

乳酸环丙沙星滴眼液的研制及临床应用

袁锦华 杜玉敏(青岛 266071 海军 401 医院)

摘要 目的:研制乳酸环丙沙星滴眼液及观察疗效。方法:制备中调整 pH 值为 5.0~5.5,以流通蒸汽 100℃,30min 灭菌,灭菌完毕,立即取出降温冷却。采用紫外分光光度法测定含量。结果:产品质量可控,临床应用表明:急性卡他性结膜炎治愈率为 88.75%;外伤性角膜炎治愈率为 75.7%。结论:本制备工艺及质量标准可行,疗效确切。

关键词 乳酸环丙沙星;研制;质控标准;临床应用

乳酸环丙沙星为第三代喹诺酮类抗生素,具有抗菌谱广,疗效高,副作用少的特点,根据临床需要,制成滴眼液,主要用于细菌性及衣原体引起的眼部感染。现将其制备方法、质量控制及临床应用介绍如下。

1 仪器与试药

UV-2101PC(日本岛津);乳酸环丙沙星(青岛市医药公司,注射用,批号:960805);尼泊金乙酯(北京市医药公司);氯化钠(天津海光化工制品发展有限公司,注射用,批号:950619);氢氧化钠(淄博化学试剂厂,分析纯,批号:890813)。

2 处方组成及制法

2.1 处方组成

乳酸环丙沙星 0.3g,氯化钠 0.9g,尼泊金乙酯 0.03g,注射用水加至 100ml。

2.2 制法

称取尼泊金乙酯加到 80ml 热注射用水中,搅拌溶解,放冷至室温,加入氯化钠、乳酸环丙沙星使溶解,用

0.05mol/L NaOH 液调 pH 为 5.0~5.5,加注射用水至全量。搅匀,过滤于 500ml 输液瓶中,100℃,30min 灭菌,分装于 10ml 滴眼剂瓶中。

3 质量控制

3.1 性状

本品为无色或微黄色澄明等渗液体,无臭,味咸。

3.2 检查

pH5.0~5.5,其它应符合中国药典 1995 年版附录滴眼剂项下有关规定。

3.3 鉴别

取本品两份,分别用 0.1mol/L HCl 和 0.05mol/L NaOH 液稀释至 5μg/ml,在 277 ± 1nm 和 272 ± 1nm 处有最大吸收。

3.4 含量测定

3.4.1 标准曲线绘制:称取经 105℃干燥至恒重的乳酸环丙沙星精制品约 100mg,精密称定,置 100ml 量瓶中,加水至刻度。精取 10ml,置 100ml 量瓶中,加水至

刻度,制成 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ (此液为标准稀释液)。

精取标准稀释液 1,2,3,4 和 5ml,分别置 100ml 量瓶中,用 $0.05\text{mol}/\text{L}$ NaOH 液加至刻度。于 272nm 处测定吸收度,以 $0.05\text{mol}/\text{L}$ NaOH 液作空白,以吸收度(A)为纵坐标,浓度(c)为横坐标,得回归方程: $A = 0.07788c + 0.0072, r = 0.9998$ 。

样品测定:精取样品液 1ml,置 10ml 容量瓶中,加水至刻度。精取 1ml,置 100ml 量瓶中,加 $0.05\text{mol}/\text{L}$ NaOH 液至刻度。以同批号溶媒用 $0.05\text{mol}/\text{L}$ NaOH 液稀释 1000 倍作空白。于 272nm 处测定吸收度(A),由下式计算含量。标示量% = $A - 0.0072 / 0.07788 \times 3 \times 100\%$ 。

3.4.2 单点校正法:a 液:精取标准稀释液 3ml,加同批号溶媒稀释液(1→10)1ml,置 100ml 量瓶中,加 $0.05\text{mol}/\text{L}$ NaOH 液至刻度。

b 液:用 3.4.1 项中的样品测定液制备。

c 液:同 3.4.1 项中的空白液制备。

测定:将 a 液、b 液分别于 272nm 处测定吸收度,c 液为空白,按下式计算样品的含量,标示量% = $A_{\text{样}} \times C_{\text{标}} / A_{\text{标}} \times 3 \times 100\%$ 。

3.5 灭菌的温度与压力对含量的影响

取本品两份,一份置于高压灭菌器中,于 0.07MPa , 100°C , 30min 灭菌;另一份置流通蒸汽灭菌器中,于 100°C , 30min 灭菌。然后,取出放冷,分别测定含量,并与灭菌前的样品液的含量进行比较,其含量(标示量%)分别为 96.90%(高压),99.85%(流通蒸汽),101.3%(灭菌前)。

3.6 配伍变化

与地塞米松配伍:取本品 5ml,加入地塞米松磷酸钠液 1ml,即发生白色沉淀。

与氯霉素配伍:取本品 5ml,加入 0.25% 氯霉素滴眼液 5ml,即发生混浊。

与庆大霉素配伍:取本品 5ml,加入 0.4% 硫酸庆大霉素滴眼液 5ml,显澄明液体。

与硫酸锌配伍:取本品 5ml,加入 0.5% 硫酸锌滴眼液 5ml,显澄明液体。

4 临床应用

4.1 一般资料

病例为我院眼科门诊患者 87 例(117 眼),其中急性卡他性结膜炎 51 例(80 眼),外伤性角膜炎 36 例(37 眼)。

急性卡他性结膜炎 51 例(80 眼),男 43 例,女 8 例;双眼 29 例(58 眼),单眼 22 例(22 眼);年龄 5~45 岁,平均 23 岁。发病 1d 就诊 27 例(50 眼),2d 就诊 21

例(27 眼),3d 以上就诊 3 例(3 眼)。

外伤性角膜炎 36 例(37 眼),男 30 例,女 6 例;双眼 1 例(2 眼),单眼 35 例(35 眼),年龄 19~50 岁,平均 22 岁。其中异物所致 31 例(32 眼),被人用手戳伤 4 例(4 眼),被毛衣针划伤 1 例(1 眼)。发病 1d 就诊 5 例(6 眼),2d 就诊 9 例(9 眼),3d 以上就诊 22 例(22 眼)。

4.2 治疗方法

应用自制 0.3% 乳酸环丙沙星滴眼液,患者每日点 6~8 次,重症病例半小时点眼 1 次,每次 1~2 滴。

4.3 疗效标准

用药 5d 眼红、痛、痒症状消失,角膜上皮修复,染色阴性为治愈。7d 以内 3 为有效。

4.4 治疗结果

按眼数计,急性卡他性结膜炎,5d 治愈 71 眼(88.75%),7d 9 眼(11.30%)。外伤性角膜炎,5d 治愈 28 眼(75.70%),7d 9 眼(24.3%),7d 以上 2 眼(5.4%)。

5 讨论

5.1 环丙沙星的含量测定方法有高效液相色谱法^[1]、比色法^[2]、紫外分光光度法^[3]。我们采用紫外分光光度法,在碱性条件下进行光谱扫描,环丙沙星在 272nm 处有最大吸收,与文献报道的一致^[4]。

5.2 灭菌的温度与压力对本品的稳定性影响较大。采用流通蒸汽 100°C , 30min 灭菌,灭菌完毕,立即取出并降温冷却,对含量影响较小。

5.3 含量测定中,标准曲线法和单点校正法均可使用。相比,单点校正法为标准液和样品液在同等条件下平行操作,误差小,简便易行。

5.4 美国药典规定本品 pH 为 3.5~5.5^[1],我们则控制 pH 在 5.0~5.5 范围内较稳定,在临床使用时不得与其他滴眼液任意混合。

5.5 急性卡他性结膜炎,外伤性角膜炎是眼科门诊常见病,尤其由异物引起的角膜炎如果处理不当,极易引起严重感染。例如:绿脓杆菌性感染,可导致角膜坏死,视力丧失。本组异物所致者均有不同程度的炎症表现,有角膜发浊,周围浸润等。采用乳酸环丙沙星滴眼液在异物完全取净后立即给予结膜囊点眼,或角膜异物反复冲洗后再嘱点眼,治疗后一般 1~2d 症状明显减轻,75.7% 的患者在 5d 内炎症很快消退,角膜上皮很快修复,病程缩短。

参考文献

- 1 USP, 23:378.
- 2 刘瑞玲. 盐酸环丙沙星含量测定方法的研究. 药物分析杂志

志,1994,14(1):45.

- 3 张华安.紫外分光光度法测定尿中环丙沙星的排泄量.中国医院药学杂志,1993,13(3):116.

- 4 闫小燕.乳酸环丙沙星滴眼液的制备.中国医院药学杂志,1995,15(增):254.