维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)02-0203-03

口疾灵含漱液的制备与质量控制

王体强，黄 萍，宋念蓉，胡梦莉
（重庆医科大学临床学院药剂科 重庆 400016）

【摘 要】目的：研究口疾灵含漱液的制备及质量控制。方法：采用双波长等吸收点法同时测定两主药含量，并考察了制剂的稳定性。结果：甲硝唑在4～20μg/ml、醋酸氯己定在2～10μg/ml范围内线性关系良好，γ=0.9999，平均回收率甲硝唑为99.97%，RSD% 0.042（n=5）；醋酸氯己定为99.50%，RSD% 1.18（n=5）。结论：该制剂配方合理，制备工艺简单，质控方法可靠，稳定性良好。

【关键词】口疾灵含漱液；醋酸氯己定；甲硝唑；多抗甲素；双波长等吸收点法
【中国图书分类法分类号】R943 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-09-10

The preparation and quality control of Koujiling gargle

WANG Tiqiang, et al
(Department of Pharmacy, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To study the preparation and quality control standard of Koujiling gargle. *Methods*:The contents of two main ingredients were determined by dual-wavelength isobestic point spectrophotometry and the stability of preparation was examined. *Results*: The calibration curve of metronidazole was linear in the range of 4 ~ 20 μ g/ml. The calibration curve of chlorhexidine acetate was linear in the range of 2 ~ 10 μ g/ml, γ =0.9999. The average recovery of metronidazole was 99.97% (RSD=0.042%, *n*=5) and that of chlorhexidine acetate was 99.50%(RSD=1.18%, *n*=5). *Conclusion*: The new preparation is rational in formula, simple in production, reliable in quality control and good in stability.

【Key words】Koujiling gargle ; Chlorhexidine acetate; Metronidazole; α -polyresistin; Dual-wavelengt hisobestic point spectrophotometry

口疾灵含漱液是以醋酸氯己定（chlorhexidine acetate,CHA），甲硝唑（metronidazole,MNZ），多抗甲素（α-polyresistin,PRS）等多种药物配伍而成的新型制剂，主要用于口腔的各种感染性疾病的治疗，经我院临床观察400多例，对牙龈炎、牙周炎、冠周炎、牙龈出血、口腔粘膜炎以及口腔手术前后预防感染，肿瘤放化疗后引起的口腔疾病等有明显疗效，有效率达98%，已获得重庆市医院制剂批准文号，经过我院5年多的广泛使用，获得一致好评，已成为我院的常用制剂。现报告如下。

1 仪器与试药

8452A DIODE Array Spectrophotometer(美国惠普)；UV-751型分光光度计（上海第三分析仪器厂）；电光分析天平（上海天平仪器厂）；PHS-SC数字式酸度计（上海理达仪器厂）；CHA（锦洲制药一厂，符合中国药典标准，批号：930118）；MNZ（武汉制药集团股份有限公司，符合中国药典标准，批号：930126）；PRS(成都制药一厂，符合药用标准，批号：930314)；薄荷脑、冰片、糖精钠、吐温-80等为药用标准；95%乙醇，分析纯。

2 处方与制备

2.1 处方与制备

口腔感染性疾病多由厌氧菌及需氧菌混合感染为主、多数患者有免疫力低下、常常反复感染，因此治疗上应选用既能抗厌氧菌又能抗需氧菌的药物，并注意增强患者的免疫功能。参照文献[1~3]及我院口腔科、肿瘤科多年的临床应用经验，在单因素考察及预实验的基础上，选用MNZ、CHA、PRS为主药，采用试管法对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、克雷白氏杆菌等四种口腔常见致病菌经2 min、5 min杀灭试验，要能100%杀灭，参照文献[4]方法测定制剂在口腔中含漱后，5 min，30 min的

作者介绍：王体强（1964- ），男，主管药师，
主要研究方向：制剂开发。

维普资讯 http://www.cqvip.com

残留量要在药物的抑菌浓度范围内，并根据药物的溶解性、制剂的口感、最后初步确定的处方为：甲硝唑0.5 g，醋酸氯己定0.25 g，多抗甲素 0.1 g，薄荷脑0.2 g，冰片0.2 g，糖精钠（50%） 0.2 - 0.8 ml，吐温-80 0.6 - 1.2 ml，蒸馏水加至1000 ml。

采用正交设计法考察制备温度、糖精钠用量、吐温-80用量3个因素不同水平对含漱液质量的影响，其因素水平见表1。

表1 实验设计因素水平表

水平数	制备温度(℃)	50 %糖精钠(ml)	吐温-80(ml)
1	25	0.2	0.6
2	50	0.4	0.8
3	80	0.6	1.0
4	100	0.8	1.2

选用L_{16}（4^6）正交表可得16组处方，按照含漱液评价方法，制备时间及制剂口感，用直观分析法分析正交实验结果可见，吐温-80是影响制剂质量及配置最主要因素，其次是制备温度，糖精钠的加入量影响最小。通过分析，得到较优的处方及制备方法为：

处方：甲硝唑 0.5 g，醋酸氯己定 0.25 g，多抗甲素 0.1 g、薄荷脑 0.2 g，冰片 0.2 g、糖精钠（50%） 0.6 ml，吐温-80 1 ml，蒸馏水加至1000 ml。

制备：将适量蒸馏水加热至约80 ℃，分别将MNZ、CHA、PRS用适量热蒸馏水溶解后，混合，加入吐温-80搅拌均匀，再分别加入薄荷脑、冰片、糖精钠搅拌，溶解后，过滤，加蒸馏水至1000 ml，搅拌均匀，分装即得。

3 质量标准

本品含MNZ（$C_6H_9N_3O_3$）、CHA（$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}\cdot 2C_2H_4O_2$）均应为标示量的90% - 110%。

3.1 性状

本品为无色澄明液体，具有薄荷冰片清凉味，微甜，具特臭。

3.2 鉴别

取本品50 ml置水浴上蒸发浓缩至约5 ml，供下列实验。

3.2.1 MNZ 取上述浓缩液1 ml，加氢氧化钠试液1 ml，加热，即得紫红色溶液，滴加稀盐酸成酸性后，即变成黄色；再滴加过量氢氧化钠试液则变成橙红色。

3.2.2 CHA 取上述浓缩液1 ml，水浴上蒸干，加热的溴化十六烷基三甲铵溶液5 ml，使溶解，再加溴试液与氢氧化钠试液各1 ml，即显深红色。

3.2.3 PRS 取上述浓缩液1 ml，加5%苯酚溶液1ml，摇匀，将试管倾斜，沿管壁小心加入浓硫酸使自成一液层，可见两液面接触处呈现橙红色环，振摇，则成橙红色溶液。

3.3 检查

按《中国药典》1995年版二部附录VIH法测定，本品的pH值应为6.5 - 7.5，符合漱口液的要求。

3.4 含量测定

由于MHZ、CHA紫外吸收光谱重叠，文献报道用双波长法[5]，HPLC法[6]测定。我们应用双波长等吸收点法同时测定HMZ、CHA含量，操作方法简单、快速，获得满意结果。

3.4.1 测定波长的选择 精密称取105℃干燥至恒重的MNZ和CHA，分别用蒸馏水溶解并稀释至含MNZ500 μg/ml，CHA 250 μg/ml，再分别用95%乙醇稀释为含(1)MNZ 10 μg/ml，(2)CHA 5 μg/ml的醇溶液，并用同法稀释混合液(3)含MNZ 10 μg/ml，CHA 5 μg/ml；另取处方中其它成份按处方比例制成相同浓度作为(4)基质溶液，以95%乙醇为空白，在波长210 - 400 nm处扫描，见图1。

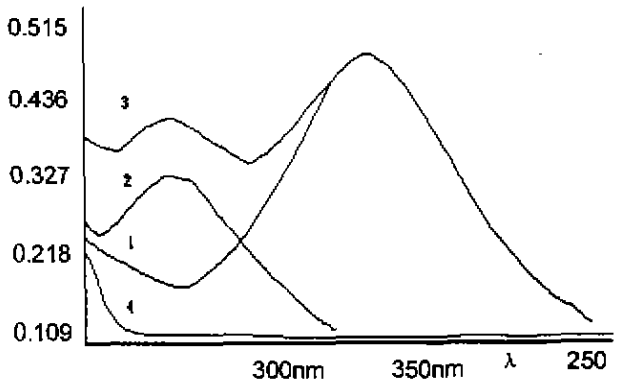


图1 紫外吸收光谱

由图1可见，MNZ在314 nm波长处有最大吸收，且CHA及基质在此吸收甚小，对测定不产生干扰，故选用314 nm为MNZ的测定波长；CHA在260 nm处有最大吸收，MNZ在此已有一定吸收，基质在此吸收甚小，通过吸收光谱图可见MNZ在260 nm及347 nm波长处吸收度相等，故选用260 nm及347

维普资讯 http://www.cqvip.com

nm为CHA的测定波长，即用双波长测定法消除MNZ对CHA测定的干扰。

3.4.2 浓度与吸收度的关系 取MNZ溶液500 μg/ml、CHA溶液250 μg/ml及处方中其它组份溶液各5 ml，置50 ml容量瓶中，用95%乙醇稀释至刻度，摇匀，精密吸取此溶液0.8、1.6、2.4、3.2、4.0 ml于10 ml容量瓶中，用95%乙醇稀释至刻度，摇匀，以基质溶液为空白，分别在260 nm、347 nm、314 nm波长处测定吸收度A，以A314对应于MZN浓度进行直线回归得方程：A=0.0207+0.0551C（γ = 0.9999, n=5）；以A260-A347为△A对应于CHA浓度进行直线回归得方程：A=0.0168+0.0984C（γ = 0.9999, n=5）。结果表明：MNZ在4 ~ 20 μg/ml，CHA在2 ~ 10 μg/ml范围内线性关系良好。

3.4.3 回收试验 按处方成份摸拟配制成含MNZ 10 μg/ml、CHA5 μg/ml的醇溶液，分别测定其吸收度值，按回归方程计算二者的含量，在此溶液中再加含标准MNZ100 μg/ml、CHA50 μg/ml的95%乙醇溶液多种含量，测定吸收度值，按回归方程计算回收率，结果MNZ回收率平均为99.97%，RSD% 0.042；CHA 99.5%，RSD% 1.18（n=5）。

3.4.4 样品测定 精密吸取样品5 ml，置50 ml容量瓶中，加95%乙醇稀释至刻度，摇匀，取此溶液2 ml于10 ml容量瓶中，用95%乙醇稀释至刻度，摇匀，以基质溶液为空白，分别在260 nm、347 nm、314 nm波长处测定吸收度，回归方程计算二者的含量，见表2。

3.4.5 样品溶液稳定性检测 测定样品在0、30 min、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h内测定结果无变化，稳定性较好。

4 稳定性实验结果

将5批受试样品检测外观、pH值及含量后于室温放置1年，于1、2、3月，以后每3个月1次检测。结果外观、pH值无明显变化，CHA及MNZ含量在6个月后与放置前同批号比较，略有下降，但仍在标示量的90%以上，抑菌试验无变化，说明该制剂稳定性良好。

5 讨 论

口腔感染多为厌氧菌和需氧菌混合感染，含漱液有使用CHA及MNZ为主药的报道[1]，而使用CHA、MNZ及PRS为主药尚未见报道，制剂中CHA为广谱抑菌、杀菌剂，特点为效力强、局部刺激性小、毒力小和有血清、血液等存在时仍有效[7]，含漱以1：5000溶液对咽喉炎及口腔溃疡有效[8]，与广谱抗厌氧菌药物MNZ配伍用于治疗厌氧菌和需氧菌混合感染效果更佳。制剂中采用PRS为我国首创的新型免疫增强剂，能增加机体免疫能力和抗应激能力、具有抗肿瘤及抗炎作用，能加速口腔溃疡组织的愈合[9]，特别是肿瘤患者放、化疗后引起的复发性口腔溃疡效果较好[10]，这些患者在以前治疗特别困难，现在使用这一制剂再配合一些支持疗法，可获得很好的治疗效果。

处方中采用薄荷脑、冰片不仅对改善制剂的口感有利，同时还有一定的止痛作用。此外处方中的CHA为弱的阳离子表面活性剂，除本身的抗菌作用外，还可加强药物与口腔粘膜组织的亲和力，增强药物的穿透性，提高药物疗效。

参 考 文 献

[1] 周晓芸，陈 芳. 复方洗必泰漱口液的配制及临床应用[J]. 安徽医科大学学报，1996;31(1):74-76.

[2] 吕瑞琴，丁召兴. 复方甲硝唑漱口液的制备与质量控制[J]. 滨洲医学院学报，1995;18(3):85-86.

[3] 钱学勤. 复方甲硝唑漱口液的制备[J]. 西北药学杂志，1995;10(4):164-166.

[4] 杨青岭. 均匀设计法分析甲硝唑含漱剂含漱后在口内的残留量[J]. 佳木斯医学院学报，1995;18(5):35-36.

[5] 吴 琳，周薇美. 双波长K系数法测定复方洗必泰含漱液中两组份含量[J].中国医院药学杂志,1997;17(4):168-169.

[6] 何 雯，丁 韬. 高效液相色谱法测定双唑泰栓主药含量[J]. 上海医药，2000;21(1):36-38.

[7] 陈新谦，金有豫. 新编药物学[M]. 第13版，人民卫生出版社，1991; 498.

[8] 麦毅忠，王小裙. 洗必泰制剂与临床应用[J]. 中国医院药学杂志，1991; 11(10):448.

[9] 崔 融，娄兆标. 多抗甲素治疗复发性口腔溃疡38例疗效观察[J]. 实用医学杂志，1994; 10(4):433.

[10] 郭 萍. 多抗甲素片治疗复发性口疮的疗效观察[J]. 山西医学杂志，1999;28(4):335.