

文章编号:(2007)05-0279-04

自制伊曲康唑凝胶剂的药效学研究

李飞¹,于森¹,马明欣²,王思玲²,苏德森²

(1.沈阳药科大学 高等职业技术学院,辽宁 沈阳 110026; 2.沈阳药科大学 药学院,辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 对自制伊曲康唑凝胶剂进行初步药效学考察。方法 在含药量相同的条件下,比较市售酮康唑软膏与自制凝胶剂对真菌的抑菌效果。结果 自制凝胶剂的抑菌圈均大于市售酮康唑软膏,而空白凝胶剂及溶剂均无抑菌作用。结论 自制的伊曲康唑凝胶剂具有较好的抑菌效果。

关键词:药剂学;伊曲康唑;凝胶剂;抗真菌活性;真菌抑菌圈;药效学

中图分类号: R94 文献标志码: A

目前,真菌病症感染越来越普遍,特别是浅部真菌感染病例日益增多,且根治非常困难^[1]。伊曲康唑(itraconazole, ITZ),商品名为斯皮仁诺(sporanox),是一种合成的亲脂性三氮唑衍生物。在临床上主要用于治疗浅部及深部真菌感染。主要通过抑制真菌细胞膜的主要成分之一麦角甾醇的合成,从而发挥抑菌或杀菌作用^[2]。目前,伊曲康唑在我国批准上市的剂型有胶囊剂、口服溶液剂和静脉注射剂^[3],未见有凝胶剂产品。作者选用卡波姆-940作为凝胶剂的基质,将其制成更适于外部用药的凝胶剂,并对其药效学进行初步研究。

1 仪器与材料

JA1003 上皿电子天平(上海精科天平厂),DT-100 单盘天平(北京光学仪器厂),LDZE-0.8 离心机(北京医用离心机厂),501 超级恒温器(上海市实验仪器总厂)。

伊曲康唑(中国天津力生制药有限公司),卡波姆 940(美国 GF 古利德公司),羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD,西安德立生物化工有限公司),PEG-400(北京益利精细化学品有限公司),三乙醇胺(北京化工厂),甲醇(色谱纯,山东禹王实业有限公司禹城化工厂),甲醇(分析纯,天津市博迪化工有限公司),水为重蒸水。

2 方法与结果

2.1 伊曲康唑凝胶剂制备

取卡波姆 940 加入适量蒸馏水中,使其缓慢溶胀,得卡波姆胶状物。再取 HP- β -CD 加适量沸水使其溶解,得 HP- β -CD 水溶液。另取伊曲康唑溶于 HP- β -CD 水溶液中,磁力搅拌下加入 PEG-400。加入卡波姆胶状物,搅拌,用三乙醇胺调 pH 值,加水至足量,搅匀,分装。成品 pH 值为 4.6~4.8^[4]。

2.2 抑菌实验

2.2.1 滤纸片的制备

收稿日期:2007-04-02

作者简介:李飞(1969-),女(满族),辽宁沈阳人,硕士,副教授, E-mail wujiyaoxue@163.com;王思玲(1962-),女(汉族),辽宁沈阳人,教授,博士,主要从事生物大分子非注射给药系统和微粒分散药物制剂的研究, E-mail silingwang@hotmail.com。

选吸水力强而质地均匀的滤纸,用打孔机打成直径为6~8 mm的圆片,分装于洁净干燥的试管内,干热(120)灭菌2 h后备用。

2.2.2 制剂药液的制备

分别取自制的伊曲康唑凝胶剂(伊曲康唑质量分数为1%)78 mg、阴性对照(空白凝胶剂)78 mg、阳性对照药为酮康唑软膏(酮康唑质量分数为2%)39 mg,于烧杯中,加1 mL浓度为0.1 mol·L⁻¹的CaCl₂溶液作沉淀剂,加适量的体积分数为95%的乙醇溶液,超声3 min,使3种制剂完全溶解,转移入10 mL容量瓶中,用体积分数为95%的乙醇溶液定容,伊曲康唑和酮康唑的质量浓度均为78 mg·L⁻¹,作为储备液。

取含药储备液2.0 mL于10 mL容量瓶中,用体积分数为95%的乙醇溶液定容至刻度,得高质量浓度含药溶液(15.6 mg·L⁻¹)。取高质量浓度溶液2.0 mL于10 mL容量瓶中,用体积分数为95%的乙醇溶液定容至刻度,得中等质量浓度的含药溶液(3.12 mg·L⁻¹)。再取中等质量浓度溶液2.0 mL于10 mL容量瓶中,用体积分数为95%的乙醇溶液定容至刻度,得低质量浓度的含药溶液(0.624 mg·L⁻¹)。

2.2.3 含药滤纸片及对照滤纸片的制备

在10个小容器内各放20片纸片,其中9个容器内在无菌操作下,分别加入上述空白凝胶剂、伊曲康唑凝胶剂、酮康唑软膏的各3种质量浓度的乙醇提取液各溶液1 mL,在第10个容器内加入1 mL体积分数为95%的乙醇溶液,置冰箱内浸泡1 h,于37 恒温箱中经10 h,即可干燥。密封瓶口,4 下保存。

2.2.4 培养基的制备

沙氏培养液:蛋白胨(质量分数为1.0%),氯化钠(质量分数为0.5%),葡萄糖(质量分数为4.0%),氯霉素(质量浓度为50 mg·L⁻¹)^[5]。

沙氏培养基:蛋白胨(质量分数为1.0%),氯化钠(质量分数为0.5%),葡萄糖(质量分数为4.0%),琼脂(质量分数为2.0%),氯霉素(质量浓度为50 mg·L⁻¹)。沙氏培养基于110 干热灭菌^[5]。

2.2.5 菌株的活化

用3支无菌接种环分别挑出真菌(红毛癣菌、石膏样毛癣菌、白色念珠菌)的单一菌落,接种到沙氏培养基平板上,于25 培养8 d^[6]。

2.2.6 菌悬液的制备

用无菌接种环挑出各真菌的可疑菌落,移种于10 mL灭菌过的沙氏培养液中,将接种环在液面附近瓶壁上摩擦,使真菌混于液体内,震荡,使菌混于培养液内。于25 培养8 d^[7]。

2.2.7 菌悬液的处理

在菌混悬液中加入无菌玻璃珠,迅速盖好塞子,震荡30 min后,在无菌条件下,用2层无菌擦镜纸过滤,得单菌株的混悬液,备用。

2.2.8 制培养基平板

在9个灭菌空培养皿中各倾入20 mL已融化后,冷冷至45 的沙氏培养基,冷凝,制成平板。

2.2.9 抑菌实验

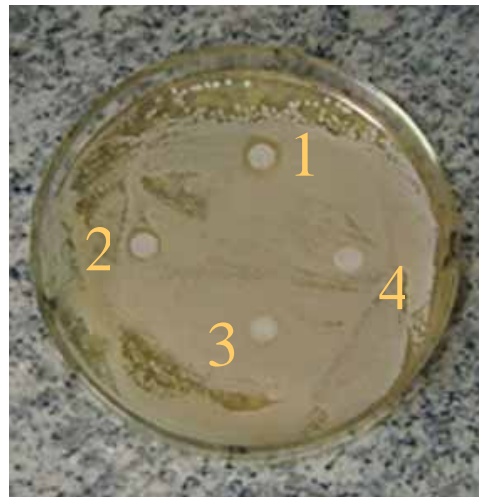
用3支无菌三角环，分别沾取3种菌的混悬液均匀涂布在上述平板上，每个菌种都涂布3个平板，并分成高、中、低3个质量浓度组，每个组都依次等距离贴上含伊曲康唑凝胶剂、空白凝胶剂、酮康唑软膏、体积分数为95%的乙醇溶液滤纸片，于25℃培养8d。观察有无抑菌圈并比较其大小。

高、中、低3个质量浓度组，自制的伊曲康唑凝胶剂对红毛癣菌、石膏样毛癣菌、白色念珠菌3种真菌的抑菌圈均大于市售的酮康唑软膏，而空白凝胶剂和溶剂均未见到抑菌圈。照片见图1-3。



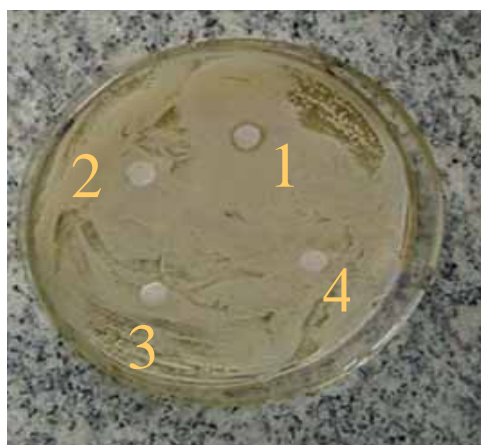
1—Itraconazole ; 2—Ketoconazole ; 3—Solvent ;
4—Blank ointments

Fig.1 The photo of inhibition effect of the highest concentration



1—Itraconazole ; 2—Ketoconazole ; 3—Solvent ;
4—Blank ointments

Fig.2 The photo of inhibition effect of higher concentration



1—Itraconazole ; 2—Ketoconazole ; 3—Solvent ; 4—Blank ointments

Fig.3 The photo of inhibition effect of the lowest concentration

3 讨论

作者通过体外抑菌实验表明，自制的伊曲康唑凝胶剂具有明显的抑菌作用，低浓度的伊曲康唑

($0.624 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 就有很好的抑菌效果。优于市售的酮康唑软膏。刺激实验表明,本制剂对家兔无刺激性和毒性,未出现水肿、溃疡、粘连等不良反应。动物治疗性试验结果也于此相同,对于红色毛癣菌和石膏样毛癣菌感染中度、重度感染,用自制的伊曲康唑凝胶剂治疗也好于酮康唑软膏。

参考文献:

- [1] AC. 吉斯. 细胞生理学[M]. 北京: 北京科学出版社, 1983: 73-76.
- [2] 吴绍熙. 真菌病的研究现状与对策[J]. 第二军医大学学报, 2001, 22(11): 1001-1002.
- [3] 孙黎, 刘晓琰, 费艳秋. 伊曲康唑制剂的临床应用[J]. 医药导报, 2002, 21(2): 99-101.
- [4] 李飞, 齐晓飞, 李乐道, 等. 伊曲康唑凝胶剂的制备及稳定性考察[J]. 中国药剂学杂志, 2004, 2(6): 134-138.
- [5] 张长生, 曾志良, 李骊. 复方虎杖液对四种致病性真菌的抑菌试验报告[J]. 湖北中医学院学报 2000, 12(2): 50.
- [6] 金学洙, 张思轩, 李福秋. 伊曲康唑等药物的抑菌试验研究[J]. 中国皮肤性病杂志, 1997, 11(3): 141-143.
- [7] 刘维达, 王金燕, 吴建明. 应用微量稀释法对伊曲康唑与皮肤癣菌 MIC 影响因素分析[J]. 中国皮肤性病杂志, 1997, 11(6): 334-336.

The pharmaco-dynamics of self-made itraconazole gels

LI Fei¹, YU Miao¹, MA Ming-xin², WANG Si-ling², SU De-sen²

(1. Higher Vocational Technology Collage, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110026, China ;
2. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To study on the preliminary pharmaco-dynamics of self-made itraconazole gels.

Methods Comparing the anti-fungal activity of the itraconazole gel and the available ketoconazole ointments in the market by the inhibitory test in the different mass concentrations. **Results** The fungi stasis circle of the itraconazole gels was wider than the ketoconazole ointments, while reference gels and the solution had no fungistasis circle. **Conclusion** It was demonstrated that the itraconazole gels had excellent anti-fungal activity in experiments.

Key words: pharmaceutics ; itraconazole; gel ; anti-fungal activity; fungi stasis circle ; pharmaco-dynamics

(本篇责任编辑: 吕向一)