

氟康唑阴道泡腾片的研制和质量标准

高武宝, 杜蓉, 李晓东, 刘祖雄(广州军区武汉总医院, 武汉 430070)

摘要:目的: 氟康唑阴道泡腾片的制剂、质量标准的研究。方法: 采用紫外分光光度法测定主药氟康唑的含量。结果: 线性范围为 $25 \sim 250 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, $r = 0.9999$, 平均回收率为 99.96%, RSD 为 0.28% ($n = 6$)。结论: 该制剂制备工艺简单, 值得临床推广使用。

关键词: 氟康唑; 阴道泡腾片; 制备; 质量控制

中图分类号: R944.4

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2001)05-0282-02

氟康唑 (fluconazole) 为氟代三唑类抗真菌药, 临床主要用于治疗真菌感染性疾病^[1], 目前国内有注射剂、胶囊剂、滴眼液等, 效果良好。据报道用氟康唑治疗霉菌性阴道炎疗效确切^[2]。我们研制了氟康唑阴道泡腾片, 用于治疗霉菌性阴道炎, 现介绍如下:

1 仪器和试剂

1.1 仪器

UV-260 型紫外分光光度计 (日本岛津); pH S-2 型酸度计 (江苏金坛电子仪器厂); TDP 单冲压片机 (上海第一制药厂); ZRS-4 智能溶出液 (天津大学无线电厂); 恒温水浴箱 (北京医疗器械厂); G2X-DHX 电热恒温干燥箱 (电工机械制造厂);

1.2 试剂

氟康唑对照品 (常州市第二制药厂, 含量 100.3%); 氟康唑阴道泡腾片 (本院研制)。聚维酮 K30 (U. S. A ISP 公司); 碳酸氢钠 (重庆制药六厂)、枸橼酸、硬脂酸镁、乙醇均符合中国药典 2000 年版规定。试剂均为分析纯。

2 实验方法

2.1 处方与工艺

2.1.1 处方 氟康唑 300g, 枸橼酸 150g, 富马酸 100g, 碳酸氢钠 200g, 聚维酮 K₃₀ 20g, 低取代羟丙基纤维素 8g, 硬脂酸镁 3g, 吐温-80 适量, 乙醇适量, 制成 1000 片。

2.1.2 工艺 将氟康唑过三号筛, 枸橼酸、富马酸、碳酸氢钠分别过四号筛。另取聚维酮、吐温-80 加适量乙醇溶解制成粘合剂, 备用。称取处方量的氟康唑、枸橼酸、富马酸、碳酸氢钠混合均匀, 加粘合剂制成软材, 制粒, 所得颗粒置于 60℃ 恒温干燥箱中通风干燥, 整粒, 加入低取代羟丙基纤维素, 硬脂酸镁充分混匀, 测定半成品颗粒的含量, 压片, 即得。

2.2 鉴别检查

2.2.1 性状 本品为类白色至微黄色的片。

2.2.2 鉴别 取含量测定项下的供试品, 溶液照分光光度法^[3]测定, 在 (261 ± 1) nm 波长处有最大吸收。

2.2.3 检查 ①酸度 取本品 2 片, 研细, 置 50ml 烧杯中, 加水 20ml, 搅拌使溶解, 待气泡消失后, 照 pH 值测定法 (中国药典 2000 版二部附录 VIIH) 测定其 pH 值应为 4.5 ~ 6.5。②发泡量 取本品 10 片, 分别放入已精密加入 5ml 水, 置 (37 ± 1) °C 恒温水浴中预热 5min 的 25ml 带塞刻度试管 (内径约 1.5cm) 中, 密塞 20min, 观察最大发泡量的体积, 均应少于 10.0ml, 且少于 6.0ml 的不得超过 2 片。③崩解时限照 2000 版药典二部附录: 72 页中有关崩解时限的检查法测定, 应在 5min 内崩解完全。有关鉴别检查结果如表 1。

表 1 氟康唑阴道泡腾片鉴别检查试验结果

| 批号 | 性状 | 发泡量 (ml) | pH 值 | 崩解时限 (min) |
|--------|--------|----------|------|------------|
| 000523 | 完整光洁均匀 | 9.2 | 5.86 | 3.5 |
| 000625 | 完整光洁均匀 | 9.5 | 5.60 | 3.7 |
| 000726 | 完整光洁均匀 | 9.1 | 5.73 | 4.1 |

2.3 含量测定

2.3.1 测定波长的选择 取本品细粉及氟康唑对照品各适量, 分别加乙酸乙酯使溶解后, 将溶液过滤, 弃去初滤液, 取续滤液, 配制成约 $50 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的溶液, 以乙酸乙酯为空白, 于 200 ~ 350nm 波长范围内扫描, 可见本品与氟康唑对照品的乙酸乙酯溶液具有相同的紫外吸收光谱, 在 (261 ± 1) nm 波长处有最大吸收, 与文献报道一致^[4]。而其它辅料在此处的吸收光谱几乎为零。故采用 (261 ± 1) nm 波长进行含量测定, 与文献报道一致^[5]。

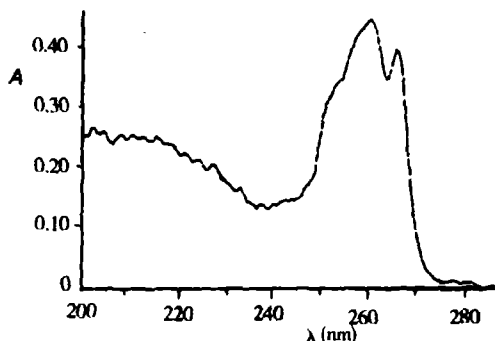


图 1 氟康唑乙酸乙酯溶液紫外光谱图

2.3.2 吸收度与浓度的关系 精密称取 105℃ 干燥至恒重的氟康唑对照品适量置容量瓶中,用乙酸乙酯溶解,并稀释成含氟康唑 25, 50, 100, 150, 200, 250 μg · ml⁻¹ 的系列溶液,以乙酸乙酯溶液为空白,在 261nm 波长处测定吸收度。将数据进行回归得直线方程: $C = 414.245A + 0.5463$ ($r = 0.9999$), 浓度在 25 ~ 250 μg · ml⁻¹ 范围与吸收度的线性关系良好。

2.3.3 回收率试验 精密称定氟康唑对照品适量(约 50mg),按处方比例加入各辅料置 50ml 量瓶中,加入乙酸乙酯 35ml,振荡 2 ~ 3min 使溶解,放冷至室温,加乙酸乙酯稀释至刻度,摇匀,滤过。精密取续滤液制成含氟康唑 25 ~ 250 μg · ml⁻¹ 范围内的系列溶液,按标准曲线项下的方法,测定吸收值,代入回归方程计算出氟康唑的含量,结果见表 2。

表 2 回收率测定结果 ($n = 6$)

| 样品 | 加入量 (μg · ml ⁻¹) | 测得量 (μg · ml ⁻¹) | 回收率 (%) | 平均回收率 (%) | RSD (%) |
|----|---------------------------------|---------------------------------|------------|--------------|---------|
| 1 | 26.46 | 26.40 | 99.76 | | |
| 2 | 54.57 | 54.77 | 100.39 | | |
| 3 | 105.64 | 105.41 | 99.76 | 99.96 | 0.28 |
| 4 | 156.75 | 156.94 | 100.22 | | |
| 5 | 207.36 | 207.24 | 99.92 | | |
| 6 | 248.49 | 247.92 | 99.71 | | |

2.3.4 样品测定 取本品 10 片,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于氟康唑 50mg),置 50ml 量瓶中,从加入乙酸乙酯 35ml……按上述方法操作,测得吸收度,计算各样品含量结果见表 3。

表 3 样品含量测定结果 ($n = 3$)

| 批号 | 相当标示量 (%) | RSD (%) |
|--------|-----------|---------|
| 000523 | 100.21 | 0.38 |
| 000625 | 98.73 | 0.34 |
| 000726 | 99.08 | 0.36 |

2.4 稳定性试验

2.4.1 光照试验 将自制 3 批去包装氟康唑阴道泡腾片以 2500LX 照度照射,保持温度 20 ~ 25℃,相对湿度 25%,连续照射 15d,各项指标均符合标准,说明该制剂对光稳定。

2.4.2 温度试验 将自制 3 批去包装氟康唑阴道泡腾片置于 40℃, 60℃,相对湿度 25% 的恒温恒湿条件下,经过半年时间的密闭、避光、自然放置,各项指标均符合标准,说明该制剂对热稳定。

2.4.3 湿度试验 将制得的 3 批去包装氟康唑阴道泡腾片置于 37℃ 及相对湿度 54%、75% 的恒温、恒湿条件下,密闭 5d、15d 后,取出测定各项指标,均不符合标准,说明湿度对包装和贮存有很大的影响。

2.5 刺激性试验

取本品适量(约相当于人体重每 kg 用药剂量的 2 ~ 3 倍)置于家兔阴道中 12h, 24h 检查家兔阴道粘膜,未见有红肿、充血和渗出增多等反应。

3 讨论

本处方中枸橼酸、富马酸为酸源,碳酸氢钠为碱源,聚维酮为粘合剂、低取代羟丙基纤维素为崩解剂。

当本品水接触时,酸源和碱源迅速反应生成二氧化碳气体,使本品与在极短时间内崩解,药物随泡沫均匀释放,增加了药物与阴道和宫颈粘膜的接触,使药物能渗入粘膜皱褶深部,克服栓剂等缺点,充分发挥药物的治疗作用。

泡腾片对空气湿度极为敏感,操作时为防止泡腾颗粒吸收水分,应严格控制制粒与压片场所的湿度与温度,文献记载,制粒场所湿度以 20% ~ 30%、温度以 18 ~ 21℃ 为宜。

参考文献:

[1] 王松青,方林. 第三代唑类抗真菌药物的研制开发[J]. 药学进展,2000,24(1):9.
 [2] 潘颖琳,曾嫻,沈巧珍. 氟康唑治疗阴道念珠菌病 100 例[J]. 中国新药与临床杂志,2000,19(3):238.
 [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典二部[S]. 2000 年版. 北京:化学工业出版社,2000. 附录 26.
 [4] 廖锦红. 氟康唑胶囊的紫外分光光度测定[J]. 中国药师,2000,3(3):169.
 [5] 王向东. 氟康唑胶囊的紫外分光光度测定[J]. 中国医药工业杂志,1999,30(4).