

酮康唑酊剂的制备与质控研究

姜 玲 肖 明 张圣雨 王 汀(合肥 230001 安徽省立医院药剂科)

摘要 目的:为满足临床需要而研制的一种抗真菌制剂。方法:将酮康唑制成酊剂,建立了酸碱度、卫生学、含量测定等质控方法,并进行了刺激性和稳定性方面考察。结果:pH 值为 7.1 ~ 7.3,卫生学检查符合规定,含量测定平均回收率为 100.52%, $RSD=0.81\%$,刺激性较小,稳定性较好。结论:本制剂制备工艺简便,质控方法准确可靠,性质稳定,适合临床应用。

关键词 酮康唑酊剂;制备;质量控制

The preparation and study on the quality control of the ketoconazole tincture

Jiang Ling(Jiang L), Xiao Ming(Xiao M), Zhang Shenyu(Zhang SY), *et al* (Department of Pharmacy , Anhui Provincial Hospital , Hefei 230001)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To prepare a ketoconazole for the clinical use. **METHODS:** Ketoconazole were made into an anti fungi preparation, The quality control methods were established, including acid - base scale, hygienics, assaying and so on. The preparation was gone through irritation test and stability test. **RESULTS:** The pH value is 7.1 ~ 7.3, which adapts the standard of the hygienical test. The average rate of recovery for assay is 100.5% and $RSD=0.81\%$. It has smaller irritation and good stability. **CONCLUSIONS:** The preparation method is simple and the quality control is accurate. It is a useful preparation for the clinical.

KEY WORDS the ketoconazole tincture, preparation method, quality control

酮康唑为咪唑类抗真菌药,常用剂型多为洗剂^[1]、霜剂^[2]等,制剂的渗透作用较弱,影响药物疗效。根据临床需要,我们将酮康唑制成酊剂,并建立质控方法,进行了刺激性及稳定性试验。应用于临床,取得满意效果,现将有关资料报告如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

UV-7530 紫外分光光度计(上海分析仪器厂),PHS-2C 酸度计(上海雷磁仪器厂)。

1.2 试药

酮康唑原料及对照品(南京第二制药厂),处方所用辅料均符合中国药典1995年版二部标准,所有试剂均为分析纯。

2 处方与制备

2.1 处方

酮康唑 20g,甘油 100ml,月桂氮革酮 10ml,乙醇 700ml,蒸馏水加至 1000ml。

2.2 制备

取酮康唑加入 700ml 乙醇中,置水浴(40℃左右)中搅拌溶解,并加入月桂氮革酮混匀。另取甘油及适量蒸馏水搅匀,缓缓加入上述醇溶液中,边加边搅拌,最后加蒸馏水至全量,搅匀,即得。

3 质量控制

3.1 性状

本品为无色澄明液体。

3.2 酸碱度

取本品 50ml,测得 pH 值为 7.1~7.3。

3.3 卫生学

按法^[3]检验,霉菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、杂菌等符合药品卫生标准。

3.4 含量测定

3.4.1 波长选定 精密称取酮康唑对照品约 200mg,置 100ml 量瓶中,用无水乙醇溶解后稀释至刻度,摇匀,得标准溶液 I;再将此溶液稀释至含酮康唑约 20μg/ml 的溶液 II(本实验溶剂全用无水乙醇)。按处方配空白酊剂(本文指仅不含酮康唑),取适量,按处方比例稀释至溶液 II 相应浓度,得溶液 III。以无水乙醇为空白,将溶液 II、III,用 UV-7530 紫外分光光度计在 235~335nm 波长范围扫描,得图 1。可见选用 270nm 为参比波长,244nm 为测定波长,测定酊剂中酮康唑含量。

3.4.2 稳定性试验 将溶液 II、III 放置 24h 后复测吸收值,无变化。

3.4.3 确定 K 值 以无水乙醇为空白,测溶液 III 在 244 和 270nm 两处吸收值 A_{270} 、 A_{244} ,以 $K = A_{244}/A_{270}$ 计算 K 值为 1.482($n=5$)。则 $\Delta A = A_{244} - kA_{270} = A_{244} - 1.482A_{270} = 0$

3.4.4 标准曲线 将溶液 I 稀释约为 8~40μg/ml 范围不同浓度,分别测定 244 和 270nm 两处吸收值并计算 $\Delta A_{\text{标}} = A_{244\text{标}} - 1.482A_{270\text{标}}$ 。以 $\Delta A_{\text{标}}$ 对浓度 C 回归,得浓度方程 $C = 42.232\Delta A_{\text{标}} - 0.518$ (C 单位:μg/ml), $r = 0.9999$ 。实验表明酮康

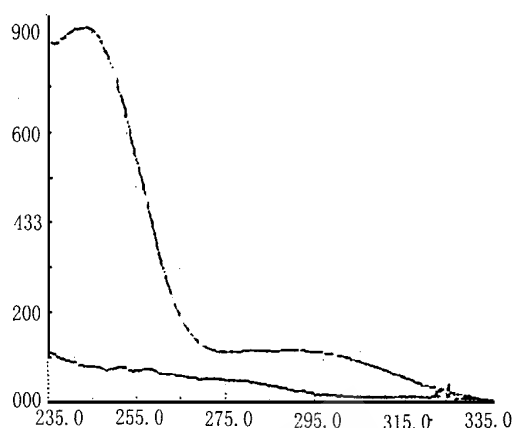


图 1 酮康唑与空白酊剂吸收光谱

唑含量在 8~40μg/ml 范围内 C 与 $\Delta A_{\text{标}}$ 呈良好线性关系。

3.4.5 回收率实验 按处方比例,精取适量溶液 I 与空白酊剂,置 100ml 量瓶中,稀释至刻度,得酮康唑酊标准溶液;将此标准溶液稀释到含酮康唑约为 400μg/ml;再精取不同量稀释液稀释,分别得含酮康唑约 8~40μg/ml 范围不同浓度溶液,测算 244 和 270nm 两处吸收值,计算 ΔA ,代入上述回归方程算出酮康唑含量,得出回收率及相对标准偏差,见表 1。

表 1 回收率实验结果

酮康唑量/μg·ml ⁻¹	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
16.289	99.49		
24.433	100.55		
32.578	101.47	100.52	0.81
40.722	100.57		

3.4.6 样品测定 取酮康唑酊样品,精取 2ml 置 100ml 量瓶中,稀释至刻度;将稀释液稀释为含酮康唑约 20μg/ml,测 244 和 270nm 两处吸收值,计算 ΔA ,以浓度回归方程计算酮康唑含量,结果批号为 981104,980218 和 990420 含量测定分别为 101.53%,101.59%和 101.57%。

3.5 稳定性试验

将本品 3 批置 100ml 玻璃瓶中,加盖密闭,分别于 5 和 20℃环境下保存 9 个月,按拟定的质量标准检查,结果性状、pH 值及含量等均无明显变化。

3.6 刺激性试验

取本品 2ml 涂擦于 4 人手臂曲面正常皮肤上,结果无刺激感,24h 后观察,无皮肤损害现象。

4 讨论

4.1 酮康唑在水、乙醇以及其它许多溶媒中溶解度都很小。我们采用在乙醇中水浴加热的方法使其溶解,温度宜控制在 40℃左右,防止温度过高,酮康唑发生氧化变色。

4.2 月桂氮革酮为一种优良的透皮性促进剂,临床常用浓度为 0.5%~2%^[4],根据本制剂 pH 值要求,选择 1%较为合适。甘油起抗氧化、延长药物局部滞留时间及润滑皮肤等作用。

4.3 由公式 $\Delta A = A_{\lambda_1} - KA_{\lambda_2}$ 可见, K 值使 ΔA 下降增加, 灵敏度降低, 故 K 值不可过大, 同时要求被测组分在两处吸收值相差较大方可应用本法。本文测定含量方法满足这两条件, 故有较理想的回收率。

参考文献

1 马传学, 孙伟. 酮康唑洗剂的制备和疗效观察. 中国医院药学杂

志, 1997, 17(6): 277.

2 孙燕, 何媛媛, 张亚军, 等. 复方酮康唑霜的制备及应用. 中国医院药学杂志, 1995, 15(7): 322.

3 药品卫生检验标准. 中华人民共和国卫生部, 1990: 10, 17, 34, 41.

4 罗明生, 高天惠. 药剂辅料大全. 成都: 四川科学技术出版社, 1995: 285.

收稿日期: 2000 - 01 - 19