DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.06.024

min有214 nm强吸收小分子物质干扰,经分析肽切割过程中引用过的试剂,确认其为苯酚和苯甲硫醚残留,其由此可见常规的Symmetry C_{18}反相法分析评价固相合成疏水肽应首先经凝胶柱脱盐处理为好。从Ultrahydrogel 250柱一步法分析结果峰面积积分得到的P44目的肽色谱峰纯度为70.91%,与应用Suphadex-LH-20凝胶柱和Symmetry C_{18}反相柱两步法分析结果一致(70.90%),证实了单用C_{18}反相分析方法存在的缺点;同时为从另一个角度证实这种快速的分析方法对P44肽合成纯度评价的可靠性及其对P44肽制备的指导意义,运用Waters径向加压柱反相少量制备了P44肽纯品,其收率(%)与Ultrahydrogel 250柱一步法纯度评价值(%)十分接近,即以理论平均偶联率99.5%计算,44肽的理论纯度为80.2%;而实际上Ultrahydrogel 250柱一步法分析得到的肽纯度较之理论值,对肽制备条件的优化无疑更有指导意义(另文报道)。本方法因选用了耐较高的有机相(40%CH_3CN/0.1%TFA) Ultrahydrogel 250凝胶柱,克服了凝胶基质对疏水肽的吸附作用;充分利用高效体积排阻色谱(HPSEC)Ultrahydrogel 250柱良好的分子量线性范围($10^2-8\times10^5$D)及高分辨率;且本方法采用恒比例洗脱的方法,使996二极管距阵检测器的峰纯度鉴定更准确,且具很好的重现性;同时使固相合成过程中引入的一些疏水性小分子在Ultrahydrogel 250柱上能够得到十分有效的分离,消除了其对肽峰的干扰。因此,提示本方法可作为一种快速的固相合成疏水肽纯度评估的方法。

参考文献:

[1] Heath T G, Giordani A B. Reversed-phase capillary high-performance liquid chromatography with on-line UV, fluorescence and electrospray ionization mass spectrometric detection in the analysis of peptides and proteins[J]. J Chromatogr, 1993, 638(1): 9-19.

[2] Young P M, Burgoyne R F, Wheat T E. Photodiode array spectral identification of modified amino acids in synthetic peptides following high resolution HPLC separation[J]. Pept Res, 1990, 3(2): 81-84.

[3] Zeng W, Regamey P O, Rose K, *et al*. Use of Fmoc-N-(2-hydroxy-4-methoxybenzyl) amino acids in peptide synthesis[J]. J Pept Res, 1997, 49(3): 273-279.

(编辑 薛国文)

经验与短篇

文章编号:1000-5404(2000)06-0570-01

复方氟罗沙星滴耳液的研制和临床疗效观察

The preparation and clinical observation of compound fleroxacin eardrops

田 静[1],钱彦华[1],谭德涛[1],孙华明[2] ([1]昆明市第一人民医院药剂科,昆明 650011;[2]第三军医大学预防医学系卫生毒理学教研室,重庆 400038)

氟罗沙星(Fleroxacin)是新一代氟喹诺酮类抗菌药物,对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均具有广谱抗菌作用,并且高效、低毒,具有良好的临床应用前景。为此,我们研制了复方氟罗沙星滴耳液,并进行了临床疗效观察,现报道如下。

1 方法和结果

1.1 复方氟罗沙星滴耳液的配制

我们研制提出的复方氟罗沙星滴耳液的配方是:氟罗沙星3.0 g,地塞米松0.2 g,醋酸适量,甘油200 ml,70%乙醇加至1 000 ml。具体配制方法是:取70%乙醇600 ml,加氟罗沙星搅拌混悬,滴加醋酸溶液,使氟罗沙星全部溶解;另取地塞米松溶于乙醇,加入上液中搅拌后过滤,加入甘油搅拌,自滤器上加70%乙醇至全量。半成品检验含量及pH值合格后,分装即得。

1.2 质量控制

1.2.1 性状 为淡黄色澄明液体,pH值应为4.5~6.0。

1.2.2 稳定性观察 将滴耳剂置于室温下,每隔2个月测氟罗沙星含量和pH值1次,连续观察8个月。结果其pH值无明显变化,氟罗沙星含量分别为0个月时的99.82%,99.53%,99.11%,98.87%,成份稳定。

1.3 含量测定

1.3.1 标准曲线的制备 用0.1 mol/L的NaOH作溶媒,将本品配制成20 μg/ml的溶液,使用UV-2201紫外分光光度计(日本岛津),测得本品在281 nm处为最大吸收峰。精密称取105℃干燥至恒重的氟罗沙星100 mg于100 ml容量瓶中,加溶媒稀释至刻度,分别在281 nm波长处测定吸收度,将测得的数

(下转574页)

作者简介:田 静(1964-),女,湖南省凤凰县人,主管药师,主要从事药剂研制和管理方面的工作。电话:(0871)31882007-2309

收稿日期:2000-02-14;修回日期:2000-04-14

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

清楚。但迄今无文献报道绿脓杆菌在藻酸盐产生改变的同时,有形态上的变化,说明本实验发现的是一个独特现象。

Alm[11]认为绿脓杆菌能根据宿主环境的变化,调控它两个重要的毒力因子——4型菌毛和藻酸盐的表达。本实验结果表明,部分绿脓杆菌还能随温度条件的变化,改变其自身的形态,同时改变藻酸盐的产量。作为细菌生命活动过程中的另一种细胞形式,潜生体是适应某种环境条件形成的特殊类型细胞。该现象的研究,对绿脓杆菌致病过程的认识有重要意义,值得进一步探讨。

参考文献:

[1] Jensen R H, Woolfolk C A. Formation of filaments by Pseudomonas putida[J]. Appl Environ Microbiol, 1985, 50(2): 364—372.

[2] 邓国宏,高强国,王 源,等.绿脓杆菌水中生存的非周期性变化观察[J].第三军医大学学报,1997,19(3):197—199.

[3] 陆森泉,尹 秀,褚佩英.绿脓杆菌胞外粘液多糖的实验研究[J].中国人兽共患病杂志,1996,12(5):9—11.

[4] Simpson D A, Ramphal R, Lory S. Genetic analysis of Pseudomonas aeruginosa adherence: distinct genetic loci control attachment to epithelial cells and mucins[J]. Infect Immun, 1992, 60(9): 3 771—3 780.

[5] Falkinham Ⅲ J O, Hoffman P S. Unique developmental charcteristics of the swarm and short cells of Proteus vulgaris and Proteus mirabilis[J]. J Bcteriol, 1984, 158(3): 1 037—1 040.

[6] Hata J S, Fick R B. Airway adherence of Pseudomonas aeruginosa: mucoexopolysaccharide binding to human and bovine airway proteins[J]. J Lab Clin Med, 1991, 117(5): 410—422.

[7] McCoy W F, Bryers J D, Robbins J, *et al*. Observations of fouling biofilm formation[J]. Can J Microbiol, 1981, 27(9): 910—917.

[8] Khardori N, Yassien M. Biofilms in device-related infections[J]. J Ind Microbiol, 1995, 15(3): 141—147.

[9] Baynham P J, Brown A L, Hall L L, *et al*. Pseudomonas aeruginosa AlgZ, a ribbon-helix-helixDNA-binding protein, is essential for alginate synthesis and algD transcriptional activation[J]. Mol Microbiol, 1999, 33(5): 1 069—1 080.

[10] Gordberg J B, Ohman D E. Cloning and expression in Pseudomonas aeruginosa of a gene involved in the prodution of alginate[J]. J bacteriol, 1984, 158(3): 1 115—1 121.

[11] Alm R A, Mattick J S. Genes involved in the biogenesis and function of type-4 fimbriae in Pseudomonas aeruginosa[J]. Gene, 1997, 192(1): 89—98.

(编辑 陈聪连)

(上接570页)

据进行直线回归,得回归方程:

$$A=0.0747C-0.0267 \qquad r=0.9999$$

1.3.2 含量测定 取滴耳液0.5 ml,置于100 ml容量瓶中,用溶媒稀释至刻度,在281 nm波长处测定吸收度,按回归方程计算含量。结果本品含氟罗沙星应为标示量的90.0%~100.0%。

1.4 致敏试验

采用最大剂量致敏试验方法。取健康白色豚鼠20只,背部去毛。采用5%甲醛溶液作为阳性对照组,实验组经预实验后选择100 mg/kg剂量作为最大致敏剂量,皮下注射共3次,然后于首次注射后第14日和第21日,在动物未试验过的腹部一侧局部皮下注射进行激发,激发观察期为(24±2)h,观察动物有无局部红肿、抓鼻、竖毛、呼吸困难、痉挛、休克甚至死亡等过敏反应。结果表现实验组无过敏症状出现,过敏反应级数判定为0。

1.5 临床疗效观察

本品用于临床治疗急性中耳炎、慢性中耳炎发作,外耳道炎等共154例(男89例,女65例),年龄最大的69岁,最小的3岁,平均38岁,治疗结果为:痊愈139例(炎症消退,干耳,听力恢复或好转),有效13例(耳痛消失,分泌物明显减少,中耳仍潮红,听力好转或无变化),无效2例(用药1周后,病情无明显好转或加重)。总有效率为98.7%。用药时间最长的7 d,最短的2 d,平均4.1 d。

2 讨论

氟罗沙星是一种新型的广谱高效抗菌药物,可治疗各种细菌感染性疾病。针对临床中耳炎的治疗需要,我们研制了复方氟罗沙星滴耳液。经检测它具有溶解性好、稳定性高的优点,经致敏试验检测证实无过敏作用,适于临床使用。

本品经154例急、慢性中耳炎的临床疗效观察,对细菌感染所致的中耳炎,外耳道炎,鼓膜炎等症,炎症消失快,症状缓解迅速,疗效较好,有3例患者有暂时性耳痛,但能耐受,未见其它局部和全身不良反应发生。值得推广使用。

关键词:复方氟罗沙星滴耳液;制备方法;稳定性
中图法分类号:R451 文献标识码:B

参考文献:

[1] 中华人民共和国卫生部药政局编.中国医院制剂规范[M].第2版.北京:中国医药科技出版社,1995.156.

[2] 韩 蓉,陈星织,周 黎,等.氟罗沙星的毒理学观察[J].苏州医学院学报,1999,19(9):33—35.

(编辑 薛国文)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net