

氟康唑阴道栓的研制及临床疗效

姜俊勇,周延安,顾传斌,张先洲(武汉大学人民医院药学部,武汉 430060)

摘要:目的 对氟康唑阴道栓的制备和质量控制方法进行研究,并观察其临床疗效。方法 以一阶导数光谱法测定氟康唑阴道栓中氟康唑的含量,并对 60 例霉菌性阴道炎患者进行临床观察。结果 栓剂基质对主药测定的干扰可以消除,平均回收率为 101.07%,RSD 为 0.25%($n=5$),临床总有效率为 100%。结论 该制剂的制备工艺简便,检测方法快捷,结果准确,值得推广应用。

关键词:氟康唑;阴道栓;霉菌性阴道炎

中图分类号:TQ460.6;R944.23

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2004)04-0333-02

Preparation of fluconazole vaginal suppository and its clinical efficacy

JIANG Jun-yong, ZHOU Yan-an, GU Chuang-bing, ZHANG Xian-zhou(Department of Pharmacy, Ren min Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE Method for preparation and quality control of fluconazole vaginal suppository was studied and its clinical efficacy was observed. **METHOD** The fluconazole content in the vaginal suppository was determined by first order derivative spectrophotometer and its efficacy was observed in 60 patients with monilial vaginitis. **RESULTS** In determination of fluconazole, all the interference of suppository excipient can be eliminated by the method. The mean recovery of fluconazole was 101.07%, RSD was 0.25% ($n=5$), A total effective rate of 100% was obtained in the clinical trial. **CONCLUSION** The fluconazole vaginal suppository can be prepared by a simple process and its content can be conveniently determined with accurate results. It is worthwhile to popularize and apply.

KEY WORDS: fluconazole; vaginal suppository; monilial vaginitis

氟康唑是一种新型的三唑类广谱抗真菌药物,其注射液、胶囊剂应用于临床取得良好的效果,但未见氟康唑阴道栓应用于临床的报道。笔者根据临床需要,研制了以甘油明胶为基质的阴道栓,用于霉菌性阴道炎的治疗,取得了良好的疗效,现报告如下。

1 仪器与试剂

UV-265 紫外分光光度计(日本岛津),子弹型栓剂模型(浙江诸暨医疗设备厂)。

氟康唑(海南曼克星制药厂提供,批号 011201,含量为 99.60%),明胶,甘油均为药用标准。

2 栓剂的制备

2.1 处方

氟康唑 150g,甘油 925g,甘油明胶基质 925g,共制成 1000 粒,每粒含主药 150mg。

2.2 制法

按《中国医院制剂规范》西药制剂第 2 版 116 页制备甘油明胶基质。取甘油明胶基质置水浴上加热使其熔化;将氟康唑加到甘油中搅匀,再加到已熔化的甘油明胶基质中充分搅匀,注入涂擦有润滑剂并预先冷却过的阴道栓模中,稍冷,刮平,成型后取出包装即得。

3 质量控制

3.1 性状

本品为淡黄棕色半透明具有弹性的栓剂。

3.2 鉴别

取“含量测定”项下的溶液,按分光光度法测定,在(261 $\pm$ 1)nm 与(266 $\pm$ 1)nm 波长处有最大吸收,在(264 $\pm$ 1)nm 处有最小吸收。

3.3 检查

应符合《中国药典》2000 版栓剂检查项下,重量差异,融变时限等有关规定。

3.4 含量测定

采用一阶导数光谱法测定氟康唑栓中氟康唑的含量。

3.4.1 绘制光谱 氟康唑对照液的配制:精密称取干燥恒重的氟康唑 300 mg,用蒸馏水溶解,并定量至 100 mL,摇匀备用。另按处方比例称取甘油与甘油明胶基质的混合物约 4 g,置 100 mL 量瓶中,用热蒸馏水溶解,冷却至室温,用蒸馏水定量至刻度,摇匀备用;分别取上述溶液 2 mL 置 50 mL 量瓶中,分别用蒸馏水定量至刻度,摇匀,以蒸馏水为空白,绘制 200~400 nm 内的零阶导数光谱和一阶导数光谱,结果表明,甘油和甘油明胶基质对氟康唑的直接紫外测定有明显的干扰;而一阶导数光谱图显示,氟康唑在 265 nm 处为波谷,甘油及甘油明胶基质的一阶导数光谱此处与基线重叠,因此可以采用峰-零法选取 265 nm 处的波峰与基线间的振幅 D 定量。

3.4.2 一阶导数光谱参数 波长范围 200~400 nm, $\Delta\lambda=2\text{ nm}$,狭缝宽度为 2 nm,扫描速度:快速,选择 265 nm 为测定波长,以峰和基线间的振幅 D 为定量依据。

3.4.3 标准曲线的制备 精密称取干燥恒重的氟康唑 0.3064 g 于 100 mL 量瓶中,用蒸馏水溶解并定量至刻度,摇匀;精密量取 1.0,2.0,3.0,4.0,5.0 mL 分别置于 50 mL 量瓶中,加水至刻度,摇匀,以水为空白,在 200~400 nm 内绘制一阶导数光谱,在 265 nm 波长处测定振幅 D,以浓度 C 对振幅 D 进行线性回归,标准曲线方程为: $C=1.1300+663.4975D$, $r=0.9999$ ($n=5$),在浓度 $95\sim317\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内,线性关系良好,且 8 h 内光谱图无变化。

3.4.4 回收率试验 精密称取氟康唑适量,按处方比例加入甘油及甘油明胶基质,加水溶解,按标准曲线的制备项下操作,测定 265 nm 处的一阶导数振幅 D,代入标准曲线方程,计算测得浓度,求得回收率,结果见表 1。

表 1 回收率试验结果

Tab 1 Results of recovery experiments

序号	加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	平均值 (%)	RSD
1	9.52	9.59	100.74		
2	11.10	11.23	101.17		
3	12.69	12.85	101.26	101.07	0.25
4	15.86	16.03	101.07		
5	19.03	19.24	101.10		

3.4.5 样品的含量测定 取制备的栓剂 10 枚,精密称定,计算平均粒重后,将栓剂切成小块,精密取出小块适量(约含氟康唑 300 mg),置 100 mL 量瓶中,用热蒸馏水 50 mL,使充分溶解,自然冷却至室温,用蒸馏水定量至 100 mL,摇匀,过滤,精密取续滤液 5 mL,置 50 mL 量瓶中,用蒸馏水定量,摇匀,以蒸馏水为空白,在 200~400 nm 内绘制一阶导数光谱,在 265 nm 处测定振幅 D 按标示量 % = $(1.1300+663.4975D)\times\text{平均粒重}/(\text{取样量}\times150)\times100\%$,计算即可,实际

测量 3 批样品,含量分别为标示量的 99.54,101.68,100.70%。

4 临床疗效观察

经检查确诊霉菌性阴道炎 60 例患者,随机分成两组,分别采用氟康唑栓和硝酸咪康唑栓治疗,治疗组用本部研制的氟康唑阴道栓(150 mg/粒),同时用硝酸咪康唑阴道栓(200 mg/粒)作对照,用法均为每晚 1 粒送入阴道深部,连用 3 d,停药 1 周后,结果显示:治疗组痊愈 21 例,占 70%,有效 9 例占 30%,总有效率 100%;对照组痊愈 14 例,占 45%,有效 12 例,占 40%,总有效率 85%,经统计学处理,两组有显著性差异($P<0.01$)。

5 讨论

5.1 氟康唑口服治疗阴道念珠菌病疗效确切^[1,2]。虽然氟康唑的肝毒性较咪唑类抗真菌药为小,但也必须慎重,特别是对肝功能不健全者更应小心,遇有肝功能变化要及时停药或处理^[3]。氟康唑阴道栓因局部药物浓度较高,所以有较好的临床疗效,临床应用初步验证了栓剂治疗霉菌性阴道炎疗效确切,同时局部用药次数及用药周期缩小,较口服用药,减轻了患者的医疗负担。

5.2 阴道栓治疗霉菌性阴道炎时药物仅在阴道局部起治疗作用,故选择的栓剂基质应具备熔化或溶解、释药速度慢的特点。水溶性基质制成的栓剂因腔道中的液体量有限,使其溶解速度受限,释放药物缓慢,较脂肪性基质更有利于发挥局部药效^[4]。因此,本制剂选择甘油明胶作为栓剂基质。

5.3 氟康唑注射液及胶囊的含量测定中国药典^[5]采用紫外分光光度法,由于甘油明胶基质有明显的紫外吸收,影响了氟康唑栓剂的直接紫外测定。本研究采用一阶导数光谱法测定栓剂中氟康唑的含量,能消除栓剂基质对主药的干扰,取得了满意的效果,平均回收率为 101.07%,RSD = 0.25%。

5.4 本研究结果表明:氟康唑阴道栓制剂处方工艺简单,质量控制方法可行,临床应用方便,疗效确切,具有推广价值。

参考文献

[1] 潘颖琳,曾嫣,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.

[2] 施志欣,唐琳,白桦.氟康唑治疗阴道念珠菌病[J].新药与临床,1997,16(4):26.

[3] 陈新谦,金有豫主编.新编药理学[M].第 14 版.北京:人民卫生出版社,1998:109~110.

[4] 毕殿洲主编.药剂学[M].第 4 版.北京:人民卫生出版社,1999:365~367.

[5] 中国药典 2000 版二部[S].2000:478~479.

收稿日期:2003-07-25