

氟康唑阴道缓释片的制备及体外释放的研究

薛欣¹, 邹豪², 刘超美², 蒋雪涛² (1. 解放军第31医院, 宝鸡 721006; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要: 目的: 制备氟康唑阴道缓释片, 选择最优缓释片处方, 为下一步体内药动学实验和其它各项研究奠定基础。方法: 以氟康唑为主药, 采用三因素三水平, 正交试验设计方法考察 MCC, HPMC, Carbopol 对氟康唑缓释片释放的影响。应用紫外分光光度法测定药物片剂的释放度和片剂中氟康唑的含量。结果: 确定处方 FCZ50mg Carbopol 100mg MCC 150mg. HPMC 90mg 淀粉 210mg 为最佳处方, 片重 0.6g。HPMC 为该剂缓释作用的主要影响因素, 卡波姆影响作用次之。结论: 该制剂有望成为治疗阴道真菌感染的有效制剂。

关键词: 氟康唑; 阴道缓释片剂; 紫外分光光度法

中图分类号: R944 献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2001)06-0346-04

Preparation of fluconazole sustained release tablets and study on the release *in vitro*

XUE Xin¹, ZOU Hao², LIU Chao-mei², JIANG Xue-tao² (1. Department of Pharmacy, 31 Hospital of PLA, Baoji 223001, China; 2. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To prepare fluconazole sustained release tablets for the use of vagina. **METHODS:** The release rate was used to evaluate the formulation of the core tablet by orthogonal design. The tableting pressure and rate of dissolution rotation paddle were investigated for the effect on the sustained tablet. **RESULTS:** FCZ 50mg, Carbopol 100mg, MCC 150mg, HPMC 90mg and starch 210mg would produce desirable sustained tablet. **CONCLUSION:** Fluconazole sustained release tablets can be prepared for mycotic infection in vagina.

KEY WORDS: fluconazole, sustained release tablets, U V

氟康唑是一种水溶性较高新型三唑类抗真菌药。1991 被 WHO 列为抗真菌基本药物, 1992 年以后被列入国家基本药物名单。临床广泛用于治疗急性或复发性的阴道念珠菌病, 疗效显著且副反应发生率极低。较酮康唑来说, 抗菌作用强, 且没有酮康唑的肝毒性等严重的不良反应。其剂型有片剂, 胶囊, 软膏, 滴、洗剂等。本研究希望将其作为阴道缓释片, 拟用投药器给药, 与普通剂型相比, 可以直接用于患病部位, 持续释药, 有效提高局部药物浓度, 更有效地治疗阴道真菌感染。

1 仪器和药品

RCD-6 型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器厂); DP 型单冲压片机(宝鸡化工机械厂); 78X-2 片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂); 751G 型分光光度计(上海分析仪器厂); 万分之一精密天平(上海天平仪器厂); UV-265FW 型分光光度计(日本岛津)。氟康唑对照品(中国药品生物制品检定所); 氟康唑原料药(第二军医大学有机化学教研室提供); HPMC(Colorcon 公

司); Carbopol 934p(BF Goodrich 公司)。其它试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含量测定方法的建立

2.1.1 FCZ 紫外吸收曲线扫描(药典 2000 版二部)

将氟康唑标准品和所用辅料按处方比例用盐酸(0.1mol/L)溶液配制成氟康唑浓度为 200 μ g/ml, 在波长 200~400nm 的范围内用 UV-265 紫外扫描仪绘制吸收曲线, 结果表明 FCZ 在 260nm 处有最大吸收。辅料在此波长处无干扰, 所以选用 260nm 为测定波长。

2.1.2 标准曲线的制备 精密称取氟康唑标准品适量, 置于 50ml 容量瓶内用盐酸(0.1mol/L)配成 1mg/ml 贮备液, 分别用移液管移取 1ml, 1.5ml, 2ml, 2.5ml, 3ml 贮备液至 10ml 容量瓶内, 稀释至刻度, 于 260nm 处测定吸收度 A, 得线性回归方程: $A = 0.00238 + 0.0021126C$ ($r = 0.9999$ $n = 5$)

2.1.3 回收率试验 精密称取氟康唑对照品适量

及处方量辅料用盐酸溶液(0.1mol/L)配成三个浓度水平的溶液,测吸收值 A,代入标准曲线计算含量,以测得量与加入量比较,计算回收率,结果如表 1。

表 1 盐酸(0.1mol/L)中氟康唑对照品回收率

实际量(μg/ml)	测得量(μg/ml)	回收率(%)
150	149.21	99.64±3.11
200	197.59	98.59±3.22
250	250.07	100.12±2.26

2.1.4 精密度试验 含 130μg/ml、140μg/ml、150μg/ml 的主药和处方量辅料的盐酸溶液(滤过),测定日内差(每隔 2h 测定,连续测定 10h),日间差(每隔 1d 测定,连续测定 5d)。结果实验所得的日内差和日间差见表 2。结果无明显变化,说明该测定方法较稳定,且本品溶液稳定性良好。

表 2 盐酸(0.1mol/L)中氟康唑对照品精密度

	实际量(μg/ml)	测得量(μg/ml)	回收率(%)	RSD(%) n=5
日内差	130	128.54	96.96	1.11
	140	136.33	96.46	1.41
	150	147.32	97.88	1.34
日间差	130	125.10	95.75	1.21
	140	136.33	96.24	0.94
	150	145.03	96.26	0.97

2.2 pH5 的缓冲液中药物释放量的测定

2.2.1 标准曲线的制备 配制磷酸盐缓冲液使其 pH=5(符合阴道中的给药环境)。精密称取氟康唑标准品适量,置于 100ml 容量瓶内用磷酸盐缓冲液(pH=5)配成 1mg/ml 储备液,分别用移液管移取 1ml,1.5ml,2ml,2.5ml,3ml,并稀释为 10ml,于 260nm 处测定吸收度 A 值,得线性回归方程 $A = 0.057 + 0.001904C$ ($r = 0.999931, n = 5$)

2.2.2 回收率试验 精密称取氟康唑原料药适量及处方量辅料配成三个浓度水平的溶液,测吸收度值 A,代入标准曲线计算含量,以测得量与加入量比较,计算回收率,结果见表 3。

表 3 pH5 的缓冲液中药物测定的回收率(n=5)

实际量(μg/ml)	测得量	回收率(%)
150	148.11	99.74±3.21
200	197.18	98.59±3.00
250	248.07	99.23±4.26

2.2.3 精密度试验 含 131.24μg/ml、140.47μg/ml、149.96μg/ml 的主药和处方量辅料的磷酸盐缓冲溶液(滤过),测定日内差(每隔 2h 测定,连续测定

10h),日间差(每隔 1d 测定,连续测定 5d)。结果实验所得的日内差和日间差见表 4。

表 4 磷酸盐缓冲溶液中氟康唑精密度数据

	实际量(μg/ml)	测得量(μg/ml)	回收率(%)	RSD(%) n=5
日内差	131.24	127.7	95.96	1.21
	140.47	136.43	96.36	1.01
	149.96	146.30	97.98	1.54
日间差	131.24	126.10	95.99	1.46
	140.47	137.33	96.73	0.98
	149.96	145.09	96.23	1.23

2.3 释放度测定方法

采用浆法(2000 药典二部附录释放度测定二法附录 77 页)。释放条件: pH5 磷酸盐缓冲溶液 500ml,为释放介质,浆转速(50±1) r/min,温度(37.0±0.5)℃,定时取样 5ml,0.8μm 微孔滤膜过滤,并补以同样量,同温度的释放介质。滤液放至室温时在 260nm 处测定吸光度,按标准曲线计算介质浓度,进一步求算出释放百分率。

2.4 原料药品含量测定

精密称取氟康唑原料一定量,用盐酸溶液溶解配成 200μg/ml,于 260nm 处测定吸收度 A 值,代入回归方程计算,得出原料药含氟康唑量为 98.5%。

3 氟康唑阴道缓释片的制备及处方优化筛选

3.1 片剂的制备

采用湿法制粒。氟康唑原辅料均过 100 目筛,等量递加法混匀。采用 70% 乙醇溶液润湿,喷雾湿润后过 20 目筛制粒,40℃烘箱烘干,过 18 目筛整粒,DP 型单冲压片机压片。缓释片硬度为 6~6.5kg/cm²。

3.2 正交设计筛选处方

选用正交设计处方的原理,采用三因素三水平,以 T_{50%} 为指标考察辅料对释放度的影响。

表 5 正交设计各处方主、辅料加量情况

(单位:mg)

	主药	MCC	HPMC	Carbopol	淀粉
1	50	100	50	50	350
2	50	100	70	100	280
3	50	100	90	120	240
4	50	150	50	100	250
5	50	150	70	120	210
6	50	150	90	50	260
7	50	200	50	120	180
8	50	200	70	50	230
9	50	200	90	100	160

表 6 正交设计各处方溶出度表(3)³ n = 6

编号	时间(h)										T _{50%(h)}
	0.5	1	2	3	4	5	6	8	10	12	
1	0.439	0.549	0.638	0.740	0.804	0.840	0.876	0.890	0.931	0.972	0.433
2	0.278	0.387	0.465	0.590	0.719	0.763	0.816	0.851	0.889	0.935	1.968
3	0.20	0.251	0.345	0.404	0.491	0.509	0.544	0.687	0.721	0.797	4.449
4	0.348	0.435	0.514	0.595	0.697	0.818	0.862	0.905	0.943	0.979	1.530
5	0.364	0.433	0.526	0.593	0.723	0.782	0.827	0.867	0.911	0.980	0.080
6	0.107	0.179	0.294	0.382	0.454	0.496	0.532	0.624	0.672	0.749	5.414
7	0.357	0.548	0.707	0.733	0.793	0.814	0.851	0.889	0.912	0.953	0.016
8	0.333	0.481	0.638	0.761	0.835	0.898	0.937	0.977	0.985	0.997	0.828
9	0.125	0.179	0.305	0.430	0.597	0.632	0.669	0.698	0.745	0.769	4.160

条件: 37℃, 50r/min, pH= 5

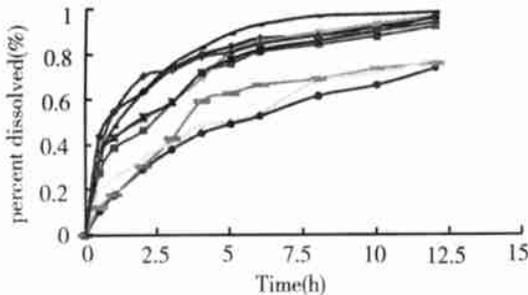


图 1 正交设计各处方溶出度

1- ◆ 2- ■ 3- ▲ 4- ×
5- ※ 6- ● 7- + 8- - 9- -

如图所示, 释药速率并非零级释放, 于是将前 2h 的释放数据对时间的平方根作图, 如图 2 所示。

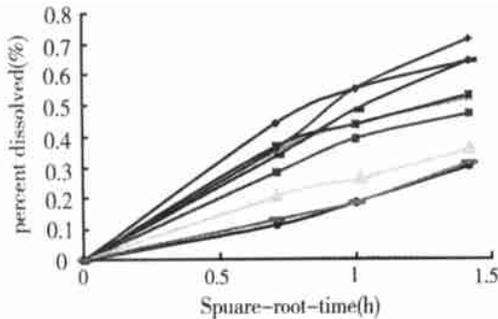


图 2 氟康唑前 2 小时累积释放量与时间平方根对应图

1- ◆ 2- ■ 3- ▲ 4- ×
5- ※ 6- ● 7- + 8- - 9- -

确定处方: A2B3C2

表 7 方差分析表

变量来源	离差平方和	自由度	平均平方和	F	P
MCC	0.833	2	0.4165	0.603	
HPMC	30.01	2	15.005	21.81	0.05 < P < 0.01
Carbopol	1.686	2	0.843	1.225	
Error	1.375	2	0.688		

查表得 F_{0.05}(2, 2) = 19.00 F_{0.01}(2, 2) = 99.00

所以得出: HPMC 的量对释放结果有显著性影响。

4 测定条件和处方工艺因素对氟康唑缓释片释放

的影响

4.1 不同转速对自制氟康唑阴道缓释片释放度的影响

选用 50, 100, 150r/min, 磷酸盐缓冲液中释放结果如图 3。

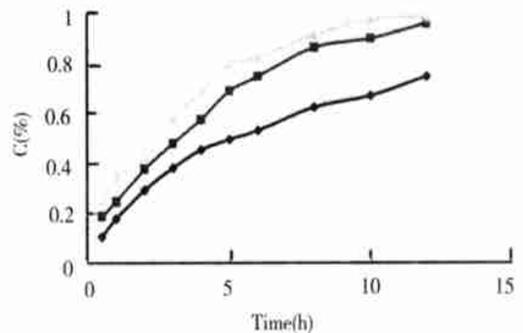


图 3 不同转速对自制氟康唑阴道缓释片释放度的影响

◆ 50r/min ■ 100r/min ▲ 150r/min

如图所示, 桨的转速与释药时间有显著相关, 释药量随转速提高而加快。

4.2 硬度对氟康唑阴道缓释片释放度的影响

硬度对自制氟康唑阴道缓释片释放度也有一定影响, 随硬度增大, 释放度也呈递减趋势。

4.3 氟康唑阴道缓释片工艺重演性研究

按筛选出最优处方制备三批阴道缓释片, 磷酸盐缓冲液作释放度试验。

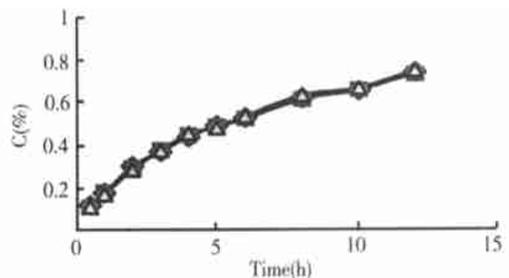


图 4 氟康唑阴道缓释片工艺重演性研究

◆- 批号 1 ■- 批号 2 △- 批号 3

5 讨论

片剂含量测定和其累积释放度测定采用紫外分光光度法, 经标准曲线 ($r = 0.9999$), 回收率, 精密度试验结果证明, 本方法测定方法简单, 实用, 结果可靠。

本处方以 HPMC 为主, 辅以 Carbopol 制成缓释片, 经体外 (pH5 磷酸盐缓冲液) 试验结果, 释药 2h 的释药规律性符合 Higuchi 方程, 且由于 pH5 时, Carbopol 很少成盐, 其溶解度与凝胶的形成比 HPMC 要小些, 故本外方中主要以 HPMC K₄M 为主要阻滞剂。

正交设计结果, 其极值大小顺序为 HPMC > Carbopol > MCC。进一步证明处方组成符合设计要求。

本处方中采用较多量的 HPMC 和 Carbopol, 当

采用淀粉浆湿法制颗粒时, 由于局部吸水形成凝胶颗粒, 干燥后制得的片剂片面形成花斑, 我们采用 70% 乙醇雾化湿法制粒, 使干粉湿润均匀, 局部未形成凝胶, 制得的颗粒均匀, 压制的片剂片面光洁。

参考文献:

- [1] 潘西海, 赵 丽. 口服生物制剂研究进展[J]. 中国药学杂志, 1997, 32(9): 518.
- [2] 缪玉山, 王 平, 戈淑庭, 等. 氧氟沙星凝胶的制备与临床疗效[J]. 铁道医学, 1999, 27(6): 379.
- [3] 刘继勇, 马 萍, 田景振. 生物粘附制剂技术[J]. 山东中医杂志, 2000, 19(2): 112.
- [4] 胡玉兰. 氟康唑的药理性质和应用[J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(6): 272.
- [5] 李 洁, 王雪琴, 孙丕显. 紫外分光光度法测定氟康唑片的含量[J]. 河南医药信息, 1998, 6(6): 32.

收稿日期: 2001- 07- 03

(上接第 345 页)

稳定剂浓度也可使粒径小于 30nm。初生态的微粒很软且易聚集成团, 所以在介质中加入稳定剂是十分重要的。常用稳定剂有: 吐温 (tween) 类、葡聚糖 (dextran) 类和泊洛沙姆 (poloxamer) 类, 其对粒径有较大影响。

4.3 纳米技术

纳米控释系统有许多优越性: 可缓释药物延长作用时间, 减少用药次数, 从而减轻不良反应; 提高药物稳定性; 起到靶向作用等, 能够克服多肽类药物的缺点, 并可使该类药物口服有效。如报道的用羧基丙烯酸酯包裹胰岛素 (PACA 胰岛素) 的纳米颗粒用于糖尿病动物模型, 口服 1 次可维持 1~ 3wk 的降血糖效果^[13]。

Gautier 等制备的聚羧基丙烯酸异己酯包裹生长激素释放因子 (GRF) 的纳米粒可缓慢释放 GRF, 使其稳定血浆水平能够维持近 24h, 而游离的 GRF 注射后 100min 便几乎检测不到^[14]。

5 小结

以上叙述了目前国内外涉及到的蛋白质, 多肽类药物控、缓释制剂的研究现状, 有些方案并不成熟, 仍存在如原料、技术等方面的问题, 需与实验方法相结合; 有些方案正处于研究阶段, 有待于在实践中不断改进与完善。

参考文献:

- [1] 陈庆华. 高新技术在药物新制剂开发与研究中的应用[J]. 中国药学杂志, 1997, 32(11): 681.

- [2] Cleland JL, Yang J. In vitro release of bioactive rhIFN- from PLGA microspheres. *Proc [J]. Int Symp Control Rel Bioact Mater*, 1995, 22: 518.
- [3] 方宏清. 多肽类药物制剂研究现状[J]. 药学进展, 1998, 22(1): 16.
- [4] 瞿 文, 陈庆华, 赵瑞钦, 等. 丙氨瑞林生物可降解缓释微球注射剂的研究[J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(1): 14.
- [5] [英]/He P. 喷雾干燥法制备的壳聚糖微球[J]. 国外医学, 药学分册. 2000, 27(3): 187.
- [6] 陶 涛. 口服结肠释药系统[J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30(8): 378.
- [7] 陈庆华, 瞿 文. 多肽、蛋白质类药物缓释剂型的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(3): 147.
- [8] Anderson PM, Sorenson MA. Effects of rout and formulation on clinical pharmacokinetics of interleukin- 2[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1994, 27(1): 19.
- [9] Woodle MC, Lasic DD. Silencally siablized liposomes[J]. *Biochim Biophys Acta*. 1992, 1113: 171.
- [10] 徐乃玉. 自制长循环合成材料的溶血性及用其包衣后脂质体的稳定性研究[J]. 苏州医学院学报. 1999, 19(11): 1161.
- [11] 曾衍霖. 蛋白质及多肽类药物的药剂学进展[J]. 中国新药杂志, 1997, 6(1): 13.
- [12] 侯惠民, 王 浩. 现代药物制剂中的高新技术[J]. 中国药学杂志, 1997, 32(11): 677.
- [13] Dange C, Hillaire- Buys D, Puech R, et al, Effects of orally administered insulin nanocapsules in normal and diabetic dogs[J]. *Diab Nutr Metab*, 1995, 8: 3.
- [14] Gautier JC, G rangier JL, Barbier A, et al. Biodegradable nanoparticles for subcutaneous adm in istiation of growth hom one releasing factor (hGRF)[J]. *J Control Rel*, 1992, 20: 671.

收稿日期: 2001- 06- 04