DOI: 10.16016/j.1000-5404.1998.06.031

复方氧氟沙星滴耳液的研制及临床应用

经验交流

Studies on the preparation and clinical application of Compound Ofloxacin ear drops

李建平* 张立新 周定蓉** 杨冰阳*** (第三军医大学附属大坪医院药剂科) 重庆, 400042

提 要 目的: 评价复方氧氟沙星滴耳液对需、厌氧菌引起的急、慢性化脓性中耳炎的疗效。方法: 设计了滴耳液处方、质量标准、对其稳定性、抑菌作用、刺激性分别作了试验。结果: 51例急、慢性化脓性中耳炎中, 14例慢性者显效率和有效率 100%, 2例无效。35例急性者中, 20例显效率和有效率 100%, 15例显效率为 75%~83.3%。结论: 本滴耳液性能稳定, 无刺激性, 对急、慢性化脓性中耳炎有效率 94.92%, 显效率 91.53%。

氧氟沙星(Ofloxacin)是第三代喹诺酮类广谱抗生素, 抗菌能力强, 毒副作用低, 无耳毒性反应, 在治疗感染性疾病中与甲硝唑合用有协同作用[1]。因此我们研制了复方氧氟沙星滴耳液。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

DU-70分光光度计(美国贝克曼公司); 氧氟沙星(浙江新昌制药厂, 批号 970118); 甲胡唑(湖北沙市第三制药厂, 批号 961002); 地塞米松磷酸钠(意大利生产, 1986年); 复方氧氟沙星滴耳液(本院自制)。

1.2 处方

氧氟沙星 0.3 g, 甲硝唑 1.0 g, 地塞米松磷酸钠 0.025 g, 乙醇 30 ml, 药用甘油 40 ml, 稀醋酸适量, 蒸馏水加至 100 ml。

1.3 制备工艺

取乙醇适量, 加入氧氟沙星搅拌成混悬状, 滴加稀醋酸, 边加边搅拌, 至氧氟沙星完全溶解得(1)。取甲硝唑加适量甘油微热使完全溶解得(2)。另取地塞米松磷酸钠溶于适量蒸馏水中得(3)。均匀混合(1)、(2)、(3)抽滤, 加蒸馏水至全量, 分装即得。

2 结果

2.1 物理特性

本品为淡黄色透明液体。pH值 4.5~5.5

2.2 鉴别

氧氟沙星: 取本品 5 ml, 置表面皿中在水浴上蒸干, 加丙二酸 100 mg, 醋酐 10滴, 置水浴上加热 5 min, 溶液显红棕色。

甲硝唑: 取本品约 5 ml, 加氢氧化钠试液 2 ml, 温热, 即得紫红色溶液, 滴加稀盐酸使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。

地塞米松磷酸钠: 取本品 40 ml, 加硫酸 2 ml, 搅拌均匀, 放置数分钟, 即析出黄色絮状沉淀。

2.3 含量测定

2.3.1 紫外吸收光谱 按处方比例用 0.1 mol/L盐酸溶液配制氧氟沙星、甲硝唑、地塞米松磷酸钠纯溶液至一定浓度, 以处方无主药成分的盐酸溶液为空白, 在 200~500 nm波长范围内扫描, 得紫外吸收光谱图, 见图 1

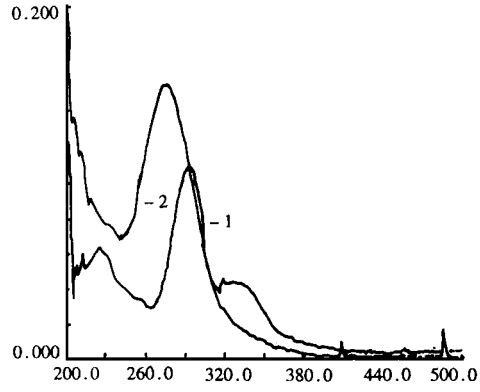


图 1 紫外吸收光谱图

1.氧氟沙星 2.甲哨唑

2.3.2 含量测定方法[2]及波长对的确定 由图 1可见, 地塞米松磷酸钠在此波长范围内无吸收。根据其波形特征, 氧氟沙星选用双波长-等吸收波长法, 293 nm作为测定波长, 259 nm为参比波长。甲硝唑选用双波长-系数倍率法, 276 nm作为测定波长, 264 nm为参比波长。

* 李建平, 女, 43岁, 副主任药师

** 耳鼻咽喉科 *** 贵阳中医学院药学系 93级实习生

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

2.3.3 标准曲线的绘制 氧氟沙星:精密称取氧氟沙星对照品约 0.3 g,置 100 ml容量瓶中,用 0.1 mol/L盐酸溶液溶解,加水至刻度,摇匀。精密吸取适量,用 0.1 mol/L盐酸溶液配成 2.4, 3.0, 3.6, 4.2, 4.8 μg/ml系列溶液,以处方无主药成分的盐酸溶液为空白,在 293 nm和 259 nm波长处测定其吸收度,计算△A(△A= A_{293nm} - A_{259nm}),以△A对浓度 C回归,得回归方程: C= 15.7614△A- 0.1044, r= 0.9999

甲哨唑: K值的确定:精密称取干扰组份氧氟沙星约 0.3 g,用 0.1 mol/L盐酸溶液配制成不同浓度溶液 3份,以处方无主药成份的盐酸溶液为空白,在 276 nm和 264 nm波长处测定吸收度;按系数倍率 K= A_{x1}/A_{x2}= A_{264nm}/A_{276nm}计算 K值。结果 K= 0.5130

标准曲线:精密称取甲硝唑对照品 1.0 g,置 100 ml容量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,摇匀。精密吸取适量,用 0.1 mol/L盐酸溶液配制成 8, 10, 12, 14, 16 μg/ml的系列溶液,以处方无主药成分的盐酸溶液为空白,在 276 nm和 264 nm波长处测定其吸收度,计算△A= A_{264nm}- KA_{276nm},以△A对浓度 C回归,得回归方程: C= 84.0096△A- 0.227, r= 0.9999

2.3.4 回收率试验 按处方比例精确配制该滴耳液,精密吸取适量,用 0.1 mol/L盐酸溶液稀释成系列浓度测定其吸收度。计算△A,代入各自回归方程,结果氧氟沙星平均回收率为 97.89%, RSD为 0.82% (n= 5)。甲硝唑平均回收率为 103.64%, RSD为 0.38% (n= 5)。

2.3.5 样品含量测定 精密吸取样品 1 ml,用 0.1 mol/L盐酸溶液稀释至每 1 ml含氧氟沙星 2.4 μg 含甲硝唑 8 ug的溶液测定吸收度,然后计算△A,代入各自回归方程,见表 1。

表 1 复方氧氟沙星滴耳液含量测定结果

批号	氧氟沙星	甲硝唑
	平均标示量 (%)	平均标示量 (%)
970303	99.88	99.16
970313	101.74	103.60
970331	100.08	101.35

2.4 稳定性试验

取该滴耳液一定数量,分别放置 5℃、25℃、30℃环境下共观察 60 d,每隔 10 d取样测定百分含量,同时测定 pH值,观察其色泽、澄明度。结果均无变化。

2.5 抑菌试验

采用纸片法[3]观察抑菌作用,以 0.3% 氧氟沙星、1% 甲硝唑对照液为空白进行对比试验。经 t检验结果表明,该滴耳液抑菌效果与单组分比较,相差非常显著, (P < 0.001),见表 2。

表 2 复方氧氟沙星滴耳液抑菌试验结果 (n= 4, $\bar{x}\pm s$)

供试菌	抑菌圈直径 (l/mm)		
	复方氟沙星滴耳液	0.3% 氧氟沙星对照液	1% 甲硝唑对照液
金黄色葡萄球菌	32.96± 0.028	30.88± 0.675*	10.60± 0.082*
绿脓杆菌	23.70± 0.070	22.24± 0.368*	6.00± 0.006*
链球菌	24.25± 0.108	18.90± 0.735*	7.24± 0.028*
变形杆菌	32.89± 0.036	30.09± 0.113*	6.00± 0.006*

*: P < 0.001与复方氧氟沙星滴耳液组相比

2.6 刺激性试验

取健康家兔 8只,雌雄各半,体重 1.4~ 2.2 kg,右耳滴复方氧氟沙星滴耳液两滴,左耳滴空白溶剂对照, 3次 /d,连滴 7 d 滴完后观察家兔耳无异常现象。

2.7 临床应用

2.7.1 病例选择 受试对象为急、慢性中耳炎的门诊患者 51例。男性 22例,女性 29例。年龄 9个月~ 72岁。病程最长 20年,最短 3 d。

2.7.2 治疗方法 每例病人均用本药滴耳, 3次 /d,每次 1~ 2滴,疗程限制在 2周以内,急性炎症者加全身抗生素, 4~ 15 d天复查。

2.7.3 疗效判定 显效:干耳、炎症、肉芽消失;有效:肉芽缩小、炎症减轻、脓液减少;无效:无任何改善。以显效与有效之和计算有效率。

2.7.4 治疗结果 见表 3。

表 3 51例病种分布及疗效

病名	例数	耳数	显效	有效	无效	显效率 (%)	有效率 (%)
慢性化脓性中耳炎							
单纯性	14	18*	18*			100	100
坏死性	2	2			2	0	0
急性化脓性中耳炎	8	8	8			100	100
肉芽性鼓膜炎	5	5	4	1		80	100
乳突术后感染	6	6	5		1	83.3	83.3
急性卡他性中耳炎	1	2	2			100	100
急性外耳道炎	11	14	14			100	100
外耳道炎性肉芽	4	4	3	1		75	100
总 计	51	59	54	2	3	91.53	94.92

*: 3例鼓室有小肉芽

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

3 讨论

该制剂有效率为 94.92% ,显效率 91.53%。郑海农等[4]报道,氧氟沙星滴耳液治疗耳部炎症的有效率为 92.1% ,显效率仅为 71.1%。从表 2结果看,复方制剂的抑菌作用与单一的氧氟沙星滴耳液比较疗效显著。

用药后临床观察无不良反应,听力未变坏。由于氧氟沙星为广谱抗生素,疗程不宜超过 2周,以免诱发局部二重感染。

关键词 氧氟沙星;甲哨唑;滴耳液

中图法分类号 R987

参考文献

1 吴建宏,王维康.氧氟沙星的药理作用与临床应用.皖南医学院学报, 1993, 12(3): 241

2 周筱青 编.应用光谱技术.湖南科学技术出版社, 1994. 93~118

3 叶应妩,王毓三 主编.全国临床检验操作规程.南京: 东南大学出版社, 1991. 460~462

4 郑海农,陈松岳,赵智翔.氧氟沙星滴耳剂治疗耳部化脓性感染的临床试验.中国新药杂志, 1995, 4(6): 37

(收稿: 1997-06-25;修回: 1998-07-15)

(编辑 刘 鹏)

B超对皮肤增生性瘢痕检测的评价

An evaluation of B-ultrasonic measurement in hypertrophic scar

贾树蓉* (第三军医大学附属西南医院超声诊断科) 重庆, 400038

丛 林 李世荣 张 玄 (第三军医大学附属西南医院整形美容科) 重庆, 400038

提 要 目的: 评价 B超对皮肤增生性瘢痕声像图改变的观察及厚度测量的临床实用价值。方法: 用高频探头,术前 1 d B超观察图像改变及测量瘢痕全层,美蓝标记,术中在标记点处与皮肤垂直切开达基底部实测与超声测值比较。结果: 增生性瘢痕以等回声的真皮增厚为主,回声欠均。超声预测值与实测值非常接近,预测效果优良。结论: 高频超声检测增生性瘢痕的厚度是观察其动态变化和评定非手术疗法疗效较为客观的量化指标。

超声对正常皮肤厚度的测量及声像图表现国内外学者已有研究[1~3]。但用超声检测皮肤增生性瘢痕国内尚未见报道。本研究就烧、烫伤所致皮肤增生性瘢痕的声像图改度及厚度测量报告如下。

1 资料与方法

17例病人共 23处皮肤增生性瘢痕。男性 9例,女性 8例,年龄最大的 45岁,最小的 4岁。其中火焰烧伤 2例,汽油烧伤 5例,柴油烧伤 2例,开水烫伤 6例,化学烧伤 2例,受伤最长者 21个月,最短 9个月。

仪器 EUB-450,频率 7.5 MHz,皮肤表面置厚 1.8 cm水囊,忌加压。

23处瘢痕包括: 颜面(5)、颏颈(4)、颈胸部(4)、前壁(5)、手腕(3)、大腿(2)。均于术前 1 d用超声观测瘢痕,探头与皮肤表面垂直,测量瘢痕全层厚度,较大的瘢痕在厚薄不同处多点观测并摄片。测量点用美蓝标记加碘酒固定。手术时在标记点处与皮肤垂直切开达瘢痕基底部,随即测量实际瘢痕厚度与对应的超声测值比较,并将标本送病理,镜下观察增生性瘢痕的组织结构。

利用乳腺癌根治术边缘的正常全层皮肤,观察声像图表现及测量厚度。

2 结果

2.1 正常皮肤超声观测

皮肤全层为两条均匀一致的增强细带,中间衬以较宽的等回声。第一层强回声细带为水囊与表皮界面的回声,第二层为真皮与皮下脂肪界面的回声,中间的等回声为真皮,内见均匀一致的细点状强回声,见图 1,与郑荣琴等[3]报道的一致。皮肤的厚薄主要表现在该层的变化。皮下脂肪层表现为低回声。正常全层皮肤(胸部)超声测值 2.6 mm,实际测值 2.45 mm,结果基本一致。

2.2 皮肤增生性瘢痕的超声表现

两条带状增强回声无明显改变,中间等回声的真皮增厚,厚薄取决于增生的程度。其中亦可见线条样的增强回声,见图 2

* 贾树蓉,女,44岁,副主任医师

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