

复方阿米卡星洗剂的制备及其稳定性研究

易 军*, 杨智宁, 张丽梅(广东药学院, 广州 510006)

中图分类号 R944.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)01-0065-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.01.23

摘要 目的:制备复方阿米卡星洗剂,并对其稳定性进行初步考察。方法:取阿米卡星与地塞米松磷酸钠2种主药,制备复方阿米卡星洗剂;采用染色-分光光度法测定阿米卡星的含量、紫外-分光光度法测定地塞米松磷酸钠的含量,并通过高温、加速、长期试验对该洗剂进行了稳定性考察。结果:阿米卡星检测质量浓度在0.2~0.7 mg/ml($r=0.999\ 3$)范围内、地塞米松磷酸钠在5~25 $\mu\text{g/ml}$ ($r=0.999\ 9$)范围内均与其吸光度呈良好线性关系,平均回收率分别为99.84%($\text{RSD}=0.81\%$, $n=9$)、101.42%($\text{RSD}=0.63\%$, $n=9$);样品在稳定性考察期内,性状、主药含量均基本保持不变。结论:制剂制备及含量测定方法简便、准确,质量和稳定性均符合要求。

关键词 复方阿米卡星洗剂;地塞米松磷酸钠;制备;含量测定;稳定性

Study on Preparation and Stability of Compound Amikacin Lotion

YI Jun, YANG Zhi-ning, ZHANG Li-mei(Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Compound amikacin lotion, and to study its stability. METHODS: Compound amikacin lotion was prepared with amikacin and dexamethasone sodium phosphate as main components. The content of amikacin was determined by dyeing-spectrophotometry and the content of dexamethasone sodium phosphate was determined by UV spectrophotometry. The stability of the lotion was investigated by high temperature test, accelerated test and long-term test. RESULTS: The linear range of amikacin was 0.2-0.7 mg/ml ($r=0.999\ 3$) with an average recovery of 99.84% ($\text{RSD}=0.81\%$, $n=9$). The linear range of dexamethasone sodium phosphate was 5-25 $\mu\text{g/ml}$ ($r=0.999\ 9$) with an average recovery of 101.42% ($\text{RSD}=0.63\%$, $n=9$). The characters and contents of the samples were unchanged in the investigated period of stability. CONCLUSION: Preparation method and content determination method are simple and accurate, and the quality and stability of prepared lotion are in line with the requirement.

KEY WORDS Compound amikacin lotion; Dexamethasone sodium phosphate; Preparation; Content determination; Stability

阿米卡星是一种可局部外用的抗菌药物,可有效杀灭金黄色葡萄球菌,从而减少某些皮炎和湿疹等皮肤疾病中超敏原物质的产生。地塞米松磷酸钠是一种可以外用的糖皮质激素,能有效缓解及消除瘙痒、红肿、渗出等皮炎与湿疹的临床症状及体征。本研究以阿米卡星和地塞米松磷酸钠为主药,制备了复方阿米卡星洗剂,用以提高治疗皮炎和湿疹的疗效、降低局部糖皮质激素用量、减少“激素依赖性皮炎”的发生^[1-2];同时,将药物制备成洗剂这一皮肤科常用剂型,可便于临床局部喷洗或湿敷使用。本研究还分别建立了2种主要成分的含量测定方法:染色-分光光度法测定阿米卡星,紫外-分光光度法测定地塞米松磷酸钠;并对该复方洗剂的稳定性进行了初步研究。

1 材料

UV-1101型紫外分光光度计(上海天美科学仪器有限公司);数显恒温水浴锅(金坛市富华仪器有限公司)。

阿米卡星标准品(中国食品药品检定研究院,批号:130335-200204,含量:655 $\mu\text{g/mg}$);硫酸阿米卡星(广州康和药业有限公司,批号:20090501,纯度:64.2%);地塞米松磷酸钠对照品(美国Sigma公司,批号:087K1433,纯度:99%);地塞米松磷酸钠(浙江仙琚制药股份有限公司,批号:20090202,纯

度:98%);复方阿米卡星洗剂样品(自制,含量:含阿米卡星0.25%、地塞米松磷酸钠0.05%,批号:20100101、20100102、20100103);其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 处方与制备^[3-4]

2.1.1 处方。硫酸阿米卡星0.25 g(按阿米卡星计),地塞米松磷酸钠0.05 g,亚硫酸氢钠0.02 g,甘油10 ml,蒸馏水加至100 ml。

2.1.2 制备。取甘油,溶解于约50%蒸馏水中;另取亚硫酸氢钠,以少量蒸馏水溶解后,加入上述溶液中,再加入地塞米松磷酸钠、硫酸阿米卡星,搅拌使溶解;过滤,于滤器上补加蒸馏水至全量,灭菌,即得。

2.2 阿米卡星的含量测定^[5-6]

2.2.1 测定波长的选择。精密称取阿米卡星标准品适量,置于10 ml量瓶中,用蒸馏水溶解并定容,得到质量浓度约为5.0 mg/ml的阿米卡星标准品溶液;取上述溶液1 ml,置于25 ml量瓶中,依次加入茛三酮溶液1 ml, pH 7.0磷酸盐缓冲液8 ml,混匀,置于沸水中加热30 min,冷却后补加pH 7.0的磷酸盐缓冲液至刻度,摇匀,作为阿米卡星对照溶液。

另按处方配制不含硫酸阿米卡星的处方其余成分的阴性溶液,并稀释至与阿米卡星对照溶液相当的质量浓度,与阿米卡星对照溶液同法操作,自“取上述溶液1 ml,置于25 ml量瓶

*副教授,硕士。研究方向:药物新制剂。电话:020-39352117。E-mail: yijunyijun1@163.com

中”起,至“冷却后补加pH 7.0的磷酸盐缓冲液至刻度,摇匀”,制得阴性对照溶液。

按染色-分光光度法,在350~700 nm波长范围内扫描,结果见图1。

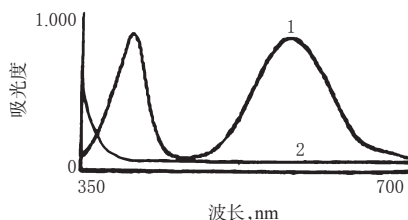


图1 阿米卡星光谱图

1. 阿米卡星对照溶液;2. 阴性对照溶液

Fig 1 Spectrum of amikacin

1. amikacin control solution;2. negative control solution

由图1可见,阿米卡星的最大吸收波长为567 nm,阴性对照溶液在该波长处无吸收,故选择567 nm作为阿米卡星的测定波长。

2.2.2 标准曲线的制备。精密称取阿米卡星标准品适量,置于25 ml量瓶中,用蒸馏水溶解并定容;精密吸取适量,以pH 7.0的磷酸盐缓冲液并精密配制成含阿米卡星质量浓度分别为0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7 mg/ml的测定液;分别量取此系列溶液1 ml,置于25 ml量瓶中,加茛三酮试液1 ml,再加pH 7.0缓冲液8 ml,混合均匀后,于沸水中加热30 min,冷却后用pH 7.0的磷酸盐缓冲液定容。按染色-分光光度法,在567 nm波长处测定吸光度。以吸光度(A)对测定液的浓度(c)进行线性回归,得回归方程 $A=1.204c-0.0128$ ($r=0.9993, n=6$)。结果表明,阿米卡星检测质量浓度线性范围为0.2~0.7 mg/ml。

2.2.3 回收率试验。精密称取阿米卡星标准品适量,按处方比例配制高、中、低模拟溶液3份,每份模拟溶液各取样3份,得到高、中、低模拟溶液的平均回收率分别为99.94%、99.80%、99.77%,总平均回收率为99.84%, $RSD=0.81%$ ($n=9$)。

2.2.4 精密度试验。取“2.2.1”项下阿米卡星对照溶液,按“2.2.2”项下,自“取上述溶液1 ml,置于25 ml量瓶中”起,至“在567 nm波长处测定吸光度”,重复测定6次。结果, $RSD=0.82%$ ($n=6$),表明该法精密度良好。

2.3 地塞米松磷酸钠的含量测定^[7]

2.3.1 测定波长的选择。精密称取地塞米松磷酸钠对照品适量,以蒸馏水溶解并适当稀释,得到质量浓度约为20 μg/ml的地塞米松磷酸钠对照溶液;另按处方量配制不含地塞米松磷酸钠的处方其余成分的阴性溶液,并稀释至与地塞米松磷酸钠对照溶液相当的质量浓度,作为阴性对照溶液。

按紫外-分光光度法,在200~400 nm波长范围内扫描,结果见图2。

由图2可见,地塞米松磷酸钠的最大吸收波长为242 nm,阴性对照溶液在该波长处无吸收,故选择242 nm作为地塞米松磷酸钠的测定波长。

2.3.2 标准曲线的制备。精密称取地塞米松磷酸钠对照品适量,用蒸馏水溶解,并精密配制成含地塞米松磷酸钠质量浓度

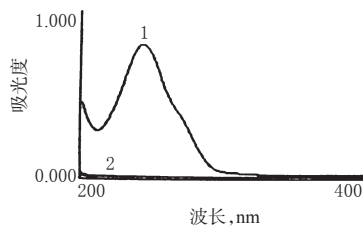


图2 地塞米松磷酸钠光谱图

1. 地塞米松磷酸钠对照溶液;2. 阴性对照溶液

Fig 2 Spectrum of dexamethasone sodium phosphate

1. dexamethasone control solution;2. negative control solution

分别为5.0、10.0、12.5、15.0、17.5、20.0、25.0 μg/ml的系列溶液,以蒸馏水作为参比,在242 nm波长处测定吸光度。以吸光度(A)对测定液的浓度(c)进行线性回归,得回归方程 $A=0.0335c-0.0118$ ($r=0.9999, n=7$)。结果表明,地塞米松磷酸钠检测质量浓度线性范围为5~25 μg/ml。

2.3.3 回收率试验。精密称取地塞米松磷酸钠对照品适量,按处方比例配制高、中、低模拟溶液3份,每份模拟溶液各取样3份,得到高、中、低模拟溶液的平均回收率分别为101.71%、101.61%、100.95%,总平均回收率为101.42%, $RSD=0.63%$ ($n=9$)。

2.3.4 精密度试验。精密量取“2.3.1”项下的地塞米松磷酸钠对照溶液适量,并以蒸馏水稀释至质量浓度约为15 μg/ml,测定吸光度,重复测定6次。结果, $RSD=0.71%$ ($n=6$),表明该法精密度良好。

2.4 样品含量测定

取样品3批,按以下方法测定阿米卡星和地塞米松磷酸钠的含量。

阿米卡星:取样品2 ml,置10 ml量瓶中,用蒸馏水稀释并定容;取上述溶液1 ml置于25 ml量瓶中,依次加入茛三酮试液1 ml、pH 7.0磷酸盐缓冲液8 ml,混匀,置于沸水中加热30 min,冷却后补加pH 7.0的磷酸盐缓冲液至刻度,摇匀。在567 nm波长处测定吸光度,代入回归方程计算含量。

地塞米松磷酸钠:取样品1 ml,置于25 ml量瓶中,用蒸馏水稀释并定容。在242 nm波长处测定吸光度,代入回归方程计算含量。

3批样品中2种成分含量测定结果见表1。

表1 样品含量测定结果(% , $n=3$)

Tab 1 Results of content determination of samples(% , $n=3$)

批号	阿米卡星		地塞米松磷酸钠	
	占标示量百分含量	RSD	占标示量百分含量	RSD
20100101	101.56	0.12	100.82	0.23
20100102	102.03	0.36	101.98	0.81
20100103	99.34	0.69	99.76	0.62

2.5 稳定性试验^[8-9]

2.5.1 高温试验。取批号为20100101的样品适量,分别置于50、70、100 ℃恒温水浴中加热,于第0、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 h时分别取样,流水冷却。按“2.4”项下方法测定各组样品中阿米卡星和地塞米松磷酸钠的含量,并记录外观性状。含量测定结果详见表2。

表2 高温试验结果

Tab 2 Results of high temperature test

时间, h	阿米卡星含量, %			地塞米松磷酸钠含量, %		
	50 °C	70 °C	100 °C	50 °C	70 °C	100 °C
0	101.56	101.56	101.56	100.82	100.82	100.82
0.5	99.32	101.43	99.53	99.54	101.54	100.05
1.0	97.45	102.34	98.35	100.43	99.35	100.83
1.5	97.54	100.57	101.86	99.45	98.24	102.14
2.0	98.22	102.88	103.73	100.06	103.77	100.95
2.5	98.64	98.54	98.44	100.65	103.88	99.36
3.0	97.16	97.36	99.25	99.54	101.23	101.57
3.5	101.53	99.25	97.02	99.42	101.84	99.52
4.0	99.32	101.84	99.16	98.94	100.36	98.84
4.5	97.26	98.45	98.57	99.86	99.74	101.05
5.0	98.57	99.26	100.25	99.18	98.82	101.26

表2结果表明,各样品外观性状保持无色澄明,含量基本无变化。

2.5.2 加速试验。将该样品置于40 °C、相对湿度75%的恒温恒湿箱中,分别于第1、2、3、6个月取样测定,并与0月时样品比较,结果各样品外观性状保持无色澄明;参考《中国药典》方法^[10],对样品的有关物质进行检测,结果均符合要求;按“2.4”项下方法进行含量测定,结果样品含量稳定,含量测定结果详见表3。

表3 加速试验结果

Tab 3 Results of accelerated test

时间,个月	阿米卡星含量, %			地塞米松磷酸钠含量, %		
	20100101	20100102	20100103	20100101	20100102	20100103
0	101.56	102.03	99.34	100.82	101.98	99.76
1	97.43	97.36	98.36	100.45	99.36	100.85
2	98.24	102.84	103.74	100.08	103.74	100.96
3	97.15	99.27	99.26	99.56	101.23	101.55
6	98.56	102.36	99.27	99.14	98.82	100.27

2.5.3 长期试验。取样品于室温下避光保存,分别于第0、1、2、3、6、12个月的同一时间取样测定。结果,各样品外观性状保持无色澄明,有关物质符合要求,含量基本无变化。含量测定结果详见表4。

表4 长期试验结果

Tab 4 Results of long term test

时间,个月	阿米卡星含量, %			地塞米松磷酸钠含量, %		
	20100101	20100102	20100103	20100101	20100102	20100103
0	101.56	102.03	99.34	100.82	101.98	99.76
1	102.34	100.54	99.98	100.21	99.69	101.02
2	100.12	99.68	100.32	98.87	100.53	99.64
3	98.48	101.22	98.58	99.24	101.52	100.29
6	99.03	100.65	99.47	100.23	100.36	100.43
12	99.78	101.32	100.64	99.48	102.47	100.22

3 讨论

目前,对地塞米松磷酸钠的检测方法有紫外-分光光度法、

高效液相色谱法和极谱法等,本文则采用相对简单、准确的紫外-分光光度法,结果证明样品中其他成分对测定无干扰。

阿米卡星为氨基糖苷类抗菌药物,其结构中无生色基团,缺少特征的紫外吸收,采用常规的紫外检测法较为困难。2005年版和2010年版《中国药典》先后采用微生物检测法^[11]和衍生化-高效液相色谱法测定阿米卡星的含量^[10],但这2种方法操作烦琐、检测时间长。本研究采用染色-分光光度法测定样品中阿米卡星的含量,在前期试验过程中先后对甲基蓝、酸性酒石酸铜试液、溴麝香草酚蓝试液、茚三酮试液等染色剂进行了筛选。经过反复试验,发现茚三酮染色法步骤简单、条件容易控制、处方中其他成分对其染色无干扰,且该方法可简便、快捷、准确地测定阿米卡星的含量,符合洗剂的质量控制与稳定性试验要求。

高温试验表明,本品对温度的稳定性良好;加速试验和长期试验证明,在常规贮存条件下,样品稳定性良好。因此,可初步将复方阿米卡星洗剂的有效期定为1年。

参考文献

- [1] 郭运学,田华,武钦学,等.地塞米松联合阿米卡星治疗脐周渗出性性皮炎疗效观察[J].中国热带医学,2010,10(12):1544.
- [2] 韦金欣,万开成.阿米卡星洗剂联合丁酸氢化可的松软膏治疗湿疹疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2009,18(36):4488.
- [3] 孙国栋.氟康唑滴鼻剂的制备及其临床应用[J].药物分析杂志,2010,30(4):752.
- [4] 叶方,杨光义,郝新才,等.复方链霉素滴鼻剂的制备与质量控制[J].中国药房,2009,20(31):2447.
- [5] 陈双璐,张伟.比色法测定阿米卡星滴鼻剂的含量[J].中国药师,2007,10(8):808.
- [6] 刘运平.复方阿米卡星注射液的药学初步研究[D].武汉:华中农业大学,2008:26.
- [7] 付志媛,何敏强.紫外分光光度法测定绿地霜中醋酸地塞米松的含量[J].实用临床医学,2006,7(5):8.
- [8] 符华杰.左旋氧氟沙星滴眼液稳定性实验[J].中外医疗,2011,30(1):122.
- [9] 王延东,唐细兰,叶成添,等.环孢素眼用乳状液的含量测定及稳定性研究[J].中国药房,2010,21(13):1233.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:388、250.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2005年版.北京:化学工业出版社,2005:286.

(收稿日期:2012-03-22 修回日期:2012-08-09)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅