

盐酸丁卡因羟丙基- β -环糊精滴眼液的制备

郁引飞¹, 金瓿² (1. 温州医学院附属眼视光医院, 浙江 温州 325000; 2. 温州市中西医结合医院, 浙江 温州 325000)

摘要:目的 建立盐酸丁卡因羟丙基- β -环糊精 (HP- β -CD) 包合物滴眼液的制备方法。方法 采用冷冻干燥法制备盐酸丁卡因羟丙基- β -环糊精包合物滴眼液, 紫外分光光度法测定制剂中盐酸丁卡因的含量, 考察制剂稳定性及对兔眼刺激性。结果 盐酸丁卡因标准曲线在 $5 \sim 30 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 之间有较好的线性关系 ($r=0.9996$), 含量测定平均回收率为 $(99.77 \pm 2.15)\%$, 日内、日间 RSD 分别小于 2.22%、2.16%; 制剂稳定性良好, 对家兔眼无刺激性。结论 本制备工艺简单, 质控方法可靠, 可满足眼科临床用药需要。

关键词: 盐酸丁卡因; 羟丙基- β -环糊精; 滴眼液

中图分类号: R971.2 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2007)08-0697-03

Preparation and Quality Control of Tetracaine Hydrochloride HP- β -CD Eye Drops

YU Yin-fei¹, JIN Ou² (1. Eye Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China; 2. The Chinese and Western Medicine Hospital of Wenzhou, Wenzhou 325000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish the procedures to produce tetracaine hydrochloride HP- β -CD eye drops and a sound way for quality control. **METHODS** To prepare eye drops of tetracaine hydrochloride HP- β -CD inclusion with Saturated aqueous solution method. UV spectrophotometry was used to determine the contents of tetracaine hydrochloride in the prepared eye drops. Rabbit stimu-

作者简介: 郁引飞, 男, 副主任药师 Tel: (0577) 88068866 E-mail: yfyu3046@163.com

lation test, stability test were carried out. **RESULTS** The standard curve of tetracaine hydrochloride showed a better linear relation when the agent was within $5 \sim 30 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r=0.9996$). The average retrieval rate was $(99.77 \pm 2.15)\%$ in the testing of tetracaine hydrochloride content. The relative standard deviation (RSD) of internal and interval day discrepancy was lower than 2.22% and 2.16% respectively. The eye drops showed no stimulation to rabbit eyes and better stability in 6 month storage. **CONCLUSION** The preparation of Tetracaine hydrochloride eye drops is easy in process, reliable in quality control, so it is suitable for Ophthalmology clinical usage.

KEY WORDS: Tetracaine hydrochloride; HP-β-CD; eye drops

盐酸丁卡因为眼科临床常用的表面麻醉药物之一,常用其 0.1%滴眼液用于各种手术前的麻醉;但其稳定性较差,为提高稳定性,减少刺激,我们尝试采用羟丙基-β环糊精(HP-β-CD)包合来制备盐酸丁卡因滴眼液。现介绍其制备方法。

1 仪器与试剂

7520型分光光度计(上海分析仪器厂); LGT0.5冷冻干燥机(北京四环科学仪器厂);分析天平(上海天平仪器厂);盐酸丁卡因(北京制药厂);对照品(中国药品生物制品检定所提供);HP-β-CD(西安德立生物化工有限公司);盐酸丁卡因滴眼液 3批(061015, 061016, 061017,自制);实验试剂均为 AR。

2 方法与结果

2.1 处方组成

盐酸丁卡因 1.0 g,羟丙基-β环糊精适量,氯化钠 3.6 g,羟苯乙酯 0.3 g,注射用水加至 1 000 mL。

2.2 制备方法

2.2.1 盐酸丁卡因 HP-β-CD包合物的制备 盐酸丁卡因与 HP-β-CD按分子比 1:2投料,取 HP-β-CD置于烧杯中,加一定量的注射用水(30 mL)使之饱和,加热溶解并冷却;继而加入一定量的盐酸丁卡因 60℃磁力搅拌,包合约 2 h,冷却,冷冻干燥即得。

2.2.2 滴眼液的制备 按无菌操作法,取约相当于 1.0 g盐酸丁卡因的上述已制备好的包合物及处方中其他药物,加入到 800 mL注射用水中,加热溶解,用盐酸调 pH 值为 6.0~7.0,添加注射用水至全量,摇匀,在洁净条件下用微孔滤膜过滤,无菌灌装于 5 mL滴眼液瓶中即得。

2.3 含量测定

2.3.1 对照品溶液的配制 精密称取盐酸丁卡因对照品适量,加水溶解并稀释成 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的储备液,混匀,备用;精密量取储备液 1 mL置 20 mL量瓶中,用水稀释至刻度,混匀,备用。

2.3.2 样品液的配制 取上述盐酸丁卡因滴眼液 1 mL置 10 mL量瓶中,用水稀释至刻度,混匀;取上述溶液 1 mL于 20 mL量瓶中,用水稀释至刻度,混匀,备用。

2.3.3 空白样品溶液制备 根据处方配制无盐酸丁卡因的空白样品,照“2.3.2”方法配制空白样品溶液。

2.3.4 标准曲线的绘制 参照文献^[1],选择在波长 312 nm处测定盐酸丁卡因含量;精密量取 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 盐酸丁卡因对照品溶液,用水稀释成 5,10,15,20,30 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的系列标准溶液,以蒸馏水作空白,在波长 312 nm处分别测定吸收

度。以测得的吸收度与对应的浓度进行线性回归,得盐酸丁卡因回归方程为: $C(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}) = 14.9311A - 0.1872$, $r=0.9996$ 。结果表明,在 $5 \sim 30 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内样品浓度与吸收度线性关系良好。

2.3.6 回收率试验 取已知浓度的样品液 ($0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 0.5,1.0,3.0 mL于 3个 10 mL量瓶中,用水稀释至刻度,混匀,测定其中盐酸丁卡因含量,计算回收率,结果见表 1。

表 1 回收率试验结果 ($n=5$)

加入量 / $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$		测得量 / $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	回收率 / %	平均回收率 / %	RSD / %
5		4.95	99.0		
10		10.15	100.15	99.77	2.15
30		30.05	100.17		

2.3.7 精密度试验 照“2.3.6”方法对 3种浓度的样品液进行测定,于 1 d内重复进样 5次,连续测定 5 d,计算日内、日间精密度,结果见表 2。

表 2 日内、日间精密度考察结果 ($n=5$)

浓度 / $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	日内 RSD / %	日间 RSD / %
5	2.08	1.52
10	1.97	2.16
30	2.22	1.69

2.3.8 样品含量测定 取盐酸丁卡因滴眼液 3批,照样品液制备方法制备样品液,分别测定吸收度(每批测定 5次),代入回归方程计算盐酸丁卡因的含量(本品含盐酸丁卡因应为标示量的 95%~105%),结果见表 3。

表 3 样品含量测定结果 ($n=5$)

批号	含量 / $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$	标示量 / %	RSD / %
061015	1.02	102.00	0.62
061016	1.03	103.00	1.09
061017	0.98	98.00	2.38

2.4 稳定性试验^[2]

将样品在温度 $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(75 \pm 5)\%$ 条件下进行稳定性试验,在试验期间第 1,2,3,4,5,6个月各取样一

次,考察其外观色泽、pH值、含量等指标,结果6个月期间各项指标均在质量标准规定范围内。

2.5 刺激性试验

选健康成年家兔4只,体重2.5~3.0 kg,每只兔左眼滴入盐酸丁卡因滴眼液0.1 mL,右眼滴入生理盐水0.1 mL,按文献^[3]标准观察评分,结果表明,本品无刺激性,眼用安全。

2.6 微生物限度和无菌检查

按中国药典^[4]要求进行检测,测定结果符合要求。

3 讨论

在选择制备包合物的条件时,考虑到日常工作中常用的设备条件及药物的量、HP- β -CD投料、搅拌时间、包合温度等因素,可用正交实验进行考察,并筛选出最佳包合条件。

利用紫外分光光度法测定盐酸丁卡因滴眼液中盐酸丁卡因含量,辅料在312 nm处无干扰^[5],且快速简便,结果符

合质量要求。

参考文献

- [1] 罗德祥.紫外分光光度法测定盐酸丁卡因滴眼液中盐酸丁卡因含量[J].广东药学,2001,11(1):15.
- [2] Ch. P(2005) Vol II (中国药典2005年版.二部)[S].2005:附录178.
- [3] 章元沛.药理学实验[M].第2版.北京:人民卫生出版社,1996.223.
- [4] Ch. P(2005) Vol II (中国药典2005年版.二部)[S].2005:附录93,89.
- [5] 张玉叶,张晓乐,刘效栓.酮康唑羟丙基- β 环糊精包合物滴眼剂的研制[J].西北药学杂志,2001,16(3):122-123.

收稿日期:2007-02-25