

伊曲康唑混悬滴眼液的研制及质量评价

李玉先*, 赵瑞亭#(重庆市第一人民医院药剂科, 重庆 400011)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)09-0811-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.15

摘要 目的:制备伊曲康唑混悬滴眼液,并对其质量进行评价。方法:以沉降体积比为考察指标,采用正交试验对羧甲基纤维素钠、吐温80、枸橼酸钠的质量分数进行优化,采用紫外分光光度法测定伊曲康唑的含量;对优化处方后制备的样品进行质量检查和稳定性考察,取健康新西兰白色家兔10只进行眼刺激性实验。结果:羧甲基纤维素钠、吐温80、枸橼酸钠的质量分数分别为2.5%、0.1%、2.5%。伊曲康唑检测质量浓度在4.48~38.08 μg/ml范围内与峰面积积分值线性关系良好($r=0.9999$),平均回收率为99.98%,RSD=0.11%($n=3$)。按优化处方制备的伊曲康唑混悬滴眼液的性状、pH值、含量、粒度及沉降体积比均符合2010年版《中国药典》规定;伊曲康唑含量在第0、1、2、3个月分别为100.5%、99.6%、99.8%、99.9%,其他各项指标无明显变化;眼刺激性实验结果符合要求。结论:该滴眼液制备工艺简单、质量稳定,紫外分光光度法测定其含量简便、准确。

关键词 伊曲康唑;混悬液;滴眼液;制备;含量测定;沉降体积比;稳定性;刺激性

Preparation and Quality Evaluation of Itraconazole Suspension Eyedrops

LI Yu-xian, ZHAO Rui-ting (Dept. of Pharmacy, Chongqing First People's Hospital, Chongqing 400011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Itraconazole suspension eyedrops and to evaluate the quality. METHODS: The mass fraction of carboxymethylcellulose sodium, tween-80 and sodium citrate were optimized by orthogonal experiment with sedimentation volume ratio as index. The content of itraconazole was determined by UV spectrophotometry. The quality and stability of samples prepared by optimal technology were detected, and 10 healthy New Zealand white rabbits were selected for eye irritation test. RESULTS: The mass fraction of carboxymethylcellulose sodium, tween-80 and sodium citrate were 2.5%, 0.1% and 2.5%. The linear range of itraconazole was 4.48-38.08 μg/ml ($r=0.9999$) with an average recovery of 99.98% (RSD=0.11%, $n=3$). The property, pH value, content determination, particle size and sedimentation volume ratio of Itraconazole suspension eyedrops by the optimal formula were in line with the standards stated in *Chinese Pharmacopoeia* (2010 edition); the content of itraconazole were 100.5%, 99.6%, 99.8% and 99.9% within 0, 1, 2 and 3 months, and other index had no significant change; results of eye irritation test were in line with the requirements. CONCLUSIONS: The preparation technology of eyedrops is simple in technology and stable in quality. UV spectrophotometry is simple and accurate for content determination.

KEY WORDS Itraconazole; Suspension; Eyedrops; Preparation; Content determination; Sedimentation volume ratio; Stability; Irritation

近年来真菌性角膜炎的发病率日趋上升,由于抗真菌药物贫乏,致使很多患者得不到有效治疗而致失明。早期应用的抗真菌药物大多数毒性大,难于广泛应用,如两性霉素B只能静脉注射不能直接滴入眼部;咪唑类虽然对眼部无毒性,但疗效不确切;那他霉素在国外被作为一线药物,但价格昂贵,难以在国内推广。目前认为最有希望的抗真菌药物是三唑类^[1],包括氟康唑、伊曲康唑、赛普康唑。氟康唑对白色念珠菌性角膜炎效果好,但对烟曲菌及镰刀菌性角膜炎效果不佳。目前角膜真菌感染以镰刀菌居多,其次为曲霉菌^[2],而伊曲康唑能强有力地抑制包括曲霉菌在内的所有角膜致病性真菌,有望成为治疗镰刀菌和曲霉菌的最有效药物^[3]。局部与全身应用伊曲康唑治疗曲霉菌性角膜炎的对照实验研究^[4]表明,局部用药后的曲霉菌阳性培养率和并发症的发生率均显著下降,因此治疗应以局部用药为主,全身用药并非必须。为了提高伊曲康唑治疗真菌性角膜炎的疗效,满足眼科临床用药需求,

笔者研制了院内制剂伊曲康唑混悬滴眼液。

1 材料

UV-2450紫外-可见分光光度计(日本岛津公司)。

伊曲康唑原料药及对照品(西安杨森制药有限公司惠赠);伊曲康唑混悬滴眼液(自制);吐温80(湖南尔康制药有限公司);羟苯乙酯、枸橼酸钠(广东台山新宁制药有限公司);硼酸(四川自贡鸿鹤制药有限责任公司);羧甲基纤维素钠(安徽山河药用辅料有限公司)。

新西兰白色家兔,♀♂各半,无眼疾,体质量2~3 kg,实验动物合格证号:SYXK(渝)2007-0001,重庆医科大学实验动物中心提供。

2 制备

2.1 制备方法^[5]

取适量注射用水,加热至80~90℃,称取羧甲基纤维素钠分散于其中,搅拌溶解后,备用。取羟苯乙酯、吐温80、枸橼酸钠、硼酸溶于适量注射用水中,加热使溶解,冷却后,加入伊曲康唑原料药20 g,适当搅拌,再与羧甲基纤维素钠溶液混合均匀,加注射用水至1 000 ml,摇匀。于100℃以流通蒸气灭菌30 min,在无菌条件下分装于10 ml滴眼瓶中即得。

* 主管药师,硕士。研究方向:药剂学、临床药学。电话:023-63844465。E-mail:lyx531@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:药事管理。电话:023-63844465。E-mail:499362737@qq.com

2.2 处方筛选^[6]

采用 $L_9(3^3)$ 正交试验方案,分别考察羧甲基纤维素钠的质量分数(A)、吐温80的质量分数(B)以及枸橼酸钠的质量分数(C)3因素3水平对沉降体积比和粒度的影响,综合评价,筛选出理想的处方。因素与水平详见表1。

表1 因素与水平(%)
Tab 1 Factors and levels(%)

水平	因素		
	A	B	C
1	1.5	0.05	1.5
2	2.0	0.10	2.0
3	2.5	0.15	2.5

按照表1,依照“2.1”项下步骤进行制备,以滴眼液沉降体积比和粒度为考察指标,进行正交试验,结果详见表2。方差分析结果见表3。

表2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal experiments

试验序号	$L_9(3^3)$ 正交表各列(试验因素)			4	沉降体积比	粒度
	1(A)	2(B)	3(C)			
1	1.5	0.05	1.5	1	0.88	不符合规定
2	1.5	0.10	2.0	2	0.90	不符合规定
3	1.5	0.15	2.5	3	0.90	不符合规定
4	2.0	0.05	2.0	3	0.92	符合规定
5	2.0	0.10	2.5	1	0.93	符合规定
6	2.0	0.15	1.5	2	0.92	符合规定
7	2.5	0.05	2.5	2	0.96	符合规定
8	2.5	0.10	1.5	3	0.94	符合规定
9	2.5	0.15	2.0	1	0.95	符合规定
K_1	2.68	2.76	2.74			
K_2	2.77	2.77	2.77			
K_3	2.85	2.77	2.79			
R	0.057	0.003	0.017			

表3 方差分析

Tab 3 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F	P
A	0.004 823	2	0.002 412	55.44	<0.05
B	0.000 023	2	0.000 012	0.26	>0.05
C	0.000 423	2	0.000 212	4.86	>0.05
D(误差)	0.000 087	2	0.000 044		

根据正交试验结果分析,影响沉降体积比和粒度的各因素主次顺序为A>C>B。由表3可知,因素A对沉降体积比的影响显著($P<0.05$),因素B和C对沉降体积比的影响不显著($P>0.05$)。综合考虑滴眼液静置后的再分散性,确定最佳处方为 $A_3B_2C_3$,即羧甲基纤维素钠的质量分数为2.5%、吐温80的质量分数为0.10%、枸橼酸钠的质量分数为2.5%。

3 质量评价

3.1 性状考察

本品为水性混悬滴眼液,摇匀时呈白浊状态。

3.2 pH值考察

本品pH值为6.0。

3.3 含量测定^[7]

3.3.1 对照品溶液的制备。精密称取伊曲康唑对照品11.2 mg,加甲醇使溶解(水浴40℃,超声30 min),定容于100 ml量瓶中,备用。

3.3.2 测定波长的选择。取对照品溶液适量,在200~400 nm波长范围内扫描,结果伊曲康唑在255 nm波长处有最大吸收,且辅料在此处无吸收影响,故选择255 nm作为检测波长。紫外吸收图谱见图1。

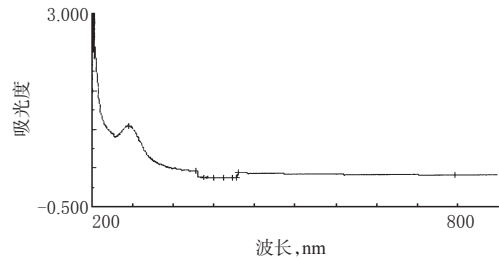


图1 伊曲康唑的紫外吸收图谱

Fig 1 UV absorption of itraconazole

3.3.3 标准曲线的制备。精密量取对照品溶液1.0、2.5、4.0、5.5、7.0、8.5 ml,分别置于25 ml量瓶中,用甲醇稀释至刻度。以甲醇为空白,在255 nm波长处测定其吸光度(y)。将y值与对应伊曲康唑质量浓度(c)作线性回归,得回归方程为: $y=0.041 8c+0.003 5$,说明伊曲康唑检测质量浓度在4.48~38.08 $\mu\text{g/ml}$ 范围内与峰面积积分值线性关系良好($r=0.999 9$)。

3.3.4 回收率试验。精密称取一定量的伊曲康唑对照品,按处方比例加入辅料,按“3.3.3”项下的操作方法,溶解于甲醇中,制得质量浓度分别为16.02、20.03、23.98 $\mu\text{g/ml}$ 的低、中、高3种溶液,在255 nm波长处测定其吸光度,代入回归方程,计算其回收率。结果,平均回收率为99.98%,RSD=0.11%,详见表4。

表4 回收率试验结果(n=3)

Tab 4 Results of recovery tests(n=3)

加入质量浓度, $\mu\text{g/ml}$	测得质量浓度, $\mu\text{g/ml}$	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
16.02	16.04	100.12	99.98	0.11
	16.01	99.94		
	16.00	99.87		
20.03	20.00	99.85	99.98	0.11
	20.02	99.95		
	20.04	100.05		
23.98	24.01	100.13	99.98	
	24.00	100.08		
	23.95	99.88		

3.3.5 样品含量测定。取3批样品,精密量取0.1 ml,用甲醇振荡溶解后定容至100 ml,摇匀,照紫外分光光度法在255 nm波长处测定其吸光度,按回归方程计算其含量。3批样品含量分别为99.7%、99.4%、100.5%。

3.4 粒度考察^[8]

取本品,强力振摇后,立即量取适量置于载玻片上,照粒度和粒度分布测定法(2010年版《中国药典》附录IX E第一法)检查,>50 μm 的粒子不得超过2个,且不得检出>90 μm 的粒子。结果本品粒度符合规定。

3.5 沉降体积比考察^[9]

用具塞量筒量取本品50 ml,密塞,用力振摇1 min,记下混悬物的开始高度(H_0),静置3 h,记下混悬物的最终高度(H),按公式计算:沉降体积比= H/H_0 ,沉降体积比应不低于0.90。结果本品沉降体积比符合规定。

4 稳定性考察

将瓶装密封的本品置于40℃、75%的恒温恒湿箱中进行稳定性考察3个月,每月取样,进行全检。结果,伊曲康唑含量在第0、1、2、3个月分别为100.5%、99.6%、99.8%、99.9%,其余各项指标无明显变化。

5 刺激性实验

按眼刺激性实验要求,取健康新西兰白色家兔10只,分别往每只兔左眼滴入本品1滴,使兔眼被动闭合10秒,右眼滴入1滴生理盐水作对照,记录给药后1、4、8、12、24、48 h眼局部反应情况。结果用药前后兔双眼无明显差异,双眼对光反射、眨眼均正常,无畏光、流泪等现象,结膜无充血、水肿等现象,表明该滴眼液对眼无刺激性。

6 讨论

伊曲康唑的作用机制及安全性:伊曲康唑通过抑制真菌细胞膜上的麦角固醇的合成并抑制细胞色素P₄₅₀而破坏细胞的完整结构,从而起到抗真菌作用。该药物抗真菌作用强、毒副作用小。

混悬剂属于不稳定的分散体系,可加入助悬剂以增加其稳定性。助悬剂既可增加混悬剂中分散介质的黏度,从而降低药物微粒的沉降速度,又能吸附于药物微粒表面形成机械性或电性的保护膜,防止微粒间互相聚集或结晶的转型^[9]。本品选用高分子材料羧甲基纤维素钠作为助悬剂,安全、有效、稳定,无毒无刺激性,并能达到很好的助悬效果。

为了克服伊曲康唑的难溶解、生物利用度低的问题,现阶段国内外制剂技术已经取得了一定的进展,如将伊曲康唑制成纳米悬浮液、静脉乳、自乳化剂、固体分散体、聚合物等^[10]。但是,各种剂型还处于研究阶段,相对存在一些问题,聚合物和固体分散体则相对较为成熟。笔者曾试图将伊曲康唑与羟丙基-β-环糊精制成包合物,以达到增溶效果,因医院实验室条件有限,未能完成,因此将其制备成混悬型滴眼剂,作为院内制剂使用。但将伊曲康唑制成聚合物或固体分散体、制备水溶液型滴眼剂仍将是今后努力的方向。

经优化处方制备的伊曲康唑混悬滴眼液的pH值、粒度、

沉降体积比等各项检查均符合2010年版《中国药典》规定的混悬型滴眼液的要求。含量测定采用紫外分光光度法,简便、快速、准确。稳定性考察及刺激性实验表明该滴眼剂质量稳定,对眼无刺激性。

综上所述,伊曲康唑具有独特的抗真菌机制、优越的药理学特性;制备成混悬滴眼液处方简单、工艺简便,便于医院制剂配制;采用紫外分光光度法测定含量,简便易行、准确可靠,适于医院制剂质量控制。

参考文献

- [1] 陈祖基.三唑类抗真菌药及其在眼科的应用[J].国外医学眼科学分册,1994,18(5):257.
- [2] 张文华.应重视感染性角膜病的综合治疗[J].中华眼科杂志,1998,34(1):5.
- [3] 高永峰.真菌性角膜炎的药物和手术治疗[J].国外医学眼科学分册,1996,20(6):339.
- [4] 刘晓熹,李平华,鄢秀菊,等.局部与全身应用伊曲康唑治疗曲霉菌性角膜炎的实验对照研究[J].重庆医科大学学报,2009,34(9):1242.
- [5] 肖大伟,莫陵,徐航,等.复方妥布霉素混悬滴眼液的研制[J].中国医院药学杂志,2003,23(11):673.
- [6] 谢守霞,李高.复方曲安奈德混悬型注射液的处方优化及物理稳定性考察[J].中国医院药学杂志,2003,23(9):534.
- [7] 张明宇,尹鸿萍,王旻,等.紫外分光光度法测定伊曲康唑注射液的含量[J].江苏药学与临床研究,2005,13(4):13.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录9.
- [9] 孙莉,徐彦.混悬型滴眼液中助悬剂的应用[J].河北化工,2009,32(8):24.
- [10] 王懿睿,杜光.伊曲康唑制剂的研究进展[J].医药导报,2008,27(7):815.

(收稿日期:2012-06-26 修回日期:2013-01-10)

全国食品药品稽查工作会议在昆明召开

本刊讯 2013年1月24—25日,全国食品药品稽查工作会议在云南昆明召开。会议对2012年食品药品稽查工作进行了总结,对当前稽查工作形势进行了分析,对2013年食品药品稽查重点工作进行了研究部署。国家食品药品监督管理局孙咸泽副局长出席会议并讲话。

会议充分肯定了2012年稽查工作取得的成绩。按照打击生产销售假药部际联席会议和“双打”专项行动的工作部署,全系统持续保持严厉打击各种违法违规行为的高压态势,集中开展打击侵权假冒、打击互联网收售药品、打击农村市场假劣药品、中药材专业市场专项整治、保健食品化妆品违法添加专项整治、互联网发布虚假药品信息专项整治工作,查处一批大案要案,开展药品医疗器械监督抽检工作,全面完成基本药物全品种覆盖抽检,及时查控问题产品、发布质量公告,持续加大广告和互联网监管力度,加强全国投诉举报组织机构、工作机制制度建设。

会议指出,当前食品药品安全形势总体稳中向好,食品药

品稽查工作依然面临严峻挑战。要学习贯彻党的十八大精神和全国食品药品监督管理暨党风廉政建设工作会议要求,充分认识当前“四个没有变”和“一个机遇期”的基本形势,牢牢把握“保食品药品安全”这个中心任务,突出重点,深入调查研究,强化制度建设,加强社会沟通,做好2013年食品药品稽查工作。

会议要求,各地要结合本地实际,切实贯彻落实国家局工作部署。针对突出问题、重点环节,加大假药案件查办力度;开拓创新、完善机制,做好药械抽检的监检结合;开展专项整治,依法查处保健食品化妆品违法违规行为;疏堵结合、内外联结,打击发布违法虚假药品广告和互联网虚假药品信息;加强稽查信息化建设,提升稽查工作效率和水平;加强稽查法规制度建设,提升稽查系统能力和水平;加强新闻宣传和信息发布工作;加强稽查队伍能力和党风廉政建设。会议还对《关于进一步加强药品稽查工作的指导意见》(征求意见稿)和《重点案件督查督办办法》(征求意见稿)进行了研究讨论。