

氟尿嘧啶乳膏的制备和质量控制

柳 涌 肖 明 唐丽琴 (安徽省立医院, 合肥 230001)

摘要 报道将氟尿嘧啶软膏改制成乳膏剂型(O/W), 处方中加入新型的促透皮吸收辅料月桂氮草酮(Azone), 并对改制后的制剂做了质量稳定性实验, 采用吸收系数法测定乳膏中5-Fu的含量, 平均回收率为102.38%, CV为1.52%。

关键词 氟尿嘧啶乳膏 制备 质量控制

氟尿嘧啶为抗代谢类抗癌药, 含5-Fu低于1%者局部外用可治疗寻常疣、扁平疣、尖锐湿疣、皮肤角化病; 2.5~5.0%者局部外用可治疗乳腺癌、癌性皮肤病^[1]。将氟尿嘧啶制成乳膏剂型, 可

使药物易被患病皮肤吸收而不被健康皮肤吸收, 不污染衣物, 在医院普通制剂室就可配制。

1 仪器与试药

7530紫外分光光度计(上海分析仪器厂), 751

—G紫外分光光度计(上海分析仪器厂), H. H. W. 21-Cr 420电热恒温水箱(北京长安科学仪器厂), pHs-3C 酸度计(上海雷磁仪器厂)。

氟尿嘧啶(上海旭东海普药业有限公司), 月桂氮草酮及乳膏基质辅料(本院普通制剂室提供, 均为药用级), 三氯甲烷(蚌埠电化试剂厂, 分析纯), 乙醚(上海马陆制药厂, 分析纯), 盐酸溶液(9→1000)(按中国药典九五版二部标准自配)。

2 处方设计与乳膏制备

2.1 处方

氟尿嘧啶 5 g	尼泊金乙酯 1 g
白凡士林 95 g	月桂氮草酮 10 ml
单硬脂酸甘油酯 70 g	甘油 95 ml
十二烷基硫酸钠 5 g	水 适量
硬脂酸 112.5 g	
全量 1000 g	

2.2 制备 取白凡士林、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸置水浴上加热融化, 趁热加尼泊金乙酯溶解后, 加入月桂氮草酮, 搅匀, 保温在80°C左右, 是为油相; 另取水、甘油置水浴上加热。加十二烷基硫酸钠溶解后, 搅匀, 保温在80°C左右, 是为水相; 趁热将油相缓缓加入水相, 并向同一方向搅拌至冷凝, 即得氟尿嘧啶乳膏。

3 质量控制

3.1 外观性状 本品为白色水包油型(O/W)乳膏, 分别置于烘箱(39°±1°)、室温(25°±3°)及冰箱(5°±2°)中贮存1个月观察, 无变色、分离破裂、结晶、干涸及析出液状物现象。

3.2 鉴别 取氟尿嘧啶乳膏1g, 加水35ml, 在水浴上加热融化, 置水浴中冷却后, 滤过, 滤液蒸干, 残渣照中国药典九五版二部氟尿嘧啶项下的鉴别实验呈正反应。

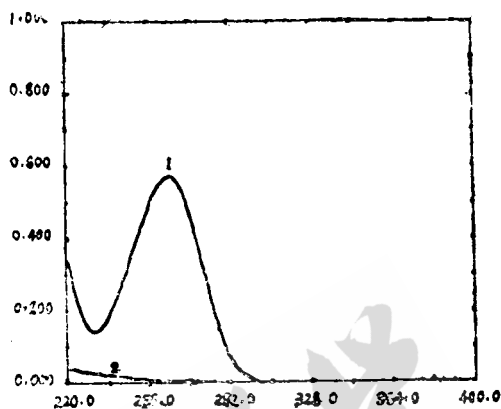
3.3 pH值 取乳膏样品加适当水振摇, 所得溶液测得pH值为7.6。

3.4 皮肤刺激性实验 采用贴敷法在人体进行, 取乳膏1g贴敷在手臂皮肤面上, 24小时后, 观察敷用部位皮肤无过敏现象, 且无刺激感。

3.5 含量测定^[2,3]

3.5.1 方法的建立 分别取氟尿嘧啶乳膏和基质适量, 用盐酸溶液(9→1000)溶解后, 滤过, 滤液经乙醚氯仿提取后, 稀释, 照分光光度法以盐酸溶液(9→1000)作空白, 在220~400nm波长范围内

进行扫描, 结果见附图。



附图 1. 5-Fu 乳膏提取液
2. 基质提取液

氟尿嘧啶乳膏提取液在265±1nm波长处有一最大吸收峰, 而基质提取液在此波长范围内几乎没有吸收, 对5-Fu吸收度不产生影响。由此可以盐酸溶液(9→1000)作溶剂, 直接利用吸收系数法测定氟尿嘧啶乳膏中5-Fu的含量。

3.5.2 样品含量测定 精密称取氟尿嘧啶乳膏适量(相当于5-Fu 25mg), 用盐酸溶液(9→1000)溶解, 滤过, 稀释, 精密量取20ml稀释液于125ml分液漏斗中用盐酸溶液(9→1000)20ml提取2次, 合并提取后的水层, 于氮气流上或水浴上挥去残余有机溶剂, 制成每1ml含10μg 5-Fu的溶液, 照分光光度法, 在265nm波长处测定吸收度, 按C₄H₃FN₂O₂的吸收系数E_{1cm}^{1%}为552计算, 即得乳膏中5-Fu的含量。吸收系数法测定几种批号的氟尿嘧啶乳膏中5-Fu的含量结果见表1, 含量均符合规定的范围(90.0~110.0%)。

表1 几种批号的5-Fu乳膏含量测定

批号	标示量 (%)	测量值 (%)	测量值/标示量 (%)
960104	0.5	0.499	99.8
960304	0.5	0.524	104.8
960422	0.5	0.507	101.4
960520	0.5	0.512	102.4

3.5.3 回收率与稳定性实验 取乳膏基质, 按处方设计比例加入适量氟尿嘧啶, 搅匀, 参照含量测定

操作步骤制成每1 ml含5-Fu分别为2.4、4.8、7.2、9.6、12 $\mu\text{g/ml}$ 的溶液,照分光光度法,在265 nm波长处测定吸收度,结果见表2。

表2 回收率试验

理论值 ($\mu\text{g/ml}$)	测量值 ($\mu\text{g/ml}$)	回收率 (%)	\bar{x} (%)	CV(%)
2.40	2.464	102.67		
4.80	4.873	101.52		
7.19	7.546	104.95	102.38	1.52
9.59	9.756	101.73		
11.99	12.111	101.01		

将上述各浓度溶液分别置于冰箱($5^\circ \pm 2^\circ$)、室温($25^\circ \pm 3^\circ$)和水浴(37°C)中放置15、30、60 d后测定吸收度,结果表明:温度($5 \sim 37^\circ\text{C}$)、放置时间对上述各浓度溶液在 265 ± 1 nm波长处的吸收度几乎不产生影响。

4 讨论

4.1 据报道^[4],月桂氮草酮(Azone)的促进透皮

吸收作用与其用量不呈正比关系,1.8% Azone可增加5-Fu的透皮吸收80倍,如提高Azone浓度达9~45%,透皮吸收反而下降。处方中加入1%的Azone,其作用远强于二甲基亚砷和二甲基甲酰胺,临床疗效也表明Azone是一种安全高效的透皮吸收促渗剂。

4.2 中国药典九五版二部始收载氟尿嘧啶软膏,其中5-Fu的含量测定采用经典的氮测定法。经实验证明,吸收系数法较简单、准确,可与氮测定法并存用于医院自制氟尿嘧啶乳膏的含量测定。

参 考 文 献

- 1 陈新谦,金有豫.新编药理学.第十三版.北京:人民卫生出版社,1993:70
- 2 卫生部药典委员会.中华人民共和国药典(二部).北京:化学工业出版社,1995:500
- 3 USP XXII(I),1990:582-583
- 4 裘雪友等.药师手册.北京:人民军医出版社,1992:509-510

收稿日期:1996-11-25

Preparation and Quality Control of Fluorouracil Cream

Liu Yong, Xiao Ming, Tang Li-qing

(Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001)

Abstract This paper reports the preparation of new fluorouracil cream(o/w). The recipe of the fluorouracil cream included the new absorbefacient adjuvant laurocapram. The quality stability of the modified preparation was studied. Fluorouracil cream was assayed by absorption coefficient method. The average recovery was 102.38%, and the coefficient of variation was 1.52%.

Key words fluorouracil cream, preparation, quality control