

复方甲硝唑涂剂的制备与质量控制

Preparation and quality control of compound metronidazole paint

潘国宏¹, 欧阳冬华²

(1. 江苏省丹阳市人民医院, 丹阳 212300; 2. 江苏省丹阳市药品监督管理局)

[关键词] 甲硝唑; 盐酸丁卡因; 地塞米松磷酸钠; 涂剂; 质量控制

[中图分类号] R 944.2 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2006)08-0926-02

甲硝唑对厌氧菌有较强的杀灭作用,对厌氧菌引起的口腔急性感染、口腔溃疡有较好的治疗作用^[1]。地塞米松磷酸钠具抗炎、抗毒、抗过敏作用^[2],抗菌素、激素联合使用具有消肿、抗炎、抗菌、抗过敏的协同作用,并可提高疗效^[3]。盐酸丁卡因表面穿透力强,涂于黏膜表面,能使黏膜下感觉神经末梢产生麻醉,消除痛觉^[4]。本研究以甲硝唑为主药,地塞米松磷酸钠、盐酸丁卡因为辅药,羧甲基纤维素钠为赋形剂,研制复方甲硝唑涂剂,应用于治疗口腔溃疡、牙龈红肿,使用方便,疗效确切。临床观察 40 例,其中口腔溃疡 31 例,牙龈炎 6 例,牙周炎 3 例,疗程最长 15 d,最短 6 d,1~3 d 局部疼痛减轻,7 d 左右口腔溃疡患者痊愈,与其他抗生素配伍,13 d 左右牙周组织基本恢复正常,有效率为 82.3%。

1 材料和仪器

1.1 材料 甲硝唑(盐城制药厂,批号:021010),对照品(中国药品生物制品检定所,批号:0191-9804),盐酸丁卡因(北京市燕京制药厂,批号:040101),对照品(中国药品生物制品检定所,批号:100456-200301),地塞米松磷酸钠(济南利民制药厂,批号:030617),对照品(中国药品生物制品检定所,批号:10016-0011),羧甲基纤维素钠为药用标准。

1.2 仪器 760 型紫外分光光度计(上海分析仪器厂),分析天平(TG328B 型,上海天平仪器厂)。

2 方法和结果

2.1 复方甲硝唑涂剂的制备 处方为甲硝唑 10 g、盐酸丁卡因 2 g、地塞米松磷酸钠 75 mg、羧甲基纤维素钠 20 g、95%乙醇 200 ml、全量 1 000 ml。取处方量羧甲基纤维素钠用少量 95%乙醇湿润后,用 300 ml 纯化水浸泡溶胀,另取处方量甲硝唑、盐酸丁卡因、地塞米松磷酸钠溶于 300 ml 热纯化水中,加入乙醇,两者合并迅速搅匀,再添加纯化水至 1 000 ml,搅匀,分装。

2.2 复方甲硝唑涂剂的质量控制

2.2.1 性状 本品为淡黄色黏稠状液体。

2.2.2 鉴别 取本品约 5 g 加水 20 ml 搅拌。

甲硝唑:(1)取本品 5 ml 加入 NaOH 试液 2 ml,温热显紫红色溶液,滴加稀盐酸使成酸性后变成黄色,再加过量

NaOH 试液则变成橙红色。(2)取样品测定项下的供试液行紫外分光光度法(《中国药典》2005 版二部附录 IV A)测定,在 277 nm 波长处有最大吸收。

盐酸丁卡因:取本品 5 ml,加硝酸 2 滴,加热,即产生黄色沉淀。

氯化物:取本品 5 ml 加 AgNO₃ 试液 1 滴,生成白色沉淀,加氨试液,沉淀溶解,再加入 HNO₃ 沉淀复现。

2.2.3 含量测定

(1)标准液的制备:精密称取 105℃干燥至恒重的甲硝唑对照品 99.4 mg,用盐酸液(9~1 000 ml)溶解并稀释,配制甲硝唑标准液,浓度为 99.4 μg/ml。精密称取 105℃干燥至恒重的盐酸丁卡因 20.2 mg,制备同甲硝唑,盐酸丁卡因标准液浓度为 20.2 μg/ml。

(2)标准曲线的建立:先精取盐酸丁卡因标准液 5.0 ml,再精取甲硝唑标准液 2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0 ml 至 50 ml 容量瓶中,分别用盐酸液稀释至刻度,摇匀,在 277 nm 和 250.2 nm 波长处测定光密度值。光密度之差用 ΔD 表示,将光密度之差(ΔD)对浓度($c, \mu\text{g/ml}$)进行线性回归,得回归方程: $\Delta D = 0.182C + 0.0032$, $r = 0.9999$ 。结果表明:在甲硝唑 3.98~15.90 μg/ml 的浓度范围内,光密度和浓度之间的线性关系良好。

(3)回收率试验:按处方比例精密配成 5 个模拟溶液,甲硝唑加入量分别为 9.84、9.96、10.32、10.48、10.76 μg,按标准曲线项下的测定条件测定,并用回归方程计算含量,求出甲硝唑回收率,结果为 99.9%,RSD=1.22%($n=5$)。

(4)样品的测定:精密吸取样品液 1 ml,置 100 ml 容量瓶中,吸管壁附着液用盐酸液洗出,并入量瓶中,加盐酸液至刻度,摇匀,再精取上液 5 ml 置 50 ml 容量瓶中,加盐酸液至刻度,摇匀,作为供试液。以盐酸液作为空白,分别在 277 nm 和 250.2 nm 波长处测定光密度。求得光密度之差 ΔD ,代入回归方程计算含量。测定 4 批,批号为 040316、040423、040605、040725,分别为标示量的 98.4%、103.7%、99.3%、94.6%。

(5)重复性试验:精密吸取批号为 040605 的涂剂 1 ml,共 5 份,按样品测定项下方法操作,求得甲硝唑 RSD 为

0.8% ($n=5$),说明方法重复性好。

(6) 制剂稳定性试验:取批号为 040605 的涂剂共 10 瓶,室温避光密闭储存 6 个月,外观、均匀度均无明显变化,每月取样测定,光密度基本无变化,含量均在合格范围内,分别为标示量的 99.6%、98.7%、98.3%、99.0%、100.2%、97.8%。

3 讨论

甲硝唑是抗滴虫和抗厌氧菌药物,口服存在不同程度的胃肠道反应,已有许多复方制剂用于临床。甲硝唑漱口液^[4]用于口腔疾患。我院为了满足临床需要,研制了复方甲硝唑涂剂,具有抗菌消炎、止痛、减轻浮肿、促进肉芽生长、加速创面愈合等作用,是治疗牙周炎、牙龈炎、口腔溃疡的较好制剂。

羧甲基纤维素钠属高分子药物,配制时需将其撒于水面,待其自然溶胀后再搅拌形成溶液,如果将其撒于水面后立即搅拌则形成团块,给制备过程带来困难。

测定波长的选择:取甲硝唑、盐酸丁卡因标准液以盐酸液稀释 10 倍后作为 I、II 两液。按处方比例取地塞米松磷酸钠对照品、羧甲基纤维素钠配成的溶液,按样品测定项下方法制得 III 标准液。以上 I、II、III 标准液均以盐酸液作为空白,在 200~380 nm 波长范围内扫描。甲硝唑在(277±1) nm 处有最大吸收,与文献报告相同。盐酸丁卡因在 277 nm 处有少量吸收,影响甲硝唑的含量测定,故不能采用单波长 277 nm 测定甲硝唑含量。但盐酸丁卡因在 277 nm 和 250.2 nm 两点有相同吸收。甲硝唑在此两波长处光密度差别很

大,且有一点为甲硝唑最大吸收波长,可根据两波长处光密度之差消除盐酸丁卡因的影响。地塞米松磷酸钠有紫外吸收,但处方中含量较小,并且最大吸收波长在 241 nm^[5],按同法稀释后在 277 nm 和 250.2 nm 两点基本无吸收,对甲硝唑测定没有影响。因此,可利用双波长 277 nm 和 250.2 nm 测定甲硝唑含量。

盐酸丁卡因用盐酸液(9~1 000 ml)作为溶剂,根据实验最大吸收波长在 229.1 nm,而用 pH 6 磷酸盐缓冲液作为溶剂,最大吸收波长在 310 nm^[6],不同溶剂中紫外吸收曲线有所不同,因此在配制标准溶液、选择测定波长制备标准曲线及样品测定时应使用同一溶剂。

[参考文献]

- [1] 李端. 药理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:424,106-110.
- [2] 陈涌江,梁毅,梁厚权,等. 左旋氧氟星乳膏的制备与质量控制[J]. 解放军药学学报,2003,19:197-199.
- [3] 江苏新医学院、江苏新医学院附二院、江苏省肿瘤防治研究所. 临床药物手册[M]. 上海:上海人民出版社,1974:541.
- [4] 中华人民共和国卫生部药政局. 中国医院制剂规范(西药制剂)[S]. 2版. 北京:中国医药科技出版社,1995:243-244.
- [5] 杨玉清,孟月兰,潘留芳. 双波长分光光度法测定复方滴眼中地塞米松磷酸钠的含量[J]. 江苏药学与临床研究,1999,7:25.
- [6] 刘文英. 药物分析[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:145.

[收稿日期] 2006-03-28

[修回日期] 2006-06-19

[本文编辑] 尹茶