

# 复方奥硝唑壳聚糖口腔溃疡药膜的制备及其质量控制<sup>△</sup>

李 好\*,刘金来#,李笑慧,杨金招(温州市人民医院,浙江 温州 325000)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)17-1595-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.17.19

**摘要** 目的:制备复方奥硝唑壳聚糖口腔溃疡药膜,并对其质量进行控制。方法:以奥硝唑为主药配伍地塞米松,以壳聚糖为载体制备复方奥硝唑壳聚糖口腔溃疡药膜。采用高效液相色谱法测定其中奥硝唑的含量。结果:所制制剂为半透明淡黄色薄膜,鉴别、检查项均符合2010年版《中国药典》中的相关规定;奥硝唑检测质量浓度的线性范围为1.2~24 μg/ml( $r=0.999\ 9$ ),平均回收率为99.1%,RSD为1.68%。结论:本制剂制备工艺简便可行,质量稳定可控。

**关键词** 奥硝唑;高效液相色谱法;含量测定;壳聚糖;质量控制;口腔溃疡药膜

## Preparation and Quality Control of Compound Ornidazole Chitosan Oral Ulcer Pellicles

LI Hao, LIU Jin-lai, LI Xiao-hui, YANG Jin-zhao (Wenzhou People's Hospital, Zhejiang Wenzhou 325000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Compound ornidazole chitosan oral ulcer pellicles, and to control the quality of it. METHODS: Ornidazole was used as main component to prepare dexamethasone. Compound ornidazole chitosan oral ulcer pellicles were prepared by using chitosan as carrier. The contents of ornidazole were determined by HPLC. RESULTS: The preparation was semi-transparent yellowish pellicles. Its identification and check fitted to the regulation of *Chinese Pharmacopeia* (2010 edition). The linear ranges of ornidazole were 1.2-24 μg/ml ( $r=0.999\ 9$ ) with an average recovery of 99.1% (RSD=1.68%). CONCLUSIONS: The preparation technique is simple, feasible and controllable in quality.

**KEYWORDS** Ornidazole; HPLC; Content determination; Chitosan; Quality control; Oral ulcer pellicles

口腔中的环境比较特殊,散剂、软膏、糊剂类型的药物在口腔中作用时间短,容易受到唾液的影响,局部有效药物浓度低,治疗效果较差。而采用膜剂,可以在溃疡表面覆盖黏附,一方面可以对溃疡面进行保护,另一方面可以直接将药膜中的药物作用于溃疡表面,药物直接经黏膜吸收,提高局部有效药物浓度。奥硝唑具有耐受性好、不良反应小、药效持久等特点<sup>[1]</sup>,对绝大多数厌氧菌均有较强的抑制杀灭作用,可以有效消除口腔内细菌对溃疡创面的感染,维持一个有利的愈合环

境。醋酸地塞米松具有抗炎和免疫抑制作用<sup>[2]</sup>。壳聚糖作为载体对创口无刺激,能促进上皮细胞生长,加速伤口愈合,可以杀灭或抑制致病菌<sup>[3]</sup>。笔者通过试验寻找合适处方比例,研制出各项性能均衡的复方奥硝唑壳聚糖口腔溃疡药膜,其优点在于能隔离药物苦味,使药物完全释放,增强药物疗效,提高患者用药依从性。此类非全身用药的口腔溃疡药膜具有局部用药量少、疗效确切、费用低、不良反应小、使用方便等优点。现将其处方、制备工艺及质量控制方法报道如下。

团结的力量,将团队中每个人的力量最大化。

### 参考文献

[1] 徐炯,祝红梅.浅谈5S管理法在病区药品管理中的实践[J].中医药管理杂志,2010,18(6):530.

[2] 何广明.现代五常法[M].香港:名窗出版有限公司,2001:4-7.

[3] 李华.推行5S管理打造图书馆新形象[J].情报探索,2008(12):99.

[4] 刘立芳,武玉琴.应用五常法管理急诊抢救室物品[J].中医药管理杂志,2010,18(11):1 043.

[5] 杜波,杨洪.五常法在心内科临床护理中的应用[J].中外健康文摘:新医学刊,2008,5(11):2 057.

[6] 王富兰,包洪勇,舒春梅.用5S理论规范病房药品管理的实践[J].中国药房,2006,17(24):1 913.

[7] 胡毅敏,李杰,何兴来.“五常法”在血液净化中心药品管理中的实践与应用[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(2):143.

[8] 沈志华.五常法在门诊药房质量管理中的应用[J].海峡药学,2009,21(12):257.

[9] 肖柳红,钟华荪,黄少萍.“五常法”在病房管理中的应用效果评价[J].护理管理,2005,19(3):444.

[10] 蒋宁怡.“5S”理论在病房药品管理中的应用与效果评价[J].西部医学,2011,23(11):2 277.

(收稿日期:2013-09-27 修回日期:2014-01-02)

△基金项目:温州市医药卫生科研项目(No.2012A002)  
\*主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:lh1804@163.com  
#通信作者:主任药师。研究方向:药物制剂。E-mail:liujin-lai01@126.com

## 1 材料

### 1.1 仪器

JASCO 1500 系列四元梯度高效液相色谱仪,包括 PU-1580 型双泵、UV-1575 可变波长紫外检测器、7725 型六通进样器、Version 6.1 CKChrom™ 色谱工作站(日本分光公司); Sartorius BS210S 电子分析天平(德国赛多利斯公司); 电热恒温水浴锅(江苏省医疗器械厂); PHS-3C 型精密 pH 计(上海雷磁仪器厂); 80-2 型离心机(上海手术器械厂)。

### 1.2 药品与试剂

复方奥硝唑壳聚糖口腔溃疡药膜(温州市人民医院自制,批号:20120715、20120925、20120929); 奥硝唑片(湖南九典制药有限公司,批号:201207A06,规格:每片 0.25 g); 醋酸地塞米松片(浙江仙琚制药有限股份公司,批号:120657,规格:每片 0.75 mg); 奥硝唑对照品(中国食品药品检定所研究院,批号:110721-201115,纯度:≥98%); 壳聚糖(浙江金壳生物化学有限公司,脱乙酰度:≥85%); 甘油(湖南尔康制药有限公司); 明胶(上海明胶厂); 甲醇为色谱纯,水为纯化水。

## 2 方法

### 2.1 处方

奥硝唑 2.52 g, 醋酸地塞米松 50.4 mg, 壳聚糖 1.2 g, 2% 醋酸 14 ml, 明胶 2.2 g, 甘油 3 ml, 纯化水加至 100 ml, 相当于约 250 片的量。

### 2.2 制备

按处方量称取壳聚糖于玻璃研钵中,加 2% 醋酸 14 ml<sup>[4]</sup>,不断研磨,使壳聚糖溶解成透明胶体。另称取明胶于小烧杯中,加 20 ml 纯化水溶胀,水浴中加热溶解后,趁热全部倾入壳聚糖透明胶体中<sup>[5]</sup>,研磨均匀,后加入甘油,制成壳聚糖明胶透明胶体混合液。称取奥硝唑、醋酸地塞米松,用少量无水乙醇溶解,等量加液研磨法研入壳聚糖明胶胶体混合液中,2% 醋酸调 pH 至 6.5,纯化水调至 100 ml; 静置消泡后,均匀涂铺于玻璃板上,40 °C 恒温干燥成膜,切成 1 cm×1 cm 的小膜片,共 250 片(每片 400 mg,每片含奥硝唑 10.0 mg、醋酸地塞米松 0.2 mg); 在紫外灯下照射 15 min 灭菌,密封包装。

### 2.3 质量检查

2.3.1 性状。本品为半透明淡黄色薄膜。

2.3.2 鉴别。取本品 10 片(相当于含奥硝唑 100 mg),加硫酸溶液(3→100)5 ml,搅拌使之溶解,滤过,滤液加三硝基苯酚试液 10 ml,即产生黄色沉淀。取供试品溶液,照分光光度法扫描,结果在 318 nm 波长处有最大吸收。

2.3.3 重量差异<sup>[6]</sup>。任取样品 20 张,按 2010 年版《中国药典》中的相关规定进行检查,结果符合规定。

2.3.4 微生物限度<sup>[6]</sup>。除另有规定外,按 2010 年版《中国药典》中的相关规定进行检查,结果符合规定。

2.3.5 其他。均符合 2010 年版《中国药典》中的各项规定。

### 2.4 含量测定

2.4.1 色谱条件。色谱柱:Hypersil ODS2(250 mm×4.6 mm,5 μm); 流动相:甲醇-水(35:65),流速:1.0 ml/min; 检测波长:318 nm; 柱温:30 °C; 进样量:20 μl。

2.4.2 溶液的制备。对照品溶液:精密称取减压干燥至恒重的奥硝唑对照品 6.0 mg,置于 50 ml 量瓶中,加甲醇溶解后定容,制成 1 ml 含奥硝唑 120 μg 的对照品溶液,备用。供试品溶

液:取复方奥硝唑壳聚糖口腔溃疡药膜 20 片,称质量,剪切后称取 10 片的质量,精密称定,加流动相溶解后定容至 50 ml,研匀,振摇后以 3 000 r/min(离心半径 6.8 cm)离心 10 min,取上清液用流动相稀释 150 倍,经 0.45 μm 滤膜滤过后,取续滤液即为供试品溶液。空白样品溶液:取不含奥硝唑的其余处方药材制备的空白样品,照供试品溶液制备方法制成空白样品溶液。

2.4.3 干扰试验。分别吸取对照品溶液、供试品溶液和空白样品溶液各 20 μl 进样,测定。结果奥硝唑的出峰时间约为 7.1 min,空白样品无干扰,色谱图见图 1。

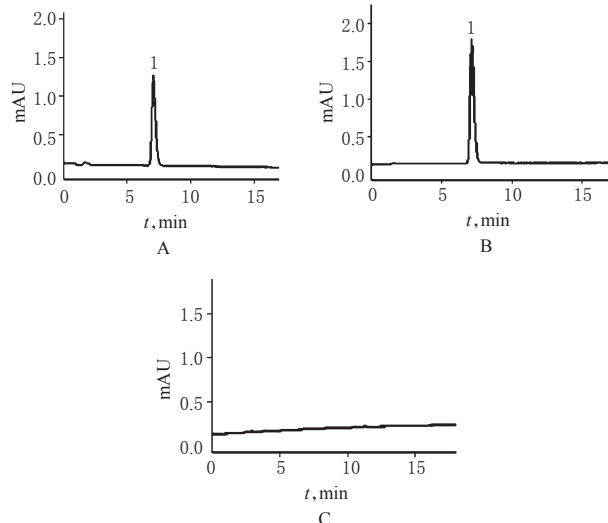


图 1 高效液相色谱图

A. 对照品; B. 供试品; C. 空白样品; 1. 奥硝唑

Fig 1 HPLC chromatograms

A. substance control; B. test samples; C. blank sample; 1. ornidazole

2.4.4 线性关系考察。分别吸取奥硝唑对照品溶液 0.1、0.4、8.0、1.0、1.5、2.0 ml,置于 10 ml 量瓶中,加流动相稀释至刻度制成工作液,进样检测( $n=3$ ),以质量浓度( $x$ )为横坐标、峰面积( $y$ )为纵坐标,绘制标准曲线。得回归方程为: $y=46\ 476x+263.48(r=0.999\ 9)$ ,结果表明,奥硝唑检测质量浓度的线性范围为 1.2~24 μg/ml。

2.4.5 精密度试验。精密吸取同一供试品溶液 20 μl,连续进样 6 次,测得峰面积 RSD=1.16% ( $n=6$ ),表明本方法精密度良好。

2.4.6 稳定性试验。精密吸取同一供试品溶液 20 μl,分别于 0、1、2、4、8 h 进样,测得峰面积 RSD=1.59% ( $n=6$ ),表明供试品溶液在 8 h 内稳定。

2.4.7 重复性试验。取同一批样品 6 份,精密称定,分别制成供试品溶液,按“2.4.1”项色谱条件进样测定,结果奥硝唑平均含量为 172.0 mg/g, RSD=1.53% ( $n=6$ )。

2.4.8 回收率试验。精密称取奥硝唑对照品适量,按处方加入基质配制高、中、低 3 种质量浓度的复方奥硝唑壳聚糖口腔溃疡药膜,准确称取适量,按色谱条件进样测定,代入回归方程,计算回收率,结果见表 1。

2.4.9 样品含量测定。取 3 批样品,照供试品溶液制备方法制备,按“2.4.1”项色谱条件测定奥硝唑的含量,结果见表 2。

## 3 讨论

口腔溃疡多采用局部用药,而膜剂柔韧度和拉强度好,具

表1 回收率试验结果(n=6)

Tab 1 Results of recovery tests(n=6)

样品含量, $\mu\text{g}$	加入量, $\mu\text{g}$	测得量, $\mu\text{g}$	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
4.23	3.0	7.19 $\pm$ 0.11	98.6		
4.12	3.0	7.13 $\pm$ 0.12	100.5		
4.25	4.5	8.63 $\pm$ 0.08	97.4	99.1	1.68
4.17	4.5	8.66 $\pm$ 0.15	99.8		
4.31	6.0	10.53 $\pm$ 0.17	100.7		
4.10	6.0	9.96 $\pm$ 0.22	97.7		

表2 样品含量测定结果(n=3)

Tab 2 Results of content determination of ornidazole(n=3)

批号	奥硝唑, mg/g	RSD, %
20120715	172.0	1.30
20120925	169.6	1.84
20120929	171.7	1.51

有很好的贴敷性,可直接用于患处,具有定位定向释放、避免肝脏首关效应的特点,能加快和延长药物作用,提高生物利用度,减少给药次数。奥硝唑目前已成为抗厌氧菌的首选药物<sup>[7]</sup>。与甲硝唑、替硝唑相比,奥硝唑具有药效强、副作用小、耐药菌株少的优点。组方中加入适量地塞米松可减少组织液渗出,能有效缓解局部症状<sup>[8-9]</sup>。壳聚糖膜剂是以壳聚糖为载体,以明胶提高生物黏附性,加入甘油增加其软性,按一定处方比例制备的稳定性好、使用方便的膜剂。

在预试验的膜剂制备过程中,笔者原先参考张庆友等<sup>[10]</sup>的文献资料进行制备,结果没有成功:一是成不了膜,主要是机械强度不够,脱模不成型;二是太潮,干燥不了。后来经过多次试验和分析,逐步地改变处方中各项成分的比例,最后得出是处方中甘油的用量太大才导致不成膜的结论。通过试验发现,其他成分量不变,把甘油从12 ml减少为3 ml,可成功脱模,制备出来的膜剂具有一定的韧性和湿度,各项指标符合口腔科患者的要求。

醋酸地塞米松对照品在200~400 nm波长内扫描,结果在

240 nm波长处有最大吸收峰,而奥硝唑在波长318 nm处有最大吸收峰,所以两者没有干扰。

由于一年四季温湿度的变化,膜剂的含水量相对也有所差别,因此,样品中奥硝唑含量也有所波动,但总体变化范围在 $\pm 10\%$ 之内。

在供试品处理中,研匀后,经超声波处理可使样品中奥硝唑含量测定结果更加稳定。

本制剂制备工艺简便可行,质量稳定可控。

## 参考文献

- [1] 田怀平,王美纳.奥硝唑的药理作用及临床应用[J].中国药房,2003,14(1):50.
- [2] 付小六.高效液相色谱法测定醋酸地塞米松片的含量均匀度[J].中国药业,2006,15(17):35.
- [3] 姜山.壳聚糖国内外研究文献分析[J].实用医药杂志,2010,27(7):658.
- [4] 刘铭佩,陈秀章.复方奥硝唑口腔溃疡涂膜的制备及质量控制[J].中国医院药学杂志,2007,27(7):959.
- [5] 张涛,邓行文,钟华贵,等.复方奥硝唑口腔溃疡膜的研制与质量评价[J].海峡药学,2008,20(3):22.
- [6] 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:附录 I M、14.
- [7] 钱宏波,冯丹.复方奥硝唑含漱液的制备及质量控制[J].中国医院药学杂志,2005,25(2):181.
- [8] 陈琴华,李鹏.复方口腔溃疡贴膜剂的制备及质量控制[J].中国药业,2010,19(3):32.
- [9] 梁红云.复方奥硝唑缓释膜的制备与临床应用[J].医药导报,2007,26(5):537.
- [10] 张庆友,王蓓,朱国忠,等.复方奥硝唑壳聚糖口腔溃疡复合膜的制备及质量控制[J].中国药师,2010,13(9):1 279.

(收稿日期:2013-12-10 修回日期:2014-02-08)

## 国家食品药品监督管理总局召开全国药品注册管理工作会议

**本刊讯** 2014年3月19-20日,全国药品注册管理工作会议在京召开,会议全面贯彻落实全国食品药品监督管理暨党风廉政建设工作会议精神,总结2013年药品注册工作,分析当前面临的形势和问题,研究部署2014年药品注册管理重点任务。国家食品药品监管总局副局长吴涪出席会议并讲话。

吴涪充分肯定了药品注册工作取得的成绩,深入分析了当前面临的形势和存在的问题。他指出,药品注册管理能力,尤其是药品注册审评能力与药品创新发展需要之间的矛盾,是当前药品注册工作面临的最主要的、最突出的矛盾。药品注册系统要牢牢抓住深化改革的机遇,统一思想、形成合力,坚定做好药品注册管理的信心,坚定不移地推进药品注册管理改革,通过改革来解决制约药品注册管理发展的瓶颈问题,通过改革来开创药品注册管理的新局面。

吴涪要求,药品注册系统要准确把握药品注册管理改革的方向,以提高审评审批质量和效率为中心,以实现又好又快的审批为目标,彻底转变与药品注册管理发展不相适应的管理理念,提高把握宏观管理的能力,增强解决微观问题的技

能,重点做好完善新药特殊审批机制;调整仿制药审评策略;加强药物临床审评管理;明确事权划分等工作。在抓好审评审批制度改革的同时,还要坚持标本兼治、着力治本,构建保障审评质量的长效机制;处理好监管与服务的关系;综合运用检查、检验和技术审评三个手段,提升监管效能。

会议对2014年药品注册工作进行了部署,明确了重点任务,即一个核心:深入推进药品审评审批改革;两个目标:提高审评审批质量和提高审评审批效率;三个调整:调整创新药审评策略,调整仿制药审评策略,调整药物研究监管模式;四个加强:加强药品注册受理审查,加强药品注册现场核查,加强省级药品审评能力建设,加强药品再注册审查;五个推进:推进法制建设和制度研究,推进药品标准管理,推进中药民族药监管,推进疫苗监管体系再评估工作,推进仿制药质量一致性评价。

总局药品化妆品注册管理司主要负责人作了药品注册工作报告,各省(区、市)食品药品监管局相关负责人,总局相关司局、直属单位负责人参加了会议。