

替硝唑直肠栓的研制及其质量控制

陈新峰 林 娜¹(福州 350001 福建医科大学附属协和医院;¹ 福建医科大学药学大专班实习生)

替硝唑(Tindazole, TNZ 又名“服净”Fasigyn)是继甲硝唑(Metronidazole, MNZ)后研制成的疗效更高,耐受性更好,体内分布更广的新一代硝基咪唑类抗厌氧菌药。TNZ 进入易感的微生物细胞后,在无氧或少氧环境和较低的氧化还原电位下,其硝基易被电子传递蛋白还原成具细胞毒作用的氨基,抑制细胞 DNA 的合成,并使已合成的 DNA 降解,破坏 DNA 的双螺旋结构或阻断其转录复制,从而使微生物细胞死亡^[2,3]。目前市场上有片剂、注射剂、胶囊剂等多种剂型,但本品口服给药能引起如恶心、呕吐、厌食、腹痛及口感不适等胃肠道反应^[4];注射给药,偶发血栓静脉炎^[5],暂时性白细胞减少等过敏反应^[6]。为了更好地发挥该药的治疗作用,我们研制了直肠栓,可避免肝脏首过作用,降低药物的毒副作用。由于替硝唑能降低 5-氟尿嘧啶的排出^[1],可有效延长 5-氟尿嘧啶的作用,用于预防直肠癌术后感染有显著作用,尤其对于不能口服病人的治疗,具有积极意义。

1 仪器与试药

1.1 仪器:7520 分光光度计(上海分析仪器厂);TG328A 光电分析天平(上海天平仪器厂);电热恒温水浴箱(上海医疗电械七厂);RCD-6 型药物溶出仪(上海黄海药检仪器厂);TU1221 紫外分光光度计(北京通用仪器有限公司)。

1.2 试药:替硝唑(浙江可立思制药公司,批号 970018);聚乙二醇 400(上海浦东高南化工厂,批号 980471);聚乙二醇 6000(中国医药上海化学试剂公司,批号 971201);轻质液状石蜡(国营南昌扬子洲制药厂,批号 990719);磷酸氢二钾(西陇化工厂);氢氧化钠(蚌埠电化试剂厂,批号 960315)

2 替硝唑栓剂的制备^[7]

2.1 处方:替硝唑 1.4g, PEG400 8g, PEG6000 8g, 共制成栓剂 6 枚。

2.2 制法:称取处方量 PEG400、PEG6000 混合,置水浴上加热使熔化,待温度降至约 50℃,分次加入替硝唑细粉,迅速搅拌至将凝固,注入已涂液状石蜡的栓模中,冷凝,刮平,蜡纸包装即得。

3 质量控制^[8,9]

3.1 性状:本品为淡黄色鱼雷型完整的栓剂。

3.2 重量差异:取栓剂 6 粒,精密称定总重量,求得平均重为 2.49g,再分别精称各粒重量。结果:栓剂的重量差异为 99.6%~100.6%,符合《中华人民共和国药典》2000 年版栓剂项下规定的限度(±7.5%)。

3.3 含量测定:紫外分光光度法^[10,11]

3.3.1 测定条件的选择:精密称取 105℃干燥至恒重的替硝

唑适量,用水作溶媒配制成 14 μ g/ml 的溶液,以水为空白,于 200~400nm 波长处范围扫描得紫外吸收光谱图(如图 1)。结果表明,替硝唑在 318nm 波长处有最大吸收峰。

在 318nm 波长处测定空白栓的吸收度,结果表明,空白栓在此波长处无吸收。由此可知,在 318nm 波长处测定替硝唑栓的含量时制剂中的辅料不干扰测定。

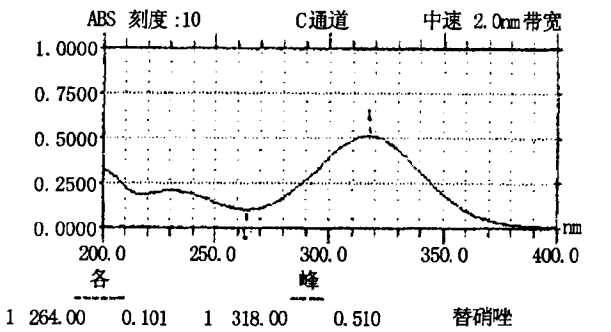


图 1 替硝唑的紫外吸收光谱图

3.3.2 标准曲线的制备:精密称取 105℃干燥至恒重的替硝唑适量,用水分别配制成 0~22.90 μ g/ml 系列浓度的溶液,以水为空白,分别在 318nm 波长处测定吸收度,如表 1,并绘制标准曲线(如图 2)。经计算得回归方程: $C=0.0362A-0.0048$ $r=0.9998$ ($n=8$)。

表 1 替硝唑在水溶液中的标准曲线

C(μ g/ml)	0.00	2.29	4.58	6.87	9.16	11.45	18.32	22.90
A	0.000	0.076	0.158	0.224	0.329	0.408	0.649	0.831

表 3 替硝唑回收率测定

编号	空白基质加入量(g)	替硝唑加入量(mg)	替硝唑测得量(mg)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
1	0.2594	27.4	27.3	99.6	99.9 $\pm$ 1.37	1.37
2	0.2609	28.6	28.9	101.0		
3	0.2482	27.7	27.0	97.5		
4	0.2577	25.7	25.6	99.6		
5	0.2517	24.7	25.0	101.2		
6	0.2480	24.5	24.6	100.3		
7	0.2469	23.2	23.1	99.6		
8	0.2511	23.0	22.6	98.3		
9	0.2460	22.4	22.9	102.2		

3.5 体外溶出试验^[19]

3.5.1 标准曲线的制备:取干燥至恒重的替硝唑适量,置 100ml 容量瓶中,用人工肠液(pH=7.4)稀释至刻度,精密量取溶液,用水分别配制成 0~18.40 μ g/ml 系列浓度的溶液,以水为空白,分别在 318nm 波长处测定吸收度,如表 4,并绘制标准曲线(如图 3)。经计算得回归方程: $C=0.0303A+0.0071$ $r=0.9996$ ($n=8$)。

表 4 替硝唑在人工肠液中的溶出度

C(μ g/ml)	0.00	1.84	3.68	5.52	7.36	9.92	14.72	18.40
A	0.000	0.064	0.117	0.177	0.236	0.292	0.447	0.563

结果表明,替硝唑在 0~22.4 μ g/ml 的范围内线性关系良好。

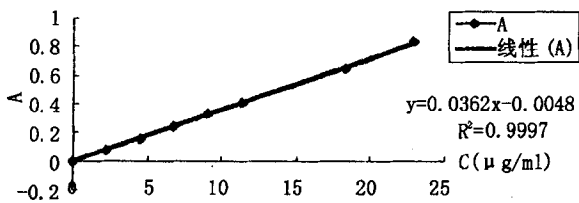


图 2 替硝唑在水中的标准曲线

3.3.3 样品测定:取 3 批替硝唑各 3 枚,精密称定,分别置 250ml 容量瓶中,用水溶解并稀释至刻度。精密量取 2ml,置 100ml 容量瓶中,用水稀释至刻度,在 318nm 处测定其吸收度,计算含量即得,如表 2。结果表明,替硝唑栓的含量为 96.6%符合《中华人民共和国药典》2000 年版规定的外用制剂的含量应为标示量的 95.0%~105.0%。

表 2 样品含量测定

批号	相当于标示量(%)	平均含量(%)	RSD(%)
1	96.9 $\pm$ 0.13	96.6 $\pm$ 0.84	0.87
2	97.5 $\pm$ 0.20		
3	95.5 $\pm$ 0.21		

3.4 回收率测定^[12] 称取空白栓 0.25g 左右,置 100ml 容量瓶中,精密加入替硝唑适量,用水溶解并稀释至刻度,精密量取溶液 5ml 至 100ml 容量瓶中,用水稀释至刻度,在 318nm 处测定其吸收度,计算含量即得,如表 3。

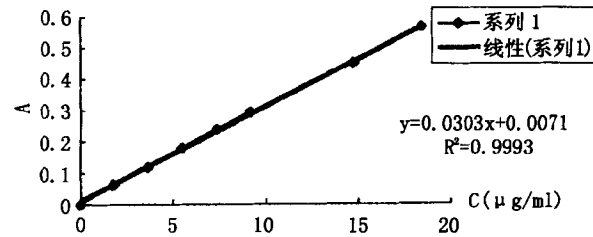


图 3 替硝唑在人工肠液中的标准曲线

3.5.2 溶出度测定:取替硝唑栓 6 枚,以人工肠液 1000ml 为溶剂(转篮法,100r/min),于 5、10、15、20、25、30、35、40、

45、52、67、97min 准确量取释放液 2ml 置 100ml 容量瓶中(后立即补充同体积、同温度的人工肠液),用水稀释至刻度,分别在 318nm 波长处测定吸收度,由标准回归曲线方程中求出替硝唑的浓度,计算出不同时间的累积溶出百分数,如表 5,并绘制溶出度曲线(如图 4)。结果表明,栓剂在 52min 内全部溶解符合《中华人民共和国药典》融变时限项下的规定(水溶性基质栓剂应于 60min 内全部溶解),其溶出度为 98.9%符合《中华人民共和国药典》2000 年版溶出度项下的规定(每个栓剂的溶出量,按标示量计算,均不低于 70%)。

表 5 替硝唑栓的溶出度测定(n=6)

时间(min)	稀释倍数	A 值	C(μg/ml)	累积溶出(%)
0	50	0	0	0
5	50	0.014	0.28	5.69
10	50	0.030	0.76	18.89
15	50	0.044	1.22	30.44
20	50	0.059	1.71	42.82
25	50	0.074	2.21	55.20
30	50	0.088	2.67	66.75
35	50	0.100	3.07	76.65
40	50	0.111	3.42	85.72
45	50	0.122	3.79	94.8
52	50	0.127	3.96	98.9
67	50	0.118	3.66	91.5
97	50	0.98	3.00	75.00

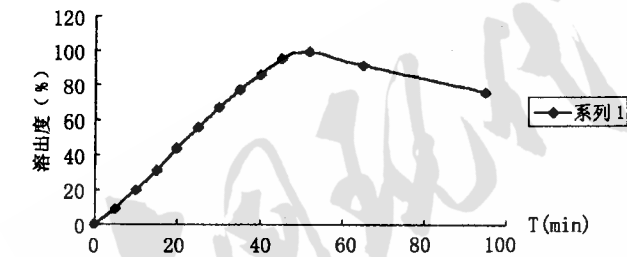


图 4 替硝唑栓在人工肠液中的溶出度

4 替硝唑溶液的稳定性检查

4.1 替硝唑在水中的稳定性检查:精密称取 105℃干燥至恒重的替硝唑适量,用水分别配制成 2.8~22.4μg/ml 系列浓度的溶液,以水为空白,分别在 318nm 波长处测定吸收度,经计算得回归方程: $C=0.036A+0.0021$ $r=0.9999$ (n=8)将此溶液于室温(约 20℃)下放置 20h,仍以水为空白,分别在 318nm 波长处测定吸收度,计算替硝唑的降解度(如表 6)。

表 6 替硝唑在水中的降解度

C(μg/ml)	A	A(降)	C(降)(μg/ml)	降解(%)	平均(%)	RSD(%)
2.8	0.10	0.097	2.72	97.2		
5.6	0.204	0.207	5.69	101.6		
8.4	0.306	0.308	8.52	101.4	99.63±1.64	1.65
11.2	0.41	0.407	11.21	100.1		
14.0	0.51	0.504	13.94	99.6		
22.4	0.804	0.792	21.92	97.9		

4.2 替硝唑在人工肠液中的稳定性检查:精密称取 105℃干燥至恒重的替硝唑适量,用人工肠液分别配制成 7.34~

24.48μg/ml 系列浓度的溶液,以人工肠液(pH=7.4)为空白,分别在 318nm 波长处测定吸收度,经计算得回归方程: $C=0.0145A+0.0342$ $r=0.999$ (n=8)将此溶液于室温(约 20℃)下放置 20h,以人工肠液为空白,分别在 318nm 波长处测定吸收度,计算替硝唑的降解度(如表 7)。

表 7 替硝唑在人工肠液中的降解度

C(μg/ml)	A	A(降)	C(降)(μg/ml)	降解(%)	平均(%)	RSD(%)
7.34	0.134	0.121	5.99	81.61		
9.79	0.177	0.152	8.12	82.94		
12.24	0.213	0.175	9.72	79.41		
14.69	0.257	0.208	11.99	81.62	83.20±2.18	2.62
17.14	0.285	0.244	14.46	84.36		
19.58	0.318	0.280	16.95	86.57		
22.03	0.365	0.301	18.4	83.52		
24.48	0.383	0.338	21.95	85.58		

5 结论

5.1 实验表明,替硝唑栓符合《中华人民共和国药典》(2000 年版,二部)栓剂项下的各项规定,因此,替硝唑用此水溶性基质制备栓剂是可行的。

5.2 本实验根据《中华人民共和国药典》(2000 年版,二部)替硝唑项下用紫外分光光度法测定替硝唑栓剂含量,方法是可行的。

5.3 根据《中华人民共和国药典》(2000 年版,二部)替硝唑项下,替硝唑含量测定项目中规定浓度为 12μg/ml,故标准曲线制订中替硝唑标准品的浓度配制在 0~22.4μg/ml 范围。

5.4 替硝唑在水溶液中的稳定性较好,但在人工肠液中有降解,且随着温度和 pH 值的升高降解速率加快。

参考文献

- 1 维德临床用药年鉴(1998 年版),274
- 2 柏千荣.替硝唑的药理与临床应用进展.中国药房,1998,9(1):42
- 3 乐永其.替硝唑(TINZDAZOLE)抗盐厌氧菌及抗原虫作用.中国医院药学杂志,1994,14(2):92
- 4 史宗道等.国产替硝唑片剂的不良反应.中国新药杂志,1999,8(2):114
- 5 希普宁注射液.中国新药杂志.1997,6(6):426
- 6 付洪珍等.替硝唑葡萄糖注射液致白细胞减少一例.天津药学,1998,10(3):79
- 7 刘国杰.药剂学.第二版,北京,人民卫生出版社.
- 8 王克森等.替硝唑栓的研制及临床应用.中国医院药学杂志,1996,16(1):17
- 9 涂家生等.替硝唑溶液的稳定性研究.中国药科大学学报,1996,27(9):525
- 10 郑彩虹,夏晓萍等.紫外分光光度法测定 4 种栓剂的含量.中国医院药学杂志,1998,18(8):363
- 11 李力更等.紫外分光光度法测定替硝唑注射液含量.中国医院药学杂志,1997,17(5):220
- 12 宋金春等.替硝唑栓的制备及质量控制.中国医院药学杂志,

1996,16(2):79

26

13 王新蕾. 替硝唑片的溶出度研究. 现代应用药学, 1994, 13(2):

收稿日期: 2001—07—06