

氯甲搽剂的质量控制与疗效观察

张 征¹, 徐小卉²

(1. 南京军区南京总医院药品科, 江苏南京 210002; 2. 解放军第455医院药剂科, 上海 200052)

[摘要] 目的 研究氯甲搽剂质量控制方法, 评价临床疗效。方法 用紫外分光光度法测定甲硝唑或氯霉素含量; 疗效采用碧宁凝胶进行对照。结果 甲硝唑在10.3~82.0 μg/ml 范围内线性关系良好, $r=0.9998$, 甲硝唑和氯霉素的回收率分别为99.92%和99.85%, RSD 为0.369%和0.484%。氯甲搽剂疗效与对照组比较, 具有统计学意义($P<0.01$)。结论 氯甲搽剂制剂质量控制方法快速, 疗效确切。

[关键词] 氯甲搽剂; 紫外分光光度法; 质量控制; 临床疗效

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)02-0112-04

Quality control and clinical effects observation of Lujia liniment

ZHANG Zheng¹, XU Xiao-hui² (1. Drug Department of Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. Pharmaceutics Department of the 455th Hospital of PLA, Shanghai 200052, China)

[Abstract] **Objective** To establish the quality control and evaluate the therapeutic effects of Lujia liniment. **Methods** UV-spectrophotometry was used to determine the content of Metronidazole and Chloramphenicol. The therapeutic effects were compared with Bining gel. **Results** The linearity was good in the concentration rang of 10.3~82.0 μg/ml of Metronidazole, $r=0.9998$, the average recovery rate was 99.92% and 99.85%, the relative standard deviation (RSD) was 0.369% and 0.484%, respectively. The therapeutic effects were difference in statistics ($P<0.01$). **Conclusion** This preparation is reliable in quality control and satisfactory in therapeutic efficacy.

[Key words] Lujia liniment; UV-spectrophotometry; Quality control; Clinical effects

氯甲搽剂以甲硝唑、氯霉素为主药, 以氯酮、丙二醇等为辅料制成的外用搽剂, 具有杀菌和抗原虫作用, 用于痤疮、毛囊虫皮炎、酒渣鼻、脂溢性皮炎、疥疮等, 使用多年, 疗效显著, 是皮肤科治疗的常用制剂。本文就其质量控制和临床疗效进行观察和总结。

1 质量控制

1.1 仪器及试药 紫外分光光度计(UV-7541型, 上海分析仪器厂产品); 甲硝唑和霉氯素标准品(中国药品生物制品检定所提供); 氯甲搽剂(南京军区南京总医院生产, 批号20060306), 所用试剂均为分析纯。

1.2 鉴别

作者简介: 张 征(1979-), 男, 湖南浏阳人, 大学本科, 药师, 从事药学专业。

1.2.1 甲硝唑 取样品溶液1 ml, 加氢氧化钠试液2 ml, 温热后显微红色沉淀, 滴加稀盐酸2 ml, 溶液显浅黄色。

1.2.2 氯霉素 取样品溶液1 ml, 加醇制氢氧化钾试液1 ml, 在水浴中加热5 min, 溶液显红棕色, 加硝酸4滴使成酸性后红色减退, 出现絮状沉淀, 加硝酸银试液2滴溶液出现浑浊。

1.3 含量测定

1.3.1 甲硝唑

1.3.1.1 标准曲线的绘制 精密称取105℃干燥至恒重的甲硝唑适量, 制成每1 ml 含10.3、20.5、40.0、61.5、82.0 μg 的水溶液, 精密吸取上述溶液5 ml 置50 ml 的量瓶中, 每种浓度2份, 1份加0.1 mol/L 盐酸至刻度, 摇匀, 置参比池中; 另1份加水至刻度, 摇匀, 置样品池中, 于波长320 nm 处测定。得标准曲线为: $\Delta A = 0.00261 + 0.04728C_{\text{甲}}$, $r=0.9998$ 。(公式1)

1.3.1.2 干扰试验 分别取氯霉素、辅料适量,配制成0.1 mol/L 盐酸液和相同浓度的水溶液,以0.1 mol/L 盐酸液作参比,在波长220~340 nm 的范围内每间隔2 nm 逐点测定,干扰组分在波长320 nm 处无吸收,不影响甲硝唑的测定。

1.3.2 氯霉素

1.3.2.1 公式推导 精密称取105℃干燥至恒重的甲硝唑和氯霉素标准品,分别配成一定浓度的以0.1 mol/L 盐酸为介质的标准液 $C_{\text{标甲}}$ 、 $C_{\text{标氯}}$,以0.1 mol/L 盐酸液作空白,在278 nm 处测定吸收度,分别得 $A_{\text{标甲}}$ 、 $A_{\text{标氯}}$ 。由于在同等条件下配制的标准品和样品溶液,根据对照法定律: $C_{\text{标}}/C_{\text{样}} = A_{\text{标}}/A_{\text{样}}$,即得① $C_{\text{标氯}}/C_{\text{氯}} = A_{\text{标氯}}/A_{\text{氯}}$,② $C_{\text{标甲}}/C_{\text{甲}} = A_{\text{标甲}}/A_{\text{甲}}$,并根据吸收加和性原理得③ $A_{\text{氯}} = A_{\text{总}} - A_{\text{甲}}$ 。将①和②代入③,推导出公式: $C_{\text{标氯}}/C_{\text{氯}} = A_{\text{标氯}}/(A_{\text{总}} - A_{\text{标甲}} \cdot C_{\text{甲}}/C_{\text{标甲}})$,其中 $C_{\text{标甲}}$ 和 $C_{\text{标氯}}$ 为已知数, $A_{\text{标甲}}$ 和 $A_{\text{标氯}}$ 为测得值,将其代入式中,得到氯霉素的含量计算公式为: $C_{\text{氯}} = (A_{\text{总}} - 377C_{\text{甲}}) \times 10\,000/2\,980$ (公式Ⅱ)。

1.3.2.2 干扰试验 按处方比例取甲硝唑、辅料含量,配制成0.1 mol/L 盐酸液,在波长278 nm 处测定得吸收度为0.004,结果可以忽略不计,故不干扰氯霉素的含量测定。

1.3.3 回收率及精密度试验 按照处方比例,精密称取甲硝唑、氯霉素。加入处方量的其他成分,配成5份100 ml 的模拟样品,分别精取样品1 ml,置100 ml 量瓶中,加水至刻度,摇匀,精取稀释液5 ml 2份,分别置50 ml 量瓶中,1份加0.1 mol/L 盐酸至刻度,置参比池中;另1份加水至刻度,置样品池中,在320 nm 处测定吸收度,代入公式Ⅰ,结果见表1。取甲硝唑回收率试验项下的用0.1 mol/L 盐酸稀释至刻度的溶液,以0.1 mol/L 盐酸液作空白,在波长278 nm 处测定总吸收度,代入公式Ⅱ。结果见表1、2。

表1 甲硝唑回收率及精密度试验结果($n=5$)

编号	投入量 (g)	测得量 (g)	回收率 (%)	\bar{x} (%)	RSD (%)
1	0.364 2	0.360 8	99.59		
2	0.382 3	0.382 4	100.40		
3	0.401 4	0.400 1	99.65	99.92	0.369
4	0.422 1	0.421 0	99.74		
5	0.445 2	0.446 0	100.20		

1.3.4 稳定性试验 检品配制后4、8、12 h 时测定值无变化,结果稳定性良好。

1.3.5 样品含量测定 精密量取本品1 ml,置100 ml 量瓶中。加水至刻度,摇匀、过滤、弃去初滤液,精

取续滤液5 ml,取该溶液2份,分别置50 ml 量瓶中。甲瓶加0.1 mol/L 盐酸至刻度,乙瓶加水至刻度,摇匀。甲液以0.1 mol/L 盐酸为空白,在278 nm 波长处测定吸收度。代入氯霉素计算公式。以甲液为空白对照,乙液为供试液,在320 nm 波长处测定吸收度。代入甲硝唑计算公式。三批样品结果见表3。

表2 氯霉素回收率及精密度试验结果($n=5$)

编号	投入量 (g)	测得量 (g)	回收率 (%)	\bar{x} (%)	RSD (%)
1	0.900 2	0.901 2	100.1		
2	0.951 1	0.954 0	100.30		
3	1.002 3	0.998 2	99.59	99.85	0.484
4	1.050 6	1.052 0	100.13		
5	1.102 6	1.093 0	99.13		

表3 样品含量测定结果($n=5$)

批号	甲硝唑(%)	氯霉素(%)
20021220	96.97	91.53
20030130	98.56	96.44
20030306	93.78	96.50

2 临床总结

2.1 一般资料 采用随机对照法,将临床诊断为痤疮的100例患者分为治疗组和对照组。治疗组50例,男30例、女20例,平均年龄23.42岁;对照组50例,男30例、女20例,平均年龄23例。两组在性别、年龄、病程分布、病情程度上具有可比性。

2.2 病例选择 诊断标准依据《临床皮肤病学》确诊为痤疮的患者;病状典型,诊断明确,年龄在18~35岁之间,男女不限,不伴有诱发痤疮的内分泌疾病者为入选标准;不入选标准为患有严重、泛发的皮肤病,或面部有可能干扰临床试验观察的皮肤病,2周内面部外用痤疮药物者,4周内口服抗菌药物者,已知对实验药物或化学结构类似药物过敏者,糖尿病、严重心肝肾等疾病患者、精神病患者,长期应用皮质类固醇激素或免疫抑制剂,孕妇及哺乳期妇女;剔除标准为不能密切配合、未按规定用药者,在用药过程中自行外用或内服其他治疗药物者,因严重副作用中途退出或停药者。

2.3 方法

2.3.1 药物使用方法 治疗组采用氯甲搽剂(南京军区南京总医院生产,批号021220),对照组采用碧宁凝胶(北京双桥制药公司产品,批号109504)。两药均局部外涂,每日2次,用药期间面部清洁统一用中

性肥皂,不得使用任何对治疗有影响的药物和化妆品,疗程为8周。

2.3.2 观察指标 面部非炎性损害即白头粉刺数、黑头粉刺数及两者的总数,面部炎性损害即丘疹数、脓疱数及两者的总数,结节和囊肿单独计数;对受试者于用药后2、4、8、12周分别观察记录。

2.3.3 不良反应观察 对治疗过程中可能出现的不良反应,如红斑、水肿、鳞屑、瘙痒、烧灼和疼痛按4级评分。详细记录不良反应发生的时间、缓解时间、严重性、与受试药的相关性。

2.3.4 实验室观察 两组患者治疗前后各做1次血常规、肝肾功能检测。

2.4 结果

2.4.1 疗效判断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[1],根据所有损害总数的减少来判断疗效。基本痊愈:损害数量减少 $>90\%$;显效:损害数量减少 $60\% \sim 89\%$;好转:损害数量减少 $20\% \sim 59\%$;无效:损害数量减少 $<20\%$,或病情无变化,或较治疗前增多。基本痊愈和显效合计为有效,计算总有效率。

2.4.2 疗效分析 两组治疗结果见表4。

表4 氯甲搽剂和碧宁凝胶
治疗痤疮疗效的比较(例)

组别	例数	基本痊愈	显效	好转	无效	总有效率(%)
治疗组	50	25	20	4	1	45(90.0)*
对照组	50	20	12	16	2	32(64.0)

注:与对照组比较,* $P<0.01$

2.4.3 不良反应 治疗组有3例出现红斑、刺痛,程度较轻,未做处理。对照组有4例出现不良反应,以红斑、刺痛或脱皮为主,程度较轻,亦未做处理。两组间不良反应比较无显著性差异($P>0.05$)。

3 讨论

3.1 氯霉素的含量公式推导 本品主要成分为甲硝唑和氯霉素,两组分在紫外区均有吸收,且吸收峰互相重叠,干扰测定,由于甲硝唑在水和 0.1 mol/L 盐酸介质中的吸收谱有显著变化,而氯霉素没有影响,可用差分分光光度法(ΔA 法)不经分离而直接测定甲硝唑的含量^[2]。根据吸收度加和法则在测定混和吸收度后,根据甲硝唑的含量,用公式推导出氯霉素的含量。有报道用高效液相色谱法测定甲硝唑和氯霉素两药含量^[3],本方法更加快速、简便,但由于差分分光光度法稍有测定误差,故将各成分含量

限度定于 $87.0\% \sim 113.0\%$ 之间,以确保制剂质量准确,达到质控目的。

3.2 痤疮发病机制 痤疮是青春期常见的毛囊皮脂腺的慢性炎症性疾病^[4],关于其病因主要与四大因素有关,即毛囊角化异常、皮脂分泌异常、细菌感染以及炎症形成^[5]。一般认为局部痤疮丙酸杆菌的感染及其介导的细胞和体液免疫最重要。痤疮丙酸杆菌是革兰染色阳性的棒杆菌,它在近中性环境中($\text{pH}5 \sim 8$)生长最快,依赖皮脂中甘油三酯作营养,并将之分解产生较多的游离脂肪酸,后者刺激毛囊及毛囊周围发生非特殊性炎症反应,加之细菌感染导致炎性反应。毛囊皮脂腺口角化异常导致粉刺病变,性激素影响和饮食因素,及各种诱因易导致面部皮脂腺过度分泌,为嗜酸性痤疮丙酸杆菌的生长创造了条件,最终导致较重的丘疹、脓疱。

3.4 透皮吸收作用 氮酮为典型的透皮吸收剂,对大部分药物有良好的透皮促渗作用^[6];能改变皮肤角质层脂质与蛋白结构,降低角质层屏障,缩短时滞,促进药物经皮渗透^[7],对抗生素类具有明显的促透作用。丙二醇/氮酮联合使用具有协同作用,药物透皮吸收速率比单用氮酮提高10倍左右,因此本制剂具有良好的临床疗效。

3.4 氯甲搽剂作用优点 氯甲搽剂主要成分是甲硝唑和氯霉素。甲硝唑不仅对滴虫、阿米巴原虫、毛囊虫有杀灭作用,还具有广谱抗厌氧菌作用^[8],可抑制面部的螨虫,治疗脂溢性皮炎、减少油脂的分泌,从而抑制痤疮丙酸杆菌的活性,达到联合治疗的目的,其效果更加明显,尤其是炎性丘疹的消退,与对照组相比,具有统计学意义。此药起效快,大部分患者用药2周后积分指数下降 50% 以上,同时该药不良反应小、安全,不油腻,使用方便,每日2次,且价格便宜,是一种安全有效治疗痤疮的外用药。

参考文献

- [1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:171-174.
- [2] 吕莉君,刘 福. 紫外分光光度法测定复方甲硝唑栓的含量[J]. 湖北医学院学报,2001,16(4):90-92.
- [3] 陈育琳. 高效液相色谱法测定痤疮I号搽剂中甲硝唑和氯霉素含量[J]. 中国药业,2006,15(14):85.
- [4] 柳 珍,王 静. 综合疗法治疗痤疮162例疗效观察[J]. 中原医刊,2006,33(8):65.
- [5] 蔡 林,张建中,李邻峰,等. 0.1%阿达帕林凝胶预防和减轻寻常痤疮复发的多中心随机对照临床试验[J]. 临床皮肤科杂志,2004,33(1):45-47.
- [6] 刁雨辉,袁荣刚,周建平. 复方利多卡因乳膏体外透皮吸收研

究[J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(6): 489-491.

国校医, 2005, 19(1): 44.

[7] 刘重芳, 吴洁, 戴居云, 等. azone 预处理对丹参素经皮渗透的影响[J]. 中成药, 2000, 22(4): 251-253.

(收稿日期: 2008-02-28)

[8] 揣萃桂, 左文英, 王学礼. 痤疮搽剂的制备与临床应用[J]. 中

(本文编辑 潘雪飞)

· 短 篇 ·

马齿苋外用治疗隐翅虫皮炎 23 例疗效观察

段丛勇

(解放军 73889 部队卫生所, 福建南安 362300)

[关键词] 隐翅虫皮炎; 马齿苋

中图分类号: R757.4 文献标识码: B 文章编号: 1672-271X(2008)02-0115-01

2005年6月~2006年8月, 我们先后收治隐翅虫毒液灼伤患者 23 例, 经及时诊治, 均快速痊愈, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 23 例中, 男 20 例, 女 3 例; 年龄 17~45 岁; 面颈部 15 例, 胸背部 4 例, 上肢 3 例, 下肢 1 例; 并急性结膜炎 3 例。

1.2 治疗方法 先用碱性肥皂水反复清洗患处, 持续清洗 3~5 min, 再取鲜马齿苋茎叶洗净捣烂与适量米泔水拌成糊状外涂于患处, 1 日 1~2 次。3 例红肿灼痛较重者, 给予口服扑尔敏治疗 2 天; 3 例皮损在眼部周围患者揉搓眼睛后致急性结膜炎者加用盐酸羟苄唑滴眼液、蔡敏维滴眼液(含盐酸蔡甲唑林、马来酸氯苯那敏、维生素 B₁₂)滴双眼和口服扑尔敏、强的松治疗 4 天。

1.3 结果 本组 23 例, 平均病程 4~5 天, 患处干燥结痂脱落后痊愈, 1~2 个月后患处皮肤色素沉着逐渐消退。

2 讨论

隐翅虫皮炎是由鞘翅目昆虫引起的皮损。具有致病作用的隐翅虫约有 200 种, 虫体血淋巴液中含有毒液, 为一种强酸性毒汁, pH 值 1~2, 毒液沾染皮肤引起化学反应和过敏反应而致皮肤损伤^[1,2]。隐翅虫引发的皮炎主要集中在面、颈、胸、背及四肢裸露部位, 症状为突然出现的条索状、点状或斑片状、水肿性红斑、丘疹或水疱、脓疱, 有瘙痒和灼痛感, 有的眼睛周围会出现轻度水肿^[2,3]。本组 23 例中, 皮损呈条索状 12 例, 针尖状密密麻麻的白色脓点 8 例, 斑片状红斑、水疱 3 例; 均有不同程度的瘙痒感和灼痛感; 1 例出现头痛、发热 38.5℃, 2 天后症状消失。

在治疗时, 要注意尽早用肥皂水清洗患处, 肥皂水可以有效阻止隐翅虫强酸性毒液对皮肤的进一步灼伤; 再用鲜马齿苋茎叶捣烂加米泔水拌成糊状外涂可起到除毒、抗菌消炎、促上皮新生作用^[4,5], 糜烂渗出较重者痊愈速度明显较一

般治疗快 2~3 天, 且色素沉着多能消退。

马齿苋又称长命菜、五行草, 是马齿苋科, 属一年生肉质草本植物, 夏秋两季茎叶茂盛, 全国各地均产, 现代药理研究发现, 马齿苋含有大量去甲肾上腺素、钾盐、维生素 B、维生素 C、胡萝卜素和丰富的生物碱等成分, 具有清热解毒, 散血清肿、抗菌消炎等功效, 用于热毒血痢、痈肿疔疮、湿疹、丹毒、蛇虫咬伤等^[3,4]。

要做好隐翅虫皮炎的预防工作。夏季天气湿热, 因隐翅虫导致的皮炎发病率明显增加, 患者绝大多数是在不经意间触碰到隐翅虫而引发皮肤感染。隐翅虫毒液感染人体皮肤主要有三个途径: 一是直接弄破虫体, 致使隐翅虫体内毒素损伤皮肤; 二是虫体碎片污染手, 再由手去摸身体的其他部位导致感染; 三是虫子隐藏在衣物和床垫等部位, 使用这些衣服和床垫时虫体被搓烂压碎, 皮肤接触了流出的毒液后感染。隐翅虫喜好潮湿环境、有驱光性, 要搞好环境卫生, 清除住宅周围的杂草、垃圾, 湿热天气要关好纱门纱窗, 防止隐翅虫侵入室内, 发现隐翅虫或其他不明飞虫落在皮肤上时, 不要直接拍打或用手捻碎虫体, 可用其他东西将其拨落踩死, 若虫体接触过皮肤, 应及时用清水或肥皂水清洗^[2]。

参考文献

- [1] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 488.
- [2] 杨梅, 陈志军, 王戡, 等. 西安地区隐翅虫皮炎暴发调查. 中国人兽共患病杂志, 2001, 17(1): 100-101.
- [3] 吴铁锋. 皮肤病症状鉴别诊断与治疗[M]. 南昌: 江西科学技术出版社, 1999: 327-328.
- [4] 胡熙明, 朱庆生, 宋立人, 等. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 2754-2758.
- [5] 陈灿, 黄璜, 李爱华. 我国马齿苋研究进展. 中国野生植物资源, 2006, 21(6): 6-8.

(收稿日期: 2007-09-12)

(本文编辑 潘雪飞)