

$\mu\text{g/mL}$  的系列溶液。在相应波长处测定其 A 值和  $\Delta A$  值,代入相应的回归方程得氟罗沙星的回收率为 99.52% ( $RSD = 0.450\%$ ,  $n = 3$ );利巴韦林的回收率为 99.31% ( $RSD = 0.364\%$ ,  $n = 3$ )

表 1 氟罗沙星和利巴韦林回收率试验结果 ( $n = 3$ )

样品量 ( $\mu\text{g/mL}$ )	测得量 ( $\mu\text{g/mL}$ )	回收率 (%)	平均回 收率(%)	RSD (%)
氟罗沙星				
6	5.980 6	99.68	99.52	0.450
8	7.990 1	99.88		
10	9.901 8	99.02		
8	7.922 4	99.03		
利巴韦林				
10	9.918 7	99.19	99.31	0.364
13	12.964	99.72		

## 2.4 配伍稳定性试验

**2.4.1 样品含量测定** 模拟临床用药浓度,取利巴韦林注射液 0.2 g 加入 200 mL 容量瓶中,用氟罗沙星葡萄糖注射液稀释至刻度,混匀,分为两份。一份避光条件,一份自然光条件。分别在 0、1、2、4、6、12、24 h 测定两份样品液在相应的波长处的 A 值及  $\Delta A$  值,代入相应的回归方程中,计算出不同时刻氟罗沙星和利巴韦林的浓度。

**2.4.2 稳定性考察** 以 0 h 的含量为 100%,计算不同时刻,不同光照条件下样品的含量标示百分量,同时记录其 pH 值和外观变化<sup>[2]</sup>,结果见表 2。避光组在 24 h 内均澄明,无明显的颜色变化<sup>[1]</sup>。自然光组在 12 h 后颜色变淡黄色,24 h 后颜色变为淡红色。分别在 0、2、6 h 时对自然光组样品液进行紫外扫描,相应的吸收曲线形状不变,无新的吸收峰产生。

## 3 讨论

**3.1** 从表 2 可知,配伍液在 25 °C 避光和非避光条件放置 6 h,外观无变化,pH 值变化不大,两者含量均保持在 96% 以上,紫外图谱扫描也未见变化。说

表 2 样品 pH 及含量在避光和自然光条件下试验结果 (25 °C)

时间(h)	pH		氟罗沙星含量(%)		利巴韦林含量(%)	
	避光	自然光	避光	自然光	避光	自然光
0	3.87	3.87	100.00	100.00	100.00	100.00
1	3.78	3.79	99.35	99.27	99.20	98.8
2	3.75	3.71	99.12	98.82	99.2	97.61
4	3.73	3.69	98.20	98.43	98.39	97.81
6	3.70	3.65	97.81	97.16	97.99	97.01
12	3.68	3.65	91.05	80.92	96.81	96.72
24	3.67	3.58	90.28	78.49	96.55	96.51

明氟罗沙星葡萄糖注射液与利巴韦林注射液配伍后 6 h 内性质稳定,但光照影响不可忽略,配伍后 6 h 时,自然光组比避光组氟罗沙星的含量低 0.66%。

**3.2** 自然光组配伍液在 6 h 后颜色发生改变,在 200 ~ 400 nm 波长范围内对自然光组配伍液进行紫外扫描,紫外吸收光谱无变化。继续在非避光条件下放置,溶液颜色不再变化。考虑到氟罗沙星宜发生光分解,在 5、10、30 d 时对非避光条件下放置的氟罗沙星葡萄糖注射液进行紫外扫描,可见  $\lambda_{\text{max}}$  向短波方向移动,分别为:285.8、285.6、285.4。将光照 0 h、6 h、5 d 的氟罗沙星葡萄糖进行薄层层析分析,分别各取 2  $\mu\text{L}$  点于同一硅胶 GF254 (20 cm  $\times$  10 cm) 的薄层板上,以氯仿:甲醇:浓氨水溶液 (15 : 10.5 : 3.5) 为展开剂展开,在紫外灯下观察。结果显示,3 份样品在波长 254 nm 和 365 nm 处均显同一紫色荧光, $R_f = 0.61$ 。光照 5 d 的样品另有一紫色荧光, $R_f = 0.24$ ,结果说明氟罗沙星葡萄糖注射液遇光极不稳定,尽管现在该药在保存过程中均采用黑纸套遮光,但还需尽量避免光线照射,并保证在输液过程中仍用黑纸套遮光。

## 参考文献:

- [1] 李健,周燕文. 氟罗沙星与替硝唑注射液配伍稳定性考察[J]. 药物研究,2002,11(8):35.
- [2] 诸林俏,黄晨,王增寿,等. 利巴韦林与加替沙星氯化钠注射液的配伍稳定性[J]. 药物鉴定,2004,13(4).

收稿日期:2006-07-10

## 多效胃镜乳的处方改进及稳定性考察

杨政<sup>1</sup>,于西全<sup>2</sup>,晏明<sup>3</sup>(1. 福建省立医院药剂科,福建福州 350001;2. 南京军区福州总院药剂科,福建福州 350025;3. 第二军医大学学员,上海 200433)

**摘要** **目的:**改进多效胃镜乳的处方,提高多效胃镜乳的稳定性,控制制剂的质量。**方法:**通过外观质量、显微镜检、离心试验、耐寒耐热试验、常温留样以及含量测定等为指标,考察不同的乳化剂对多效胃镜乳质量的影响,确定最优处方。**结果:**以 0.8% 司盘-80、1.6% 西黄蓍胶和 5% 司盘-80、2% CMC-Na 配制的多效胃

镜乳,稳定性好。**结论:**改进后的多效胃镜乳处方可应用于制剂生产。

**关键词** 多效胃镜乳;处方改进;稳定性

**中图分类号:**R943

**文献标识码:**A

**文章编号:**1006-0111(2007)01-0026-05

## Improvement and stability of multi-effect gastroscope emulsion

YANG Zhen<sup>1</sup>, YU Xi-quan<sup>2</sup>, YAN Ming<sup>3</sup> (1. Department of Pharmacy, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China; 2. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital, Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China; 3. The Second Military Medical University Shanghai 200433, China)

**ABSTRACT Objective:**To enhance the stability and control quality of the multi-effect gastroscope emulsion by improving the prescription of emulsion. **Methods:**The different prescriptiones of the multi-effect gastroscope emulsion were tested and evaluated by microscopy, centrifugal experiment, cold-resistant/heat-resistant experiment, room temperature storage test as well as the content-determination. **Results:**The emulsion with 0.8% span-80, 1.6% tragacantha or with 5% span-80, 2% CMC-Na has a good stability. **Conclusion:**The prescriptions of the multi-effect gastroscope emulsion can be applied to preparation production.

**KEY WORDS** multi-effect gastroscope emulsion; prescription improvement; stability

多效胃镜乳是我院研制的一种通过一次性给药,同时达到局麻、解痉、消泡、润滑和减少分泌效果的胃镜乳。虽然该制剂的疗效理想,但放置易分层,疗效降低,给临床用药、贮存和推广应用带来不便,因此我们经过多次试验对多效胃镜乳的处方予以改进。

### 1 实验材料

**1.1 实验仪器** 800 型离心机(上海手术器械厂), UV-2501PC 紫外分光光度计(日本岛津),显微镜(德国),电子天平(上海天平仪器厂),pH 酸度计(上海雷磁仪器厂),冰箱(西门子),恒温水箱(上海医疗器械五厂)。

**1.2 试药** 盐酸达克罗宁(上海轻工实验厂

040608),山莨菪碱(杭州民生药业集团有限公司 040126),二甲基硅油(杭州西湖有机硅厂 040601),西黄蓍胶(英国进口,上海市川沙县金联 981005),司盘-80(Span-80)(广东汕头市西陇化工厂 040723),甘油(厦门东风药业有限公司分装 040616),尼泊金乙酯(江苏昆山市双友日用化工有限公司 040907),羧甲基纤维素钠(CMC-Na)(上海化学试剂分装站厂),甲基纤维素(MC)(英国进口分装,上海化学试剂厂),羟丙甲基纤维素(HPMC)60RT 50(山东瑞泰化工有限公司),稀盐酸(分析纯 990815)。

### 2 实验方法

**2.1 处方** 具体处方见表 1。

表 1 多效胃镜乳处方组成及用量

组成	样品乳剂处方编号及用量												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<b>油相</b>													
硅油(mL)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Span-80(mL)	5	6	7	8	-	5	5	5	5	5	5	5	35
西黄蓍胶(g)	10	12	14	16	10	-	-	10	-	-	-	-	11
Span-60(g)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>水相</b>													
盐酸达克罗宁(g)	10	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
山莨菪碱(g)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
MC(g)	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-
HPMC(g)	-	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	-
CMC-Na(g)	-	-	-	-	-	-	-	10	15	10	15	20	-
甘油(mL)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
单糖浆(mL)	150	150	150	150	150	1500	150	150	150	150	150	150	150
尼泊乙酯(g)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
蒸馏水	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
总量(mL)	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000	1 000

### 2.2 制备

**2.2.1** 将处方量二甲基硅油、司盘-80(Span-

80)、西黄蓍胶研磨均匀为油相;另将盐酸达克罗宁、甘油、尼泊金乙酯及水加热溶解为水相;把上述油相和水相分别水浴加热至 80℃,然后将水相加入油相,并不断向同一方向研磨成乳状液,最后加入单糖浆混匀。

**2.2.2** 将处方量二甲基硅油和乳化剂研磨均匀为油相,另将 CMC - Na (HPMC、MC) 置适量蒸馏水中让其自然溶胀,另将盐酸达克罗宁、甘油、尼泊金乙酯及水加热溶解后加入 CMC - Na (HPMC、MC) 中为水相,把上述油相和水相分别水浴加热,然后将水相加入油相,并不断向同一方向研磨成乳状液,最后加入单糖浆混匀。

**2.3** 外观质量及显微观察 分别取上述制剂的样品适量置载玻片上,用显微镜观察其粒径大小,见表

2。

**2.4 离心试验** 分别取上述制剂的样品 10 mL 置离心管中,以 4 000 r/min 离心 15 min,观察其分层情况,见表 2。

**2.5 室温对乳剂稳定性的影响** 取制得的乳剂 100 mL 于 100 mL 玻璃瓶内,密封瓶口,常温下室内静置 3 个月,观察结果见表 2。

**2.6 耐寒耐热试验**

**2.6.1** 取制得的乳剂 100 mL 于玻璃瓶内,密封瓶口,置 -10℃ 的冰箱内 24 h,取出恢复室温观察,结果见表 2。

**2.6.2** 取制得的乳剂 100 mL 于玻璃瓶内,密封瓶口,置于 60℃ 的恒温水浴箱内 5 h,观察,结果见表 2。

表 2 多效胃镜乳实验结果

编号	外观	显微镜	耐寒耐热试验		离心(F)	分层程度 (3个月)
			60℃(5h)	-10℃(24h)		
样品 1	不佳	乳滴粒径不均一	+++	+	0.88	+++
样品 2	洁白、细腻	乳滴粒径小	+	-	0.94	-
样品 3	极洁白、细腻、 流动性好	乳滴粒径小	-	-	0.96	-
样品 4	极洁白、细腻、 流动性好	乳滴粒径小	-	-	1	-
样品 5	洁白、细腻	乳滴粒径较大	++	+	0.93	+++
样品 6	洁白、细腻	乳滴粒径大	+++	+	0.9	+++
样品 7	洁白、细腻	乳滴粒径大	+++	+	0.85	+++
样品 8	洁白、细腻	乳滴粒径较大	++	+	0.96	+++
样品 9	不好	乳滴粒径较大	++	+	1	+++
样品 10	不好	乳滴粒径较大	+++	-	0.91	++
样品 11	极洁白、细腻、 流动性好	乳滴粒径小	-	-	0.9	+
样品 12	极洁白、细腻、 流动性好	乳滴粒径很小	-	-	1	-
样品 13	洁白、细腻	乳滴粒径较大	+	-	0.95	++

注: - 表示没有分层; + 表示边界模糊或轻微分层, ++ 表示分层占总体积 < 10%, +++ 表示分层占总体积 > 10%。

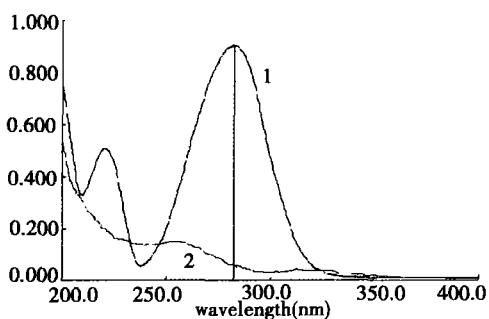


图 1 盐酸达克罗宁和辅料紫外吸收零阶光谱图  
1 - 盐酸达克罗宁; 2 - 辅料

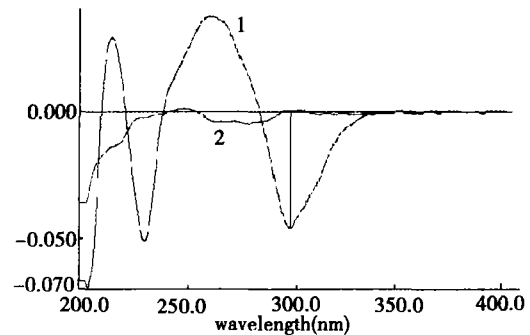


图 2 盐酸达克罗宁和辅料紫外吸收一阶光谱图  
1 - 盐酸达克罗宁; 2 - 辅料

## 2.7 盐酸达克罗宁含量测定

**2.7.1 对照品溶液制备** 精密称取 105℃ 干燥至

恒重的盐酸达克罗宁 100 mg, 置 100 mL 容量瓶中, 加 0.05 mol/L 的硫酸溶解定容, 得浓度为 1 mg/

mL。

**2.7.2 测定条件的选择** 精密量取对照品溶液 1 mL,置 50 mL 容量瓶中,用 0.05 mol/L 的硫酸稀释至刻度,摇匀。另按处方量配制阴性对照品(无盐酸达克罗宁),以 0.05 mol/L 的硫酸作为空白对照液绘制 200~400 nm 波长范围的紫外吸收零阶和一阶导数光谱图(见图 1,2),由图 1 可见盐酸达克罗宁最大吸收波长为(282±1)nm,阴性对照品在(282±1)nm 处也有吸收(主要为尼泊金乙酯),对盐酸达克罗宁含量的测定有干扰,由图 2 可见盐酸达克罗宁在 296.6 nm 处有较大吸收谷,而阴性对照品在此无干扰,故选择此处波长的振幅 D 值作为测定盐酸达克罗宁的定量依据。

**2.7.3 标准曲线的制备** 精密量取对照品溶液 10

mL,置 100 mL 容量瓶中,用 0.05 mol/L 的硫酸稀释至刻度,摇匀,取 8.0、14.0、20.0、26.0、32.0、38.0 mL 分别置 100 mL 容量瓶中,用 0.05 mol/L 的硫酸定容,摇匀。以 0.05 mol/L 的硫酸为空白,在 200~400 nm 波长范围内绘制一阶导数光谱读取 296.6 nm 波长处的振幅 D 值,其结果分别为 0.018,0.033,0.047,0.063,0.078,0.092。以振幅(D)值对浓度(C)作标准曲线计算得回归方为  $D = 0.0025C - 0.0019$  相关系数  $r = 0.9997$ 。结果表明:盐酸达克罗宁在 8~38 μg/mL 呈良好的线形关系。

**2.7.4 回收率试验** 精密称取干燥至恒重的盐酸达克罗宁对照品适量,按处方比例称取其他原料制成乳剂,依上法测定,计算回收率,结果见表 3。

表 3 回收率试验结果

序号	加入量(μg/mL)	测得量(μg/mL)	回收率(%)	平均回收率	RSD
1	12.64	12.64	100		
2	12.64	12.52	99.05		
3	12.64	12.60	99.68		
4	16.27	16.36	100.55		
5	16.27	16.48	101.29	99.77%	0.83%
6	16.27	16.16	99.32		
7	19.89	19.56	98.34		
8	19.89	19.96	100.35		
9	19.89	19.74	99.34		

**2.7.5 精密度试验** 日内将精密度 1.5、2.0、2.5 mg 盐酸达克罗宁置 100 mL 容量瓶中,用 0.05 mol/L

的硫酸溶解定容,在 296(296.561)nm 波长处分别于 0、6、12、18、24 h 测定振幅 D 值,结果见表 4。

表 4 精密度试验结果

编号	含量(mg)	0 h	6 h	12 h	18 h	24 h
1	1.508	0.036	0.036	0.037	0.036	0.037
2	2.043	0.050	0.049	0.050	0.049	0.049
3	2.524	0.062	0.062	0.062	0.062	0.061

日间精密度,依上法,连续测定 5 d,测定振幅 D 值,无明显变化。

**2.7.6 辅料对测定的影响** 配制同一浓度的盐酸达克罗宁溶液,加入不同量的辅料,依上法测定振幅 D 值,未见明显变化。

**2.7.7 含量测定** 精密量取样品 1 mL 加入 100 mL 容量瓶中,用 0.05 mol/L 的硫酸溶解,水浴加热(100℃),并振摇 3 min,用 0.05 mol/L 硫酸溶液定容,摇匀后精密量取该稀释液 10 mL,加入 50 mL 容量瓶中,用 0.45 μm 水性微孔滤膜过滤,依上法在 296.6 nm 处测振幅 D 值,代入回归方程,计算即得盐酸达克罗宁含量,结果见表 5。

表 5 样品中盐酸达克罗宁含量 (n=4)

编号	相当于标示量(%)	RSD(%)
原方	97.6	0.86
样品 1	99.3	0.65
样品 2	100.8	0.59
样品 3	99.7	0.67
样品 4	101.2	0.62
样品 5	100.7	0.56
样品 6	98.9	0.90
样品 7	102.4	0.94
样品 8	98.4	0.87
样品 9	99.1	0.75
样品 10	102.3	0.67
样品 11	100.9	0.72
样品 12	99.5	0.62
样品 13	101.5	0.69

**2.8 pH 值对多效胃镜乳稳定性的影响** 按原处方配制 500 mL, 分装于 5 个 100 mL 的玻璃瓶中, 用稀盐酸调整其 pH 值, 分别制成不同的 pH 值的样品进行留样观察, 样品分层情况见表 6。

表 6 不同 pH 值的多效胃镜乳留样观察

观察天数 (d)	pH2	pH3	pH4	pH5	pH6
0	-	-	-	-	+
30	-	-	-	-	+++
60	-	-	-	+	+++
90	-	-	-	++	+++

注: - 表示没有分层; + 表示边界模糊或轻微分层; ++ 表示分层占总体积 < 10%; +++ 表示分层占总体积 > 10%。

### 3 结果与讨论

**3.1 调整原处方中乳化剂所占的比例和其他单一或混合乳化试验, 结果表明:** 采用 0.8% 司盘-80、1.6% 西黄蓍胶和司盘-80 0.5% mL、2% CMC-Na 配制的多效胃镜乳最稳定, 室温放置 3 个月、4℃ 放置 30 d、4 000 r/min 离心 15 min 均无分层和破乳现象。

**3.2 根据 Stokes 定律粒径小有利于提高乳剂的分散性和稳定性, 经显微观察, 采用 0.8% 司盘-80、1.6% 西黄蓍胶和司盘-80 0.5% mL、2% CMC-Na 配制的多效胃镜乳的粒径小, 故稳定性较好。**

**3.3 在试验中还尝试使用乳化剂丙二醇, 尝试不同比例, 但效果不理想。**

**3.4 有文献记载, 西黄蓍胶在 pH 5 时黏度最大<sup>[7]</sup>, 多效胃镜乳留样观察表明, 当 pH 高于 5 时, 多效胃镜乳在放置过程中出现分层、颜色改变。经过实验, 在原方基础上加入稀盐酸, 同时考虑口服乳剂的 pH, 调整多效胃镜乳 pH 值在 4~5, 可使多效胃镜**

乳稳定。

**3.5 CMC-Na 作为辅助乳化剂, 是与乳化剂合并使用能增加乳剂稳定性的乳化剂, 在乳剂形成时被吸附于乳滴的表面, 形成多分子乳化剂层(多分子乳化剂膜), 其乳化能力较弱, 在改进的处方中主要起到增加水相黏度, 增强乳化膜的强度, 防止乳滴合并的作用。**

**3.6 本乳剂含盐酸达克罗宁、山莨菪碱, 原方多效胃镜全乳 pH 为 7~7.5, 因盐酸达克罗宁在偏酸条件下稳定, 而山莨菪碱中叔氮原子的碱性较强, 所以在配制过程中 pH 值升高, 盐酸达克罗宁析出, 影响了多效胃镜乳的稳定性。山莨菪碱的酯键易水解, 在碱性溶液中更易水解; 在微酸性条件下比较稳定, 但酸性太强也可促进水解。加稀盐酸调节适当的 pH 值, 稀盐酸和山莨菪碱能形成稳定的盐, 盐酸达克罗宁也稳定, 提高了乳剂的稳定性。**

### 参考文献:

- [1] 于西全, 卢新春, 张捷, 等. 多效胃镜乳的制备及其临床效果[J]. 中国医院药学杂志, 1995, 15(11): 517.
- [2] 于西全, 杨忠东, 范尚坦, 等. 多效胃镜乳的制备与临床应用[J]. 医药导报, 2004, 23(11): 849.
- [3] 张素芬, 田四琦, 尹国英. 盐酸达克罗宁霜的一阶导数光谱测定[J]. 中国医药工业杂志, 1995, 26(3): 129.
- [4] 陆珠英. 胃镜检查用局麻消泡剂的研究[J]. 中国药学杂志, 1997, 32(12): 749.
- [5] 张辉. 多效胃镜胶浆的制备[J]. 中国药师, 2003, 6(4): 250.
- [6] 马珂, 俞佳, 吴明, 等. 聚氧乙烯系列乳化剂在药用乳膏基质中的应用. 中国医院药学杂志, 2003, 23(11): 697.
- [7] 陆彬, 张强, 金一, 等. 药剂学[M]. 第五版, 北京: 人民卫生出版社, 2003, 33.

收稿日期: 2006-08-27

(上接第 20 页) 褶合光谱指纹谱可以直观形象的反映出紫外吸收曲线的不同。说明由紫外光谱褶合变换-可视化系统计算出的相似系数能够准确地反映药物的化学结构类别以及影响其紫外吸收光谱的结构修饰。对于拥有对照品的化学药物制剂, 通过比较溶解过滤或经相应提纯后的样品溶液与对照品溶液的紫外吸收光谱褶合变换可视化指纹谱的相似系数, 即可判定两者的差异程度。结构如此接近的甾体类能够被正确区分, 差异程度较大的造假行为更容易被正确识别, 因此本方法为基层单位提供了一

种直观、快速、简便、新颖、可靠的结构相似化学药品的鉴别检验方法。

### 参考文献:

- [1] 何作民, 钟向红, 吴子超. 醋酸地塞米松片伪品的 HPLC 和 IR 分析[J]. 解放军药学学报, 2003, 19(3): 225.
- [2] 肖杰, 吴玉田, 雷长海, 等. 中药近红外光谱的褶合变换与信息可视化技术[J]. 分析化学, 2003, 31(11): 1295.
- [3] 唐泽圣, 孙延奎, 邓俊辉. 科学计算可视化理论与应用研究进展[J]. 清华大学学报(自然科学版), 2001, 41(4/5): 199.

收稿日期: 2006-05-30