

参考文献:

[1] Li Y, Tan TW. Enhancement of the isolation selectivity of isoflavonoid puerarin using oligo β -cyclodextrin coupled polystyrene-based media[J]. *Biochem Eng J* 2008 (in press).
 [2] 崔升森, 赵春顺, 何仲贵. 葛根黄酮自微乳化软胶囊的制备和溶出度的考察[J]. *中成药杂志*, 2007, 29(7): 993.
 [3] 林吉, 侯少贞, 李耿, 等. 葛根素注射液的不良反应及口服制剂开发的探讨[J]. *世界科学技术-中医药现代化思路与方法*, 2005 7(5): 48

[4] Narang AS, Delmarre D, Gao DC. Stable drug encapsulation in micelles and microemulsions[J]. *Int J of Pharm*, 2007, 345: 9.
 [5] Wu W, Wang Y, Que L. Enhanced bioavailability of silymarin by self-microemulsifying drug delivery system [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006 63: 288.
 [6] Ko CJ, Ko YJ, Kim DM, et al. Solution properties and PGSE-NMR self-diffusion study of C_{18:1}E₁₀/oil/water system [J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochem Eng Aspects* 2003, 216: 55.

收稿日期: 2008-03-24

复方奥硝唑搽剂的制备与质量控制

邢启德, 张志武, 李红兵, 李国柱 (中国人民解放军第 25 医院, 甘肃 酒泉 735000)

摘要 目的: 研制复方奥硝唑搽剂并对其质量进行控制。方法: 以奥硝唑和硼酸为主药制备复方搽剂, 采用紫外分光光度法和中和法分别直接测定两组分含量, 并对该制剂的稳定性进行考察。结果: 奥硝唑、硼酸平均回收率分别为 99.98%, 100.29%, RSD 分别为 0.49%, 0.97%。结论: 复方奥硝唑搽剂配方合理、质控方法可行, 所得制剂性质稳定, 符合中国药典 2005 年版的规定, 可满足临床用药要求。

关键词 奥硝唑; 硼酸; 搽剂; 制备; 质量控制

中图分类号: R944 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2008)03-0203-03

Preparation and quality control of compound ornidazole liniment

XING Qingde, ZHANG Zhiwu, LI Hongbing, LI Guozhu (PLA No. 25 Hospital, Jiuquan, Gansu 735000, China)

ABSTRACT Objective To study the preparation and quality control of compound ornidazole liniment. **Methods** Prepared compound liniments with ornidazole and boric acid as principle agents. The contents of these two groups were measured respectively by UV spectrophotometry and neutralization method. Then the stability of it was examined. **Results** The average recoveries of ornidazole and boric were 99.98% and 100.29% with the RSD of 0.49%, 0.97%. **Conclusion** The compound ornidazole liniment formula was reasonable; the quality control method was viable; the outgoing liniment was stable; and in line with the 2005 version of Chinese Pharmacopoeia. It could meet the clinical requirement.

KEY WORDS Puerarin; Microemulsion

痤疮是一种常见病、多因素性疾病, 以青春期发病率较高。常与皮脂分泌过多, 异常菌群和炎症的产生以及青春期青年男女体内雄性激素分泌旺盛有关, 使毛囊发炎生出红疹, 脓疱, 囊肿等症状^[1]。其主要体征为病变部位的毛囊皮脂腺呈慢性炎症反应, 常伴有皮脂溢出。针对其发病机制, 我院采用第三代广谱抗厌氧菌药奥硝唑、抑菌防腐剂硼酸、皮肤渗透促进剂月桂氮酮配伍制成该复方搽剂, 用于治疗寻常痤疮, 经临床应用效果满意。现将其制备工艺和质量控制方法介绍如下:

1 仪器与材料

作者简介: 邢启德 (1958-), 男, 副主任药师。Tel: (0937) 2602825
 E-mail: gansu_jiuquan_xqd@163.com.

UV-2100型紫外分光光度计 (日本岛津); Defta320-pH 计 (梅特勒托利多仪器 (上海) 有限公司); 奥硝唑标准品 (中国药品生物制品检定所, 批号: 20030101), 奥硝唑原料 (湖南九典制药有限公司, 批号: 200611A09); 硼酸原料及对照品 (自贡鸿鹤制药有限责任公司, 批号: 20060318); 月桂氮酮 (西安交大科创药业有限责任公司, 批号: 20041009); 处方所用辅料均符合中国药典 2005 年标准, 乙醇 (AR)。

2 处方及制备

2.1 处方 奥硝唑 20 g 硼酸 20 g 月桂氮酮 10 mL, 乙醇 (75%) 加至 1 000 mL。

2.2 制备 取硼酸加乙醇适量, 在水浴上加热使溶

解,再加入奥硝唑,月桂氮 酮充分混合均匀,加乙醇使成 1 000 mL,搅匀即得。

3 质量控制

3 1 性状 本品为微黄色澄明液体。

3 2 鉴别 ①奥硝唑:取本品 5 mL,加三硝基苯酚试液 10 mL,立即生成黄色沉淀。②硼酸:取本品溶液适量,加盐酸成酸性后能使姜黄试纸变成棕红色。放置干燥,颜色即变深,用氨试液湿润,即变成绿黑色。③月桂氮 酮:取本品 2 mL加甲醇 2 mL,再加 1 mol/L 盐酸羟胺溶液(临用新配) 1 mL,加氢氧化钾 1 小粒,置水浴上加热,放冷后加三氯化铁试液 1 滴,摇匀,再置水浴上加热,溶液显棕紫色。

3 3 检查 取本品 50 mL,测定 pH 值应为 3.5~6.5。其它应符合搽剂有关规定^[2]。

3 4 含量测定

3 4 1 硼酸

3 4 1 1 测定方法的拟定 采用中和法。精取本品 5 mL置 25 mL容量瓶中,加新沸过的冷却水至刻度,摇匀。精密吸取稀释液 10 mL,加甘露醇 1 g 微温至溶解,迅速冷却至室温,加酚酞指示液 2 滴。用氢氧化钠滴定液(0.1 mol/L)滴定至显粉红色。每 1 mL 氢氧化钠滴定液(0.1 mol/L)相当于 6.183 mg 的 H₃BO₃。

3 4 1 2 回收率实验 准确称量硼酸对照品 2.0 g 按处方比例加入奥硝唑、月桂氮 酮和乙醇模拟配制制成 5 份 100 mL 供试液。照 3.4.1.1 硼酸含量测定方法,进行滴定、计算出硼酸的含量,并求出回收率,结果详见表 1。

3 4 1 3 样品测定 按处方比例配制 3 批样品,以 3.4.1.1 所拟定的中和滴定法测定硼酸的含量,结果见表 2。

表 1 回收率实验结果 (n=5)

样品号	奥硝唑					硼酸				
	投入量 (μ g/mL)	测得量 (μ g/mL)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)	投入量 (mg/mL)	测得量 (mg/mL)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
1	6	5.96	99.40			40	39.90	99.75		
2	8	8.06	100.70			350	50.71	101.42		
3	10	10.00	100.00	99.98	0.49	60	60.63	101.05	100.29	0.97
4	12	11.97	99.72			70	69.30	99.00		
5	14	14.01	100.70			80	80.20	100.25		

表 2 样品含量测定结果 (n=3)

批号	奥硝唑		硼酸		pH 值
	标示量 (%)	RSD (%)	标示量 (%)	RSD (%)	
20070206	99.52	0.15	100.36	0.36	4.7
20070311	100.90	0.11	101.28	0.51	4.5
20070416	100.86	0.28	99.13	0.43	4.6

3 4 2 奥硝唑

3 4 2 1 测定波长的选择 精密称取 60 °C 干燥至恒重的奥硝唑标准品适量,用乙醇溶解制成 15 mg/L 溶液,另取硼酸和月桂氮 酮适量,用乙醇溶解制成空白搽剂。以无水乙醇为空白,分别在 200~400 nm 波长范围内扫描,其吸收光谱见图 1。由图 1 可见,奥硝唑醇溶液在 315 nm 波长处有最大吸收,硼酸和月桂氮 酮制成的空白搽剂在此无吸收。故选择此波长作为测定波长。

3 4 2 2 标准曲线的制备 精密称取 60 °C 干燥至恒重奥硝唑标准品 50 mg 置 250 mL 容量瓶中,加乙醇溶解至刻度,摇匀;精密吸取 3, 4, 5, 6, 7, 8 mL 置 100 mL 容量瓶中加乙醇至刻度,摇匀,以乙醇为空白,在 315 nm 波长处测定奥硝唑的吸收度。以奥硝

唑浓度为横坐标,吸收度为纵坐标进行回归,得直线回归方程为: $A = 0.0275 + 0.03915C$, $r = 0.9999$, 线性范围 6~16 μ g/mL。

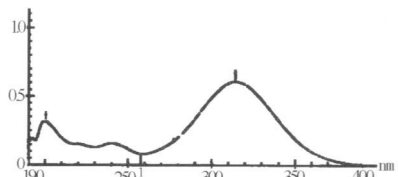


图 1 奥硝唑紫外吸收光

3 4 2 3 回收率实验 精密称取 60 °C 干燥至恒重的奥硝唑标准品 50 mg 按处方比例加入硼酸和月桂氮 酮置 250 mL 容量瓶中,加乙醇溶解至刻度,摇匀;精密吸取 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5 mL 置 50 mL 容量瓶中,加乙醇至刻度,摇匀;以乙醇为空白,在 315 nm 波长处测定吸收度,按回归方程计算奥硝唑的含量,求出回收率,结果见表 1。

3 4 2 4 稳定性实验 将供试品溶液立即测定与室温分别放置 2, 4, 8, 24, 48 h 后测定奥硝唑的吸收度和用中和法滴定硼酸,结果几乎无变化,表明溶液

在 48 h 内稳定。将本品 3 批置 100 mL 塑料瓶中, 密闭。室温下保存 10 20 30 60 90 d 取样考察其性状、pH 值和含量等稳定性指标, 结果外观性状、pH 值、含量均无明显变化, 说明该制剂稳定性良好。

3.4.2.5 样品测定 按处方比例配制 3 批样品, 各精取 1 mL 置 25 mL 容量瓶中, 加乙醇溶解至刻度, 摇匀; 精取稀释液 1 mL, 置 100 mL 容量瓶中, 加乙醇稀释至刻度, 摇匀, 在 315 nm 波长处测定奥硝唑吸收度 A, 将结果带入回归方程 $A = 0.0275 + 0.03915C$ 计算奥硝唑的含量, 结果见表 2。

4 讨论

4.1 本品为复方搽剂, 其处方设计以寻常痤疮的合理药物治疗^[6]为依据, 其主要成分为奥硝唑、硼酸、月桂氮 酮。奥硝唑是第三代硝基咪唑类衍生物, 是一个广谱的抗厌氧菌药, 具有良好的抗厌氧菌及抗原虫作用, 疗效高、副作用小^[7]。临床常用制剂浓度为 0.25~0.5%, 根据治疗厌氧菌感染的用量和给药途径, 故选择 2% 的规格^[8]。硼酸为一弱酸, 能进入微生物细胞内, 释放出氢离子而产生抑菌作用, 从而达到消除表浅炎症反应, 减少渗出效果, 临床给药有 2% 和 3% 两种规格^[9], 本处方为复方搽剂, 故选择 2% 的规格。月桂氮 酮为一种优良的透皮吸收促进剂, 可增加对皮肤的穿透力, 使药效增强, 且对皮肤刺激性小, 临床常用浓度为 0.5~2%, 根据本制剂 pH 值要求, 选择 1% 较为适合。奥硝唑和硼均为 20 g 酸配伍应用, 制成的复方搽剂, 具有抑制或杀灭痤疮丙酸杆菌、螨虫和防腐、消炎的作用, 对寻常痤疮、毛囊炎的治疗具有协同作用, 从而使疗效增强。

4.2 用奥硝唑和硼酸为主药制成复方搽剂, 采用紫外分光光度法和中和法分别直接测定两组分含量。测定奥硝唑的含量时, 硼酸和月桂氮 酮在测定波长处无吸收, 对测定无干扰; 测定硼酸时因其为弱酸 ($K_a = 6.4 \times 10^{-10}$), 不能直接用碱液滴定, 故在加入甘露醇后, 产生较强的络合酸 ($K_a = 3 \times 10^{-7}$), 可用氢氧化钠液滴不定^[10]。奥硝唑为含氮的杂环化合物, 具有弱碱性, 不能和甘露醇发生络合酸, 故奥硝唑不影响中和法测定硼酸的含量。

本方组方合理, 制备工艺简单, 质量可控。经临床使用疗效确切, 未见不良反应, 值得推广。

参考文献:

- [1] 杨国亮, 王侠生. 现代皮肤病学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1996: 735
- [2] 国家食品药品监督管理局. 国家药品标准 WS₁-(X-445) [S]. 47 册, 2003: 43
- [3] 中国药典 2005 年版. 二部 [S]. 附录, 2005: 22.
- [4] 中国药典 2005 年版. 二部 [S]. 附录, 2005: 895.
- [5] 中国医院制剂规范 (西药制剂), 第 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 85
- [6] 余翠琴, 管红芳. 寻常痤疮的合理药物治疗 [J]. 中国药师, 2002, 5(10): 625
- [7] 田怀平, 王美纳. 奥硝唑的药理作用及临床作用 [J]. 中国药房, 2003, 14(1): 50
- [8] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药物学 [M]. 第 16 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 112
- [9] 中国人民解放军医疗机构制剂规范 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 115.
- [10] 马建文, 韩永平, 沈克温. 现代药品检验学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 83.

收稿日期: 2007-07-09

(上接第 162 页)

- [6] 彭志刚, 罗军, 赖永榕, 等. 芒果甙对 K562 细胞端粒酶活性和细胞周期的影响 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(1): 13
- [7] Gottlieb M, Leal Canpanario R, Campos Esparza MR, et al. Neuroprotection by two polyphenols following excitotoxicity and experimental ischemia [J]. Neurobiology of Disease, 2006, 23(2): 374
- [8] Rivera DG, Balmaseda H, Leon AA, et al. Antiallergic properties of *Mangifera indica* L. extract (V in ang) and contribution of its glucosyl xanthone mangiferin [J]. J Pharm Pharmacol, 2006, 58(3): 385.
- [9] Garrido G, Gonzalez D, Lemus Y, et al. Protective effects of a standard extract of *Mangifera indica* L. (VMANG) against mouse ear edemas and its inhibition of eicosanoid production in J774 murine macrophages [J]. Phytomedicine, 2006, 13(6): 412

- [10] 邓家刚, 郑作文, 杨柯, 等. 芒果苷对内毒素致热家兔体温的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(2): 72
- [11] Dar A, Faizi S, Naqvi S, et al. Analgesic and antioxidant activity of mangiferin and its derivatives: the structure activity relationship [J]. BiolPharm. Bull, 2005, 28(4): 596.
- [12] Penucci S, Fichi G, Buggiani C, et al. Efficacy of mangiferin against *cryptosporidium parvum* in a neonatal mouse model [J]. Parasitol Res, 2006, 99(2): 184
- [13] Garcia D, Escalante M, Delgado R, et al. Anthelmintic and antiallergic activities of *Mangifera indica* L. stem bark components V in ang and mangiferin [J]. Phytother Res, 2003, 17(10): 1203.
- [14] Pinto MMM, Sousa ME, Nascimento MSJ. Xanthone derivatives: New insights in biological activities [J]. Current Medicinal Chemistry, 2005, 12(21): 2517.

收稿日期: 2007-06-07