

增效磺胺嘧啶银混悬剂的制备与质量控制

高新富*, 徐彦飞, 丁召兴, 张循格, 边瑞民(滨州医学院附属医院, 山东 滨州 256603)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)01-0060-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.01.21

摘要 目的:制备增效磺胺嘧啶银混悬剂并建立其质量控制方法。方法:以磺胺嘧啶银配伍甲氧苄啶制备增效磺胺嘧啶银混悬剂,采用高效液相色谱法测定磺胺嘧啶银和甲氧苄啶的含量,并考察制剂稳定性。结果:磺胺嘧啶银和甲氧苄啶检测质量浓度分别在20~300、8~120 $\mu\text{g/ml}$ 范围内与峰面积积分值线性关系良好(r 均为0.999 9),平均回收率分别为99.76%、100.27%,RSD分别为0.38%、0.41%;3批样品中磺胺嘧啶银和甲氧苄啶的平均含量分别为49.774、20.045 mg/ml ;制剂在室温、避光条件下6个月内稳定性良好。结论:增效磺胺嘧啶银混悬剂制备工艺合理,质量稳定可控。

关键词 增效磺胺嘧啶银混悬剂;甲氧苄啶;制备;质量控制;高效液相色谱法

Preparation and Quality Control of Synergist Flamazine Suspension

GAO Xin-fu, XU Yan-fei, DING Zhao-xing, ZHANG Xun-ge, BIAN Rui-min(The Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Shandong Binzhou 256603, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Synergist flamazine suspension and to establish the method for its quality control. METHODS: Synergist flamazine suspension was prepared with flamazine and trimethoprim. The contents of flamazine and trimethoprim were determined by HPLC and the stability of the preparation was studied. RESULTS: The linear ranges of flamazine and trimethoprim were 20-300 $\mu\text{g/ml}$ and 8-120 $\mu\text{g/ml}$ (both $r=0.999\ 9$). Average recoveries were 99.76% (RSD=0.38%) and 100.27% (RSD=0.41%). Average contents of flamazine and trimethoprim in 3 batches of sample were 49.774 mg/ml and 20.045 mg/ml . The stability of suspension was good in dark place at room temperature within 6 months. CONCLUSION: Preparation technology of Synergist flamazine suspension is reasonable and stable in quality.

KEY WORDS Synergist flamazine suspension; Trimethoprim; Preparation; Quality control; HPLC

烧伤是外科常见的一种急外伤。皮肤烧伤后,皮肤的屏障功能受到破坏,细菌容易侵蚀并在此生长繁殖,易导致感染^[1]。

磺胺嘧啶银用于烧伤创面感染治疗,尤其是对铜绿假单胞菌的感染具有良好的控制作用^[2-3]。虽然磺胺嘧啶银抗菌谱广,

- 超氧化物歧化酶模拟物脂质体的包封率[J].中国新药杂志,2011,20(10):928.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录VID.
- [6] 徐成海,张世伟,关奎之.真空干燥[M].北京:化学工业出版社,2004:189.
- [7] 曹咏梅,易建钢,张利平.冻干曲线制定的探讨[J].畜牧与饲料科学,2008,29(3):79.
- [8] 苏树强,华泽钊,丁志华,等.冻干保护剂和复水溶液对HB-I a脂质体包封率的影响[J].中国新药杂志,2004,13(9):809.
- [9] 张丽霞,王会娟,孙莉.两性霉素B长循环脂质体冻干剂的制备工艺研究[J].药学与临床研究,2007,15(5):384.
- [10] 童桥,聂松青,林克椿.海藻糖对载药脂质体在干燥-再水化过程中的保护作用[J].生物化学杂志,1992,8(6):711.
- [11] 王健,李明轩.冷冻干燥对提高脂质体稳定性的研究概况[J].中国医药工业杂志,2005,36(9):576.
- [12] Hillgren A, Aldén M. A comparison between the protection of LDH during freeze-thawing by PEG 6000 and Brij 35 at low concentrations[J]. *Int J Pharm*, 2002, 244(1/2): 137.
- [13] van Winden EC, Zhang W, Crommelin DJ. Effect of freezing rate on the stability of liposomes during freeze-drying and rehydration[J]. *Pharm Res*, 1997, 14(9): 1 151.
- [14] Higgins J, Hedges NA, Olliff CJ, et al. Factors influencing cryoprotective activity and drug leakage from liposomes after freezing[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1986, 38(4): 259.
- [15] Talsma H, van Steenberg MJ, Crommelin DJ. The cryopreservation of liposomes: 3. Almost complete retention of a water-soluble marker in small liposomes in a cryoprotectant containing dispersion after a freezing /thawing cycle [J]. *Int J Pharm*, 1991, 77(2/3): 119.
- [16] 刘占杰,华泽钊,陶乐仁,等.脂质体悬浮液结晶对其冻干品质影响的研究[J].青岛海洋大学学报:自然科学版,2001,31(4):612.

* 主管药师。研究方向:药品检验、临床药学。电话:0543-3256750。E-mail: bzbyfygxf@163.com

(收稿日期:2012-02-07 修回日期:2012-04-01)

但单用抑菌效果不强,有时可造成部分创面侵入性感染^[4]。甲氧苄啶为二氢叶酸还原酶抑制剂,与磺胺类药物合用可使细菌的叶酸代谢受到双重阻断,使磺胺类药物抗菌作用增强,并可使抑菌作用转为杀菌作用^[5]。为此,笔者将甲氧苄啶与磺胺嘧啶银配伍制成增效磺胺嘧啶银混悬剂,用于烧烫伤感染的治疗,结果表明制剂制备工艺合理、质量稳定可控,现报道如下。

1 材料

PC2000型高效液相色谱仪(美国科学系统公司);Model-500型可变波长紫外-可见光检测器,配备色谱工作站(美国科学系统公司)。

磺胺嘧啶银(湖南尔康制药有限公司,批号:20101001,纯度:98%);甲氧苄啶(山东荣源药业有限公司,批号:20100508,纯度:98%);淀粉(山东聊城鲁西药用辅料有限公司,批号:20100403,质量符合2005年版《中国药典》标准);磺胺嘧啶银对照品(湖南化学试剂总厂,批号:20100306,纯度:99.2%);甲氧苄啶对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100031-200304,纯度:99.8%);增效磺胺嘧啶银混悬剂(滨州医学院附属医院制剂室研制,批号:20110513、20110528、20110624,规格:每100 ml含磺胺嘧啶银5 g、甲氧苄啶2 g);甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 处方与制备

2.1 处方

磺胺嘧啶银50 g,甲氧苄啶20 g,淀粉40 g,注射用水加至1 000 ml。

2.2 制备

称取淀粉40 g,加150 ml注射用水搅匀,充分溶胀,快速加入煮沸的注射用水650 ml,不断搅至半透明黏稠状淀粉浆,放冷;另取注射用水100 ml,在搅拌状态下分次加入处方量的磺胺嘧啶银和甲氧苄啶的细粉,充分分散后再分次加入放冷的淀粉浆,随加随搅拌;最后加注射用水至1 000 ml,搅匀,即得。

3 质量控制

3.1 性状

本品为乳白色混悬液。

3.2 鉴别

磺胺嘧啶银:取本品5 ml,加硝酸2 ml,充分搅拌,滤过,取滤液加0.9%氯化钠试液产生沉淀;取滤液加亚硝酸钠试液及碱性β-萘酚试液,产生橙红色。

甲氧苄啶:取本品1 ml,溶于1 mol/L硫酸5 ml中,加1.6%高锰酸钾的0.1 mol/L氢氧化钠溶液2 ml,加热至沸,趁热加甲醛0.4 ml,加0.5 mol/L硫酸溶液1 ml混匀,再加热至沸,放冷,滤过,滤液加三氯甲烷25 ml,强力振摇,三氯甲烷层在紫外光灯(365 nm波长)下观察,显绿色荧光。

3.3 制剂沉降试验

沉降体积比测定:用具塞量筒量取成品50 ml,密塞,用力振摇1 min,记下混悬物的开始高度 H_0 ,静置3 h后记下混悬物的最终高度 H ,按沉降体积比 $=H/H_0$ 计算。结果,沉降体积比为0.93(外用混悬剂要求沉降体积比不小于0.90),表明制剂的物理稳定性较好。

3.4 一般检查

因本品直接用于烧烫伤的创面,属无菌制品,质量控制较洗剂或一般外用混悬剂的要求高。故参考2010年版《中国药典》

(二部)附录I T涂剂^[6]项下的相关规定检查,结果应符合规定。

3.5 含量测定

3.5.1 色谱条件与系统适用性试验。色谱柱:Aichrom C₁₈;柱温:30 ℃;流动相:水-乙腈-三乙胺(850:148:2),流速:1 ml/min;紫外检测器,检测波长:237 nm;进样量:20 μl。分别取“3.5.2~3.5.4”项下对照品溶液、阴性样品供试液、供试品溶液、光降解样品溶液适量,进样,记录色谱见图1。

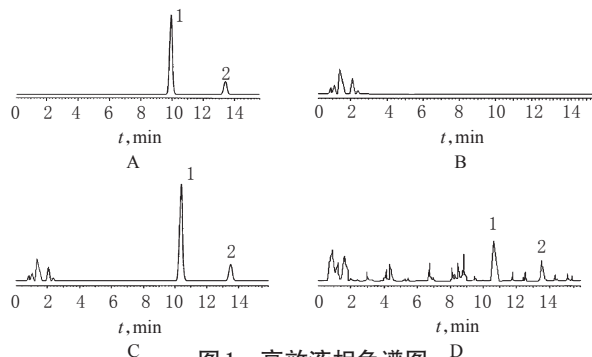


图1 高效液相色谱图

A.对照品;B.阴性样品;C.供试品;D.光降解样品;1.磺胺嘧啶银;2.甲氧苄啶

Fig 1 HPLC chromatograms

A. substance control; B. negative sample; C. sample; D. photodegradation sample; 1. flamazine; 2. trimethoprim

由图1可见,在此色谱条件下,磺胺嘧啶银峰与甲氧苄啶峰分离完全,峰形良好;阴性样品无干扰;强制降解样品的分解产物峰与主药峰的分度均大于1,表明样品的分解产物对主药测定无干扰。

3.5.2 光降解样品的制备。磺胺嘧啶银对光较敏感,见光易分解,参照2010年版《中国药典》(二部)附录X IX C 原料药与药物制剂稳定性试验指导原则^[6]的强光照射试验,将本品置于照度为4 500 lx的日光灯下5 d得光降解样品。

3.5.3 供试品溶液的制备。以内容量移液管精密量取本品2 ml,置于100 ml量瓶中,移液管用甲醇-浓氨液(90:10)洗涤3次,洗涤液并入量瓶中,在量瓶中加入约25 ml甲醇-浓氨液(90:10),超声提取20 min,用流动相定容,取干燥滤纸迅速过滤上清液,精密量取续滤液5 ml,置于50 ml量瓶中,用流动相定容,摇匀,经0.45 μm微孔滤膜过滤,即得。取空白样品(不含磺胺嘧啶银和甲氧苄啶,其余按处方量)按以上方法操作,得阴性样品供试液。取光降解样品同法操作得光降解样品供试液。

3.5.4 对照品溶液及标准曲线的制备。取磺胺嘧啶银对照品约100 mg、甲氧苄啶对照品约40 mg,精密称定,分别置于100 ml量瓶中,加入甲醇-浓氨液(90:10)约30 ml,超声溶解并加流动相稀释至刻度,摇匀,得对照品贮备液。分别精密量取对照品贮备液适量,置于50 ml量瓶中,用流动相稀释到刻度,制成磺胺嘧啶银质量浓度为20、40、100、200、300 μg/ml的溶液和甲氧苄啶质量浓度为8、16、40、80、120 μg/ml系列对照品溶液,摇匀。在上述色谱条件下进样20 μl,以峰面积(A)与浓度(c)绘制标准曲线,计算回归方程,得磺胺嘧啶银、甲氧苄啶回归方程分别为:磺胺嘧啶银: $A=3\ 114.9c-3\ 721.9$ ($r=0.999\ 9$),线性范围为20~300 μg/ml;甲氧苄啶: $A=1\ 456.2c-66.542$ ($r=0.999\ 9$),线性范围为8~120 μg/ml。

3.5.5 精密密度试验。取“3.5.4”项下磺胺嘧啶银100 μg/ml、甲氧

苄啉 40 μg/ml 的对照品溶液重复进样 6 次,测得磺胺嘧啶银、甲氧苄啉峰面积的 RSD 分别为 0.78% ($n=6$)、0.95% ($n=6$),表明精密度良好。

3.5.6 稳定性试验。取同一供试品溶液,室温放置,在 0、2、4、6、8、12、24 h 测得磺胺嘧啶银、甲氧苄啉峰面积的 RSD 分别为 0.98% ($n=6$)、1.21% ($n=6$),表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

3.5.7 回收率试验。精密称取磺胺嘧啶银和甲氧苄啉对照品适量,按处方比例的 80%、100%、120% 制成 100 ml 样品,照“3.5.3”项下方法制得供试品溶液,取 20 μl 进样,将测得峰面积代入回归方程,按外标法计算样品中磺胺嘧啶银和甲氧苄啉的含量,并计算回收率,结果分别见表 1、表 2。

表 1 磺胺嘧啶银回收率试验结果 ($n=6$)

Tab 1 Results of recovery test of flammazine ($n=6$)

加入量,mg/ml	测得量,mg/ml	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%
40.235	39.925	99.23		
40.123	39.897	99.44		
50.097	50.112	100.03	99.76	0.38
49.996	50.062	100.13		
60.157	60.203	100.08		
60.085	59.889	99.67		

表 2 甲氧苄啉回收率试验结果 ($n=6$)

Tab 2 Results of recovery test of trimethoprim ($n=6$)

加入含量,mg/ml	测得含量,mg/ml	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%
16.176	16.154	99.86		
16.025	16.032	100.04		
20.152	20.243	100.45	100.27	0.41
20.167	20.184	100.08		
24.013	24.054	100.17		
24.079	24.321	101.01		

3.5.8 重复性试验。取同批样品 5 份,测定含量。结果,磺胺嘧啶银及甲氧苄啉含量的 RSD 分别为 1.12% ($n=5$)、0.86% ($n=5$),表明此方法重复性良好。

3.5.9 样品含量测定。精密量取本品 2 ml,照“3.5.3”项下方法制备供试品溶液,按“3.5.7”项下方法测定含量,结果见表 3。

表 3 3 批样品含量测定结果 ($n=3$)

Tab 3 Results of content determination of 3 batches of samples ($n=3$)

批号	磺胺嘧啶银		甲氧苄啉	
	含量,mg/ml	占标示量,%	含量,mg/ml	占标示量,%
20110513	50.324	100.65	20.325	101.63
20110528	49.323	98.65	19.456	97.28
20110624	49.675	99.35	20.354	101.77

3.6 制剂稳定性考察

参照 2010 年版《中国药典》(二部)附录 X IX C 原料药与药物制剂稳定性试验指导原则^[6]方法进行药物制剂加速试验:取本品 3 批,置于避光、温度(30±2)℃的条件下(磺胺嘧啶银遇光、热不稳定^[7])放置 6 个月,第 1、2、3、6 个月末取样照涂剂项下的重点考察项目监测。结果均符合规定要求,表明制剂在

室温、避光条件下 6 个月质量稳定。

4 讨论

用于治疗烧烫伤磺胺嘧啶银一般控制在 1%~10% 之间^[4,8],由于磺胺嘧啶银使用时有一过性疼痛^[9],所以在保证抗菌作用同时刺激性较小的前提下将磺胺嘧啶银的质量浓度定为 5 g/100 ml;甲氧苄啉作为磺胺增效剂比例一般为磺胺类药的 25% 左右,增大剂量抗菌作用增加不明显,且不良反应增加^[9],因此甲氧苄啉的质量浓度定为 2 g/100 ml。

磺胺嘧啶银为难溶性药物,其只在硝酸、浓氨液等少数溶剂中溶解。本文提取液选择甲醇-浓氨液(90:10),主要考虑磺胺嘧啶银及甲氧苄啉在此混合液中的溶解度较好,磺胺嘧啶银 1.0 g 及甲氧苄啉 1.0 g 可同时在 100 ml 混合液中溶解。采用此混合液提取较完全、回收率好。

流动相中加入三乙胺可增加磺胺嘧啶银与甲氧苄啉在流动相中的溶解度,使被测成分溶解充分,且峰形较好。

将磺胺嘧啶银约 100 μg/ml 和甲氧苄啉约 40 μg/ml 的流动相稀释液,分别在 200~300 nm 波长范围内扫描,发现磺胺嘧啶银在此波长范围内吸光度与甲氧苄啉比较相差较大。在甲氧苄啉的最大吸收波长处磺胺嘧啶银的吸光度大于 1,无法测定;而在磺胺嘧啶银的最大吸收波长处,甲氧苄啉的吸光度太小,测定误差较大。最终选择磺胺嘧啶银的最小吸收波长 237 nm 作为检测波长,因此在此波长处甲氧苄啉有较大吸收,二者吸光度相差较小,可以同时测定二者的含量。

参考文献

- [1] 汤萍,李为.复方磺胺嘧啶银胶浆的制备及在烧伤外科的应用[J].药学实践杂志,2002,20(1):9.
- [2] 李辉.磺胺嘧啶银临床应用回顾[J].河北北方学院学报:医学版,2005,11(2):71.
- [3] 郭振荣,高维谊,贺立新,等.几种抗绿脓杆菌药物疗效筛选的实验研究[J].中华整形烧伤外科杂志,1995,11(6):421.
- [4] 严明忠,黄为昆,吴群悦.几种烧伤创面用药的抑菌试验比较[J].右江民族医学院学报,2003,23(5):635.
- [5] 陈瑞玲.磺胺类药与甲氧苄啉的合理应用[J].中国临床医生,2008,36(7):18.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010 年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录 18、199、200.
- [7] 吴继禹,王志强,黄学荪.磺胺嘧啶银膜剂的制备及质量控制[J].中国药房,2005,16(6):432.
- [8] 吴继禹,王志强,黄学荪.磺胺嘧啶银凝胶的制备及质量控制[J].安徽医药,2006,10(6):471.
- [9] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].15 版.北京:人民卫生出版社,2002:100.

(收稿日期:2012-03-22 修回日期:2012-04-27)