

复方依诺沙星滴耳液的研制及临床疗效

刘 杰 陈作忠 司继刚

(山东淄博市中心医院药剂科 淄博 255036)

依诺沙星(ENOXACIN, ENX)具有抗菌谱广、杀菌力强、疗效高、毒性低、使用安全等优点。现广泛用于泌尿系、呼吸道、消化道、妇科、外科、皮肤软组织及耳鼻喉科等感染,我们采用 ENX、甲硝唑、地塞米松等制成复方依诺沙星滴耳液。用于治疗慢性化脓性中耳炎、外耳道炎、鼓膜炎等,经临床试用,效果满意,现报告如下。

一、制备方法

(一)处方

依诺沙星 0.3g, 甲硝唑 0.2g, 地塞米松 20mg, 甘油 20ml, 95% 乙醇 10ml, 36% 醋酸 1ml, 蒸馏水加至 100ml。

(二)制法

取依诺沙星、甲硝唑,加醋酸,加适量蒸馏水溶解,取地塞米松加乙醇及适量蒸馏水溶解,上述液体混合后,用垂熔玻璃漏斗过滤,将甘油加至滤液中,混匀,自过滤器上加水至足量,混匀,分装即得。

二、质量控制

(一)性状

本品为无色透明的澄清液体, pH4.5~5.5。

(二)鉴别

依诺沙星:取本品 10ml,在水浴上蒸干,加丙二酸 30mg,醋酐 0.5ml,在 80~90℃ 水浴上加热 5~10min,显红棕色^[1]。

甲硝唑:取本品 5ml,加氢氧化钠试液 2ml,温热,即得紫红色溶液;滴加稀盐酸使成酸性后,即变成黄色,再滴加过量氢氧化钠试液则变成橙红色^[2]。

(三)ENX 和甲硝唑的含量测定

1. 仪器与试剂

SP₁₀₀₀ 高效液相泵, UV₂₀₀₀ 紫外—可见检测器及 SP₄₆₀₀ 电脑积分仪(美国光谱物理公司)。甲醇、磷酸、磷酸二氢钠、四丁基溴化铵均为分析纯;依诺沙星,山东新华制药厂提供。甲硝唑,山东淄博制药厂提供。

2. 色谱条件

色谱柱: Brownlee Columns, OD—224, R—C18, 5 μ m, 220 \times 4.6mm; 流动相: 甲醇—0.01mol/L 磷酸盐缓冲液—0.05mol/L 四丁基溴化铵(35:65:5), pH2.30, 超声脱气。流速 1.0ml/min, 检测波长 280nm, 纸速 0.1cm/min, 温度: 室温。

3. 工作曲线的绘制

依诺沙星:精密称取 105℃ 干燥至恒重的依诺沙星适量,用 1% 稀醋酸溶解,稀释成系列浓度,摇匀后进样,测定峰面积,以 y_1 (峰面积) 对 x_1 (浓度) 进行线性回归,在 2.518~40.28ng/ml 范围内,得方程 $y_1 = 126813x_1 - 9882$, $r_1 = 10.9998$ 。

甲硝唑:精密称取 105℃ 干燥至恒重的甲硝唑适量,用 1% 醋酸溶解,稀释成系列浓度,摇匀后进样,测定峰面积,以 y_2 (峰面积) 对 x_2 (浓度) 进行线性回归,在 2.56~40.96ng/ml 范围内得方程 $y_2 = 10449 + 44149x_2$, $r_2 = 0.9999$ 。

4. 精密度试验

各配制两个浓度的依诺沙星及甲硝唑标准液,测定日内差和日间差,测定结果见表 1。

表1 精密度测定结果

品名	配制浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	日内误差(n=5)		日内误差(n=5)	
		$\bar{x} \pm S$	RSD%	$\bar{x} \pm S$	RSD%
依诺沙星	20.14	19.93 \pm 0.27	0.95	20.22 \pm 0.82	4.07
	40.28	39.92 \pm 0.29	0.56	39.69 \pm 1.03	2.60
甲硝唑	20.48	20.80 \pm 0.04	0.93	20.48 \pm 0.22	1.09
	40.96	40.64 \pm 0.22	1.10	40.23 \pm 0.43	1.07

5. 加样回收率试验

在一已知浓度的样品中,各加入已知量的依诺沙星和甲硝唑,浓度及回收率见表2。

6. 样品含量测定

精密取样 1ml,用蒸馏水稀释至 100ml,进样测定,见表3。

表2 回收率试验结果

	加入量 ($\mu\text{g/ml}$)	测得量 ($\mu\text{g/ml}$)	回收率 (%)
依诺沙星	16.11	16.13 \pm 0.43	100.1
	24.17	24.34 \pm 0.50	100.7
甲硝唑	12.23	12.39 \pm 0.07	101.3
	20.48	20.13 \pm 0.18	98.3

表3 样品含量测定结果

批号	依诺沙星		甲硝唑	
	含量(%)	为标示量的百分数	含量(%)	为标示量的百分数
950810	0.2925	97.5%	0.1966	98.3%
951113	0.2938	97.9%	0.1956	97.8%
950304	0.2891	96.4%	0.1936	96.8%

7. 稳定性试验

将样品置室温,避光保存,于 0,2,4,6mo 测定其含量,测定结果见表4。从测定结果可知,含量变化不大。

表4 稳定性试验结果

时间	0	2	4	6(mo)
依诺沙星(%)	0.2925	0.2910	0.2931	0.2906
甲硝唑(%)	0.1966	0.1962	0.1961	0.1964

三、抑菌试验

采用纸片法,用 0.3% 复方依诺沙星滴耳液配制成 5 μg /片的药敏试纸进行抑菌试验,试验菌株从临床标本中分离而得。结果见表5。

表5 复方依诺沙星滴耳液抑菌结果

菌种	受试株数	敏感株数	敏感率(%)
普氏梭形杆菌	2	2	100.0
脆弱类杆菌	6	5	83.3
消化链球菌	5	5	100.0
表皮葡萄球菌	4	4	100.0
大肠杆菌	7	6	85.7

同时与相同含量氟氯沙星、依诺沙星药

敏纸对照,抑菌结果相似。

四、刺激性试验

(一)动物

家兔由淄博市药检所动物室提供。

(二)方法

取白色家兔 4 只,体重 2.5~2.8kg,雌雄各半,每兔右眼结膜囊内滴入 0.1ml 0.3% 复方依诺沙星滴耳液,左眼滴入同体积的生理盐水作对照,使眼睛被动闭合 3~10 秒钟,观察给药后 1,4,24,48h,药物对眼的刺激反应,参照《中药新药研究指南》(中华人民共和国卫生部药政管理局编)的评分方法,对反应评分。

(三)结果

对角膜、虹膜及结膜的反应评分,每只眼的各分相加得积分,并计算 4 只眼的积分均值。

1~48h 观察期间,给药眼和对照眼角膜无混浊,分值为 0;虹膜正常,分值为 0;一只给药眼结膜轻度充血,分值为 1 分,4 只给药眼有少量分泌物,每只眼分值为 1 分;共积分

5 分。4h 积分均值为 1.25(标准:综合平均分 0~3.9 分,为无刺激性),24h 恢复正常。

通过上述试验表明该制剂对粘膜无刺激性,是一种应用安全的药物。

五、临床疗效

(一)资料来源

门诊病例,治疗组 46 例:急性化脓性中耳炎 18 例,慢性化脓性中耳炎 23 例,外耳道炎 5 例;男 19 例,女 27 例,年龄 35.5 ± 17.9a,年龄最小者 5.5mo,最大者 79a。对照组 45 例:急性化脓性中耳炎 11 例,慢性化脓性中耳炎 26 例,外耳道炎 8 例;男 18 例,女 27 例,年龄 35.5 ± 19.1a。

(二)治疗方法

用 3% 双氧水将患耳内分泌物擦拭干净,治疗组用复方依诺沙星滴耳液 2~3gtt,对照组用 3% 硼酸酒精滴耳液 2~3gtt,进行耳浴(属中耳炎者,应挤压耳屏数次,使药液

进入中耳腔),擦净剩余药液,tid,1wk 为 1 疗程。

(三)疗效标准

由经治医师按临床观察而评定,显效:分泌物完全消失,鼓膜充血减轻;有效:分泌物少量存在,鼓膜充血减轻;无效:分泌物无明显减少,鼓膜充血改变不明显。

(四)治疗结果

治疗组:显效 40 例,占 87.0%,有效 4 例,占 8.7%,无效 2 例,占 4.3%,总有效率达 95.7%。无效者药敏的试验结果为耐药。

对照组:显效 14 例,占 31.7%,有效 20 例,占 44.4%,无效 11 例,占 24.5%,总有效率 75.5%。

经 t 检验,两组差异显著(P<0.01)。

(五)不良反应

治疗组有少数患者出现轻微耳痛,但能耐受。对照组刺激性较大。

表 6 治疗组和对照组各病种疗效比较

组别	病名	例数	显效	%	有效	%	无效	%
治疗组	急性化脓性中耳炎	18	16	88.9	2	11.1		
	慢性化脓性中耳炎	23	19	82.6	2	8.7	2	8.7
	外耳道炎	5	5	100				
	合计	46	40	87.0	4	8.7	2	4.3
对照组	急性化脓性中耳炎	11	3	27.3	6	54.5	2	18.2
	慢性化脓性中耳炎	26	6	23.1	11	42.3	9	34.6
	外耳道炎	8	5	62.5	3	37.5		
	合计	45	14	31.1	20	44.4	11	24.5

六、讨论

(一)急慢性化脓性中耳炎、外耳道炎、鼓膜炎,常为多种细菌的混合感染,既有需氧菌,又有厌氧菌,依诺沙星对需氧菌的抗菌活性较强,但对厌氧菌的抗菌活性较弱^[3],故加入甲硝唑以增强其抗厌氧菌作用;加入地塞米松,可增强抗毒、消炎、减轻水肿及抗过敏作用,能有效地减轻中耳组织的炎性反应,缓解症状;加入甘油,可使药物作用缓和、持久。

(二)处方中加入乙醇,可增强药物的穿透力和杀菌作用,而且由于酒精的强挥发性,可促进中耳干耳的形成。当其占处方量的 30% 以上时,有刺激性,病人不易接受,影响了用药的治疗;乙醇含量占 10% 时,刺激性大大减小,尤其是儿童患者容易接受,疗效不减。同时观察到乙醇对滴耳剂的稳定性有增强作用。

(三)检测波长选定 280nm,能较好地兼顾 ENX 与甲硝唑的最大的吸收波长,使二

者峰形相近。处方中地塞米松由于量小,不干扰测定。

(四)本品对光不稳定,应避免光保存;在避光保存的6mo内,药液颜色无变化。也不能放置冰箱中冷贮,因低温可致依诺沙星析出结晶。

参考文献

- [1]中华人民共和国卫生部药政局编,中国医院制剂规范西药制剂,二部第一版,北京:中国医药科技出版社,1995:156
 [2]卫生部药典委员会,中国药典.二部,1990:124
 [3]汪冰,冯祥,曾维华等.喹诺酮类药物对厌氧菌的体外抗菌活性研究.中国抗生素杂志,1995;20(2):102~4

咽喉舒喷雾剂的研制及临床应用

全山丛 朱全刚 许小红* 周义德**
 (第二军医大学长海医院药学部 上海 200433)

摘要 本文介绍了咽喉舒喷雾剂的处方组成、制备方法、质量控制及临床应用。

关键词 咽喉舒;喷雾剂;高效液相色谱法

咽喉舒喷雾剂是我院用于治疗急、慢性咽喉炎的一种新制剂。由于局部用药,喷出的雾滴微小,具有吸收完全、快速的特点,在临床上取得了较好的疗效。现报告如下:

一、试药与仪器

(一)药材和试剂

猫爪草、甘草、连翘、胖大海等(上海奉贤古华药业公司提供),薄荷脑(江苏南通薄荷厂提供),甘草酸单铵盐(中国药品生物制品检定所提供,731-0921),小毛茛内酯(本校药学院中西药研究所提供),硅胶G(青岛海洋化工厂提供),除甲醇为色谱纯外,其它试剂均为化学纯。

(二)仪器

高效液相色谱仪(美国 Waters 公司),SARTORIUS R200D 电子分析天平(西德),RBQ I 型薄层自动铺板器(重庆南岸新力实验仪器厂)。

二、制备及质量控制

(一)处方和制备

处方 猫爪草、甘草、连翘、胖大海、薄荷脑等。

制备 按处方称取除薄荷脑外的其它药材,加水煎煮2次(每次1h),合并煎液,浓缩,醇沉2次(含醇量分别达65%、75%)。将薄荷脑用乙醇溶解后加入,加水至全量,搅匀,放置24h,滤过,分装至15ml规格的揞压喷雾瓶中,即得。

(二)质量控制

性状 本品为红褐色澄明液体,味甜略涩,清凉。

检查 随机抽取5批样品检查,均符合药品卫生标准的要求。

鉴别 猫爪草和甘草鉴别

取本品10ml,加入0.5%的盐酸调pH至酸性,加入10ml正丁醇萃取,取上层液作为供试品溶液。取甘草酸单铵盐对照品,加正丁醇溶解,制成0.5mg/ml,作为甘草酸对照品溶液。取小毛茛内酯对照品,加正丁醇溶解,制成0.5mg/ml的溶液,作为小毛茛内酯对照品溶液。照薄层色谱法^[1]试验,吸取上述溶液各4 μ l,分别点于同一块含1%NaOH的硅胶G薄层板上,以乙酸乙酯-甲酸-乙酸-水(30:3:3:6)为展开剂,喷以

* 第二军医大学药学院96级毕业学员

** 第二军医大学长海医院耳鼻喉科