

## 阿昔洛韦眼膏的制备及质量控制

曹慧玲, 王养政, 周光莹 (西安市眼科研究所, 陕西 西安 710002)

**摘要** 目的: 制备阿昔洛韦眼膏并建立质量控制方法。方法: 以凡士林, 羊毛脂, 液体石蜡为基质制备阿昔洛韦眼膏, 用反相高效液相色谱法测定阿昔洛韦的含量。结果: 测定阿昔洛韦的平均回收率为 98.47%, *RSD* 为 1.20% ( $n=5$ ); 制剂无刺激, 稳定性好。结论: 本制剂工艺简单, 质量稳定、可控, 能适应临床需要, 以反相高效液相色谱法测定阿昔洛韦的含量准确、快速。

**关键词** 阿昔洛韦; 眼膏; 反相高效液相色谱法

中图分类号: R944.2<sup>+1</sup>

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2004)06-0350-03

## Preparation and quality control of the aciclovir eye ointment

CAO Hui-ling, WANG Yang-zheng, ZHOU Guang-ying ( Institute of Xi'an ophthalmology, Xi'an 710002, China)

**ABSTRACT** **Objective:** To prepare aciclovir eye ointment and establish a quality control standard. **Methods:** The eye ointment was prepared with yellow vaseline, wool fat and anhydrous. RP-HPLC was applied to quantitative analysis. **Results:** The average recovery rate of aciclovir was 98.47%, *RSD* was 1.20% ( $n=5$ ). **Conclusion:** The preparation of aciclovir eye ointment was simple, its property was stable and its quality can be controlled for the clinical use. The determination of content was accurate and rapid by RP-HPLC.

**KEY WORDS** aciclovir; eye ointment; RP-HPLC

阿昔洛韦 (ACV) 为一选择性抗病毒药, 实验证明在组织培养中对单疱病毒 (HSV) 具有强力和高度选择性抗病毒作用。此外还可抑制带状疱疹病毒、巨细胞病毒和 EB 病毒<sup>[1]</sup>。临床广泛用于治疗上述各种病毒引起的感染。用于治疗单疱病毒性角膜炎 (HSK) 具有疗程短, 愈合快, 复发率低等特点。而市售阿昔洛韦眼水作用时间短, 利用率低, 须反复用药。我所研制的阿昔洛韦眼膏具有刺激性小, 在结膜囊内保留时间长, 药效持久等特点, 使得用药次数减少, 更适合夜间使用。

### 1 仪器与试剂

Shimadzu 高效液相色谱仪, 包括 LC-10ATvp 型溶剂输送泵, SPD-10Avp 型可变紫外检测器, Anastar 色谱工作站。

阿昔洛韦原料 (含量为 99.7%, 批号为 20010304), 由浙江武义县制药分厂提供; 甲醇为色谱纯; 乙醚、盐酸和氢氧化钠均为分析纯。

### 2 处方与制备

**2.1 处方** 阿昔洛韦 30g, 液体石蜡适量, 眼膏基

质 (黄凡士林, 羊毛脂, 液体石蜡) 加至 1 000g。

**2.2 制备工艺** 按无菌操作法, 取已过 9 号筛的阿昔洛韦 30g 置灭菌乳钵中, 加入少量灭菌液体石蜡, 研成细腻糊状。添加经 150℃ 干热灭菌 2h 并放冷至室温的眼膏基质少量, 研匀, 再分次加入剩余眼膏基质, 随加随研匀, 使成 1 000g。无菌分装, 封口, 即得 3% 的阿昔洛韦眼膏。上述过程均在无菌超净台中进行。

### 3 质量控制标准

**3.1 性状** 本品为淡黄色软膏。

**3.2 检查** 本品按 2000 年版中国药典二部眼膏剂项下检查<sup>[2]</sup>, 符合规定。

**3.3 鉴别** 在含量测定项下记录的色谱图中, 供试品溶液主峰的保留时间与阿昔洛韦对照品主峰的保留时间一致。出峰时间约 5.8min。

**3.4 含量测定**

**3.4.1 色谱条件** 色谱柱 Planetsil ODS 柱 (4.6mm × 150mm, 5μm); 流动相: 甲醇-水 (10:90); 流速: 0.8mL/min; 检测波长: 254nm; 进样量: 20μL。

**3.4.2 线性关系考察** 精密称取 105℃ 干燥至恒重的阿昔洛韦对照品 0.1100g, 置 100mL 量瓶中, 加 0.4% NaOH 溶液 5mL 使溶解, 用水稀释至刻度, 摇匀, 分别精密量取 1.0、2.0、4.0、6.0、10.0、

作者简介: 曹慧玲, 女, 大专, 主管药师。

Tel: (029) 87630869; E-mail: ch11997@sina.com

20.0mL,置 100mL 量瓶中,水稀释至刻度,摇匀。得到 11、22、44、66、110、220 $\mu\text{g}/\text{mL}$  溶液,按上述色谱条件测定,将测定结果以峰面积为横坐标(X),以浓度为纵坐标(Y),进行线性回归,得方程( $n = 6$ ): $Y = -1.2039 + 210.63X, r = 0.9999$ ,结果显示阿昔洛韦在 11 ~ 220 $\mu\text{g}/\text{mL}$  浓度范围内线性关系良好。

**3.4.3 精密度试验** 取 11 $\mu\text{g}/\text{mL}$  的 ACV 对照品溶液,20 $\mu\text{L}$  定量杯重复进样 6 次进行测定,结果平均峰面积为 575.006, RSD 为 0.25%。

**3.4.4 稳定性试验** 取 1 号样品溶液,于避光处室温放置,分别于 0、0.5、2、4、6、8h,精取 20 $\mu\text{L}$  进样,记录主峰面积,考察溶液的稳定性,结果平均峰面积为 854.143, RSD 为 0.38%,即样品溶液至少在 8 h 内性质稳定。

**3.4.5 回收率** 试验精密称取眼膏基质和阿昔洛韦制成含药和空白眼膏各 100 g,按样品项下方法测定,计算回收率,结果见表 1。

表 1 回收率测定结果 ( $n = 5$ )

编号	加入量(g)	回收量(g)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
1	3.01	2.96	98.34		
2	2.99	2.95	98.66		
3	3.02	2.95	97.68	98.47	1.20
4	3.04	2.99	98.36		
5	2.96	2.94	99.32		

**3.4.6 样品测定** 精密称取本品约 2g(相当于阿昔洛韦 60mg)置烧杯中,加乙醚 20mL,微温溶解,放冷移至 125mL 分液漏斗中加入 0.1mol/L NaOH 10mL,轻轻振摇片刻,加入 0.1mol/L HCl 10mL 略加振摇,静置,分取水层置 100mL 量瓶中。同法用碱、酸提取两次,合并提取液,用水稀释至刻度,摇匀。精取上液 1mL,置 100mL 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,按上述色谱条件进行测定,计算含量。实测 3 批眼膏样品结果见表 2。

表 2 阿昔洛韦眼膏含量测定结果

批号	测得含量(%)	标示量(%)	标示百分含量	$\bar{x} \pm s$ (%)
A	2.95	3.00	98.33	
B	2.93	3.00	97.67	98.78 $\pm$ 1.6
C	3.01	3.00	100.33	

#### 4 局部刺激性实验<sup>[3]</sup>

取健康家兔 5 只,实验前按结膜充血,水肿,眼分泌物增多,角膜荧光染色 4 项指标检查,阴性者入选实验。左眼用眼膏基质作对照,右眼用实验眼膏(0.1g),记录给药后 6、12、24、48、72h 至 7d 的局部反应情况。结果无充血,水肿和分泌物增多,虹膜

正常,角膜无浑浊现象。由此可判定本眼膏无刺激性。

#### 5 稳定性实验<sup>[3]</sup>

采用加速实验,将样品于 40 $^{\circ}\text{C}$  和相对湿度 75% 的条件下保存,每月考核一次,连续 3 个月。结果各项指标无明显的变化(含量测定结果 RSD < 1.2%,由此可初步推测本品可保存 1 年。

#### 6 临床疗效观察

**6.1 病例选择** 在 87 例接受 3% ACV 眼膏治疗的单疱病毒性角膜炎(HSK)患者中男 49 例,女 38 例,年龄 19 ~ 68 岁,平均年龄(37.6  $\pm$  11.3)岁,疗程 7 ~ 14d,均上皮型和浅基质型。

**6.2 治疗方法** 将阿昔洛韦眼膏涂眼结膜囊内,早晚各一次。

**6.3 疗效评定标准** 治愈:眼部刺激症状消失,睫状充血消失,溃疡愈合,荧光素染色(-),角膜基质水肿、浸润及后弹力层皱褶消失, KP(角膜后沉着物)(-), Tyndall 现象(房水闪辉)(-)。有效:眼部刺激症状消失,角膜少许点状混浊,荧光素染色少许着色, Tyndall 现象(-)。无效:眼部刺激症状明显,溃疡面无改变或扩大,角膜基质水肿,浸润存在或加重。后弹力层皱褶明显,房水浑浊, KP(+ )。

**6.4 结果** 治愈 48 例,有效 35 例,无效 4 例,总有效率为 95.4%。

#### 7 讨论

**7.1** 阿昔洛韦在冰醋酸或热水中略溶,水中极微溶,乙醚或氯仿中几乎不溶;在稀氢氧化钠中溶解<sup>[2]</sup>,依此为依据设计提取方案。在方案中,也可用氯仿代替乙醚,但发现氯仿遇氢氧化钠后乳化现象比乙醚严重,故选定乙醚来溶解基质。

**7.2** 在 3.4.6 的提取过程中加氢氧化钠溶液后轻轻振摇,为了减轻乳化现象。

**7.3** 有资料显示<sup>[1]</sup>, 3% ACV 眼膏对浅层单疱角膜炎的疗效与 3% 阿糖腺苷眼膏相当,优于 0.5% 碘苷,治愈率 94% ~ 100%,平均治愈天数 3.9 ~ 10.4d;与上述两药无交叉耐药;ACV 治疗病例,溃疡修复和上皮再生速度快,斑痕形成较轻;ACV 治疗所引起的毒副作用小,复发率低,半年内复发率约 9.85%,复发病例再用 ACV 治疗仍有效。

**7.4** 0.1% ACV 滴眼液广泛用于 HSK 的治疗,但因滴眼液作用时间短,须反复用药且利用率低,患者用药极为不便。本所研制的阿昔洛韦眼膏刺激性小,在结膜囊内保留时间长,药效持久,减少患者用药次

数,尤适于夜间用药。通过对 87 例 HSK 患者的临床疗效观察,总有效率为 95.4%,未发现任何不良反应。另外 3% ACV 对单疱病毒性口唇炎、皮肤感染及生殖器疱疹也有很好的疗效。

#### 参考文献:

[1] 陈祖基. 眼科临床药理学[M]. 北京:化学工业出版社,2002.

146~149.

[2] 中国药典. 2000 年版. 二部[S]. 附录,332.

[3] 中华人民共和国卫生部药政局. 新药临床前研究指导原则汇编[S]. 1993;208.

收稿日期:2004-02-19

## 药品包装材料对液体药剂质量的影响

黄惠华<sup>1</sup>, 田维荣<sup>2</sup>, 晏马成<sup>3</sup> (1. 广东省揭阳人民医院, 广东 揭阳 522000; 2. 第二军医大学长海医院, 上海 200433; 3. 上海市浦南医院, 上海 200120)

**摘要** 目的:探讨药品包装材料与用药安全的关系。方法:参考有关文献并结合我国实际情况进行分析。结果:药品包装材料质量对人体能产生一定的危害,对药品质量也产生一定的影响。结论:应按药品的理化性质选用合适的药品包装材料,药品包装材料生产企业也要按专业标准化生产药品包装材料,以适应各种药品包装的需求。

**关键词** 药品包装材料;塑料包装;药用玻璃包装;橡胶塞

中图分类号:R944.1

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2004)06-0352-03

## The effect of packaging materials for pharmaceutical products on aqueous medicine solutions

HUANG Hui-hua<sup>1</sup>, TIAN Wei-rong<sup>2</sup>, YAN Ma-cheng<sup>3</sup>. (1. Jieyang People's Hospital, Jieyang 522000, China; 2. Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3. Punan Hospital, Shanghai 200120, China)

**ABSTRACT** **Objective:** To study the relationship between packaging material for pharmaceutical products and the safety of drug use. **Methods:** The relevant papers were analyzed combined with the actual situation in China. **Results:** The quality of packaging material might do certain harm to human body and also have various negative effects on the pharmaceutical products' quality. **Conclusion:** The selection of appropriate packaging materials should comply with the product's pharmacological nature; and manufacturing enterprise should follow specialized standards to cope with different drugs.

**KEY WORDS** pharmaceutical products packaging; plastic packaging; pharmaceutical glass packaging; rubber cork

药品包装材料是指直接接触药品的包装材料和容器,主要包括各种材料制作的瓶、袋、内塞等包装容器,以及触及药物的充填物,衬垫等物质。由于药品包装材料伴随着药品的生产、流通和使用的全过程,因此,药品包装材料的材质组成配方,原辅料选择及生产工艺等因素,已成为影响药品质量的潜在因素,对人体的健康可能产生一定的影响,也可能造成严重医疗危害。另一方面,由于药品生产企业抓药品质量一直以生产和加工过程为中心,对药品包装材料的生产环节和所选用药品包装材料的材质并未给予足够的重视,本文就药品包装材料的质量对人体的危害和对液体制剂质量的影响进行探讨,以期引起药学工作者的注意。

### 1 塑料包装

随着医药包装工业的迅猛发展,塑料包装已成为药品包装领域具有很大发展空间的主导产品,从过去的简易玻璃瓶,到目前的塑料袋和塑料瓶,主要为聚烯烃类和聚氯乙烯(PVC)两大类产品。聚烯烃主要包括聚乙烯(polyethylene PE)、聚丙烯(polypropylene PP)和复合膜材料, PVC 主要包括普通 PVC 和改性 PVC 等制成的瓶和袋,是长期与药液接触的对氧和水具有高阻断性能的复合材料,这些药品包装材料具有无毒,耐腐蚀,不渗透,耐热防潮,阻光及可高压灭菌等优点,已广泛用于药品包装工业。但存在的问题是塑料包装容器具有透气性,而且容器中的物质可