

复方氟替阴道泡腾栓的制备及其质量控制

陈梅*(连云港市第一人民医院药学部,江苏连云港 222001)

中图分类号 R943;R944.2*3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)25-2343-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.25.14

摘要 目的:制备复方氟替阴道泡腾栓,并进行质量控制。方法:以盐酸氟罗沙星、替硝唑为主药制成复方氟替阴道泡腾栓,采用高效液相色谱法同时测定两种主药含量,并初步考察其稳定性和家兔阴道刺激性。结果:所制栓剂为淡黄色圆锥形,鉴别、检查项均符合2010年版《中国药典》相关要求,每粒泡腾栓含氟罗沙星200 mg、替硝唑500 mg;氟罗沙星和替硝唑的检测质量浓度线性范围分别为10.0~80.0 μg/ml($r=0.998\ 6$)和20.0~160.0 μg/ml($r=0.999\ 4$),平均回收率分别为99.90%(RSD=0.57%, $n=3$)、99.94%(RSD=0.23%, $n=3$);该制剂于5、25、35℃下放置3个月稳定性指标未见明显变化;局部用药对家兔阴道无明显刺激性。结论:该制剂制备工艺可行,质量稳定可控。

关键词 氟罗沙星;替硝唑;阴道泡腾栓;制备;质量控制;高效液相色谱法

Preparation and Quality Control of Compound Fleroxacin-tinidazole Vaginal Effervescent Suppository

CHEN Mei(Dept. of Pharmacy, Lianyungang First People's Hospital, Jiangsu Lianyungang, 222001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare the Compound fleroxacin-tinidazole vaginal effervescent suppository and establish a method for its quality control. METHODS: Fleroxacin hydrochloride was compatible with tinidazole to form the vaginal effervescent suppository. The contents of 2 main components were determined by HPLC, and quality control method was initially used to investigate its stability and irritation. RESULTS: The preparation was faint yellow conical in shape. The identification and examination items were in line with the requirements of *Chinese Pharmacopeia* (2010 edition), and each suppository contained fleroxacin 200 mg and tinidazole 500 mg. The linear ranges of fleroxacin and tinidazole were 10.0-80.0 μg/ml ($r=0.998\ 6$) and 20.0-160.0 μg/ml ($r=0.999\ 4$), respectively; average recoveries were 99.90% (RSD=0.57%, $n=3$) and 99.94% (RSD=0.23%, $n=3$) respectively. The indicator of preparation was stable at 5 °C, 25 °C and 35 °C for 3 months, and local use of the preparation had no significant irritation to vagina of rabbits. CONCLUSIONS: The preparation is feasible in technology and controllable in quality.

KEYWORDS Fleroxacin; Tinidazole; Vaginal effervescent suppository; Preparation; Quality control; HPLC

7 讨论

(1)运用QCC手法,使药品分类摆放更合理、更整洁,提高了圈员的专业水平,大大降低了错误配制次数。但改善问题的对策是根据破损药品分析结果制定出的,因此在实施过程中要注意实施-调整-再实施,不断总结-改进-提高,才能为标准化提供最有效的依据。

(2)选用药品破损金额和药品破损次数两个衡量指标进行分析会更全面、更具体。此次活动中,圈员学会了用评价法选定主题、把握现状,用鱼骨图解析问题,对无形成果进行评价等一系列QCC手法,为QCC活动奠定了实践基础。而以往质量管理多采用自上而下方式,即管理者制定政策并下达,药师只是被动接受的执行,这样势必导致药师缺乏主观积极性,成效不显著,更无科学的方法评价。而从本文来看,运用QCC手法,发掘、分析、解决问题,有效与无形成果均取得较好成效,每位圈员对自身日常工作作出了重新定位,发挥了主观能动性,通过脑力激荡发挥出潜能,不但自我能力得到锻炼和展示,而且增强了责任感和积极性。将大脑“联网”,集思广益共同制定出易于实施的标准操作规范;增加了团队凝聚力及彼此的合作与沟通,营造出了愉快团结的团队氛围,从而使成员感受到满足感和成就感。同时,药师紧密结合实际工作,分析自身存在的问题,提出改进的方法,提高措施的执行力度,有利

于发挥每个人的创造性思维,以达到提高药学服务质量的的目的,从而使措施实施后效果更明显。

综上,如果应用QCC加强PIVAS各环节的质量控制,完善规章制度及流程,可优化静脉药物配制质量体系,保证静脉药物配置质量及患者用药安全,有效提高经济效益和医疗服务水平。QCC活动应该是个持续长期的项目,笔者建议将其推广到医院管理的各个方面,以提升医院的综合竞争力。

参考文献

- [1] 高雅琨,程敏.品管圈活动在降低居家腹膜透析患者腹膜炎发生率中的作用[J].现代临床护理杂志,2010,9(9):4.
- [2] 朱红球,曾颖,赖伟华,等.药房门诊处方配药内差调研分析及干预措施探讨[J].中国医院管理,2011,31(7):42.
- [3] 王临润,张国兵,汪洋,等.品管圈在医院药剂科质量管理持续改善中的应用[J].中国药房,2010,21(37):3 491.
- [4] 邹小爱,夏丽军,汤晟凌,等.品管圈在静脉用药配置中心送药差错中的应用[J].海峡药学,2013,25(6):294.
- [5] 刘新春,米文杰,马亚兵.静脉药物配置中心临床服务与疑难精解[M].北京:人民卫生出版社,2009:200.
- [6] 梁丽梅,黄惠燕,许百虹,等.品管圈在降低住院药房差错件数中的应用及效果评价[J].中国药房,2012,23(25):2 350.

*主管药师。研究方向:药剂学。电话:0518-85605275

(收稿日期:2013-09-25 修回日期:2013-12-18)

混合性阴道炎是指阴道受多种病菌(如细菌、霉菌等)、原虫(如滴虫)侵袭造成阴道菌群失调而引起的炎症性病变。临床实践证明,由单纯某一种病原引起的阴道炎极少,多属于混合感染,因此临床表现各异、轻重不同^[1]。由于阴道炎患病部位的特殊性,局部给药可提高药物作用浓度,并避免全身用药的不良反应,治疗效果好。阴道泡腾栓在阴道吸水发泡后,药物可迅速分散到阴道的各个部位,深达子宫颈,与同等剂量的口服剂型相比疗效更佳,成为治疗该疾病的常用剂型^[2]。氟罗沙星(Fleroxacin)是第三代氟喹诺酮类抗菌药物,具有抗菌谱广、抗菌力强、半衰期长等优点,是控制呼吸、泌尿、生殖系统感染的有效药物^[3];替硝唑则对滴虫和大多数厌氧菌有抑制或杀灭作用,且有研究证明替硝唑与氟喹诺酮类抗菌药物配伍非常稳定^[4]。因此,笔者根据临床常用剂量采用上述两种药物制成了复方氟替阴道泡腾栓,并探讨了制备工艺和质量控制标准,现报道如下。

1 材料

1.1 仪器

1100型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);电热恒温水浴箱(江苏常熟医疗器械厂)。

1.2 药品与试剂

氟罗沙星对照品、替硝唑对照品(中国食品药品检定研究院,批号:201209、120801,纯度:99.8%、99.5%);氟罗沙星原料药(青岛制药股份有限公司,批号:120801,纯度:99.3%);替硝唑原料药(天津天药业股份有限公司,批号:121102,纯度:99.7%);半合成脂肪酸甘油三酯(湖北江陵制药厂,批号:120191,纯度:99.0%);其他辅料均为药用级,试剂均为分析纯。

1.3 动物

家兔,♀,体质量250~300 g,由江苏绿叶制药有限公司提供,许可证号:SCXK(苏)2011-0011。

2 方法与结果

2.1 处方

氟罗沙星200 g,替硝唑500 g,碳酸氢钠216 g,酒石酸氢钾380 g,聚山梨酯80 20 ml,月桂氮草酮3 ml,半合成脂肪酸甘油三酯适量,共制成1 000粒。

2.2 制备

取碳酸氢钠于60℃下干燥2 h,酒石酸氢钾于105℃下干燥3 h,研细,过6号筛备用;取半合成脂肪酸甘油三酯适量,置搪瓷桶内,经水浴加热融化后加入氟罗沙星和替硝唑(100目细粉)搅匀,再加入聚山梨酯80、月桂氮草酮,充分搅拌均匀后注入栓模内(温度40℃,栓模内均匀涂抹润滑剂),待栓剂凝结后铲去溢出部分,启模,包装即可。每粒含氟罗沙星0.2 g、替硝唑0.5 g,共制备3批,批号为20130520、20130525、20130530。

2.3 质量控制

2.3.1 外观性状。本品为淡黄色圆锥形,长约30 mm,最大直径约为15 mm,栓壳厚度约为3 mm,表面光滑细腻、色泽均一。

2.3.2 鉴别。在含量测定项下,样品溶液主峰的保留时间分别与氟罗沙星对照品溶液和替硝唑对照品溶液主峰的保留时间一致。

2.3.3 检查^[5]。(1)质量差异:取泡腾栓10粒,精密称量并计算

出平均粒质量,参照2010年版《中国药典》附录质量差异检查法,将每粒泡腾栓质量与平均粒质量进行比较,其质量差异在±7.5%以内。(2)融变时限:取泡腾栓3粒,参照2010年版《中国药典》附录“融变时限检查法”检查,结果本品在25 min内全部融化,符合规定。(3)发泡量:按2010年版《中国药典》附录I A 阴道泡腾片的相关内容检测发泡时间和发泡量。取直径约为1.5 cm的20 ml量筒,加入蒸馏水1 ml,置(40±2)℃水浴中5 min后,加入本品1粒,测得本品平均起始发泡时间为4.6 min,平均发泡量为(15±2.5) ml,符合药典标准。

2.4 含量测定

2.4.1 检测波长的选择。精密称取氟罗沙星、替硝唑、空白辅料(栓剂基质)适量,分别用甲醇-二氯甲烷(1:1)溶解,配制替硝唑溶液(8.0 μg/ml)、氟罗沙星溶液(20.0 μg/ml)及空白辅料溶液,分别在200~600 nm波长范围内进行扫描。结果显示,空白辅料不干扰氟罗沙星和替硝唑的吸收;最大吸收波长氟罗沙星为288 nm,替硝唑为312.5 nm。分别以上述波长对本复方制剂进行测定,结果288 nm波长检测时灵敏度较高,故选择其作为同时测定两种主药含量的检测波长^[6]。

2.4.2 色谱条件。色谱柱为Zorbax SB-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为0.05 mol/L柠檬酸-乙腈(65:35,用三乙胺调pH至4.0),流速为1 ml/min;检测波长为288 nm;进样量为20 μl。取空白辅料、氟罗沙星和替硝唑的对照品溶液、供试品溶液(批号:20130520)进样测定,色谱见图1。

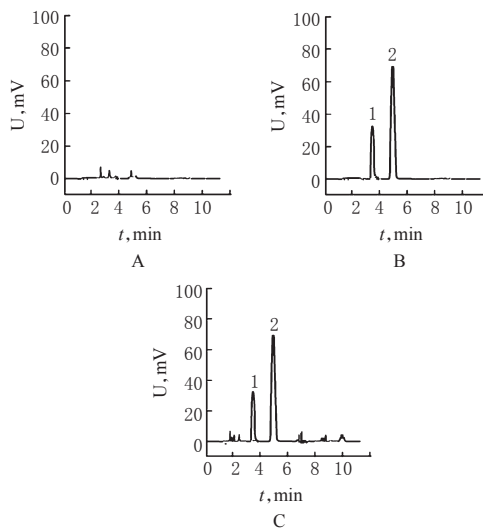


图1 高效液相色谱图

A. 空白辅料; B. 对照品溶液; C. 供试品溶液; 1. 氟罗沙星; 2. 替硝唑

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank excipients; B. reference solution; C. sample solution; 1. fleroxacin; 2. tinidazole

由图1可知,空白辅料对样品测定无干扰,氟罗沙星与替硝唑峰分离完全,峰形良好,氟罗沙星、替硝唑的保留时间分别为3.80、4.95 min。

2.4.3 标准曲线的绘制。精密称取105℃干燥至恒质量后的氟罗沙星50 mg、替硝唑100 mg,分别置于100 ml量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,再精密量取1、2、3、4、5、6、8 ml,分别置于50 ml量瓶中,加流动相至刻度,摇匀。取20 μl进样测定,

以峰面积(A)为纵坐标、质量浓度(c)为横坐标进行线性回归,得氟罗沙星、替硝唑的回归方程为: $A=46\ 052.1c+203\ 051.7$ ($r=0.998\ 6$)、 $A=30\ 407.1c+75\ 032.5$ ($r=0.999\ 4$),检测质量浓度的线性范围分别为10.0~80.0、20.0~160.0 $\mu\text{g/ml}$ 。

2.4.4 精密度的试验。取“2.4.3”项下质量浓度为80.0 $\mu\text{g/ml}$ 的氟罗沙星对照品溶液和120.0 $\mu\text{g/ml}$ 的替硝唑对照品溶液,按“2.4.1”项下色谱条件连续进样测定6次,结果氟罗沙星和替硝唑峰面积的RSD分别为0.48%和0.63% ($n=6$),表明该方法精密度良好。

2.4.5 回收率试验。按处方比例分别精密称取氟罗沙星、替硝唑和空白辅料,按“2.1”和“2.2”项下方法制备成80%、100%、120% 3种水平的复方氟替阴道泡腾栓;按“2.4.6”项下方法制成供试品溶液,各取样20 μl 进样,测定峰面积,计算回收率,结果见表1。

表1 回收率试验结果($n=3$)

Tab 1 Results of recovery tests($n=3$)

氟罗沙星					替硝唑				
加入量, $\mu\text{g/ml}$	测得量, $\mu\text{g/ml}$	回收率, %	\bar{x} , %	RSD, %	加入量, $\mu\text{g/ml}$	测得量, $\mu\text{g/ml}$	回收率, %	\bar{x} , %	RSD, %
6.47	6.35	98.15			16.33	16.27	99.63		
6.47	6.49	100.31			16.33	16.36	100.18		
6.47	6.52	100.77			16.33	16.30	99.82		
8.02	8.09	100.87	99.90	0.57	20.46	20.43	99.85	99.94	0.23
8.02	8.08	100.75			20.46	20.40	99.71		
8.02	7.98	99.50			20.46	20.51	100.24		
9.65	9.59	99.38			24.91	24.97	100.24		
9.65	9.60	99.48			24.91	24.90	99.96		
9.65	9.64	99.90			24.91	24.86	99.80		

2.4.6 样品含量测定。取泡腾栓10粒,水浴加热融化,混匀,冷却,切碎,精密称取适量(约含氟罗沙星20 mg、替硝唑50 mg),置于50 ml量瓶中,水浴将样品熔融,加入流动相适量使其完全溶解,定容至50 ml;精密吸取1 ml,用流动相稀释并定容至50 ml。取样20 μl 进样,测定峰面积,代入回归方程计算含量。结果3批样品中氟罗沙星含量分别为标示量的97.35%、102.38%、98.52%;替硝唑含量分别为标示量的98.55%、101.27%、99.83%。

2.5 稳定性试验

将制成的复方氟替阴道泡腾栓分别于5、25、35 $^{\circ}\text{C}$ 下放置0、30、60、90 d,留样期间对其外观性状、融变时限、发泡量、含量等指标进行观察、测定。结果显示,与0 d比较,该泡腾栓的上述指标均无明显变化,初步表明在观察期内样品相对稳定。

2.6 阴道刺激性试验

取♀家兔6只,均分为2组,一组兔每天阴道给予复方氟替阴道泡腾栓1枚,每日1次,连续给药7 d,末次给药后24 h内

处死家兔,观察所有家兔阴道及子宫黏膜组织的变化;另一组兔给予0.9%氯化钠注射液作为对照组,同法操作。结果显示,与对照组比较,给药家兔的阴道及子宫黏膜组织均未见红肿现象,初步认为本品局部用药对阴道无明显刺激性。

3 讨论

复方氟替阴道泡腾栓是根据女性生理特点研制的一种阴道泡腾栓剂。氟罗沙星为第三代喹诺酮类药物,具有广谱抗菌作用,替硝唑对滴虫和厌氧菌的活性很强,二者联合用于阴道炎治疗中,可发挥药物协同作用,提高治疗效果^[7]。本研究结果显示,所制复方氟替阴道泡腾栓留样观察90 d,外观颜色无变化,融变时限、发泡量、含量等指标稳定,提示复方氟替阴道泡腾栓质量稳定。

使用酒石酸、酒石酸氢钾、聚山梨酯80、月桂氮草酮、脂肪酸甘油三酯等作为辅料和基质,可减少制药过程中黏冲现象的发生,同时使药物气泡丰富、细腻、均匀且易于洗脱,可克服传统栓剂药物易流失、污染衣物等缺点^[8]。笔者研究结果显示,复方氟替阴道泡腾栓在极少量的水中(1 ml)即可快速起泡,发泡量达到(15±2.5) ml;且持续泡腾时间长,能使药物渗入到阴道黏膜褶皱深部,增强了局部用药的治疗效果。家兔刺激性实验初步表明,该泡腾栓无阴道刺激性。

综上所述,复方氟替阴道泡腾栓处方合理、制备工艺简便、质量稳定可控,是治疗混合性阴道炎较好的剂型,其临床应用值得进一步研究。

参考文献

- [1] 盛福德,汤勇,陈秀梅,等.细菌性阴道炎患者阴道微生态的实验研究[J].现代检验医学杂志,2013,28(3):78.
- [2] 陈惠红,杨晓敏,李茵,等.妇科泡腾栓的制备及质量控制[J].中成药,2008,30(10):26.
- [3] 李全国,张云凤.氟罗沙星与洛美沙星后效应的对比研究[J].中国当代医药,2014,21(6):182.
- [4] 李博,杨兴官,李红玉.复方替硝唑载体栓的制备及质量考察[J].中国药房,2012,23(37):3 502.
- [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6、8、85.
- [6] 张雷,李欣,李中华,等.氟替中空泡腾栓的研制[J].中国药业,2003,14(8):468.
- [7] 张海侠.乳酸左氧氟沙星联合替硝唑治疗妇科炎症的疗效观察[J].中国老年保健医学,2010,8(3):37.
- [8] 陈惠红.栓剂基质研究进展[J].中国药业,2009,18(4):59.

(收稿日期:2013-07-18 修回日期:2014-04-14)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅