

氟脲嘧啶直肠栓剂的试制与质量控制

吴其新 李 玲 蔡长坤 (上海铁路局中心医院药剂科, 上海 200072)

摘要 氟脲嘧啶栓是以聚乙二醇类为主的水溶性基质的栓剂, 含量测定方法简单、可靠。体外溶出实验表明, 释药快, $T_{70}=12.43$ min, 毒性与直肠刺激试验未发现异常。

关键词 氟脲嘧啶 栓剂 质量控制

为了减少氟脲嘧啶(Fluorouracilum, 5-FU)的首过效应和胃肠道不良反应等副作用, 我们研制了氟脲嘧啶栓剂, 对于癌肿病人而不能口服治疗者, 具有特别而积极的治疗意义。

1 实验材料:

1.1 试药: 氟脲嘧啶, 上海联华药厂; 其它原料均为药用原料。

1.2 仪器: 752分光光度计, 上海第三分析仪器厂; ZRS-4 智能药物溶出仪, 天津大学无线电厂。

2 栓剂制备

处方: 氟脲嘧啶	27.5 g
PEG 4000	130.0 g
PEG 400	130.0 g
甘油	10.0 g
吐温-80	4.5 ml
蒸馏水	65.0 ml

按栓剂常规方法操作^[1], 共制氟脲嘧啶栓剂100枚。

栓剂每枚重3.67 g, 含主药0.275 g。

3 质量控制

3.1 含量测定

3.1.1 方法: 取栓剂三枚分别以盐酸(0.1 mol/L) 60 ml 溶解, 滤过, 合并滤液于250 ml 量瓶, 加上述盐酸至刻度, 再取1 ml 置100 ml 量瓶, 用盐酸(0.1 mol/L) 稀释至刻度, 用分光光度法在 $\lambda 265 \pm 1$ nm 测定吸收度, 按药典 $E_{1\%}^{1cm}$ 为552 计算平均含量^[2]。

3.1.2 回收率及样品测定: 取空白栓, 精密加5-FU 0.275 g 左右($100 \pm 20\%$), 按上述“方法”测定, 结果见表1, 另按测定“方法”实测四批样品, 结果见表2。

3.2 体外溶出试验

取90 ml 人工肠液置 ZRS-4 智能药物溶出仪

表1 回收率测定结果(n=5)

No	加入量(g)	测出量(g)	回收率(%)	RSD(%)
1	0.2200	0.2197	99.86	0.758
2	0.2480	0.2468	99.52	
3	0.2750	0.2794	100.60	
4	0.3025	0.3026	100.03	
5	0.3300	0.3310	100.30	

表2 四批样品含量测定结果(n=3)

样品批号	标示量%	RSD(%)
1	105.25	1.05
2	98.81	0.93
3	97.26	0.85
4	103.79	0.96

的杯中调节恒温至 $37 \pm 1^\circ\text{C}$,把6枚栓剂分别放在六只吊篮中,每分钟150转,分别于7,13,19,30,45 min,抽取5 ml,(取后立即补充人工肠液5 ml)再精取抽出液1 ml置25 ml容量瓶,加0.1 mol/L 盐酸至刻度(待测液),用分光光度法在 $\lambda 265 \pm 1 \text{ nm}$ 处测其吸光度,结果见表3:

表3 栓剂不同时刻待测液吸光度(A)表

NO	7	13	19	30	45 (min)
1	0.266	0.442	0.607	0.664	0.672
2	0.316	0.503	0.640	0.678	0.673
3	0.260	0.422	0.593	0.672	0.678
4	0.268	0.444	0.600	0.661	0.670
5	0.280	0.458	0.616	0.667	0.676
6	0.291	0.464	0.624	0.688	0.609
$\bar{x}$	0.280	0.456	0.613	0.671	0.674
S	0.019	0.025	0.015	0.082	0.003

按理论计算,栓剂主药100%溶出待测液的吸光度应为:

$$A^0 = 0.275 \div 900 \times 100 \times 552 \times 1 \div 25 = 0.675,$$

$$\text{溶出度 } Y_t = A/A^0 \times 100\%.$$

上述结果,按威布尔函数拟合溶出度对时间的关系式为^[3]:

$$Y_t = 1 - e^{-\frac{t^{1.4272}}{30.2919}} \quad (r = 0.9905)$$

由上式计算得:

$$T_{50} = 8.44 \text{ min}, T_{70} = 12.43 \text{ min},$$

$$T_{80} = 15.23 \text{ min}, T_{95} = 23.54 \text{ min}.$$

3.3 毒性与直肠刺激试验,查阅文献,5-FU,小白鼠 LD_{50} ,iv给药为0.262/kg^[4],取健康家兔12只(体重2.5 kg左右)分给药组,空白组、对照组分别给以5-FU栓,空白栓和未给药,24 h后处死观察结果,无死亡,肛门粘膜无充血,红肿等异常表现。

4 讨论

本文通过制备,含量测定,体外溶出试验及家兔毒性与直肠刺激试验等方法,证明处方组成是合理的,各种质量指标符合栓剂要求。此制剂已开始试用于临床,少数几例晚期肿瘤病人特别对于不能口服的晚期肿瘤病人具有积极的治疗意义,对于肿瘤病人联合用药治疗也有一定意义。

参考文献

- 1 奚念朱主编.药剂学.第二版.北京:人民卫生出版社,1990.377.
- 2 中国药典.1990版二部.1990.374
- 3 李全忠.用威布尔函数求溶出参数.中国医院药学杂志,1991,11(1).30.
- 4 温玉麟编,药物与化学物质毒性数据.天津:天津科学技术出版社,1989.212.