

利多卡因羟甲唑啉溶液的制备及其质量控制

周军^{1*}, 张辉², 陈乃江²(1.连云港市第一人民医院, 江苏连云港 222002; 2.连云港市药品检验所, 江苏连云港 222006)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)13-1202-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.13.17

摘要 目的:制备具有麻醉作用的鼻腔血管减充血剂利多卡因羟甲唑啉溶液,并对其进行质量控制。方法:以利多卡因、羟甲唑啉为主药制备利多卡因羟甲唑啉溶液,采用高效液相色谱法测定制剂中利多卡因和羟甲唑啉的含量。结果:所制备的样品为无色至微黄色的澄明液体,pH应为6~7,利多卡因、羟甲唑啉检测质量浓度的线性范围分别为400.6~2 003 μg/ml($r=0.999\ 4$)、10.04~50.2 μg/ml($r=0.999\ 0$),平均回收率分别为99.90%(RSD=1.12%, $n=3$)、99.89%(RSD=1.74%, $n=3$)。结论:该制剂处方及制备工艺合理,制剂质量稳定可控。

关键词 利多卡因;羟甲唑啉;制备工艺;质量控制

Preparation and Quality Control of Lidocaine Hydrochloride Oxymetazoline Solution

ZHOU Jun¹, ZHANG Hui², CHEN Nai-jiang² (1.Lianyungang First People's Hospital, Jiangsu Lianyungang 222002, China; 2.Lianyungang Institute for Drug Control, Jiangsu Lianyungang 222006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare nasal vascular decongestion agent Lidocaine hydrochloride oxymetazoline solution with anaesthetic effect, and to carry out quality control of it. METHODS: Lidocaine hydrochloride oxymetazoline solution was prepared with lidocaine and oxymetazoline as main components. The contents of lidocaine and oxymetazoline were determined by HPLC. RESULTS: The preparation was colourless or yellowish transparent liquid, pH 6-7. The linear range of lidocaine and oxymetazoline were 400.6-2 003 μg/ml ($r=0.999\ 4$) and 10.04-50.2 μg/ml ($r=0.999\ 0$). Average recoveries were 99.90% (RSD=1.12%, $n=3$) and 99.89% (RSD=1.74%, $n=3$). CONCLUSIONS: The formulation and preparation technology are reasonable, and the preparation is controllable in quality.

KEYWORDS Lidocaine; Hydrochloride oxymetazoline; Preparation technology; Quality control

在鼻内窥镜手术中,由于黏膜充血肿胀致创面出血,常可影响术野和操作而增加手术的难度。如果在手术中应用鼻腔血管减充血剂,则能收缩鼻腔黏膜、扩大术野、收缩局部血管、减少术中出血、延缓局部麻醉药的吸收、减轻其毒副作用并延长局部麻醉时间。羟甲唑啉作为新一代血管减充血剂,起效快、持效长、安全性高,无明显增快心率和升高血压的作用,对鼻纤毛毒性低,不易引起药物性鼻炎,是一种理想的鼻腔血管减充血剂^[1-2]。利多卡因局部麻醉作用强、起效快、穿透力好、毒性相对较小,是鼻腔内镜手术常用的有效表面麻醉药物^[3]。关于麻醉剂和鼻腔血管减充血剂在外科鼻腔手术的应用报道很多,且取得了满意的临床效果^[4-5],但目前市场尚无该类复方制剂供应。为满足临床需求,笔者研制了具有麻醉作用的鼻腔血管减充血剂利多卡因羟甲唑啉溶液。

1 材料

1.1 仪器

Waters-2695型液相色谱仪,包括Waters-2996二极管阵列检测器、Empower色谱工作站(美国Waters公司);UV2450型紫外分光光度计(日本岛津公司);MP220pH计(瑞士Mettler toledo公司)。

1.2 药品与试剂

盐酸利多卡因对照品(批号:100341-200301,纯度:100.0%)、盐酸羟甲唑啉对照品(批号:100253-200201,纯度:100.0%)均购自中国食品药品检定研究院;盐酸利多卡因原料

药(江苏济川制药有限公司,批号:091202,纯度:>98%);盐酸羟甲唑啉原料药(江苏亚邦制药集团,批号:M070201,纯度:>98%);甲醇为色谱纯,磷酸为优级纯,其他辅料均符合药用标准。

2 方法与结果

2.1 处方及工艺研究

2.1.1 主药浓度。对临床使用的单方制剂的浓度作调查,综合分析相关文献资料^[1,4-6],确定盐酸利多卡因浓度为2%(g/ml)、羟甲唑啉浓度为0.05%(g/ml)较为合理。

2.1.2 潜溶剂。据报道,丙二醇能促进利多卡因透皮吸收,另外可能会增加游离利多卡因溶解度,从而增强麻醉效果,改善制剂的稳定性,其常用使用浓度为5%(g/ml)^[7]。

2.1.3 pH调节剂。分别以碳酸氢钠、氢氧化钠、磷酸盐缓冲液作为pH调节剂,配制pH在5.5~7.5之间的样品,分别于第0、1、2、3、6、9、12个月,考察不同pH条件下,样品性状、pH、主药含量。结果表明,3种pH调节剂对制剂质量影响无明显差别,当样品pH大于7.3时容易析出沉淀,无沉淀析出样品的性状、pH、主药含量12个月内无明显改变。所用pH调节剂对制剂质量无明显影响,处方选用价廉易得的药用标准碳酸氢钠作为pH调节剂,pH调为6~7。

2.1.4 处方。依据预试验结果,确定处方为:盐酸利多卡因20g,盐酸羟甲唑啉0.5g,丙二醇50g,碳酸氢钠溶液适量,注射用水加至1 000 ml。

2.1.5 利多卡因羟甲唑啉溶液的制备。取处方量的盐酸利多卡因、盐酸羟甲唑啉溶解于适量注射用水中,加入丙二醇,混

* 主任药师。研究方向:医院药学。电话:0518-85605267。E-mail:1318985352@qq.com

匀,调节pH至6~7,加注射用水至全量,分装,115℃灭菌30 min,设立批号为20120306、20120401、20120422。

2.2 质量控制

2.2.1 性状。本品为无色至微黄色的澄明液体。

2.2.2 鉴别。(1)利多卡因:取本品1 ml,加水1 ml,依据2010年版《中国药典》(二部)“盐酸利多卡因”项下鉴别项自“加硫酸铜溶液”起试验^[8],显相同的结果。(2)羟甲唑啉:取本品5 ml,加100 g/L碳酸钠溶液5 ml,摇匀,加氯仿10 ml提取,将氯仿层移至另一个分液漏斗,加0.1 mol/L盐酸溶液10 ml提取,弃去氯仿层,取此酸化水层3 ml至试管中,用1 mol/L氢氧化钠溶液调至中性并过量1滴,摇匀,加亚硝基铁氰化钠试液数滴和150 g/L氢氧化钠溶液2滴,摇匀,放置10 min,用0.1 mol/L盐酸溶液调节pH至8~9,放置10 min,即显紫色;滴加数滴硫酸,离心,分取上清液1 ml于试管中,滴加2,4-二硝基苯肼试液静置,显红棕色沉淀。(3)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应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

2.2.3 检查。pH应为6~7;无菌检查应符合2010年版《中国药典》中的相关规定^[8]。

2.3 含量测定

2.3.1 色谱条件。色谱柱:Phenomenex C₁₈ Gemini(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-磷酸盐缓冲溶液(pH 3.0)(60:40,V/V),流速:1.0 ml/min;检测波长:277 nm;柱温:25℃;进样量:10 μl。

2.3.2 对照品溶液的制备。精密称取盐酸利多卡因对照品200.30 mg和盐酸羟甲唑啉对照品5.02 mg,置于25 ml量瓶中,以流动相稀释至刻度,摇匀,作为对照品贮备液,精密量取贮备液1 ml,置于10 ml量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液及空白样品溶液的制备。取样品,精密量取1 ml,置于25 ml量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,作供试品溶液;按处方比例及制备工艺制得不含盐酸利多卡因和盐酸羟甲唑啉的空白样品,同法制得空白样品溶液。

2.3.4 系统适应性试验。分别取对照品溶液、供试品溶液(批号:20120306)及空白样品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件分别进样测定,记录色谱。结果显示,利多卡因和羟甲唑啉能够有效分离,分离度为8.0,理论板数均超过5 000,峰形良好,保证其在有效检测线性范围之内,空白样品溶液在对应保留时间无吸收峰,色谱图见图1。

2.3.5 标准曲线的绘制。取“2.3.2”项下的对照品贮备液,精密量取1、2、3、4、5 ml,分别置于20 ml量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,制成系列质量浓度的标准溶液,分别进样,测定峰面积。以峰面积(y)为纵坐标、质量浓度(x)为横坐标进行线性回归,得盐酸利多卡因回归方程为: $y=737\ 628x-680$ ($r=0.999\ 4$)、盐酸羟甲唑啉回归方程为: $y=935\ 919x+4\ 520$ ($r=0.999\ 0$)。结果表明,盐酸利多卡因检测质量浓度的线性范围为400.6~2 003 μg/ml,盐酸羟甲唑啉检测质量浓度的线性范围为10.04~50.2 μg/ml。

2.3.6 稳定性考察。取新配的供试品溶液分别在0、1、3、5、8 h进样测定,记录峰面积。结果盐酸利多卡因和盐酸羟甲唑啉峰面积的RSD分别为1.0%和1.4%($n=5$),表明供试品溶液在8 h内稳定性较好。

2.3.7 精密度试验。取“2.3.2”项下的对照品溶液,在同日内连续进样5次,记录盐酸利多卡因和盐酸羟甲唑啉的峰面积。结果,二者峰面积的RSD分别为0.48%($n=5$)和0.67%($n=$

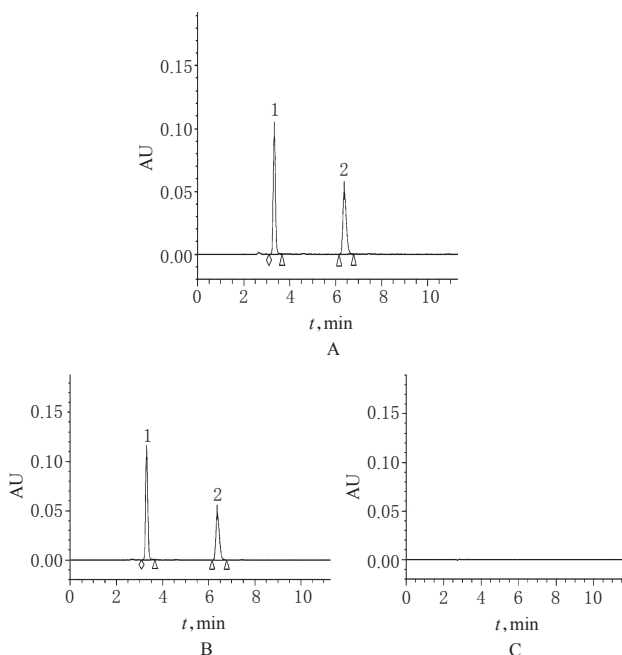


图1 高效液相色谱图

A.对照品;B.供试品;C.空白样品;1.利多卡因;2.羟甲唑啉

Fig 1 HPLC chromatograms

A. substance control; B. test sample; C. blank sample; 1. lidocaine; 2. oxymetazoline

5),表明方法精密度较好。

2.3.8 重复性试验。取同一批样品,按“2.3.10”项下方法测定含量,平行6份。结果盐酸利多卡因和盐酸羟甲唑啉的平均含量分别为标示量的99.8%和101.2%,RSD分别为0.7%($n=6$)和1.2%($n=6$),表明本方法重复性较好。

2.3.9 回收率试验。量取“2.3.3”项下的空白样品1 ml,置于25 ml量瓶中,分别精密加入对照品贮备液2.25、3 ml(相当于标示量的80%、100%、120%),用流动相稀释至刻度,摇匀,每个浓度平行配制3份,照“2.3.10”项下方法测定含量并计算回收率,结果见表1。

表1 回收率试验结果($n=3$)

Tab 1 Results of recovery test($n=3$)

成分	加入量,mg	测得量,mg	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%
盐酸利多卡因	16.02	15.87	99.1	99.90	1.12
	16.02	16.13	100.7		
	16.02	15.80	98.6		
	20.03	20.33	101.5		
	20.03	20.19	100.8		
	20.03	19.95	99.6		
	24.04	24.30	101.1		
	24.04	23.73	98.7		
	24.04	23.80	99.0		
盐酸羟甲唑啉	0.402	0.392	97.5	99.89	1.74
	0.402	0.400	99.5		
	0.402	0.410	102.0		
	0.502	0.495	98.6		
	0.502	0.512	102.0		
	0.502	0.498	99.2		
	0.602	0.605	100.5		
	0.602	0.590	98.0		
	0.602	0.612	101.7		

特比萘芬乳凝胶的制备及质量评价

张友智*, 杨晓艳, 崔颖*(武汉科技大学附属天佑医院, 武汉 430064)

中图分类号 R978.5;O648.17 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)13-1204-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.13.18

摘要 目的:制备特比萘芬乳凝胶并对其质量进行评价。方法:以溶解度为指标筛选乳化剂和油相,以不同微乳体系的三元相图筛选油相、乳化剂和助乳化剂的用量,采用直接溶胀法制备乳凝胶,并对其含量、体外经皮渗透性、皮肤刺激性、稳定性进行考察。结果:乳凝胶的最优处方(100 g)为丙二醇辛酸酯14.0 g、聚氧乙烯-35-蓖麻油40.0 g、丙二醇2.0 g。制备的特比萘芬乳凝胶含量合格,12 h的体外累积渗透量为 $(1\ 283.7 \pm 33.5)\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$,皮肤刺激反应评分24 h为0.1、48 h为0(无刺激),稳定性各项指标无明显变化。结论:该制剂制备处方合理,质量可控。

关键词 特比萘芬;乳凝胶;制备;质量评价

Preparation and Quality Evaluation of Terbinafine Microemulsion-based Gel

ZHANG You-zhi, YANG Xiao-yan, CUI Ying (The Affiliated Tianyou Hospital of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Terbinafine microemulsion-based gel, and to evaluate the quality of it. METHODS: The emulsifier and oil phase were selected with solubility as index. Ternary phase diagrams of different microemulsion system was used to select the amount of oil, emulsifier and co-emulsifier. Direct swelling method was used to prepare microemulsion-based gel; the content, *in vitro* percutaneous permeation, skin irritation and stability were all investigated. RESULTS: The optimized formulation (100 g) included propylene glycol dicaprylate 14.0 g, polyoxyethylene-35-castor oil 40.0 g and propylene glycol 2.0 g. The prepared Terbinafine microemulsion-based gel was qualified in quality; 12 h accumulative permeation was $(1\ 283.7 \pm 33.5)\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$ *in vitro*; 24 h skin irritation score was 0.1 and 48 h skin irritation score was 0 (no irritation); no obvious change was found in stability. CONCLUSIONS: The preparation formulation is reasonable and it is controllable in quality.

KEYWORDS Terbinafine; Microemulsion-based gel; Preparation; Quality evaluation

2.3.10 样品含量测定。依“2.3.2”项下方法制备对照品溶液,依“2.3.3”项下方法制备供试品溶液,分别进样测定,按外标法计算样品含量。3批样品测定结果详见表2。

表2 样品含量测定结果($n=3$)

Tab 2 Results of content determination of samples ($n=3$)

样品批号	盐酸利多卡因		盐酸羟甲唑啉	
	标示量, %	RSD, %	标示量, %	RSD, %
20120306	99.8	0.52	101.2	0.82
20120401	99.4	0.61	100.5	0.67
20120422	100.2	0.45	100.4	0.75

3 讨论

由于市场无该类复方制剂供应,所以临床需临时配制使用;有的将现成的滴鼻剂临时加药配制,但存在易被污染或因相互稀释导致药物浓度低、不准确、达不到无菌要求等问题,故可能导致疗效不稳定及存在医疗隐患。

盐酸利多卡因和盐酸羟甲唑啉均为弱碱强酸盐,制剂的pH越高,游离的药物浓度越高,作用就越强。另一方面,游离的药物浓度过高,则导致药物沉淀析出,依据本试验结果,选

择制剂的pH为6~7。

参考文献

- [1] 姚红兵,汪武,白燕,等.羟甲唑啉在小儿鼻内镜手术中的应用[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2005,19(7):327.
- [2] 滕以书,张湘民,许庚,等.常用减充血剂对鼻黏膜纤毛毒性的观察[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2005,19(18):824.
- [3] 周全红,秦惠莉,江伟,等.罗哌卡因与利多卡因用于功能性鼻内镜手术后镇痛效果的比较[J].上海医学,2009,32(6):503.
- [4] 杜英,孔巧.羟甲唑啉在鼻腔内窥镜手术中的应用[J].中国医院药学杂志,2008,28(12):1024.
- [5] 邱德叶,黄静波,王芳.复方利多卡因表麻液在鼻部手术中的应用[J].中国误诊学杂志,2010,24(10):5871.
- [6] 宋晓红,张罗,韩德民,等.盐酸羟甲唑啉对慢性鼻窦炎立体钩突黏膜纤毛细胞纤毛摆动频率的短期影响[J].中华耳鼻喉科头颈外科杂志,2008,43(4):268.
- [7] 刘婷婷,曾凡波,张宝军.不同促渗剂对盐酸利多卡因巴布剂透皮的影响[J].中国医院药学杂志,2008,28(3):198.
- [8] 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,2010:708.附录XI H.

(收稿日期:2013-07-30 修回日期:2013-09-14)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:027-87276569。E-mail: zyz_0525@sina.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:027-51164797。E-mail: cypypjy@163.com