

塞克硝唑栓的研制和质量控制

陈文钦,叶金伟,田伟强(浙江省丽水市中心医院药剂科,浙江 丽水 323000)

摘要:目的 建立塞克硝唑栓的制备方法及其质量控制标准。方法 筛选基质,确定栓剂中的主要成分和基质的组成与比例,并采用高效液相色谱法测定栓剂中塞克硝唑的含量。结果 以塞克硝唑为主药,使用水溶性基质制备栓剂;塞克硝唑浓度在 $0.1 \sim 60 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内呈良好的线性关系 ($r=0.9999$),平均回收率为 98.93%,RSD 为 1.7%。结论 该制剂制备工艺简单,质量稳定,质量控制方法简便、准确、精密度好。

关键词:塞克硝唑;栓剂;高效液相色谱法

中图分类号:R978.61

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2008)02-0170-03

作者简介:陈文钦,女,主管药师

Tel: 15990879695

E-mail: LSSWGF@163.com

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop the preparation technique of compound secnidazole suppository and to establish its quality control method. **METHODS** The proper base material was picked out. The proportion of the base material and the main ingredients in suppository were defined. The content of secnidazole was determined by HPLC method. **RESULTS** The suppository was prepared with secnidazole as the main ingredient, and water-soluble base PEG as materials. The linear range of secnidazole was $0.1 \sim 60 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r=0.9999$) and the average recovery rate of secnidazole was 98.93% ($\text{RSD}=1.7\%$). **CONCLUSION** The preparation is simple in preparation technique and stable in quality. The quality control method is convenient, accurate and precise.

KEY WORDS: secnidazole; suppository; HPLC

塞克硝唑属于 5 硝基咪唑类药物,具有良好的抗厌氧菌和抗滴虫作用,另外还用于肠、肝阿米巴病及贾第鞭毛虫病,目前国内已有片剂上市。塞克硝唑与其他 5 硝基咪唑药物相比,具有半衰期长,作用强等特点^[1]。因此在治疗急性厌氧菌感染和滴虫阴道炎明显优于其同类药物。为此我们研制了塞克硝唑阴道栓,建立了其含量测定方法,现将其研制及质量控制方法报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

高效液相色谱仪 (Agilent 1100 Series); 梅特勒—托利多电子分析天平。

1.2 试药

塞克硝唑对照品 (黄冈赛康药业有限公司, 含量 100.1%, 批号 200507009); 塞克硝唑原料 (黄冈赛康药业有限公司, 批号 200511001); 聚乙二醇 400 (上海浦东高南化工厂, 批号 051111); 聚乙二醇 6000 (上海浦东高南化工厂, 批号 051060)。乙腈为一级色谱纯; 磷酸二氢钾等其他试剂均为分析纯。

2 处方与制备

2.1 处方

塞克硝唑 25 g, 聚乙二醇 400 140 g, 聚乙二醇 6000 77 g, 共制成 100 粒。

2.2 制备

称取塞克硝唑 25 g 加聚乙二醇 400 140 g 搅匀, 使成均匀糊状物; 另取聚乙二醇 6000 77 g 加热熔化, 待温度控制在 80°C 左右时边搅边加入上述糊状物, 不断搅拌使均匀, 灌注于事先灭菌并涂有液状石蜡的子弹型阴道栓模具中, 待冷却、刮平、脱模、包装即得。

3 质量控制

3.1 外观性状

本品为类白色或微黄色弹头型栓剂, 外观光滑, 色泽一致, 每粒含塞克硝唑 0.25 g。

3.2 重量差异与融变时限

均符合 2005 年版中国药典 (二部) 附录中栓剂检查中的有关规定^[2]。

3.4 含量测定

3.4.1 色谱条件 色谱柱为 20RBAX SB- C_{18} 柱 ($250 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$); 流动相为乙腈- $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钾 (15:85); 流速为 $0.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 检测波长为 311 nm; 柱温为室温; 进样量为 $20.00 \mu\text{L}$ 。在上述色谱条件下, 基质对测定没有干扰, 保留时间为 11.907 min, 色谱详见图 1。

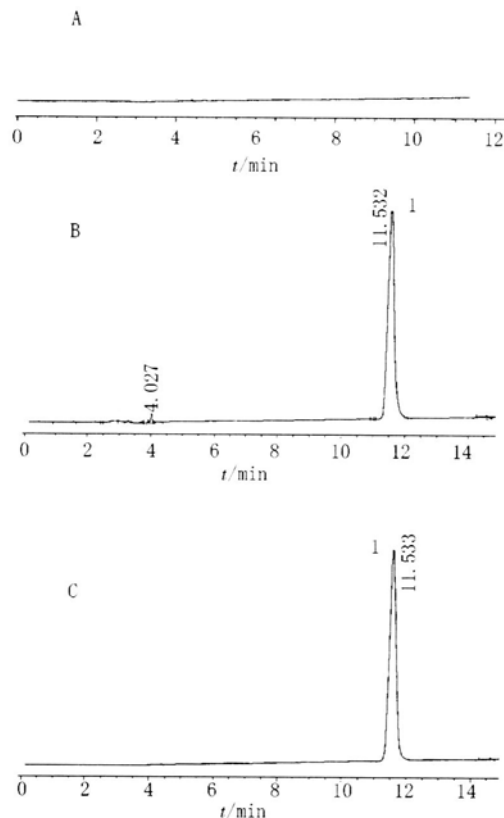


图 1 高效液相色谱

A - 空白; B - 对照品; C - 供试品; 1 - 塞克硝唑

Fig 1 HPLC chromatogram

A - blank excipient; B - reference substance; C - secnidazole sample; 1 - secnidazole

3.4.2 标准曲线的制备 精密称取干燥恒重的塞克硝唑对照品适量, 用流动相超声溶解配制成浓度为 $120 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的塞克硝唑对照品贮备液。再用流动相稀释为 0.1, 0.6, 3, 12, 25, $60 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 系列浓度的溶液, 摇匀, 进样前用 0.45

μm 滤膜过滤,进样 20 μL 。以塞克硝唑浓度 (Y)对样品峰面积 (X)做回归分析,得回归方程: $Y=41.494X-8.5852$ ($r=0.9999$),塞克硝唑浓度在 0.1 ~ 60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内呈良好的线性关。

3.4.3 精密度试验 取“3.4.2”项下浓度为 0.6,12,25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 塞克硝唑对照品溶液,连续测定 5 次,计算峰面积的 RSD 分别为 0.54%,0.37%,0.46%,每天一次,连续测定 5 d,测得日间精密度分别为 1.53%,0.84%,1.27%。

3.4.4 回收率试验 精密称取 2.4942 g 塞克硝唑对照品,加入按处方比例配置的空白基质中,根据标准曲线的浓度范围配制成高中低 3 种浓度的溶液,按“3.4.1”项色谱条件进样,根据回归方程进行计算,结果详见表 1。

表 1 回收率试验结果 ($n=6$)

Tab 1 Results of recovery tests ($n=6$)

加入量 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	测得量 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	回收率 /%	平均回 收率 /%	RSD /%
3.26	3.25	99.69		
3.26	3.21	98.47		
12.44	12.31	98.95		
12.44	12.34	99.20	99.26	0.42
25.23	25.06	99.33		
25.23	24.93	98.84		

塞克硝唑平均回收率为 99.26% ($n=6$), RSD=0.42%。本方法回收率较好,说明该含量测定方法可行。

3.4.5 重复性试验 按“3.4.2”项下对照品溶液 25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,连续测定 5 次,其峰面积 RSD 值为 0.46%。

3.4.6 样品含量测定 取塞克硝唑栓 5 枚,精密称定,加入 50 mL 乙腈水浴加热使溶解,超声振荡 5 min,冷至室温后,过滤,精密取续滤液 1 mL 至 100 mL 量瓶中,用流动相定容,进样 20 μL 。以等量按处方比例配置的空白基质经上述方法处理后的溶液为空白溶液。另取塞克硝唑对照品储备液,用流动相稀释成 0.1,0.6,3,12,25,60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 系列浓度的溶液,同法测定,根据标准曲线计算塞克硝唑含量,共测定本品 3 批,结果分别为标本量的 98.7%,99.3%,101.2%。

3.4.7 稳定性试验 取“3.4.2”项下对照品溶液 25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,室温下放置 12,24,36 h 测定,峰面积 RSD 为 1.46%。

4 讨论

我们在处方设计上选用了目前公认疗效较好,不良反应较低半衰期较长的塞克硝唑。从剂型看,未见塞克硝唑局部用药的阴道栓剂的文献报道。它一方面能减少用药次数,增强患者用药依从性,另一方面还可以减少耐药性,减少不良反应。从而能有效、快速的治疗细菌性、滴虫性阴道炎。

本制剂在栓剂基质中选用水溶性基质,对组织细胞具有高度渗透性,使病变局部药物浓度较高,故能最大限度发挥药效,更好的达到局部治疗的目的,将 PEG400 与 PEG6000 适当配比制成水溶性基质,并调整比例以得到软硬适中的栓剂,经多次试验发现 PEG400 与 6000 在大约 2:1 时最为合适。

本方法质量控制结果符合中国药典对栓剂的要求,在含量测定中栓剂不需提取分离,直接溶解过滤即可直接进样。在选择流动相系统时,文献报道有乙腈-磷酸二氢钾-三乙胺系统及甲醇-水系统等^[3,4],但实验发现乙腈-磷酸二氢钾作为流动相所得峰形好,且流动相成分简单,所以本实验选择乙腈-磷酸二氢钾作为流动相。

REFERENCES

[1] ZHANG L H, WU S. Pharmacological action and clinical application of secnidazole[J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2002, 11 (10): 763-766.
[2] Ch. P(2005) Vol II (中国药典 2005 年版.二部)[S]. 2005: appendix 7
[3] GUI S Y, ZHOU Y Q. Determination of secnidazole in secnidazole tablets by RP-HPLC[J]. Chin Pharm (中国药房), 2005, 16 (10): 783-784.
[4] ABDEL F M, HEBA H A, OMAYMA A R, et al. Omayma Abdel Razak, et al. Spectrophotometric and HPLC determination of secnidazole in pharmaceutical tablets[J]. J Pharm and Biomed Anal, 2000, 22 (6): 887-897.