

复方甲硝唑阴道泡腾片的研制及临床观察

王 荔 陈勇敢 王 焕¹(开封 475001 开封医学高等专科学校;¹ 济源市人民医院)

阴道炎是妇科常见病、多发病。据报道女性生殖道感染中,厌氧菌感染可高达 60%~80%,而甲硝唑几乎对所有厌氧菌有明显抗菌作用。但口服甲硝唑能引起恶心、呕吐、腹胀、厌食等胃肠道反应。为避免全身用药不良反应,使药物较好、较持久地分散于阴道粘膜

表面,克服栓剂基质受体温作用熔融后连同药物流失而影响疗效、污染衣物及患者不适感、增强杀灭滴虫、细菌、厌氧菌的效果,我们研制了复方甲硝唑阴道泡腾片,用于治疗细菌性、滴虫性阴道炎,疗效显著。

1 复方甲硝唑泡腾片的制备

1.1 处方

甲硝唑 50.0g, 诺氟沙星 10.0g, 酒石酸 17.4g, 碳酸氢钠 19.6g, 吐温-80 3.0g, 聚乙烯吡咯烷酮 5.0g, 低取代羟丙基纤维素 4.0g, 硬脂酸镁 0.8g, 共制成 200 片。

1.2 制备

称取聚乙烯吡咯烷酮、吐温-80 加适量无水乙醇溶解使成粘合剂, 备用。另称取甲硝唑、诺氟沙星、酒石酸、碳酸氢钠原料混匀, 加粘合剂制软材, 过 16 目筛制粒, 60℃干燥, 18 目筛整粒, 加低取代羟丙基纤维素、硬脂酸镁混匀后压片(片重 0.5g)。

2 质量检查

2.1 酸度

取本品 5 片, 研细, 投入 50ml 水中, 搅拌使溶解, 依法(中国药典 95 年版二部附录 VIIH)测定, pH 值应为 4.5~6.0。

2.2 发泡量

取 25ml 带塞刻度试管 10 支(内径约 1.5cm), 各加水 20ml, 置 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 水浴中 5min, 观察最大发泡量体积, 均不应 < 10.0ml, 且 < 6.0ml 不得超过 2 片。

2.3 含量测定

2.3.1 测定波长的选择: 取甲硝唑、诺氟沙星适量, 配制成含甲硝唑 $12\mu\text{g/ml}$, 诺氟沙星 $4\mu\text{g/ml}$ 的 0.1mol/L 盐酸溶液和相同浓度的水溶液。在 200~400nm 范围作紫外吸收和差示吸收光谱图。结果甲硝唑、诺氟沙星在 0.1mol/L 盐酸溶液中于 $277 \pm 1\text{nm}$ 波长处均有最大吸收。甲硝唑在 $320 \pm 1\text{nm}$ 处有差示吸收峰, 诺氟沙星无差示吸收不干扰测定。片剂中的辅料溶液在 260nm 以后的 277 和 320nm 处无紫外吸收。

2.3.2 标准曲线的绘制: 分别精密称取 105℃干燥至恒重的甲硝唑、诺氟沙星对照品适量, 使成甲硝唑浓度为 2, 6, 10, 12, 14, 16 和 $20\mu\text{g/ml}$ 的 0.1mol/L 盐酸溶液和相同浓度的水溶液, 诺氟沙星浓度为 1, 3, 5, 6, 7 和 $9\mu\text{g/ml}$ 的 0.1mol/L 盐酸溶液。以 0.1mol/L 盐酸液为空白, 在 277nm 处分别测定甲硝唑和诺氟沙星酸溶液的吸光度 $A_{\text{甲}}$ 和 $A_{\text{诺}}$ 。以甲硝唑的酸溶液为参比, 水溶液为样品, 在 320nm 处测定差示吸光度 $\Delta A_{\text{甲}}$ 。分别以吸光度与各对应浓度线性回归, 得回归方程:

$$A_{\text{甲}} = 0.03759C + 0.001305, r = 0.9999 \quad (1)$$

$$A_{\text{诺}} = 0.1572C - 0.0009762, r = 0.9999 \quad (2)$$

$$\Delta A_{\text{甲}} = 0.03235C + 0.004093, r = 0.9999 \quad (3)$$

2.3.3 回收率试验: 模拟处方, 分别精密称取 105℃干燥至恒重的甲硝唑、诺氟沙星对照品适量, 按比例加入

片剂辅料于 150ml 量瓶中, 加 0.1mol/L 盐酸溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀。用干燥滤纸过滤, 精密吸取续滤液 2ml 2 份于 100ml 量瓶中, 1 份加 0.1mol/L 盐酸液稀释至刻度, 另 1 份加水稀释至刻度。先以 0.1mol/L 盐酸液为空白, 在 277nm 处测定酸溶液的吸光度 $A_{\text{总}}$, 再以酸溶液为参比, 水溶液为样品, 在 320nm 测定差示吸光度 $\Delta A_{\text{甲}}$, 由(3)式计算 $C_{\text{甲}}$, 代入(1)式求出 $A_{\text{甲}}$, 再利用吸光度加和原理求出 $A_{\text{诺}}$, 代入(2)式得出 $C_{\text{诺}}$ 。结果见附表。

附表 甲硝唑、诺氟沙星回收率测定结果

甲硝唑			诺氟沙星		
投药量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	投药量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)
44.93	45.11	100.40	9.87	9.73	98.58
60.32	60.11	99.65	12.11	12.07	99.67
75.71	75.98	100.36	14.97	15.08	100.73
89.36	89.07	99.68	18.31	18.43	100.66
105.67	106.03	100.34	20.83	20.71	99.42
平均	100.09%	RSD = 0.38%	平均	99.81%	RSD = 0.90%

2.3.4 样品含量测定: 取本品 10 片, 精密称定, 研细。精密称取适量(约相当于甲硝唑 75mg)。按回收率试验方法操作、测定、计算。

3 临床观察

3.1 病例选择: 门诊病人 57 例, 最小 23 岁, 最大 56 岁。临床表现均有外阴瘙痒、白带增多、色黄有腥臭味等自觉症状, 妇科检查可见阴道粘膜充血, 白带泡沫样, 镜检白带证实有滴虫或细菌。其中滴虫性阴道炎 34 例, 细菌性阴道炎 17 例, 老年性阴道炎 6 例, 病程长短不等。

3.2 治疗方法: 每晚睡前外阴洗净后, 阴道塞入本品 2 片, 7d 为一疗程。

3.3 疗效判定标准: 治愈: 自觉症状消失, 阴道清洁度 I 度, 镜检未发现滴虫和细菌。好转: 自觉症状明显减轻, 阴道清洁度 II 度, 镜检滴虫、细菌明显减少。无效: 自觉症状无改善, 阴道清洁度 III 度, 镜检可见滴虫、细菌。

3.4 治疗结果: 一个疗程治疗后, 滴虫性阴道炎治愈 27 例, 好转 7 例, 治愈率 79.41%。细菌性阴道炎治愈 14 例, 好转 3 例, 治愈率 82.35%。老年性阴道炎治愈 5 例, 好转 1 例, 治愈率 83.33%, 所有病例未发现不良反应。

收稿日期: 1998-05-18