

复方地塞米松搽剂的制备及质量控制

胡道德, 田 丰, 刘皋林(上海交通大学附属第一人民医院, 上海 200080)

摘要 目的: 研制复方地塞米松搽剂, 建立该制剂的质量控制标准。 **方法:** 以乙醇为溶媒, 应用溶解法制备复方地塞米松搽剂。采用紫外分光光度法测定复方地塞米松搽剂中醋酸地塞米松的含量。 **结果:** 制备的制剂澄清、透明, 醋酸地塞米松在 7.5 ~ 17.5 mg/L 范围内线性关系良好, 回归方程: $C = 28.5299A + 0.05125$, $r = 0.9999$ ($n = 5, P < 0.01$), 高、中、低浓度平均回收率分别为 102.55%, 101.40% 和 102.08%, 平均 RSD 分别为 0.69%, 1.35% 和 1.16%。 **结论:** 本制剂简单、合理, 质量控制方法快速、准确。

关键词 醋酸地塞米松; 制备; 紫外分光光度法; 质量控制

中图分类号: R944.1.R927

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2005)06-0359-03

Study on the preparation and quality control of compound dexamethasone liniment

HU Dao-De, Tian Feng, Liou Gao-Lin (Department of Pharmacy, First Affiliated People's Hospital Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the preparation and quality control of compound dexamethasone liniment. **Methods:** The compound dexamethasone liniment was prepared by taking alcohol as a solvent. The content of dexamethasone acetate in the formulation was determined by ultra-violet spectrophotometry. **Results:** The liniment was homogenous and transparent. The calibration curve of dexamethasone acetate was linear over the concentration range of 7.5 to 17.5 mg/L. The regression equation was: $C = 28.5299A + 0.05125$, $r = 0.9999$ ($n = 5, P < 0.01$), the average recoveries of high, medium and low concentrations for dexamethasone acetate were 102.55%, 101.40% and 102.08%, respectively. The mean relative standard deviations (RSD) were 0.69%, 1.35% and 1.16%, respectively. **Conclusion:** The formulation is simple and reasonable. The method of quality control is rapid and accurate.

KEY WORDS dexamethasone acetate; preparation; ultra-violet spectrophotometry; quality control

复方地塞米松搽剂(皮炎灵)是上海交通大学附属第一人民医院药剂科与临床科室共同设计、研制的一种自制制剂。具有消炎、收敛、止痒之功效。用于治疗过敏性皮炎, 接触性皮炎, 脂溢性皮炎, 湿疹和痱子等, 临床疗效确切。为确保该制剂质量, 对复方地塞米松搽剂的制备及质量控制进行了实验研究。根据主药醋酸地塞米松在紫外区具有强吸收^[1,2]和薄荷脑、醋酸易挥发^[3,4]的特点, 经实验采用酸化后水浴蒸干, 用乙醇定容, 紫外分光光度法测定, 很好的排除了薄荷脑、醋酸铝二者的干扰, 取得了满意的结果, 现报道如下。

1 仪器与药品

UV/Vis 8500 II 双光束紫外分光光度计(天美科技有限公司), pHs-3F 型酸度计(上海电子光学技术

研究所)。醋酸地塞米松对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 00401), 醋酸地塞米松(上海华联制药有限公司, 批号 20000505), 薄荷脑(厦门市东风制药厂, 批号 20030311), 醋酸铝(上海化学试剂采购供应站试剂厂, 批号 20031008), 四氮唑蓝(上海化学试剂采购供应站试剂厂, 批号 951118), 香草醛(上海化学试剂采购供应站试剂厂, 批号 941203)。其余试剂均为分析纯。

2 处方与制备

2.1 处方 醋酸地塞米松 0.25g, 薄荷脑 20.0g, 醋酸铝 5.0g, 乙醇 615 mL, 纯化水加至 1000 mL。

2.2 制备 称取处方量醋酸地塞米松、薄荷脑加入乙醇中, 搅拌溶解, 再称取处方量醋酸铝, 加入纯化水中, 搅拌溶解, 然后把两溶液充分混合, 用醋酸调节 pH 至 4.5 ~ 5.0, 滤过, 分装即得。

3 鉴别检查

3.1 性状 本品为无色澄清溶液,符合中国药典2005版附录IT有关搽剂项下规定。

3.2 鉴别 地塞米松:取本品20mL,加新鲜配制的碱性四氮唑蓝试液⁵3mL,呈粉红色溶液,空白试验在1min内不显色。薄荷脑:取本品10mL,加硫酸2滴与香草醛结晶数粒,渐显红紫色。铝盐与醋酸盐:按中国药典2005版附录III一般鉴别试验操作,本品显铝盐与醋酸盐的鉴别反应。

3.3 pH值 取本品20mL,用pHs-3F型酸度计测定,pH值为4.5~5.0。

4 含量测定

4.1 测定条件的选择

4.1.1 空白试验 精取按处方、工艺制备的不含醋酸地塞米松的阴性样品5mL,置洁净的蒸发皿中,加入稀盐酸0.4mL,2min后水浴蒸发,水浴蒸干后,残渣用适量的无水乙醇分次洗涤,定容于100mL量瓶中,于200~400nm处进行紫外法扫描,在240nm波长处几乎无吸收,见图1-a。

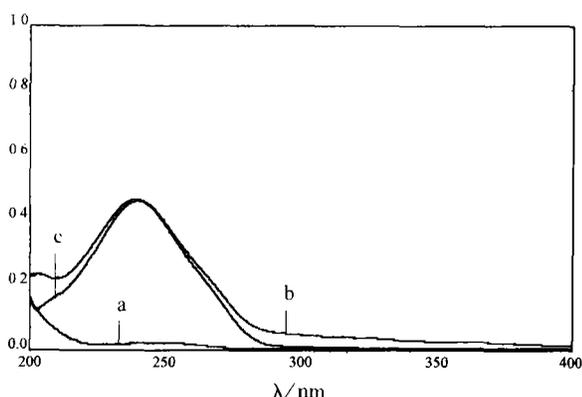


图1 醋酸地塞米松紫外吸收光谱图

a-空白; b-样品; c-地塞米松对照品

4.1.2 样品与对照品的试验 精取样品5mL,置洁净的蒸发皿中,加入稀盐酸0.4mL,2min后水浴蒸发,水浴蒸干后,残渣用适量的无水乙醇分次洗涤,定容于100mL量瓶中,于200~400nm处进行紫外法扫描,在240nm波长处有最大吸收,见图1-b。精取醋酸地塞米松对照品适量用无水乙醇溶解,适当稀释后于200~400nm处进行紫外法扫描,在240nm波长处有最大吸收,见图1-c。

本品测定波长与中国药典(2005年版二部)醋酸地塞米松片含量测定项下规定的测定波长一致,故测定波长确定为240nm。

4.2 稳定性实验 取供试品溶液,室温放置,按样品试验项下的测定方法处理,分别在0、15、30、60、120、240min内测定同一样品的240nm处吸收度,结果分别为0.4510、0.4513、0.4513、0.4512、0.4512、0.4512。表明供试品溶液在240min内测定结果稳定。

4.3 线性关系考察 精密称取105℃干燥恒重的醋酸地塞米松对照品0.125g,用无水乙醇溶解,并定容至10mL量瓶中,精密吸取上述溶液1mL,置50mL量瓶中,用无水乙醇稀释至刻度,即为醋酸地塞米松标准贮备液(250mg/L)。分别精密吸取醋酸地塞米松标准贮备液3.0、4.0、5.0、6.0、7.0mL,用无水乙醇定容至100mL量瓶中,照分光光度法在240nm处测定吸收度,以吸收度(A)为纵坐标,溶液浓度(C)为横坐标,绘制标准曲线,计算得线性回归方程为: $C = 28.5299A + 0.05125$, $r = 0.9999$ ($n = 5, p < 0.01$)。实验表明,当醋酸地塞米松的浓度在7.5~17.5mg/L范围内,线性关系良好,符合比尔定律。

4.4 方法回收率和精密度 按处方比例,配制高、中、低3个浓度的样品,精密吸取样品5mL,置洁净的蒸发皿中,加入稀盐酸0.4mL,2min后水浴蒸发,水浴蒸干后,残渣用适量的无水乙醇分次洗涤,定容于100mL量瓶中,于240nm处测定吸收度,代入回归方程,计算方法回收率和精密度,结果见表1。

表1 醋酸地塞米松方法回收率和精密度 ($n = 3$)

编号	浓度 (mg/L)	实测值 (mg/L)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
1	0.992	0.999	100.75		
2	0.992	1.022	103.04	102.08	1.16
3	0.992	1.016	102.44		
4	1.240	1.275	102.82		
5	1.240	1.241	100.08	101.40	1.35
6	1.240	1.256	101.29		
7	1.488	1.536	103.22		
8	1.488	1.527	102.63	102.55	0.69
9	1.488	1.515	101.81		

由上表可知:处方中其它成分基本不干扰醋酸地塞米松的含量测定。

4.5 样品测定 精密吸取样品5mL,按4.4项下方法处理,测定吸收度,代入回归方程,计算样品含量,3个批号的样品被测定,每批平行测定3次,结果见表2。

由下表可知:3批样品主药成分醋酸地塞米松含量在标示量的90%~110%,符合中国药典2005版一般外用制剂含量规定。

表 2 3 批样品中醋酸地塞米松含量测定结果 ($n=3$)

批号	标示量(%)	RSD(%)
040405	100.99	0.61
040302	102.98	1.72
030829	102.42	1.16

5 讨论

醋酸地塞米松为肾上腺皮质激素类药,具有抗炎、抗过敏等作用,醋酸铝具有消炎、收敛及退肿作用,薄荷脑具有止痒作用,三者组合成一复方制剂,达到了抗炎、收敛、止痒之功效,组方合理,制备简单,疗效确切,倍受临床欢迎。

醋酸地塞米松鉴别曾采用碱性酒石酸铜试液和 2,4-二硝基苯肼两种显色反应,但均未获得阳性结果,这可能是由于溶液颜色变化过浅,人眼不能辨别之故。用新鲜配制的碱性四氮唑蓝试液与醋酸地塞米松结构中 17-羟基酮显紫红色反应,溶液颜色变化很明显,操作简便,结果可靠,完全符合复方地塞米松搽剂的鉴别要求,是一种切实可行的鉴别方法。

醋酸铝在紫外区有强吸收,薄荷脑有微弱吸收,在制剂中当醋酸地塞米松 240nm 处吸收度为 0.7112 时,醋酸铝在此波长处的吸收度高达 0.2150,严重干扰醋酸地塞米松的测定,因此,采用直接紫外法测定醋酸地塞米松是行不通的。本实验

利用醋酸铝同稀盐酸反应生成醋酸,水浴蒸干,醋酸和薄荷脑完全挥发,残渣用乙醇分次洗涤,定容,紫外法测定醋酸地塞米松的含量,很好的排除醋酸铝和薄荷脑的干扰。同时加入的稀盐酸即使过量也不会影响测定结果,因为也会挥发,不会引入新的干扰。在实验中分别考察了 5 mL 样品加入 0.2、0.3、0.4、0.5 mL 的稀盐酸和反应时间 1、2、3 min 对吸收度的影响,结果 5 mL 样品中加入 0.4 mL 稀盐酸 2 min 后水浴蒸发,对醋酸地塞米松的吸收度几乎无影响,从而方便、准确地测定本制剂的主药含量,达到了质量监控的目的。本实验提示我们对于复方制剂定量时,在不能采用直接紫外分光光度法时,可以考虑处方组成中各成分的性质,灵活地应用紫外分光光度法测定,这样要比应用计算分光光度法和比色法更加方便、准确。

参考文献:

- 1] 中国药典 2005 年版 一部 S. 2005:842.
- 2] 罗健,叶良君,李旭峰. 紫外分光光度法测定醋酸地塞米松涂剂中醋酸地塞米松的含量[J]. 中国现代医学杂志,2003,13(24):117.
- 3] 卢日刚. 气相色谱法测定镇痛油中水杨酸甲酯和薄荷脑的含量[J]. 中国药师,2004,7(9):692.
- 4] 中国药典 2005 年版 二部 S. 2005:923.
- 5] 中国药典 2005 年版 二部 S. 2005:附录 X B.

收稿日期:2005-10-18

(上接第 347 页)

可在 18h 后使小鼠体温降至 22~23℃。抗抑郁药和安非他明样药物可抑制此现象,但它们作用的时间进程存在一定差异。三环类抗抑郁药起效慢、持续时间长,安非他明样药物起效快、持续时间短^[9]。

利用小鼠强迫游泳模型和拮抗利血平模型对元宝草总黄酮抗抑郁活性进行研究,发现元宝草总黄酮能显著缩短小鼠的游泳不动时间,且存在剂量依赖关系,说明元宝草总黄酮为元宝草主要的抗抑郁活性成分;而相同剂量的总黄酮对利血平诱导的小鼠体温下降有一定拮抗作用,但在此剂量范围内没有剂量依赖关系。元宝草总黄酮不能明显拮抗利血平导致的小鼠体温下降,提示元宝草的抗抑郁活性成分除总黄酮外,可能还有其他的成分。

参考文献:

- 1] 中国植物志编辑委员会. 中国植物志(第一分册)[M]. 北京:科学出版社,1990:65.
- 2] 四川中药志协作编写组. 四川中药志[M]. 成都:四川人民出版社,1980:169.
- 3] Rasmussen P. St John's wort—a review of its use in depression[J]. Australian J Med Herbalism,1998;10(1):8.
- 4] 万德光,裴璋,周明眉,等. 一种贯叶连翘组用植物醇提取物对小鼠的抗抑郁作用[J]. 中药材,2003,26(3):187.
- 5] Porsolt RD. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments[J]. Nature, 1977, 266(4): 730.
- 6] H. G. 格尔, 杜冠华译. 药理学实践指南—新药发现和药理学评价[M]. 北京:科学出版社,2001:387.

收稿日期:2005-09-14