

氢化可的松灌肠液的制备与质量控制

刘永胜*, 陈 华, 金伟华, 米婷婷(成都军区总医院药剂科, 成都 610083)

中图分类号 R944.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)01-0063-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.01.22

摘要 目的:制备氢化可的松灌肠液并建立其质量控制方法。方法:以氢化可的松为主药制备灌肠液;采用高效液相色谱法测定主药的含量,同时考察制剂质量及其稳定性。结果:所制制剂为无色黏稠液体,鉴别、检查等均符合相关规定,氢化可的松检测质量浓度在0.01~0.2 mg/ml($r=0.9994$)范围内与峰面积积分值呈良好的线性关系,平均回收率为100.47%,RSD=0.474%($n=9$);3批样品的平均占标示量百分含量分别为99.87%(RSD=0.32%, $n=6$)、102.72%(RSD=0.58%, $n=6$)、98.13%(RSD=0.63%, $n=6$);室温下放置12个月各项指标均无明显变化。结论:本制剂制备工艺简便可行,质量稳定可控。

关键词 氢化可的松灌肠液;高效液相色谱法;制备;质量控制

Preparation and Quality Control of Hydrocortisone Enema

LIU Yong-sheng, CHEN Hua, JIN Wei-hua, MI Ting-ting (Dept. of Pharmacy, General Hospital of Chengdu Military Region, Chengdu 610083, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Hydrocortisone enema and to establish the method for the quality control of it. METHODS: Hydrocortisone was used as main component to prepare Hydrocortisone enema. The content of hydrocortisone was determined by HPLC. The quality and stability of Hydrocortisone enema were investigated. RESULTS: Preparation was colorless viscous liquid. The identification and examination items were in accordance with the relevant provisions. The linear range of hydrocortisone was 0.01-0.2 mg/ml ($r=0.9994$) with an average recovery of 100.47% (RSD=0.474%, $n=9$); average labelled percentages of 3 batches of samples were 99.87% (RSD=0.32%, $n=6$), 102.72% (RSD=0.58%, $n=6$) and 98.13% (RSD=0.63%, $n=6$), respectively. The preparation had no obvious changes at room temperature within 12 months. CONCLUSION: The method is simple, feasible, stable and controllable in quality.

KEY WORDS Hydrocortisone enema; HPLC; Preparation; Quality control

氢化可的松为肾上腺皮质激素类药,具有抗炎、免疫抑制、抗毒素和抗休克作用^[1]。氢化可的松制成灌肠液后,使药物在结肠的局部浓度增加,从而增加疗效,减少不良反应的发生,在治疗各种结肠炎症上具有明显的优势。为此,我院制备了氢化可的松灌肠剂[制剂批准文号:成制字(2011)F02016],可直接用于结肠等病变部位。现将其制备与质量控制方法介绍如下。

1 材料

1200型高效液相色谱仪,配备四元泵、可变波长检测器、1200化学工作站(美国Agilent公司);DU730型紫外-可见分光光度计(美国贝克曼公司);AL204电子天平(梅特勒-托利多仪器公司);AP-01P真空泵(天津奥特赛恩斯仪器公司);SZ-97自动三重纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂);HHS11-Ni2电热恒温水浴锅(北京长安永创科学仪器有限公司)。

氢化可的松标准品(中国食品药品检定研究院,批号:100152-200206,纯度:100.0%);氢化可的松原料药(江苏扬州制药有限公司,批号:20060601,纯度:99.16%);羧甲基纤维素钠(湖南尔康制药有限公司,批号:20080601);氢化可的松灌肠液样品(自制,批号:20100724、20100801、20100805,规格:100 mg:60 ml);甘油、无水乙醇均为药用规格;甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为三重蒸馏水。

2 处方与制备

*药师,硕士。研究方向:药品质量控制。E-mail:49781771@qq.com

2.1 处方

氢化可的松原料药3 g,羧甲基纤维素钠30 g,50%稀乙醇300 ml,蒸馏水加至1 800 ml。

2.2 制备

将羧甲基纤维素钠撒于适量蒸馏水中溶胀。另将氢化可的松原料药加入300 ml 50%稀乙醇中,搅拌使其溶解。将上述羧甲基纤维素钠胶浆缓缓加入氢化可的松溶液中,边加边搅拌,加蒸馏水至全量。分装,压铝盖,100℃流通蒸气灭菌30 min,即得。

3 质量控制

3.1 性状

本品为无色的黏稠液体。

3.2 鉴别^[2]

氢化可的松:(1)取样品1 ml,加临用新制的硫酸苯肼试液8 ml,在70℃加热15 min,即显黄色。(2)取样品2 ml,置于水浴上蒸干,残渣加硫酸2 ml使溶解,显棕黄色至红色,并显绿色荧光;将此溶液倾入10 ml水中,即变成黄色至橙黄色,并微带绿色荧光,同时生成少量絮状沉淀。

3.3 微生物限度检查

样品符合2010年版《中国药典》(二部)附录XIJ中微生物限度检查法的相关规定^[2]。

3.4 含量测定

3.4.1 色谱条件。色谱柱:Eclipse XDB-C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-水(28:72),流速:1.0 ml/min;柱温:

30 ℃;检测波长:245 nm;进样量:10 μl。理论板数按氢化可的松计不得低于5 000。

3.4.2 溶液的制备。供试品溶液:精密量取样品6 ml,置于100 ml量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,过滤,作为供试品溶液。对照品溶液:取氢化可的松标准品约10 mg,精密称定,加甲醇溶解并稀释成氢化可的松对照品贮备液(1 mg/ml),再精密量取适量制成氢化可的松质量浓度为0.1 mg/ml的溶液,摇匀,即得。阴性对照品溶液:按照氢化可的松灌肠液处方配制不含主成分的乙醇水溶液,同供试品溶液配制方法配制阴性对照品溶液。

3.4.3 方法专属性试验。精密吸取对照品溶液、供试品溶液及阴性对照品溶液各10 μl,注入高效液相色谱仪测定,记录色谱图,见图1。

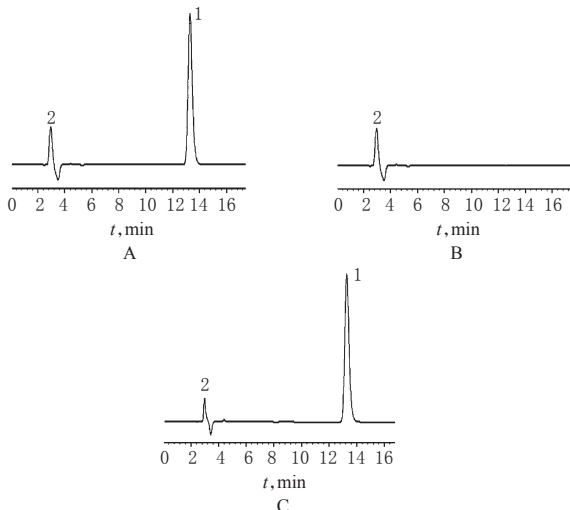


图1 高效液相色谱图

A.对照品;B.阴性对照品;C.供试品;1.氢化可的松;2.甲醇

Fig 1 HPLC chromatograms

A. reference substance; B. negative control; C. sample; 1. hydrocortisone; 2. methanol

由图1可见,阴性对照品溶液在与氢化可的松对照品溶液相对应的保留时间位置上未见吸收峰,说明辅料等对主成分的分析无干扰。

3.4.4 标准曲线的制备。分别精密量取氢化可的松对照品贮备液(1 mg/ml)适量,加甲醇稀释制成质量浓度为0.01、0.02、0.05、0.10、0.20 mg/ml的溶液。分别精密吸取10 μl,注入色谱仪,按“3.4.1”项下色谱条件,记录色谱图,分别测定氢化可的松峰面积。以氢化可的松质量浓度(c)为横坐标,峰面积(Y)为纵坐标,绘制标准曲线,得回归方程: $Y=45\ 991c+670.21$ ($r=0.999\ 4$)。结果表明,氢化可的松检测质量浓度线性范围为0.01~0.2 mg/ml。

3.4.5 精密度试验。精密吸取质量浓度为0.1 mg/ml的对照品溶液10 μl,连续进样6次,测定氢化可的松峰面积。结果,氢化可的松对照品峰面积RSD=0.62%($n=6$),说明本法具有良好的精密度。

3.4.6 稳定性试验。取同一批号样品(批号:20100724)适量,按“3.4.2”项下方法制备供试品溶液,在室温放置,于2、4、6、8、10 h分别进样测定其峰面积。结果,氢化可的松峰面积RSD=0.57%($n=6$),表明供试品溶液在10 h内测定,稳定性良好。

3.4.7 重复性试验。取同一批号样品(批号:20100724)适量,精密称取6份,按“3.4.2”项下方法制备供试品溶液,重复平行

测定,计算含量。结果,样品中氢化可的松的平均占标示量百分含量为99.87%,RSD=0.32%($n=6$),表明此法重复性良好。

3.4.8 回收率试验。精密量取已知含量的样品(批号:20100724)溶液6 ml,置于100 ml量瓶中,分别加入定量的对照品贮备液(1 mg/ml)4、5、6 ml,依法测定,计算回收率,结果见表1。

表1 回收率试验结果($n=9$)

Tab 1 Results of recovery test($n=9$)

已知量, mg/ml	加入量, mg/ml	测得量, mg/ml	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
0.099 87	0.04	0.140 18	100.78		
0.099 87	0.04	0.140 32	101.13		
0.099 87	0.04	0.140 27	101.00		
0.099 87	0.05	0.150 10	100.46		
0.099 87	0.05	0.149 90	100.06	100.47	0.474
0.099 87	0.05	0.150 20	100.66		
0.099 87	0.06	0.159 70	99.72		
0.099 87	0.06	0.160 13	100.43		
0.099 87	0.06	0.159 87	100.00		

3.4.9 样品的含量测定。取3个批号的灌肠液样品(批号:20100724、20100801、20100805),按“3.4.2”项下方法配制供试品溶液,照“3.4.1”项下的色谱条件进样测定,记录色谱图,计算含量。结果,3批样品中氢化可的松的平均占标示量百分含量分别为99.87%(RSD=0.32%, $n=6$)、102.72%(RSD=0.58%, $n=6$)、98.13%(RSD=0.63%, $n=6$)。

3.5 留样观察

采用留样观察法,取3批样品经检测外观、含量后,置于室温下放置12个月(2010年7月—2011年7月),再同法进行检测。结果,检测指标均无明显变化,说明本制剂稳定性良好。

4 讨论

氢化可的松通过直肠给药,避免了肝脏首关效应和胃肠道生理吸收功能,消除了对胃肠道的不良反应,提高了生物利用度。本品具有抗菌消炎的作用,在临床上可用于治疗结肠炎,特别是溃疡性结肠炎。氢化可的松不溶于水,略溶于乙醇^[2],所以采用先将氢化可的松溶于乙醇再稀释的方法进行配制。氢化可的松及其制剂的含量测定方法目前文献报道的有紫外-分光光度法、高效液相色谱法等^[3-5]。笔者参照2010年版《中国药典》(二部)“氢化可的松”项下^[2]的含量测定方法,采用高效液相色谱法测定氢化可的松灌肠液中氢化可的松的含量,结果表明方法专属性强、分离度好,处理方法简单、易于操作。

综上所述,本制剂制备工艺简便可行,质量稳定可控。

参考文献

- [1] 李端.药理学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2008:322.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:550、附录107.
- [3] 徐兴亚,姜辉.氢化可的松洗剂的制备及质量控制[J].中国药房,2009,20(4):282.
- [4] 哈娜,哈力,杨习江.HPLC法测定口腔溃疡膜中氢化可的松的含量[J].中国药房,2011,22(20):1908.
- [5] 周建玉,左志辉,左文坚.RP-HPLC法测定醋酸氢化可的松滴眼液及注射液的含量[J].天津药学,2005,17(2):31.

(收稿日期:2012-03-13 修回日期:2012-05-26)