

复方环丙沙星栓剂的制备及其含量测定

姜赛平¹, 陈建¹, 卢晓阳¹, 叶轶青² (1. 浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310003; 2. 浙江大学医学院附属妇产科医院, 杭州 310006)

摘要:目的 制备环丙沙星-奥硝唑复方栓剂并建立其含量测定方法。方法 以 PEG400, PEG6000 为基质, 熔融法制备环丙沙星-奥硝唑复方栓剂, 采用高效液相色谱法进行含量测定。结果 制备得到水溶性基质的环丙沙星-奥硝唑复方栓剂; 环丙沙星在 $41.6 \sim 416 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内线性关系良好 ($r=0.9991$), 平均回收率为 $(98.45 \pm 0.51)\%$; 奥硝唑在 $43 \sim 430 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内线性关系良好 ($r=0.9996$), 平均回收率为 $(98.70 \pm 0.49)\%$ 。结论 该制备工艺简单, 含量测定方法操作简便, 测定结果准确可靠, 可用于复方环丙沙星栓剂的质量控制。

关键词: 环丙沙星; 奥硝唑; 栓剂; 高效液相色谱法

中图分类号: R944.23; R917.795; R917.101

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2008)04-0350-03

作者简介: 姜赛平, 男, 硕士, 药师

Tel: (0571) 87236536

E-mail: js145@126.com

Preparation and Determination of Compound Ciprofloxacin Suppository

JIANG Sai-ping¹, CHEN Jian¹, LU Xiao-yang¹, YE Yi-qing² (1. The 1st Affiliated Hospital, Medicine School, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China; 2. Women's Hospital, Medicine School, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare ciprofloxacin-omidazole suppository and establish an HPLC method for content determination. **METHODS** PEG 400 and PEG6000 were used as suppository base and the drug concentration was determined by HPLC. **RESULTS** The suppository was prepared with omidazole and ciprofloxacin as main ingredient, and water-soluble base as materials. The linear range of ciprofloxacin and omidazole were $41.6 \sim 460 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r=0.9991$) and $43 \sim 430 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r=0.9996$), respectively. The average recovery rates of ciprofloxacin and omidazole were $(98.45 \pm 0.51)\%$ and $(98.70 \pm 0.49)\%$, respectively. **CONCLUSION** The preparation technique is simple, the determination method is rapid, simple and accurate, and can be used for the quality control of suppository.

KEY WORDS: ciprofloxacin; omidazole; suppository; HPLC

细菌性阴道病是妇科常见疾病之一,其特征为阴道生态环境的改变,患者阴道内乳酸杆菌的优势地位被加德纳阴道杆菌或混合性厌氧菌群所取代^[1]。临床上治疗细菌性阴道病多采用局部给药治疗。环丙沙星(ciprofloxacin)属于喹诺酮类抗生素,对革兰阴性菌具有很强的抗菌活性,对衣原体也有抗菌作用。奥硝唑(omidazole)是第三代新型硝基咪唑类衍生物,能治疗由厌氧菌引起的阴道感染,其制成的栓剂对治疗女性生殖道感染安全、有效^[2]。因此,我们研制了以PEG400和PEG6000水溶性基质为基础的新型环丙沙星-奥硝唑复方栓剂,以期为临床治疗混合细菌感染性阴道炎提供新的制剂品种。

国内外已有文献报道用高效液相色谱法分别测定环丙沙星^[3]和奥硝唑的含量^[4],但由于2种组分的液相色谱行为差异较大,迄今未见有同时测定这2种组分的高效液相色谱方法报道,本研究建立了同时测定环丙沙星和奥硝唑含量的高效液相色谱法,作为环丙沙星-奥硝唑复方栓剂的质量控制手段。

1 仪器与试药

Agilent1100高效液相色谱仪,盐酸环丙沙星对照品(中国药品生物制品鉴定所,纯度:84.9%,批号:130451-200302),盐酸环丙沙星原料(南京海陵药业,批号200406),奥硝唑对照品(中国药品生物制品检定所),奥硝唑原料(南京海陵药业,批号200406),聚乙二醇400(PEG400,上海浦东东南化工厂),聚乙二醇6000(PEG6000,上海浦东东南化工厂),其他试剂为色谱纯或分析纯。

2 方法与结果

2.1 栓剂制备

称取PEG400、PEG6000适量^[5],置于75℃水浴上加热使熔化,待温度降至约50℃时,分次加入已过6号筛环丙沙星细粉25g、奥硝唑细粉20g,迅速搅拌至将凝固,注入事先涂以液体石蜡栓模中,凝固、刮平、取出即得,共制成100粒。本品为微黄色圆锥形栓剂,平均栓重约2.2g,用栓剂融变仪进行检测,均在40min内全部融化,符合中国药典2005年版栓剂项下规定。

2.2 含量测定

2.2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent Zorbax XDB-C₁₈柱(250mm×4.6mm,5μm);流动相:乙腈-0.1%磷酸(30:70),用三乙胺调节pH至3.5;流速:1.0mL·min⁻¹;检测波长:305nm;柱温:室温;进样量:20μL。

2.2.2 标准曲线的制备

精密称取干燥至恒重的盐酸环丙沙星对照品及奥硝唑对照品各20mg,用超纯水溶解后定容于10mL量瓶中,作为环丙沙星及奥硝唑的标准贮备液。精密吸取奥硝唑和环丙沙星标准贮备液适量,分别置于10mL量瓶中,加超纯水至刻度,摇匀,分别得环丙沙星浓度为41.6,104,208,250,416μg·mL⁻¹,奥硝唑浓度为43,86,112.5,215,430μg·mL⁻¹的系列标准溶液,精密量取20μL,进样。以对照品的峰面积为纵坐标,所测成分浓度为横坐标绘制标准曲线,得奥硝唑的回归方程为 $A=4.8535C-23.48$ ($r=0.9996$),在43~430μg·mL⁻¹浓度内呈良好的线性关系;环丙沙星的回归方程为 $A=2.9385C-12.224$ ($r=0.9991$),在41.6~416μg·mL⁻¹浓度内呈良好的线性关系。

2.2.3 供试品处理

取栓剂10颗,加超纯水约400mL,微温至50℃使其溶解,超声振荡5min,冷至室温,加超纯水定容至500mL,摇匀,过滤,精密量取续滤液0.5mL,置于10mL量瓶中,加超纯水后定容,进样。

2.2.4 方法专属性试验

按处方比例模拟制备空白栓剂,取空白栓剂10颗,按“2.2.3”项处理样品,进样,作为空白图谱,另取环丙沙星对照品、奥硝唑对照品及复方栓剂样品适量,进样,得相应的液相图谱。从各样品的液相图谱结果看,基质对测定没有干扰,环丙沙星和奥硝唑得到较好分离,保留时间分别为3.04,7.71min。

2.2.5 回收率试验

精密称取相当于10颗栓剂的空白基质,分别按处方比例的80%,100%,120%加入环丙沙星及奥硝唑对照品,加超

纯水约 400 mL,形成环丙沙星及奥硝唑对照品溶液高、中、低浓度各三份,按“2.2.3”项处理样品,进样,测定环丙沙星及奥硝唑的加样回收率,结果见表 1,环丙沙星的平均加样回收率为(98.45±0.51)%,奥硝唑的平均加样回收率为(98.70±0.49)%。

表 1 环丙沙星及奥硝唑回收率实验结果 (n=3)

Tab 1 Recovery results of ciprofloxacin and omdazole

药物	加入量 /g	测得量 /g	回收率 /%	RSD /%
环丙沙星	2.00	1.96	98.04	2.37
	2.50	2.46	98.31	1.98
	3.00	2.97	99.02	1.28
奥硝唑	1.60	1.57	98.34	1.57
	2.00	1.97	98.51	1.20
	2.40	2.35	99.26	1.34

2.2.6 精密度考察

按“2.2.3”项下方法处理样品,同日内重复测定 5 次,环丙沙星的日内 RSD 为 0.36%,测得奥硝唑的日内 RSD 为 0.26%;另取上述样品重复测定 5 d,测得环丙沙星及奥硝唑的日间 RSD 分别为 0.85%、0.55%。

2.2.7 样品含量测定

取三批栓剂各 10 粒,精密称重,求出平均栓重,水浴熔融,搅匀,冷凝,按“2.2.3”项下方法操作,进样 20 μL,根据标准曲线计算含量。结果见表 2。

表 2 样品含量测定结果 (n=3)

Tab 2 Determination results of contents in samples (n=3)

批号	环丙沙星(标示量%)	奥硝唑(标示量%)
20060402	100.69±2.11	101.23±3.50
20060406	101.21±1.60	99.36±2.61
20060409	103.52±1.51	100.31±2.30

3 讨论

细菌性阴道病是妇科常见疾病,奥硝唑与环丙沙星治疗厌氧菌或混合感染引起的阴道炎具有良好的协同作用,能延

缓细菌耐药性的产生;局部给药可直接作用于病原体,疗效显著,无刺激、无不良反应,可避免药物肝首过效应及其他不良反应。由于阴道腔道内的液体量有限,水溶性基质更有利于发挥局部药效。本研究复方栓剂选用水溶性基质,其成分为聚乙二醇 400 和聚乙二醇 6 000,且试验结果表明,在本研究色谱条件下,基质不影响主药含量测定。因此,本研究所获得的环丙沙星-奥硝唑复方栓剂有望成为一种安全有效的治疗女性生殖道感染的新型制剂。

目前文献尚无在同一色谱条件下同时测定栓剂中的奥硝唑和环丙沙星含量的报道。本研究选择流动相系统时,曾尝试以甲醇-水作为溶剂系统,奥硝唑出峰情况良好,但环丙沙星峰形较差。最后选用乙腈-磷酸系统,可在 6 min 内出峰完毕。同时在系统中加入三乙胺调节 pH 至 3.5,改善拖尾程度。总之,复方环丙沙星栓剂制备工艺简单,含量测定方法简便可行,给药方便,有望应用于临床,提高患者生活质量。

REFERENCES

[1] ESCHENBACH D A. History and review of bacterial vaginosis [J]. Am J obstet Gyneco J,1993,169 (2): 441.

[2] MA C X, SUN W, HUANG C Q. Determination of omdazole suppository by HPLC [J]. Jiangsu Pharm Clin Res(江苏药学与临床研究), 2003, 11(4): 14-15.

[3] LIU M P, LI F, ZHU H. Preparation and determination of compound ciprofloxacin Gel [J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2006, 26(9): 1 169-1 171.

[4] QI J W, MA K, WU Y H. Pemeability of omdazole through blood-pancreatic barrier in rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学杂志), 2006, 23(5): 425-428.

[5] XING Z W, YE Y Q, YU H H. Preparation and quality control of omdazole supposito[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学杂志), 2006, 23(3): 261-262.