

复方更昔洛韦/曲安奈德眼用凝胶的制备及其质量控制

张学明^{1*}, 戴学文², 刘青², 王姿婧², 房志仲^{2#} (1.天津市蓟县中医医院药剂科, 天津 301900; 2.天津医科大学药学院药剂学教研室/天津市临床药物关键技术重点实验室, 天津 300070)

中图分类号 R944.1; R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)17-1598-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.17.20

摘要 目的:制备复方更昔洛韦/曲安奈德眼用凝胶,并对其质量进行质量控制。方法:以卡波姆为基质,制备复方更昔洛韦/曲安奈德眼用凝胶。采用高效液相色谱法测定其中更昔洛韦和曲安奈德的含量,并对其外观形状、黏度、渗透压、pH进行检测。结果:制得的眼用凝胶无色澄清透明,外观均一稳定,黏度为92 mpa·s,渗透压为921.66 mosmol/kg, pH为6.91;更昔洛韦和曲安奈德的检测质量浓度线性范围分别为30.3~90.9、10.5~73.5 μg/ml ($r=0.999\ 8$),平均回收率分别为99.20%~99.88%、100.29%~100.64%,RSD分别为0.81%~0.90%、0.24%~1.03% ($n=3$)。结论:该制剂制备方法简单,质量可控。

关键词 更昔洛韦;曲安奈德;眼用凝胶剂;高效液相色谱法;质量控制

Preparation and Quality Control of Ophthalmic Gel of Compound Ganciclovir/Triamcinolone Acetonide

ZHANG Xue-ming¹, DAI Xue-wen², LIU Qing², WANG Zi-jing², FANG Zhi-zhong² (1.Dept. of Pharmacy, Tianjin Jixian County Hospital of TCM, Tianjin 301900, China; 2.Dept. of Pharmacy, College of Pharmacy, Tianjin Medical University/Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics, Tianjin 300070, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Ophthalmic gel of compound ganciclovir/triamcinolone acetonide, and to control the quality of it. METHODS: Carbomer was used as matrix to prepare Ophthalmic gel compound ganciclovir/triamcinolone acetonide. The contents of ganciclovir and triamcinolone acetonide were determined by HPLC. The appearance, viscosity, osmotic pressure and pH value of the gel were all detected. RESULTS: The ophthalmic gel was colorless, clear and transparent, uniform and stable in appearance. The viscosity was 92 mpa·s, and osmotic pressure was 921.66 mosmol/kg (pH=6.91). The linear ranges were 30.3-90.9 μg/ml for ganciclovir and 10.5-73.5 μg/ml for triamcinolone acetonide ($r=0.999\ 8$); average recoveries were 99.20%-99.88% (RSD=0.81%-0.90%, $n=3$) for ganciclovir and 100.29%-100.64% (RSD=0.24%-1.03%, $n=3$) for triamcinolone acetonide. CONCLUSIONS: The method is simple and controllable in quality.

KEYWORDS Ganciclovir; Triamcinolone acetonide; Ophthalmic gel; HPLC; Quality control

眼用凝胶剂是近年来为满足临床需要而发展起来的一种新型制剂技术。它是利用新型的高分子药用辅料如卡波姆形成凝胶基质,将药物溶解或分散在基质中,从而达到提高药物在眼部的局部浓度、延长药物在眼部的滞留时间的目的,具有比其他剂型生物利用度高的特点^[1]。

更昔洛韦眼凝胶以水溶性凝胶为基质,具有较强的黏附性和亲水性,滴入眼内后,可较长时间停留在结膜囊内,延长药物的作用时间,发挥增效作用^[2],可用于治疗单纯疱疹病毒性角膜炎^[3]。

曲安奈德是人工合成的长效肾上腺糖皮质激素^[4]。曲安奈德玻璃体腔内注射可用于治疗眼爆炸伤^[5]、黄斑水肿^[6]、麻痹性斜视^[7]、甲状腺相关性眼病^[8]等。

现临床已有使用更昔洛韦治疗眼部带状疱疹时,一并给予一定剂量的糖皮质激素以减轻炎症,阻止对神经节和神经

纤维的毒性和破坏作用,可以缩短病程,提高疗效^[9]。根据临床用药的要求,将两种药物制成复方眼用凝胶剂,并建立质控方法,为申报医院制剂提供理论依据。

1 材料

1.1 仪器

高效液相色谱仪(美国Spectra-physics公司);SMC30渗透压测定仪(天津医药仪器有限公司);NDS-8S型黏度计(上海天平仪器厂);PHs-25型酸碱计(上海精密科学仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

更昔洛韦对照品、曲安奈德对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100380-201002、100055-201103,供含量测定用);注射用更昔洛韦(湖北科益药业股份有限公司,批号:121101,规格:每支50 mg);曲安奈德注射液(昆明积大制药股份有限公司,批号:20121114,规格:1 ml:40 mg);卡波姆(美国路博润公司,批号:EC863CC625,型号:980NF);泊洛沙姆(德国BASF公司,批号:WPOG565B,规格:F68);甲醇(天津市康科德科技有限公司,色谱纯);其余试剂均为分析纯,水为重蒸水。

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:022-29191097。E-mail:zxm_2010@163.com

通信作者:教授,硕士研究生导师。研究方向:中西药物剂型和药理学。电话:022-83336659-801。E-mail:fangzhizhong1959@163.com

2 方法与结果

2.1 处方

更昔洛韦 1.5 g, 曲安奈德 1.0 g, 卡波姆 1 g, 泊洛沙姆 100 g, 1,2-丙二醇 150 ml, 95%乙醇 50 ml, 氢氧化钠(NaOH) 0.2 g, 重蒸水加至 1 000 ml。

2.2 制备方法

(1)精密称取 50 mg 卡波姆于小烧杯中,加入少量的水,水浴加热、搅拌、溶解后,精密加入 NaOH 10 mg,搅拌,制成卡波姆凝胶溶液;(2)精密称取更昔洛韦 75 mg,加少量的水溶解;(3)精密称取曲安奈德 50 mg,加 95%乙醇 2.5 ml 溶解,再加入 1,2-丙二醇 7.5 ml,振摇,溶解后精密加入泊洛沙姆 5 g;(4)将“(2)”“(3)”项制备好的溶液转移到卡波姆凝胶溶液中,且每个容器用少量的重蒸水洗 3 次,也加入至凝胶基质中,然后将凝胶基质转移至 50 ml 量瓶中,用重蒸水稀释至刻度,摇匀,即得复方更昔洛韦/曲安奈德眼用凝胶;(5)分装灭菌,每瓶 10 ml,每瓶含更昔洛韦 15 mg、曲安奈德 10 mg,共制备 3 批。

2.3 色谱条件与系统适用性试验^[10-12]

色谱柱:TIANHE® Kromasil-C₁₈(200 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(70:30, V/V),流速:0.8 ml/min;检测波长:249 nm;进样量:20 μl;柱温:室温。在该色谱条件下,更昔洛韦和曲安奈德与其他色谱峰可达基线分离,分离度均>1.5,理论板数均>2 500,拖尾因子为 1.05。

2.4 溶液的制备

2.4.1 对照品溶液。精密称取更昔洛韦对照品约 10.1 mg、曲安奈德对照品约 10.5 mg,分别用流动相稀释定容至 50 ml 量瓶中,制备成质量浓度分别为 202、210 μg/ml 的对照品溶液,再将其混合制成混合对照品溶液。

2.4.2 供试品溶液。精密量取复方更昔洛韦/曲安奈德眼用凝胶 0.5 ml,置于 10 ml 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,即得供试品溶液。

2.4.3 阴性对照溶液。按处方比例配成不含更昔洛韦和曲安奈德的眼用凝胶,按照供试品溶液的制备方法制成阴性对照溶液。

2.5 专属性试验

分别取混合对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液进样测定,记录色谱,色谱图见图 1。

2.6 线性关系考察

分别精密量取更昔洛韦/曲安奈德对照品溶液 1.5/0.5、2.0/1.0、2.5/1.5、3.0/2.0、3.5/2.5、4.0/3.0、4.5/3.5 ml,分别置于 10 ml 量瓶中,用流动相定容,得到更昔洛韦/曲安奈德质量浓度分别为 30.3/10.5、40.4/21.0、50.5/31.5、60.6/42.0、70.7/52.5、80.8/63.0、90.9/73.5 μg/ml 的混合对照品溶液,进样测定,记录色谱。以峰面积(y)为纵坐标、质量浓度(x)为横坐标,进行线性回归。得标准曲线方程为:更昔洛韦 $y=19\ 520x-45\ 093(r=0.999\ 8, n=3)$ 、曲安奈德 $y=18\ 350x-3\ 887.6(r=0.999\ 8, n=3)$ 。结果表明,更昔洛韦的检测质量浓度线性范围为 30.3~90.9 μg/ml,曲安奈德的检测质量浓度线性范围为 10.5~73.5 μg/ml。

2.7 精密度试验

2.7.1 日内精密度。取混合对照品溶液(含更昔洛韦 60.6

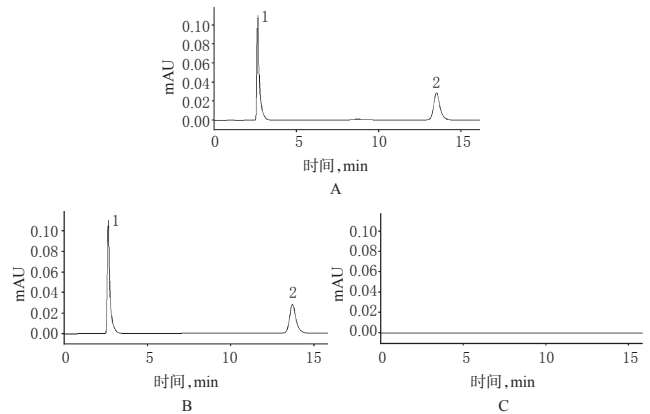


图 1 高效液相色谱图

A.混合对照品;B.供试品;C.阴性对照;1.更昔洛韦;2.曲安奈德

Fig 1 HPLC chromatograms

A. substance control; B. tests sample; C. negative control; 1. ganciclovir; 2. triamcinolone acetonide

μg/ml、曲安奈德 42.0 μg/ml)连续进样 6 次测定,记录色谱,考察更昔洛韦和曲安奈德的日内精密度,结果其 RSD 分别为 0.62%、0.54%。

2.7.2 日间精密度。取混合对照品溶液(含更昔洛韦 60.6 μg/ml、曲安奈德 42.0 μg/ml)连续进样 6 d,记录色谱,考察更昔洛韦和曲安奈德的日间精密度,结果其 RSD 分别为 0.77%、0.78%。

2.8 稳定性试验

取供试品溶液(含更昔洛韦 60.6 μg/ml、曲安奈德 42.0 μg/ml),分别于放置 0、3、6、9、12、24 h 时进样测定,记录色谱。结果更昔洛韦和曲安奈德峰面积的 RSD 分别为 0.89%、0.56%,表明供试品溶液在 24 h 内的稳定性良好。

2.9 重复性试验

取同一批次样品 6 份,制备成供试品溶液,进样测定。结果更昔洛韦、曲安奈德峰面积的 RSD 分别为 0.84%、0.66%,表明本方法重复性良好。

2.10 加样回收率试验

精密量取已知含量的 9 份样品,每 3 份为一组,分别加入 80%、100%、120% 的混合对照品溶液,制备成供试品溶液,进样测定,记录色谱,计算加样回收率,结果见表 1。

2.11 含量测定

分别取 3 批样品,制备成供试品溶液,进样测定,记录色谱,计算更昔洛韦和曲安奈德的含量,结果见表 2。

2.12 凝胶剂性状检查

取 3 批样品,按照 2010 年版《中国药典》滴眼剂附录项下要求检查其外观性状、黏度、渗透压和 pH,结果见表 3。

3 讨论

3.1 检测波长的选择

根据文献^[10-11]的相关的记载,更昔洛韦标准品在 253 nm 波长处有最大吸收峰面积,曲安奈德则是在 239 nm 波长处存在最大吸收峰面积,通过紫外分光光度计扫描结果发现该复方药剂是在 249 nm 波长处存在最大吸收峰面积,故选用 249 nm 作为测定波长。

表1 加样回收率试验(n=3)

Tab 1 Results of recovery tests(n=3)

成分	已知量, mg	加入量, mg	测得量, mg	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
更昔洛韦	69.76	60.60	130.16	99.67	99.20	0.83
	69.76	60.60	130.30	99.90		
	69.76	60.60	129.17	98.04		
	69.76	70.70	140.36	99.86	99.36	0.81
	69.76	70.70	140.46	100.00		
	69.76	70.70	139.20	98.22		
	69.76	80.80	149.53	98.73	99.88	0.90
	69.76	80.80	151.30	100.92		
	69.76	80.80	150.55	99.99		
曲安奈德	47.21	42.00	89.40	100.45	100.52	0.51
	47.21	42.00	89.70	101.17		
	47.21	42.00	89.18	99.93		
	47.21	52.50	99.39	99.39	100.29	1.03
	47.21	52.50	100.62	101.73		
	47.21	52.50	99.58	99.75		
	47.21	63.00	110.74	100.84	100.64	0.24
	47.21	63.00	110.40	100.30		
	47.21	63.00	110.70	100.78		

表2 含量测定结果(n=3)

Tab 2 Results of content determination(n=3)

批次	成分	含量, %	平均含量, %	RSD, %
1	更昔洛韦	93.04	92.47	0.46
		92.32		
		92.04		
	曲安奈德	93.94	93.84	1.16
		92.46		
		95.12		
2	更昔洛韦	91.25	91.04	0.40
		91.35		
		90.53		
	曲安奈德	91.20	90.83	0.35
		90.87		
		90.43		
3	更昔洛韦	95.12	94.65	0.70
		95.11		
		93.71		
	曲安奈德	93.88	95.00	0.97
		96.14		
		94.98		

表3 样品的外观形状、黏度、渗透压、pH测定结果

Tab 3 Appearance, viscosity, osmotic pressure, and pH value of samples

批次	外观性状	黏度, mpa·s	渗透压, mosmol/kg	pH
1	均一稳定	92	940	6.91
2	均一稳定	92	924	6.90
3	均一稳定	92	901	6.92

3.2 凝胶基质的选用

由于更昔洛韦和曲安奈德的极性存在较大的差异,所以配制而得的复方更昔洛韦/曲安奈德眼用凝胶放置一段时间后有沉淀出现。经查阅文献发现,在处方筛选时添加泊洛沙姆,可以有效地解决在静置较长时间之后样品出现沉淀的问题,并经过离心试验证明稳定性较好^[12]。

本试验制备的复方更昔洛韦/曲安奈德眼用凝胶,制备工艺简单,质量控制方法步骤简单、准确、可靠,制剂质量符合2010年版《中国药典》(二部)的要求。

参考文献

[1] 王曙东,刘文雅.凝胶剂的研究进展及应用概况[J].药学专论,2010,19(21):1.

[2] Colin J.Ganciclovir ophthalmic gel, 0.15% : a valuable tool for treating ocular herpes[J]. *Clinical Ophthalmology*, 2007, 1(4):441.

[3] 荆国利,景善雨,周育柱.更昔洛韦眼用凝胶治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的临床观察[J].河南医学研究,2010,19(1):74.

[4] 段安丽,王景昭,王宁利.曲安奈德玻璃体腔注射治疗脉络膜脱离型视网膜脱离的初步研究[J].中华眼科杂志,2005,41(7):606.

[5] 黄冠南,王丽聪.玻璃体切割术联合玻璃体腔注射曲安奈德治疗眼爆炸伤的临床研究[J].现代中西医结合杂志,2009,18(9):1 000.

[6] 张绚辉.曲安奈德玻璃体腔内注射治疗黄斑水肿的效果观察[J].中国保健营养,2012,9(下旬):3 098.

[7] 李昆,谢春玲,冯晶.曲安奈德联合灯盏花素治疗麻痹性斜视的疗效观察[J].西北国防医学杂志,2009,30(2):144.

[8] 姚国敏,孙斌.球旁注射曲安奈德治疗甲状腺相关性眼病的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2009,18(15):1 735.

[9] 蔡鑫.更昔洛韦治疗眼部带状疱疹41例临床病例分析[J].现代医药卫生,2012,28(22):3 454.

[10] 韩珍,张秀芝,王荣环,等.曲安奈德凝胶剂的研制及质量控制[J].天津药学,2008,20(6):25.

[11] 林光勇,朱光辉,王增寿.更昔洛韦凝胶剂的制备及质量控制[J].广东药学,2002,12(4):24.

[12] 周巧云,张朝晖,潘俊芳,等.泊洛沙姆为载体的疏水性药物新剂型研究进展[J].中国现代应用药学,2011,28(4):315.

(收稿日期:2013-11-18 修回日期:2014-01-15)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅