

复方环丙沙星栓的制备及临床观察

邢俊家, 刘阳(中国医科大学附属第一医院药剂科, 辽宁 沈阳 110001)

摘要:目的 研制抗滴虫性和细菌性阴道炎的栓剂, 并对其临床疗效进行观察。方法 以半合成脂肪酸甘油酯为基质, 用常规方法制备复方栓剂。药物的含量用高效液相色谱法测定。结果 制剂稳定性较好, 对粘膜无刺激作用。临床应用表明, 59 例患者中 57 例完全治愈, 2 例好转, 总有效率 100%。结论 复方环丙沙星栓安全、有效。

关键词: 环丙沙星; 替硝唑; 栓剂

中图分类号: R943.4

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2005)07-0655-02

Preparation and clinical observation of compound ciprofloxacin suppository

XING Jun-Jia, LIU Yang (Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Liaoning Shenyang 110001).

ABSTRACT: OBJECTIVE The prescription and preparation of compound ciprofloxacin suppository in the treatment of trichomonas vaginitis and bacterial vaginitis were designed and studied. **METHODS** Semi-synthetic glyceryl stearate was used as base, the contents were determined by HPLC. **RESULTS** The preparation was stable and no stimulation to mucosa. Results of clinical tests showed, in 59 patients of trichomonas vaginitis and bacterial vaginitis, there were 57 ones had cured and 2 ones in well effects. **CONCLUSION** This formulation was safer and effective.

KEY WORDS: ciprofloxacin; tinidazole; suppository

环丙沙星(ciprofloxacin)是第三代氟喹诺酮类抗菌药, 对多数革兰氏阴性致病菌具有较强的杀灭作用。替硝唑(tinidazole)具有较强的抗厌氧菌和抗原虫作用, 笔者将二者配伍, 制成治疗滴虫性阴道炎和细菌性阴道炎的复方环丙沙星栓, 获得满意效果, 现报道如下。

1 仪器与试剂

HP1100 高效液相色谱仪; UV6000P 二极管阵列检测器(美国惠普); UV-160 型紫外分光光度计(日本岛津); 内标物: 氯霉素(中国药品生物制品检定所); 盐酸环丙沙星(江苏昆山制药总厂); 替硝唑(沈阳第一制药厂); 半合成脂肪酸甘油酯(药用标准, 沈阳化学试剂一厂)。

2 处方及制备

2.1 处方 盐酸环丙沙星 10g, 替硝唑 20g, 半合成脂肪酸甘油酯 370g, 共制成 100 枚。

2.2 制备方法 先将半合成脂肪酸甘油酯在水浴上加热熔化, 室温放冷至 50℃~55℃。加入处方量且已过 100 目筛的盐酸环丙沙星和替硝唑, 边加边搅拌, 待搅匀后注入已涂润滑剂的栓模, 待凝固后, 刮去多余部分, 启膜, 包装, 即得(每枚重 4g, 其中含环丙沙星 0.1g, 替硝唑 0.2g)。

3 含量测定

3.1 色谱条件 色谱柱: Ultrasphere-ODS 柱(5μm, 4.6mm × 250mm); 流动相: 甲醇-乙腈-0.025mol/L 磷酸(用三乙胺调至 pH 3.2)(3:1:10); 流速 1.0mL/min, 检测波长为 290nm, 氯霉素为内标, 进样量为 10μL。盐酸环丙沙星和替硝唑的保留时间为 5.87 min 和 4.75min。

3.2 试液的配制 ①对照品溶液 将盐酸环丙沙星和替硝

唑的对照品干燥至恒重, 分别精密称取上述对照品 20mg 和 40mg, 用 0.025 mol/L 磷酸(pH 3.2)溶解并稀释至 100 mL 为储备液。

②内标溶液 精密称取 105℃干燥至恒重的氯霉素 50mg 置于 100 mL 的量瓶中, 用流动相溶解定容成含氯霉素 100μg · mL⁻¹ 的储备液。

3.3 检测波长的选择 取盐酸环丙沙星和替硝唑储备液, 用流动相稀释至 1μg · mL⁻¹, 紫外扫描得知, 两者在 290nm 处均有较大吸收, 故选择 290nm 作为检测波长。

3.4 标准曲线的绘制 精密量取上述盐酸环丙沙星和替硝唑对照品溶液 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0mL 置 10mL 量瓶中, 各精密加入内标溶液 1mL, 用流动相定容, 摇匀, 分别过 0.45 μm 滤膜, 依次进样 10μL, 按上述色谱条件测定峰面积, 以样品峰面积与内标峰面积比(Y)对样品浓度(X)进行线性回归, 得替硝唑和环丙沙星的回归方程: $Y_T = 0.2089X_T - 5.546$, $r = 0.9992$ ($n = 5$), 线性范围 4 ~ 24mg · L⁻¹。 $Y_C = 0.3702X_C + 0.1159$, $r = 0.9995$ ($n = 5$), 线性范围 20 ~ 120mg · L⁻¹。

3.5 回收率试验 按处方称取盐酸环丙沙星和替硝唑 5 份, 置 500 mL 量瓶中, 按处方比例加入基质, 用流动相适量温热溶解后, 放冷至室温基质凝固, 加流动相至刻度, 过滤, 精密量取滤液 5mL 置 100mL 的量瓶中, 加流动相至刻度, 摇匀, 10μL 进样, 记录峰面积, 计算组分的含量, 求出平均回收率分别为盐酸环丙沙星 100.36% ($n = 5$), RSD 1.36%; 替硝唑 98.70% ($n = 5$), RSD 1.48%。

3.6 精密度试验 取高、中、低 3 个浓度的对照品溶液, 进样 10μL, 连续 5 次进样。测得盐酸环丙沙星和替硝唑的含量平

均值分别为 101.5% 和 99.7%, RSD 分别为 1.24%, 1.47%。

3.7 样品含量测定 精密称取复方环丙沙星栓 5 枚, 水浴加热混匀, 冷却至凝。精密称取 4g, 置量瓶中, 加流动相适量溶解, 其余操作按“回收率试验”项下进行, 计算样品的含量, 结果见表 1。

表 1 样品含量测定($n = 3$)

Tab 1 Assay of the samples($n = 3$)

样品批号	盐酸环丙沙星		替硝唑	
	标示量/%	RSD/%	标示量/%	RSD/%
040410	100.16	1.42	99.05	1.55
040506	98.47	1.34	100.75	1.36
040623	99.16	1.51	98.63	1.42

3.8 稳定性观察 将本品常温下放置 6 个月, 避光保存, 其主要药含量、外观、色泽、柔韧性等均无明显变化。

3.9 检查 应符合《中国药典》2000 年版二部栓剂项下有关规定。

4 临床应用

4.1 病例选择 经妇科门诊按照诊断标准, 确诊为滴虫性阴道炎和细菌性阴道炎患者 59 例, 平均年龄在 38.5 岁, 所有病例均为对咪唑类药物无过敏史, 并能配合治疗, 非妊娠

及哺乳期的志愿者。

4.2 给药方法 每晚睡前外阴清洗洁净后, 将一枚复方环丙沙星栓塞入阴道内, 以 7d 为一疗程, 用药期间, 每日更换内裤, 注意洗涤用具的消毒, 防止重复交叉感染。

4.3 疗效判断标准 治愈: 临床症状及体征消除, 阴道粘膜正常, 白带检查病原体消失; 显效: 临床症状和体征改善, 阴道粘膜基本正常, 白带检查病原体消失; 无效: 临床症状和体征无改变。

4.4 结果 59 例阴道炎患者中, 32 例滴虫性阴道炎全部治愈; 27 例细菌性阴道炎, 治愈 25 例, 显效 2 例, 治愈率为 92.6%。总有效率为 100%。

5 讨论

本栓剂采用的是脂肪性基质, 其软化点为 35.5℃, 在高温下变形, 不能按规定进行高温(40, 60, 80℃)试验, 稳定性加速试验也应在低于 35.5℃进行。试验表明, 湿度对制剂稳定性没有影响, 而光照可影响制剂稳定, 故应避光保存。

本品制备容易, 稳定性好; 含量测定方法准确、灵敏度高; 对治疗滴虫性阴道炎和细菌性阴道炎效果较佳, 经临床应用观察, 未见不良反应发生。