

# 复方氟尿嘧啶凝胶的制备及临床疗效观察

董根山, 李金伟, 王娇峰 (河南省人民医院, 郑州 450003)

**摘要:**目的 研究复方氟尿嘧啶凝胶的制备及质量控制方法, 并对其临床疗效进行观察。方法 以卡波姆-940为基质, 加入氟尿嘧啶、氢化可的松制成水溶性凝胶。对其外观、含量、稳定性和刺激性等质量进行考察, 并对其临床治疗效果进行观察。结果 本品外观均匀细腻, 采用高效液相色谱法测定两种主药含量而互不干扰, 临床疗效优于对照组。结论 制备工艺可行, 质量可控制, 疗效理想。

**关键词:** 氟尿嘧啶; 氢化可的松; 凝胶剂; 临床疗效

中图分类号: R944.15; R978.25

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2008)05-0460-03

## Preparation and Clinical Effects of Compound Fluorouracil Gel

DONG Gen-shan, LI Jin-wei, WANG Jiao-feng (*Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the preparation process, quality control and clinical effect of the compound fluorouracil gel.

**METHODS** The compound fluorouracil gel was prepared by mixing the fluorouracil and hydrocortisone into carbomer 940 basis. Its

作者简介: 董根山, 男, 主管药师

• Tel: (0371) 65580180

E-mail: dgshan666@126.com

quality indices, such as appearance, concentration, stability, irritation to skin etc were also detected. The clinical effect of the gel was observed, too. **RESULTS** The quality of the gel was promising and easy to be controlled by HPLC, and its clinical effect was better than the control group. **CONCLUSION** The preparation process of the compound fluorouracil gel is practicable, the method of quality control by RP-HPLC is reliable and its clinical effect is good.

**KEY WORDS:** fluorouracil; hydrocortisone; gel; clinical effect

妇女外阴白色病变的确切致病原因目前还不十分清楚,可能与自身的免疫改变有关<sup>[1]</sup>。我们使用氟尿嘧啶联合具有免疫抑制作用的氢化可的松,利用卡波姆-940作为水溶性凝胶基质,制成复方氟尿嘧啶凝胶,成品均匀细腻,使用方便,用于治疗妇女外阴白色病变具有良好的效果。

## 1 仪器和试剂

岛津 LC-10AD型高效液相色谱仪,SPD-10A型紫外检测器,SCL-10A型控制器,C-RTA型色谱数据处理机。氟尿嘧啶(原料药:上海旭东制药有限公司,批号:0401004;对照品:中国药品生物制品检定所,批号:0187-9501)、氢化可的松(原料药:天津市津津制药厂,批号:040322;对照品:中国药品生物制品检定所,批号:0152-9505)、卡波姆-940(上海申兴制药厂,批号:0003-01-18)、月桂氮草酮(氮酮,广州助剂化工厂,批号:20020801)、羟苯乙酯(广州气体厂有限公司,批号:20031001),甲醇为色谱纯,其余为分析纯。

## 2 处方与制备

### 2.1 处方

氟尿嘧啶 12.5 g 氢化可的松 1 g 氮酮 30 g 丙二醇 100 g 卡波姆-940 15 g 羟苯乙酯 1 g 氢氧化钠 3.375 g 加纯化水共制成 1 000 g。

### 2.2 制备

取 3.375 g 氢氧化钠加入到适量纯化水中,加入氟尿嘧啶,微热使溶解,过滤,滤液备用。取氢化可的松加入到氮酮中,研磨使溶解,加入丙二醇,研匀。取卡波姆-940、羟苯乙酯撒于新沸过的适量纯化水中,使卡波姆充分溶胀,羟苯乙酯溶解,边搅拌边加入 20% 氢氧化钠溶液,调节 pH 值至 7.0。继续搅拌,加入氟尿嘧啶溶液、氢化可的松和丙二醇的混合溶液,添加纯化水至足量,搅匀即可。

## 3 质量控制

3.1 性状 本品为均匀细腻、涂展性良好的半固体凝胶。

### 3.2 鉴别

3.2.1 氟尿嘧啶<sup>[2]395</sup> 取本品 4 g,加水 20 mL,超声处理 10 min,静置放冷,滤过。①取滤液 2 mL,加入溴试液 1 mL,振摇,溴液的颜色消失;加氢氧化钡试液 2 mL,生成紫色沉淀。②取三氧化铬的饱和硫酸溶液 1 mL,置试管中,转动试管,溶液均匀涂于管壁;加滤液 2 滴,微热,转动试管,溶液不能均匀涂于管壁,而有类似油垢存在于管壁。

3.2.2 氢化可的松<sup>[2]404</sup> ①取本品 1 g,加乙醇 3 mL,振摇,加新制的硫酸苯胍试液 8 mL,在 70 ℃加热 15 min,显黄色。②取本品 1 g,加硫酸 4 mL,振摇,放置 5 min,溶液显黄色至棕黄色,并带绿色荧光。

### 3.3 检查

3.3.1 取本品 5 g,加纯化水 50 mL,超声处理 10 min,检测其 pH 值应为 7.5~8.5。

3.3.2 其他应符合 2005 年版《中国药典》(二部)附录凝胶剂项下的有关规定。

### 3.4 含量测定

采用反相高效液相色谱法测定氟尿嘧啶、氢化可的松的含量。

3.4.1 色谱条件 Waters Nova PaK C<sub>18</sub> 色谱柱(150 mm × 3.9 mm, 4 μm);流动相:甲醇-0.5%醋酸(含 0.005 mol·L<sup>-1</sup>庚烷磺酸钠<sup>[3]</sup>, 60:40);检测波长:248 nm;流速:1.0 mL·min<sup>-1</sup>;进样量 20 μL;主药的分离度大于 2;氟尿嘧啶和氢化可的松的理论塔板数不低于 3 000。

3.4.2 标准曲线 取氟尿嘧啶对照品 50 mg,氢化可的松对照品 5 mg,精密称定,置 25 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,作为对照品溶液。依次精密量取对照品溶液 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7 mL,分别移入 10 mL 量瓶中,流动相稀释至刻度,摇匀。分别取 20 μL 注入色谱仪依照“3.4.1”色谱条件进行测定。以浓度(C)对峰面积(A)进行回归,氟尿嘧啶的标准曲线方程为  $C = -1.644 + 46.83A$ ,  $r = 0.9998$ , 在 0.06~0.14 mg·mL<sup>-1</sup> 内,线性关系良好;氢化可的松的标准曲线方程为  $C = -0.0096 + 2.589A$ ,  $r = 0.9999$ , 在 0.006~0.014 mg·mL<sup>-1</sup> 内,线性关系良好。

3.4.3 精密度试验和溶液稳定性试验 取“3.4.2”项下对照品溶液在 1 d 内 0, 4, 8, 12, 16 h 和连续 5 d 在“3.4.1”色谱条件下稀释进样,氢化可的松峰面积日内、日间 RSD 分别为 1.55%, 1.86%;氟尿嘧啶峰面积日内、日间 RSD 分别为 0.74%, 0.87%。结果表明,氢化可的松、氟尿嘧啶溶液在考察时间范围内基本稳定。

3.4.4 回收率试验 按照处方比例制成含氟尿嘧啶、氢化可的松对照品为标示量的 80%, 100%, 120% 的模拟样品各 100 g,依照含量测定项下操作,根据投入量和测得量计算。氟尿嘧啶平均回收率为 100.7%, RSD = 0.55%, ( $n = 3$ )。氢化可的松平均回收率为 99.8%, RSD = 0.89%, ( $n = 3$ )。

3.4.5 重复性试验 按“3.4.6”项下方法,测定同一批批号为 060328 的样品,结果氟尿嘧啶含量平均值为 100.2%, RSD = 0.60% ( $n = 6$ );氢化可的松含量平均值为 99.84%, RSD = 0.76% ( $n = 6$ )。

3.4.6 含量测定 取本品 5 g(相当于氢化可的松 5 mg,氟尿嘧啶 62.5 mg),精密称定,加流动相 15 mL 超声处理,置 25 mL 量瓶中,并稀释至刻度。精密量取 0.5 mL 移入 10 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,依照“3.4.1”色谱条件精密量取 20 μL 注入色谱仪,记录色谱图。精密量取对照品

溶液 0.5 mL 移入 10 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,取 20  $\mu$ L 注入色谱仪,记录色谱图。按外标法计算含量。结果见表 1。

表 1 样品含量测定结果

Tab 1 Results of content determination in samples ( $n=3$ )

批号	标示量 /%		RSD /%	
	氟尿嘧啶	氢化可的松	氟尿嘧啶	氢化可的松
051221	100.5	98.94	0.62	0.79
060314	100.6	101.26	0.58	0.92
060328	100.2	99.84	0.57	0.76

#### 4 稳定性观察

##### 4.1 离心试验

取上述样品各 10 g, 装入刻度离心管中, 以 3 000  $r \cdot \min^{-1}$  的转速离心 30 min, 凝胶没有分层现象。

##### 4.2 室温储存试验

取上述包装完好于室温 ( $25 \pm 2$ )  $^{\circ}C$ , 避光条件下保存 6 个月的三批样品, 观察其外观、色泽、均匀度均无变化。按照含量测定方法测定, 含量均没有变化, 结果表明本品性质稳定。

##### 4.3 低温储存与热恒温试验

取上述三批样品分别置于 ( $5 \pm 2$ )  $^{\circ}C$ , ( $40 \pm 1$ )  $^{\circ}C$  的条件下 1 个月, 检查其外观, 其黏稠度在 40  $^{\circ}C$  有稍微改变。检查其色泽、均匀度, 按照含量测定方法测定含量, 均没有变化。

#### 5 疗效观察

##### 5.1 临床资料

选择对象为 2004 ~ 2005 年 97 例经过病理检查, 排除恶变, 确诊为妇女外阴白色病变的妇科门诊患者进行治疗观察。病变部位多在大阴唇内侧, 小阴唇及阴蒂等处, 一般有外阴瘙痒、刺痛甚至烧灼感, 局部皮肤粗糙, 黏膜呈白色或灰白色, 个别患者有硬结等症状。年龄最大 75 岁, 最小 30 岁。病程最短 2 个月, 最长达 7 年以上。

##### 5.2 治疗方法

172 例患者随机分为 2 组, 治疗组用温水清洗外阴, 使用复方氟尿嘧啶凝胶均匀涂抹于患处, bid, 4 周为一疗程, 连续使用 2 个疗程。对照组采用 2000 年 ~ 2001 年年龄在 30 岁 ~ 89 岁的 75 例妇科门诊患者, 外用白斑 I 号溶液, 作为疗效观察结果<sup>[4]</sup>。

##### 5.3 疗效标准

痊愈: 症状及体征消失, 外阴白色病变皮肤、黏膜颜色接近正常, 局部病变皮肤弹性和黏膜恢复正常, 病理检查为正常组织。显效: 症状及体征基本消失, 局部病变黏膜呈粉红色, 皮肤弹性基本恢复正常, 病理检查基本恢复为正常组织结构。有效: 局部病变区域减少, 控制疾病没有发展。自觉外阴瘙痒症状有所减轻, 黏膜颜色变化为白色至淡红色, 外阴病变皮肤稍有弹性或弹性有所增加, 病理检查有部分恢复为正常皮肤组织结构。无效: 自觉症状、局部体征和病理检

查没有变化, 甚至病情有进一步发展的趋势。

#### 5.4 治疗结果

两组治愈率比较, 治疗组治愈率为 69.0%, 对照组治愈率为 4.0%, 两组有极显著的差异 ( $P < 0.01$ ), 治疗组明显优于对照组。见表 2。

表 2 临床疗效观察结果

Tab 2 Results of clinical application

	例数	痊愈	显效	有效	无效	治愈率 /%	总有效率 /%
治疗组	97	67	18	7	5	69.0	94.8
对照组	75	3	45	21	6	4.0	92.0

#### 6 讨论

妇女外阴白色病变, 多发生于中老年女性, 临床分为外阴鳞状上皮细胞增生、萎缩和混合 3 种类型。局部代谢增高是本病的特点, 尤其是伴有不典型增生时, DNA 含量明显增多, 倍体水平增高<sup>[5]</sup>, 抗代谢药物氟尿嘧啶能够影响 DNA 的生物合成, 对各型的妇女外阴白色病变均有较好的疗效。

氟尿嘧啶在水中略溶, 为了增加其溶解性, 采用氢氧化钠溶液溶解。卡波姆-940 的水溶液呈酸性, 此时加入氟尿嘧啶溶液, 容易造成氟尿嘧啶在酸性条件下析出, 故在形成凝胶调节 pH 值至 7.0 以后加入。为了使氢化可的松能够均匀地分散在水溶性凝胶基质中, 先把氢化可的松溶解于氮酮中, 然后再行加入。氟尿嘧啶溶液的 pH 值在 8.5 ~ 9.0 之间, 加入到凝胶基质中所形成的成品 pH 值在 7.5 ~ 8.5 之间。氮酮作为皮肤渗透促进剂, 代替白斑 I 号溶液中的二甲亚砜<sup>[5]</sup>, 用量较小, 而使成品不油腻。丙二醇既作为保湿剂, 又作为皮肤渗透促进剂使用。在稳定性试验中发现, 凝胶在高温储存, 黏稠度有变化, 在低温时则没有影响, 成品应该在凉暗处保存。本制剂采用卡波姆-940 为水溶性凝胶基质, 成品不仅美观, 而且具有手感好、释药快的特点。

#### REFERENCES

- [1] YU X Q, DONG Y G. Hand-book of general practitioners (实用全科医师手册) [M]. 2th ed. Beijing: Scientific and Technical Publishing House, 2004: 590.
- [2] Ch. P (2005) Vol III (中国药典 2005 年版, 二部) [S]. 2005: 395; 404.
- [3] DU J, FU Y H. Simultaneous assay of fluorouracil and hydrocortison in compound fluorouracil and dimethyl sulfox solution by ion-pair RP-HPLC method [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学杂志), 2005, 22(2): 163-165.
- [4] WANG J F, TANG P, DONG G S. Preparation and clinical use of baiban [hao] [J]. J Mathematical Med (数理医药学杂志), 2002, 15(6): 539-540.
- [5] LIU H, ZHANG CH, LI Q Y. New chemical uses of fluorouracil [J]. Chin Hosp Pharm J (中国医院药学杂志), 2000, 20(5): 283-284.

收稿日期: 2007-10-29