

复方阿昔洛韦霜的制备及其质量标准

王增寿¹ 陈玲玲 (温州医学院附属第二医院,温州 325027)

摘要 以阿昔洛韦、西咪替丁为主药,研制成复方阿昔洛韦霜剂,并制定了质量标准,进行了定性和定量实验、稳定性考察,均获得满意的结果。

关键词 阿昔洛韦 西咪替丁 霜剂 质量标准

阿昔洛韦(Acyclovir)是广谱抗病毒药,用于治疗单纯疱疹、带状疱疹等病毒的感染,西咪替丁(Cimetidine)为 H_2 受体拮抗剂,具有增强免疫、止痒、止痛等作用;两者合用具有协同效应。它们的口服制剂口服后,到达皮肤的浓度太低,而难于满足临床要求,并且又有一定的副作用,对儿童的副作用则更大。为此,本实验研制了复方阿昔洛韦霜

剂,现介绍如下:

1 制备

1.1 处方 阿昔洛韦 5 g, 西咪替丁 2 g, 硬脂酸 17 g, 单硬脂酸甘油酯 10.5 g, 白凡士林 13 g, 十二烷基硫酸钠 1.5 g, 甘油 10 g, 尼泊金乙酯 0.1 g, 氮酮 1 g, 蒸馏水加至 100 g。

1.2 制法 将油相(硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、白

¹ 王增寿: 29岁, 1990年毕业于上海医科大学药学专业, 主管药师

凡士林、尼泊金乙酯)加热至80℃左右使熔化,用细布滤过;另将水相(十二烷基硫酸钠、甘油)溶于水,加热至较油相温度略高时,将水相溶液慢慢加入油相中,边加边搅,并加入氮酮,搅匀,制成乳膏基质;将阿昔洛韦、西咪替丁研细,过5~6号筛,加入基质中,并搅拌至冷凝。

2 质量标准

2.1 定性鉴别

2.1.1 阿昔洛韦鉴别试验^[5]取待鉴样品约0.5 g溶于少量浓盐酸中,加氯酸钾晶体数粒,在水浴上蒸干,然后加氨试液数滴,即呈紫色。

2.1.2 西咪替丁鉴别试验^[4]取待鉴样品约3 g,炽灼,产生的气体能使醋酸铅试纸显黑色。

2.2 含量测定

2.2.1 含量测定条件的选择 精密称取经105℃干燥至恒重的阿昔洛韦、西咪替丁各适量,用蒸馏水为溶媒制成8 μg/ml阿昔洛韦溶液和4 μg/ml西咪替丁溶液,用UV-265FW紫外分光计于200~300 nm波长处进行扫描,根据等吸收双波长消去法原理,确定阿昔洛韦定量条件为:ΔA₁=A_{232nm}-A_{284nm},消去西咪替丁、基质对阿昔洛韦含量测定的干扰;西咪替丁定量条件为:ΔA₂=A_{232nm}-A_{284nm},消去阿昔洛韦、基质对西咪替丁含量测定的干扰。

2.2.2 阿昔洛韦标准曲线的绘制 精密称取经

105℃干燥至恒重的阿昔洛韦适量,用蒸馏水分别制成4.0~12.0 μg/ml的系列浓度溶液。以蒸馏水为空白,在252 nm、284 nm处分别测定吸收值,计算ΔA₁,以ΔA₁~C₁回归,得阿昔洛韦的标准曲线方程为:

$$C_1 = 29.1705 \cdot \Delta A_1 - 0.1501 \quad r = 0.99990$$
$$(n = 5) \dots\dots ①$$

2.2.3 西咪替丁标准曲线的绘制 精密称取经105℃干燥至恒重的西咪替丁适量,用蒸馏水分别制成2.0~10.0 μg/ml的系列浓度溶液。以蒸馏水为空白,在232 nm、284 nm处分别测定吸收值,计算ΔA₂,以ΔA₂~C₂回归,得西咪替丁的标准曲线方程为:

$$C_2 = 26.9133 \cdot \Delta A_2 + 0.0797 \quad r = 0.99996$$
$$(n = 5) \dots\dots ②$$

2.2.4 回收率试验 精密称取适量的阿昔洛韦、西咪替丁,按处方配比加入适量的空白基质,将它们混合均匀,加入100 ml蒸馏水,水浴加热溶解,冷却后移至250 ml容量瓶中,用蒸馏水加至刻度,过滤,弃初滤液,取续滤液2.0 ml,置于50 ml容量瓶中,加蒸馏水至刻度。以蒸馏水为空白,在232 nm、252 nm、284 nm处分别测定吸收值,得到ΔA₁、ΔA₂,分别代入方程①、②,计算出阿昔洛韦、西咪替丁的回收率,结果见表1。

表1 阿昔洛韦、西咪替丁回收率试验

试验项目 试验次数	阿昔洛韦 投入量 (g)	阿昔洛韦 测得量 (g)	回收率 (%)	平均值 (%±S)	西咪替丁 投入量 (g)	西咪替丁 测得量 (g)	回收率 (%)	平均值 (%±S)
1	0.0514	0.0523	101.75		0.0238	0.0236	99.16	
2	0.0507	0.0505	99.61		0.0254	0.0254	100.04	
3	0.0485	0.0480	98.97	100.68	0.0259	0.0258	99.16	99.05
4	0.0488	0.0496	101.64	±1.29	0.0263	0.0258	98.10	±0.82
5	0.0492	0.0499	101.42		0.0242	0.0238	98.35	

2.2.5 样品测定 精密称取待测复方阿昔洛韦霜1.0 g,用回收率试验项下的同法操作测定,分别计算阿昔洛韦、西咪替丁相当于标示量的百分含量,结果见表2。

3 稳定性考察 复方阿昔洛韦霜样品留样室观察3个月,该乳剂无破裂、变色、变臭现象。

4 用途 用于皮肤单纯疱疹、带状疱疹等病毒感染的治疗。

表2 复方阿昔洛韦霜的含量测定

测定项目 批号	阿昔洛韦 (n=3)	CV (%)	西咪替丁 (n=3)	CV (%)
941012	98.42	0.36	100.20	0.51
950907	101.74	0.59	99.47	0.34
960104	98.91	0.44	101.35	0.22

5 讨论与小结

5.1 复方阿昔洛韦霜是根据药物协同作用原理研制而成,经临床试用47例,治愈疗程2~5 d,平均3 d,且无一例副作用发生;而42例口服对照组,治愈疗程4~8 d,平均5 d,两组有显著性差异($P < 0.05$)。该霜剂值得临床推广使用。

5.2 本处方以十二烷基硫酸钠为乳化剂,单硬脂酸甘油酯为稳定剂和增稠剂,制成O/W型乳化剂,成品质量稳定,细腻均匀,易洗除;同时以氮酮为助渗剂,促进主药的透皮渗透,提高了深层感染的疗效。

5.3 西咪替丁的最大吸收波长为219 nm,但由于该波长较短,干扰因素多,并且阿昔洛韦在此处的吸收值不太稳定,故测定波长选用232 nm,此处西咪替丁的吸收值较大,吸收曲线变化较为平稳,而

阿昔洛韦在此处的吸收值稳定,并且与284 nm处的吸收值相等,这样只需测定三点的吸收值,就可以分别测得阿昔洛韦、西咪替丁的含量,并且消除了影响含量测定的干扰因素。

参 考 文 献

- 1 中国药物大全. 西药卷. 北京: 人民卫生出版社, 1991, 222、355页
- 2 魏骏. 甲氧咪胍在皮肤科的应用. 中国医院药学杂志. 1990; 10(11): 492
- 3 奚念朱、顾学裘主编. 药剂学. 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 1987, 360页
- 4 中国药典. 1990年版, 二部, 171页
- 5 刘立群编著. 有机理论与药物分析. 北京: 人民卫生出版社, 1984, 279页