

复方奥硝唑中空栓的制备及质量控制

王彦¹, 张利利² (1. 天津医科大学总医院, 天津 300052; 2. 天津医科大学药学院, 天津 300070)

摘要:目的 制备复方奥硝唑中空栓剂, 并建立质量控制方法。方法 以混合脂肪酸甘油酯为基质制备中空栓剂; 采用等吸收-双波长法同时测定其主药奥硝唑和左氧氟沙星的含量; 对制剂进行卫生学、刺激性及稳定性等试验。结果 奥硝唑和左氧氟沙星的平均回收率($n=9$)分别为 99.7%, 100.2%, 其他各项检查均符合栓剂的有关规定。结论 本制剂制备工艺简单, 性质稳定, 质量可控。

关键词:奥硝唑; 左氧氟沙星; 中空栓; 质量控制

中图分类号: R944.23 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2009)03-0224-03

Preparation and Quality Control of Compound Ornidazole Hollow Type Suppository

WANG Yan¹, ZHANG Lili² (1. General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare and establish quality control for the compound ornidazole hollow type suppository. **METHODS** The compound ornidazole hollow type suppository was prepared with mixable fatty acid glyceride as basic; The contents of ornidazole and levofloxacin were determined by equivalent absorption dual-wavelength method; The tests of hygienic, stimulation and stability were carried out. **RESULTS** The average recovery of ornidazole and levofloxacin were 99.7% ($n=9$), 100.2% ($n=9$), other tests accord with the standard of suppository. **CONCLUSION** The preparation of the Hollow Suppository is simple. And its quality can be well controlled.

KEY WORDS: ornidazole; levofloxacin; hollow suppository; quality control

奥硝唑(ornidazole)是继甲硝唑、替硝唑之后的第三代硝基咪唑类衍生物,具有良好的抗厌氧菌和抗滴虫作用,目前已成为抗厌氧菌的首选药物^[1]。左氧氟沙星(levofloxacin)是氧氟沙星左旋光学异构体,具有抗菌谱广、抗菌作用强的特点,对由绿脓杆菌、革兰氏阳性菌和阴性菌等引起的妇科感染疗效显著,两者配伍有协同作用。中空栓剂(Hollow Type Suppository, HTS)是1984年始于日本的一种新型栓剂,其外层为基质制成的壳,中心可填充固体或液体形式的药物,比普通栓剂具有起效快,制剂稳定性好,应用方便等优点。为了扩大临床应用范围,优化治疗效果,笔者研制了复方奥硝唑中空栓,并建立了质量控制方法,现报道如下。

1 仪器与材料

1.1 仪器

紫外分光光度计(日本岛津,UV-260型); CP255D电子分析天平(德国赛多利斯股份公司,十万分之一);综合药品稳定性试验箱 YSEI(重庆市永生实验仪器厂);YB-2型澄明度检测仪(天津大学

精密仪器厂制造);SR-1型栓剂融变仪(天津大学精密仪器厂)。

1.2 材料

奥硝唑原料及对照品(纯度99.8%,西安博华制药有限公司,批号000401);左氧氟沙星原料(江苏恒瑞制药有限公司,批号060462);左氧氟沙星对照品(含量97.2%,中国药品生物制品检定所,批号130455-200503);混合脂肪酸甘油酯(成都泸天化科森有限责任公司,批号060301);盐酸(分析纯,天津市化学试剂三厂);实验动物(天津医药科学研究所提供)。

2 处方与制备

2.1 处方

奥硝唑 20 g,左氧氟沙星 10 g,混合脂肪酸甘油酯适量,制成100粒,每粒重约2.5 g,含奥硝唑0.2 g,左氧氟沙星0.1 g。

2.2 制备

称取混合脂肪酸甘油酯适量,水浴加热熔化,倒入涂有甘油的栓模中,静置约1 min,将栓模倒转,使

中心未凝的基质流出,形成空腔,放冷。称取处方量的奥硝唑和左氧氟沙星的粉末,填入壳内,用熔化的基质封口,放冷,刮平,脱模,包装,即得。

3 质量控制

3.1 性状

本品为乳白色中空栓。

3.2 鉴别

3.2.1 奥硝唑 取栓剂1枚,加纯化水适量,水浴加热溶解,过滤,取续滤液5 mL,加三硝基苯酚试液10 mL,即生成黄色沉淀^[2]。

3.2.2 左氧氟沙星 取栓剂1枚,加纯化水适量,水浴加热溶解,过滤,取续滤液加入羟胺试液0.1 mL,0.4%碳酸氢钠溶液2 mL,振摇1 min,再依次加入盐酸2 mL,三氯化铁试液1 mL,振摇,溶液为橙红色^[3]。

3.3 检查

按中国药典的方法对复方奥硝唑中空栓剂进行重量差异、融变时限、微生物限度等检查,试验结果均符合有关规定^[4]。

3.4 含量测定

3.4.1 测定波长的选择 分别精密称取减压干燥至恒重的奥硝唑、左氧氟沙星对照品适量,以0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液为溶媒,配制成适宜浓度的对照品溶液。另精密称取一定量的空白栓剂和含药栓剂,分别加入0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液适量,置水浴中加热溶解,冷却,过滤,定容,取续滤液按比例稀释成适宜浓度的空白基质溶液和样品液。以0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液为空白,于200~400 nm波长范围内分别扫描,得紫外吸收光谱图,见图1。

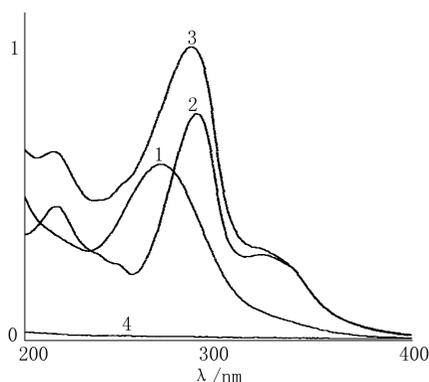


图1 紫外吸收光谱图

1 - 奥硝唑;2 - 左氧氟沙星;3 - 样品;4 - 空白基质

Fig 1 UV spectra

1 - ornidazole;2 - levofloxacin;3 - sample;4 - material blank

由图可见,空白基质在该波长范围内几乎无吸

收,奥硝唑和左氧氟沙星分别在277 nm和293 nm波长处有最大吸收,两者扫描图像有重叠,根据其波长特征,经多次试验发现,奥硝唑在260.2 nm处有等吸收,左氧氟沙星在307.4 nm处有等吸收,故选用等吸收-双波长法,以(277 ± 1) nm为奥硝唑的测定波长,307.4 nm为参比波长;(293 ± 1) nm为左氧氟沙星的测定波长,260.2 nm为参比波长,测定奥硝唑和左氧氟沙星的含量。

3.4.2 测定方法的稳定性考察 取奥硝唑浓度为18 μg·mL⁻¹,左氧氟沙星浓度为9 μg·mL⁻¹的标准混合液,按标准曲线项下的方法于0,0.5,1,1.5,2 h时测定吸收度,结果其峰型,吸收峰的位置和吸收值均无明显改变,说明供试液在2 h内稳定,能满足测定需要。

3.4.3 标准曲线的绘制 精密称取减压干燥至恒重的奥硝唑标准品20 mg;左氧氟沙星标准品10 mg,置100 mL量瓶中,用0.1 mol·L⁻¹的盐酸溶液溶解并稀释至刻度,配成奥硝唑浓度为200 μg·mL⁻¹,左氧氟沙星浓度为100 μg·mL⁻¹的混合贮备液。精密量取贮备液1.0,2.0,3.0,4.0,4.5,5.0 mL,分别置于50 mL量瓶中,依次加入0.1 mol·L⁻¹的盐酸溶液至刻度,摇匀。以0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液为空白,于波长277,307.4,293,260.2 nm处测定吸收度(A),通过等吸收-双波长法消除奥硝唑和左氧氟沙星彼此间的干扰,即 $\Delta A_{\text{奥}} = A_{\text{奥}277} - A_{\text{奥}307.4}$; $\Delta A_{\text{左氧}} = A_{\text{左氧}293} - A_{\text{左氧}260.2}$,以 ΔA 对浓度C进行线性回归,得回归方程: $C_{\text{奥}} = 54.13\Delta A_{\text{奥}} + 0.2433, r = 0.9999 (n = 5)$; $C_{\text{左氧}} = 16.005\Delta A_{\text{左氧}} + 0.1592, r = 0.9999 (n = 5)$ 。结果表明,奥硝唑浓度在4.0~20.0 μg·mL⁻¹范围内,左氧氟沙星浓度在2.0~10.0 μg·mL⁻¹范围内,吸收度 ΔA 与浓度C呈良好的线性关系。

3.4.4 精密度试验 在线性范围内选取低、中、高3种不同浓度的混合标准溶液,按照标准曲线项下所述方法,于同一天内每隔1h测定一次吸收度,共测5次,计算日内误差;在每天的同一时刻测定一次吸收度,连续5 d,计算日间误差。结果日内RSD(n=5)奥硝唑分别为1.03%,0.35%,0.65%,左氧氟沙星分别为0.58%,0.63%,0.28%;日间RSD(n=5)奥硝唑分别为1.09%,0.72%,0.77%,左氧氟沙星分别为0.94%,0.39%,0.24%。

3.4.5 加样回收率试验 精密量取已知含量的样品溶液适量,置100 mL量瓶中,分别精密加入混合标准溶液(按处方量的80%,100%,120%比例加标

准液,各3份)。用 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,以空白基质作对照,分别于277,307.4,293,260.2 nm处测定吸收度,计算回收率,结果奥硝唑低、中、高三个浓度的回收率($n=3$)分别为99.8% (RSD = 0.25%), 99.9% (RSD = 0.76%), 99.5% (RSD = 0.41%);左氧氟沙星低、中、高三个浓度的回收率($n=3$)分别为100.6% (RSD = 0.96%), 100.5% (RSD = 0.77%), 99.5% (RSD = 0.15%), 平均回收率($n=9$)分别为99.7%及100.2%。

3.4.6 重复性试验 取同一批号样品6份,按样品测定项下同法操作,计算奥硝唑和左氧氟沙星的含量,结果两者的RSD($n=6$)分别为0.49%, 0.61%, 表明重复性良好。

3.4.7 样品稳定性试验 取“3.4.6”项下的溶液,分别于0,1,2,3,24 h测定吸收度,计算奥硝唑和左氧氟沙星的含量,结果二者含量的RSD($n=5$)分别为0.67%, 0.43%, 表明样品溶液在24 h内稳定,该方法适用于样品的测定。

3.4.8 样品的含量测定 取复方奥硝唑中空栓剂5枚置烧杯中,加 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液适量,水浴加热至溶解,混匀,放冷,过滤至500mL量瓶中,用 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液洗涤烧杯、滤纸数次,洗液并入量瓶中,加 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液至刻度,摇匀。精密量取稀释液0.8 mL至100 mL量瓶中,用 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液定容至刻度,摇匀。以空白基质为对照,分别在277,307.4,293,260.2 nm处测定吸收度,代入回归方程,计算样品含量,结果见表1。

表1 样品含量测定结果(相当标示量的%, $n=3$)

Tab 1 Results of samples determination (labeled amount%, $n=3$)

批号	奥硝唑 /%	平均值 /%	RSD /%	左氧氟沙星 /%	平均值 /%	RSD /%
20070402	100.3			99.2		
20070426	97.6	98.7	1.42	97.2	97.8	1.24
20070515	98.3			97.0		

4 初步稳定性试验

4.1 温湿度试验

将3批复方奥硝唑中空栓,置于恒湿密闭容器中,在相对湿度为 $(92.5 \pm 1.0)\%$,温度为 $(35 \pm 1)^\circ\text{C}$ 的条件下,放置10 d,在第1,5,10 d取样对其性状、色泽、含量进行考察,结果均无明显改变。

4.2 光照试验

将3批复方奥硝唑中空栓置于光照试验仪下,在 $(4500 \pm 500)\text{Lx}$ 光照度下放置10 d,于第1,5,10天取样对其性状、色泽、含量进行考察,结果样品的颜色略有加深,光洁度下降,含量也略有下降。

4.3 留样观察试验

取5批样品,避光、密封,于室温下放置0、1、3、6个月,对其性状、色泽、含量进行考察,结果均无明显改变,对该制剂的长期稳定性尚需进一步考察。

5 局部刺激性试验

取健康成年家兔6只,体重约2.5 kg,将家兔分为给药组和空白组。取复方奥硝唑中空栓和空白栓适量,分别置于给药组及空白组家兔阴道中,观察12,24,48 h,结果家兔的活动、精神、食欲情况良好。处死家兔解剖后取出阴道,纵间切开,给药组与空白组家兔均无红肿、充血现象。

6 讨论

用热熔法制备中空栓剂,先用基质制成栓剂外壳,然后将主药加入壳中,最后用基质封口,工艺方法可行,操作简单,剂量准确。本试验制备的中空栓是利用普通栓模制备而成,只适合实验室少量配制,孔祥洪等^[5]研制的小型中空栓模具,使操作更简单,产品合格率及成功率达100%,适合医院制剂室规模生产。

采用等吸收-双波长法不经分离直接测定栓剂中两主药的含量,方法简便、快速,结果准确可靠,重现性好,适于本制剂的质量控制。

复方奥硝唑中空栓在高温、高湿条件下其性状、含量无明显变化,在强光照射下含量及光洁度略有下降,因此该制剂最好室温、避光、于阴凉处保存。

REFERENCES

- [1] QIAN H B, FENG D. Preparation and quality control of compound ornidazole gargle[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志),2005,25(2):181-182.
- [2] Standard of State Food and Drug Administration for Peoples' Republic of China[S]. WS-502(X-430)-2001(1).
- [3] DONG F X, WANG J F, WANG A F, et al. Preparation and quality control of levofloxacin lactate vagina suppository [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志),2002,37(7):552-553.
- [4] Ch. P(2005) Vol II (中国药典2005年版. 二部)[S]. 2005: Appendix I D, Appendix XB, Appendix XI J.
- [5] KONG X Y, WANG Y, WU Z M. Design of Hollow suppository mould[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志),1997,17(7):321-322.

收稿日期:2007-10-29