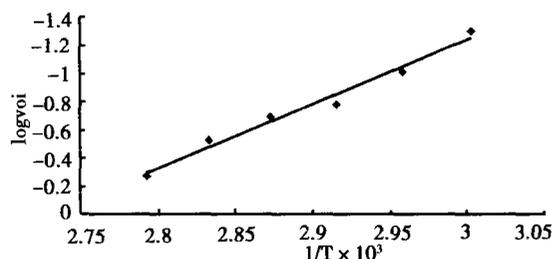


图 3 氧氟沙星漱口液稳定性的 Arrhenius 图

溶的性质, 本文采用醋酸增加其溶解度, 不仅达到了增溶的目的, 且保持了原有的抗菌活性, 还有一定的矫味作用。

3.4 氧氟沙星具有很强的抗菌活性, 且为一广谱抗菌药。不仅对广大革兰阳性、阴性菌显示很强的抗菌活力, 而且对厌氧菌的消化链球菌属也显示抗菌作用。体外试验^[5]表明, 氧氟沙星对化脓性链球菌、金葡菌等也显示了强大的抗菌活性。而且, 口腔感染多属厌氧菌与需氧菌的混合感染, 因此, 氧氟沙

星漱口水不仅可用于口腔牙龈炎和牙周炎等的临床辅助治疗,还可以作为口腔创口清创处理的药物,可以推广应用。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部药政局. 中国医院制剂规范[S]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1989:85.
- [2] 杜晴华. 氧氟沙星滴眼液制备方法的改进[J]. 华东医药通讯, 1998,9(5):33.

- [3] 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, 1994:243
- [4] 庞贻慧、鲁纯素. 药物稳定性预测方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984:76.
- [5] 中国药典 2005 版. 二部[S]. 2005:605
- [6] 李秀芹、孙永旭、陆丛笑. 氧氟沙星的临床评价[J]. 中国药学杂志, 1996,31(9):558.

收稿日期:2006-02-29

(上接第 263 页)

- [19] Yorishige I, Atsuko N, Takafumi I, *et al.* A novel methylthio metabolite of s-triazolo[3,4-a]phthalazine, a lead compound for the development of antianxiety drugs, in rats[J]. *Life Sci.* 2003,74(1):29.
- [20] Berman J, Haln K, Adkison K, *et al.* Simultaneous pharmacokinetics screening of a mixture of compounds in the dog using API LC/MS/MS analysis for increased throughput[J]. *J Med Chem*, 1997,40(6):827.
- [21] Frick LW, Adkison KK, Wells-Knecht KJ, *et al.* Cassette dosing: rapid in vivo assessment of pharmacokinetics[J]. *Pharm Sci Technol Today*, 1998,1(1):12.
- [22] Lee J, Joseph ET, Patricia EN. *et al.* Simultaneous estimation of pharmacokinetic properties in mice of three anti-tubercular ethambutol analogs obtained from combinatorial lead optimization[J]. *J Pharm Biomed Anal.* 2005,37(4):793.
- [23] Rajanikanth M, Gupta RC. LC fluorescence method for multiple synthetic compounds to rapidly create in vivo pharmacokinetic database utilizing 'N-in-One' dosing[J]. *J Pharm Biomed Anal.* 2001,26(4):519.
- [24] Tong XS, Wang JY, Zheng S, *et al.* High-throughput pharmacokinetics screen of VLA-4 antagonists by LC/MS/MS coupled with automated solid-phase extraction sample preparation[J]. *J Pharm Biomed Anal.* 2004,35(5):867.
- [25] Ohkawa T, Ishida Y, Kanaoka E, *et al.* A new generic column switching system for quantitation in cassette dosing using LC/MS/MS[J]. *J Pharm Biomed Anal.* 2003,31(6):1089.
- [26] Mallis LM, Sarkahian AB, Harris HA, *et al.* Determination of rat oral bioavailability of soy-derived phytoestrogens using an automated on-column extraction procedure and electrospray tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B.* 2003,796(1):71.
- [27] Huang R, Qian M, Chen S, *et al.* Effective strategies for the development of specific, sensitive and rapid multiple-component assays for cassette dosing pharmacokinetic screening[J]. *Inter J Mass Spectrom.* 2004,238(2):131.
- [28] Manitpisitkul P, White RE. Whatever happened to cassette-dosing pharmacokinetics[J]. *Drug Discov Today*, 2004,15(9):652.
- [29] 傅旭春, 梁文权. 预测药物吸收的数学模型[J]. 中国药学杂志. 2002,37(9):650.
- [30] 胡晓渝, 姚彤炜, 曾 苏. Caco-2 细胞系及其在药物吸收、代谢中的应用[J]. 中国现代应用药学杂志. 2002,19(2):88.
- [31] Kramer SD. Absorption prediction from physicochemical param-

ters[J]. *Pharm Sci Technol Today.* 1999,9(2):373.

- [32] Camenisch G, Folkers G, Van de Waterbeeme H. Shape of membrane permeability-lipophilicity curves: extension of theoretical models with an aqueous pore pathway [J]. *Eur J Pharm Sci*, 1998,6(4):35.
- [33] 毛希琴, 邹汉法, 罗权舟, 等. 模拟生物膜色谱用于预测药物的小肠吸收[J]. *分析化学.* 2001,29(10):1135.
- [34] Beigi F, Gottschalk I, Lagerquist H, *et al.* Immobilized liposome and biomembrance partitioning chromatography of drugs for prediction of drug transport[J]. *Int J Pharm*, 1998,164(1-2):129.
- [35] Allen RH, Robert AC, Philip SB. Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa[J]. *Pharm Res.* 1990,7(9):902.
- [36] Gan LL, Dhiren RT. Application of the Caco-2 model in the design and development of orally active drugs: elucidation of biochemical and physical barriers posed by the intestinal epithelium [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1997,23(1):77.
- [37] Mack JG, James EP. Prediction of dissolution-absorption relation from a dissolution/Caco-2 system[J]. *Inter J Pharm.* 1999,177(2):117.
- [38] Wu XC, Whitfield LR, Stewart BH. Atorvastatin transport in the Caco-2 cell model: contribution of p-Glycoprotein and the proton monocarboxylic acid co-transporter [J]. *Pharm Res*, 2000,17(2):209.
- [39] 安登魁. 现代药物分析选论[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001:622.
- [40] 赵春梅, 宓穗卿. 肝微粒体细胞色素 P450 研究概况[J]. *中药新药与临床药理.* 2002,13(5):334.
- [41] 曾 苏. 药物代谢学[M]. 浙江: 浙江大学出版社, 2004:80.
- [42] Liempd SM, Kool J, Reinen J, *et al.* Development and validation of a microsomal online cytochrome P450 bioreactor coupled to solid-phase extraction and reversed-phase liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A.* 2005,1075(1-2):205.
- [43] 胡晋红. 临床药物检测与评价[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2003:50.
- [44] 左 风, 严梅桢, 周钟鸣. 肠道菌群对中药有效成分代谢作用的研究进展[J]. *中国中药杂志.* 2002,27(8):568.
- [45] 阳长明, 侯世祥, 张志荣. 中药代谢化学研究新进展[J]. *中草药.* 2000,31(9):641.
- [46] 王 毅, 刘铁汉, 王 巍. 肠内菌群对人参皂苷 Rg1 的代谢转化作用的研究[J]. *中国中药杂志.* 2001,26(3):188.

收稿日期:2006-01-30