

文章编号 1006-8147(2015)05-0446-03

论 著

氯霉素凝胶剂的制备与质量标准研究

佟若菲^{1,2}, 张 因², 李维超², 房志仲²

(1. 天津市儿童医院药剂科, 天津 300074; 2. 天津医科大学药学院, 天津 300070)

摘要 目的: 制备氯霉素凝胶剂并建立其质量控制方法。方法: 以氯霉素为主药, 以卡波姆-940 为凝胶基质, 制备氯霉素凝胶剂; 采用高效液相色谱法测定氯霉素的含量, 测定波长为 277 nm。结果: 该品为无色透明、均匀细腻的凝胶, 质量符合 2010 年版《中国药典》中的相关规定; 氯霉素浓度在 39.84~249.00 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好($r=0.999\ 9$), 平均回收率为 100.3% ($RSD=0.81\%$)。结论: 该处方工艺简单、实用, 质量控制方法可靠、易行。

关键词 氯霉素; 凝胶剂; 制备; 质量标准

中图分类号 R9

文献标志码 A

Preparation of chloramphenicol gel with quality control

TONG Ruo-fei^{1,2}, ZHANG-Nan², LI Wei-chao², FANG Zhi-zhong²

(1. Department of Pharmacy, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China; 2. College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To investigate the preparation of chloramphenicol gel and establish the methods for its quality control. **Methods:** Chloramphenicol gel was prepared by using chloramphenicol as a main drug and carbopoler 940 as gel matrix. The concentration of chloramphenicol in the gel formulation was determined by HPLC at the detection wave length of 277 nm. **Results:** The prepared formulation was a colorless transparent gel and its quality met the relevant requirements in Chinese Pharmacopoeia in 2010 edition. The concentration of chloramphenicol was determined by HPLC and its linear range was 39.84~249.00 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.999\ 9$). The average recovery rate was 100.3% ($RSD=0.81\%$, $n=9$). **Conclusion:** The preparation of chloramphenicol gel is simple and practical, and the quality control methods are reliable and simple.

Key words chloramphenicol; gel; preparation; quality control

氯霉素是酰胺醇类抗生素, 对肺炎链球菌、化脓性链球菌、绿色链球菌显示了很强的抗菌效能, 并对白喉杆菌、支原体、衣原体、分支杆菌和一些厌氧菌有一定的抗菌作用, 为广谱抑菌药^[1]。由于其对造血系统有严重不良反应, 因此临床多将其外用, 我院制剂氯霉素乳膏^[2]以氯霉素为主药, 治疗小儿湿疹, 效果显著。但氯霉素乳膏所使用的乳膏基质吸水性较差, 不适用于急性炎症及有渗出液的湿疹患者。氯霉素凝胶为我院新研制的皮肤科用药, 该制剂弥补了乳膏剂的缺陷。其以氯霉素为主药, 采用卡波姆-940 作为凝胶基质, 三乙醇胺作为 pH 调节剂, 羟苯乙酯溶液作为防腐剂, 并根据《中国药典》2010 年版附录中关于凝胶剂的要求制定质量标准^[3]。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

1.1.1 仪器 高效液相色谱仪 (LC-20A, 日本岛津); LC solution 色谱工作站; 柱温箱 (日本岛津);

UV-2450 紫外-可见分光光度仪 (日本岛津); XS-205 电子天平 (北京赛多利斯系统仪器有限公司); pH 计 (瑞士-梅特勒托利多公司)。

1.1.2 试剂 氯霉素标准品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 130555-200602, 供含量测定用); 氯霉素原料药 (西南合成制药有限公司, 批号: CH130313); 庚烷磺酸钠 (天津傲然精细化工研究所), 二甲基甲酰胺 (色谱纯, 天津市康科德科技有限公司), 冰醋酸 (色谱纯, 天津市康科德科技有限公司), 甲醇 (色谱纯, 天津市康科德科技有限公司), 乙腈 (色谱纯, 天津市康科德科技有限公司); 水为去离子水。

1.2 方法

1.2.1 氯霉素凝胶剂的制备^[4-6]

1.2.1.1 处方: 氯霉素 5 g; 卡波姆-940 8 g; 丙二醇 100 g; 甘油 30 g; 羟苯乙酯 0.3 g; 三乙醇胺 9 g; 纯化水加至 1 000 g。

1.2.1.2 制备: 取氯霉素 5 g, 加丙二醇溶解; 加入已分散均匀的卡波姆-940 混合液 (卡波姆-940 用丙二醇和甘油研磨均匀, 加适量纯化水静置过夜, 使

作者简介 佟若菲 (1977-), 女, 副主任药师, 学士, 研究方向: 临床药学; 通信作者: 房志仲, E-mail: fangzhizhong@tjmu.edu.cn。

之充分溶胀),加入防腐剂羟苯乙酯 0.3 g,搅匀,缓慢加入三乙醇胺调节 pH 至 6.0~7.0,加入剩余纯化水至全量,搅匀,即得。

1.2.2 氯霉素凝胶的含量测定

1.2.2.1 色谱条件^[7-8]:色谱柱:Shim-pack VP-ODS (150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:0.1%庚烷磺酸钠溶液(取 0.1%庚烷磺酸钠溶液 500 mL 与二甲基甲酰胺 5 mL、冰醋酸 0.5 mL,混匀)-乙腈(75:25);检测波长:277 nm;流速为 1 mL/min,进样量 20 μL;柱温:30 ℃。

1.2.2.2 溶液制备:(1)对照品溶液的制备:精密称取氯霉素对照品 2 mg,置 10 mL 量瓶中,加甲醇使溶解并稀释至刻度,摇匀。精密量取 5 mL,置 10 mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,制成每 1 mL 中含 0.1 mg 的溶液。(2)供试品溶液的制备:精密称取本品 2 g(约相当于氯霉素 10 mg),置碘量瓶中,加甲醇 20 mL,于水浴上温热使溶,放冷,于 4 ℃下放置 2 h,滤过,滤液至 50 mL 量瓶中,残渣用 20 mL 甲醇分 4 次洗涤,合并洗液与滤液,用甲醇稀释至刻度,摇匀。精密量取 25 mL,置 50 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得。(3)阴性对照溶液的制备:按处方比例配成不含氯霉素的凝胶剂,按供试品溶液制备方法,制得阴性样品溶液。

1.2.2.3 专属性试验:分别吸取对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液各 20 μL,按“1.2.2.1”项下色谱条件测定。

1.2.2.4 线性关系考察:精密称取氯霉素对照品 12.45 mg,置 50 mL 量瓶中,加甲醇 5 mL 溶解,加流动相稀释至刻度,作为对照品贮备液。精密量取对照品贮备液 1.0、4.0、7.0、10.0、15.0、20.0 mL 分别置 25 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,按“1.2.2.1”项下色谱条件测定,进样量 20 μL,以进样浓度 $C(\mu\text{g/mL})$ 为横坐标,峰面积 A 为纵坐标,绘制标准曲线。

1.2.2.5 重复性试验:取同一批号样品适量,共 6 份,分别按照“1.2.2.2”供试品溶液制备操作,按“1.2.2.1”色谱条件测定,进样量 20 μL,计算 RSD 。

1.2.2.6 稳定性试验:取同一批号样品,按照“1.2.2.2”供试品溶液制备操作,按“1.2.2.1”色谱条件测定,分别在 0、4、8、10、12 和 24 h 进样,进样量 20 μL,计算 RSD 。

1.2.2.7 加样回收试验:精密量取供试品 1 g,分别在供试品中精密加入相当于氯霉素含量的 80%、100%和 120%的氯霉素对照品溶液 8.0、10.0 和 12.0

mL 各 3 份,按照“1.2.2.2”供试品溶液制备操作,作为加样回收率试验的供试品溶液,按“1.2.2.1”色谱条件测定,进样量 20 μL,计算回收率。

1.2.2.8 样品测定:取氯霉素凝胶样品 3 批(批号 20140701、20140702、20140703),每批 2 份,按照“1.2.2.2”供试品溶液制备操作,按“1.2.2.1”色谱条件测定,进样量 20 μL,用外标法计算样品中氯霉素的含量。

2 结果

2.1 专属性试验结果 按照 HPLC 测定法及相应浓度,绘制色谱图,见图 1。由图可知,在该液相条件下,氯霉素出峰时间适宜,峰型良好,且辅料无干扰。理论板数按氯霉素峰计算应不低于 2 500。

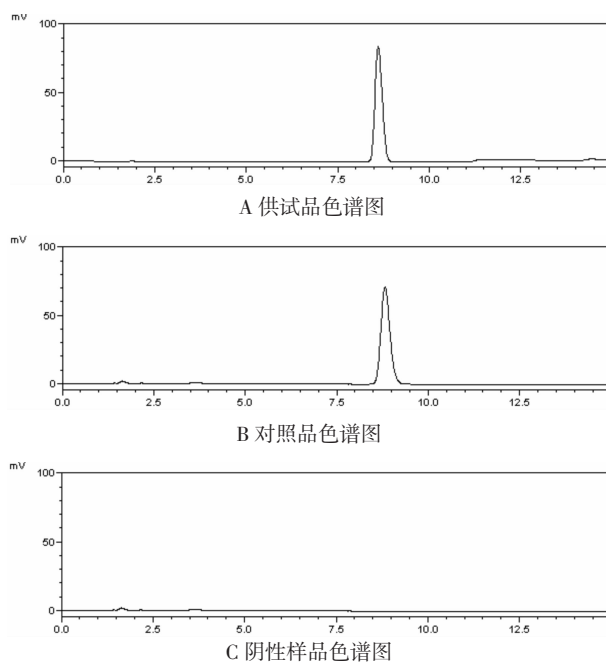


图1 氯霉素凝胶 HPLC 色谱图

Fig 1 Chromatograms of chloramphenicol gel

2.2 线性关系考察结果 以氯霉素浓度(C)为横坐标,峰面积(A)为纵坐标作线性回归,得回归方程: $A=18\ 122.9C-8\ 257.41(r=0.999\ 9, n=6)$,表明氯霉素在 39.84~249 μg/mL 的范围内具有良好线性关系。

2.3 重复性试验结果 样品中氯霉素平均含量为 5.006 mg/g, RSD 为 0.77%,符合要求。

2.4 稳定性试验结果 测得各自峰面积值的 RSD 为 0.44%,符合要求。

2.5 加样回收试验结果 平均回收率为 100.3%, RSD 为 0.81%。见表 1。

2.6 样品测定结果 用外标法计算样品中氯霉素的含量。见表 2。

表 1 回收率试验结果

Tab 1 Results of recovery

样品含量/(mg/g)	加入量/(mg/g)	测得量/mg	回收率/%	\bar{x} /%	RSD/%
5.003	3.984	8.981	99.88		
5.003	3.984	9.020	100.7		
5.003	3.984	8.998	100.2		
5.003	4.980	9.990	100.1		
5.003	4.980	10.04	101.1	100.3	0.81
5.003	4.980	9.965	99.64		
5.003	5.976	11.08	102.0		
5.003	5.976	10.98	100.0		
5.003	5.976	10.95	99.42		

表 2 3 批氯霉素凝胶样品含量

Tab 2 Chloramphenicol gel content of sample in three groups

样品批号(n=2)	氯霉素/(mg/g)	平均值/(mg/g)	RSD/%
20140701	4.980		
20140702	5.030	5.006	0.50
20140703	5.007		

3 讨论

卡波姆系丙烯酸与丙烯基蔗糖交联的高分子聚合物,是一种优良的亲水性凝胶基质,其水溶液呈酸性,遇碱中和得到透明凝胶^[9]。用卡波姆制备的凝胶剂无毒、释药快,对皮肤和黏膜刺激小^[10]。卡波姆亲肤性较好,能延长药物与皮肤的接触时间,且使药物呈零级或近似零级释放^[11],使药物缓慢持续的释放^[12],提高药物的使用效率。以此为基质制成的凝胶易涂展和洗除,无油腻感,能吸收组织渗出液,不妨碍皮肤正常功能,特别适宜于治疗脂溢性皮肤病。

处方中的丙二醇作为氯霉素的溶剂,三乙醇胺调黏度值及 pH,甘油作为润湿剂和保湿剂。在制备凝胶时,应将卡波姆-940 撒于水面放置过夜,使充

分溶胀后再搅拌,否则易出现不溶性胶团使药物分散不均,并影响外观,pH 控制 6.0~7.0 为宜^[13]。

本试验采用高效液相色谱法测定该凝胶剂中氯霉素的含量,方法简便、快速、准确,且专属性和重复性好,能够有效地控制在生产和使用过程中的产品质量。

参考文献:

- [1] 陈新谦. 新编药理学[M]. 第 17 版. 北京:人民卫生出版社, 2011
- [2] 天津市食品药品监督管理局. 天津市医疗机构制剂规范[S]. 2008:31
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典-二部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2010
- [4] 翟学娜,刘青,王姿婧,等. 加替沙星眼用凝胶剂的制备与质量控制[J]. 天津医科大学学报, 2012,18(3):392
- [5] 李金伟,董根山,何西奎,等. 依沙吖啶凝胶的制备及质量控制[J]. 中国药物与临床, 2012,12(1):51
- [6] 施霞,范义凤,李德明,等. 复方酮康唑凝胶剂的研制方法研究[J]. 临床合理用药杂志, 2012,5(2):42
- [7] 张囡,王冬. HPLC 法测定复方氯霉素乳膏中氯霉素含量[J]. 天津药学, 2010,22(2):14
- [8] 涂初芳,蒋藤川. HPLC 法测定氯霉素搽剂中氯霉素的含量[J]. 中国药师, 2010,13(12):1832
- [9] 崔福德. 药剂学[M]. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2003:172-173
- [10] 夏爱晓,张昊,朱丹燕,等. 双啉达莫凝胶剂的制备与质量控制[J]. 中国药业, 2011,20(12):43
- [11] Agarwal V, Singh S K, Reddy I K, et al. Cataplastm-based controlled drug delivery: development and optimization of a novel formulation [J]. Drug Dev Ind Pharm, 1999,25(5):659
- [12] Rathnam G, Narayanan N, Ilavarasan R. Carbopol-based gels for nasal delivery of progesterone[J]. AAPS PharmSciTech, 2008,9(4): 1078
- [13] 何用忠,杨林. 尼美舒利凝胶剂的制备与质量控制[J]. 医药导报, 2011,30:159

(2014-09-23 收稿)