In the Name of God

دانشگاه علوم پزشکی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خواص فیزیکوشیمیایی سوسپانسیون فلوکونازول

توسط:

سمانه اصلان‌نژاد

به راهنمایی:

دکتر پیام خزائلی

شماره پایان‌نامه: ۴۷۰

بهار ۱۳۸۶

School of Pharmacy

Kerman University of Medical Sciences

For the Certificate of Pharm. D. Degree

Title:

Formulation and physicochemical evaluation of fluconazole suspension

By:

Samaneh Aslannejad

Supervisor:

Dr. Payam Khazaeli

Spring 2007

No. of Theses: 470

خـدایا همانطور که در تمام دوران زندگی فقط از تو کمک خواستم، لحظه‌ای مرا به خود وامگـذار و مرا در مسیری که رضای خودت است، هدایت فـرما.

تقـدیم به:

فرشتگان محبت، صبر و فداکـاری

پدر عزیز و مادر مهـربانم

که این بضـاعت، ره‌توشه شور و عشق آنان بود.

بـرادران عـزیزم

که دوستی و همراهیشـان در مسیر تحصیل و زندگی برایم ارمغانی بزرگ بود و موفقیتشـان بهترین دلگرمی زندگی من است.

پدر بزرگ و مادربزرگم

که دعای خیـرشان کرانبهاترین ره توشه تحصیل و زندگیم بوده و هست.

دوستان عـزیزم "پریا، مریم و نرگـس"

که همواره در خاطرم خواهند ماند.

با تشکر از:

استاد گرانقدرم

جناب آقای دکتر پیام خزائلی

به پاس قدردانی از محبت‌ها و زحمات ایشان.

کلیه اساتیدم

در دانشکده داروسازی کرمان

کلیه کارمندان دانشکده داروسازی کرمان

به ویژه سرکار خانم مهرابیان

و جناب آقای دانش پژوه

Abstract

Dr. Payam khazaeli[1], Samaneh Aslannejad[2]

Introduction: Fluconazole is a triazole antifungal, used for superficial mucosal candidiasis and fungal skin infections. Because the required dosage in children is lower than the drug content of capsule dosage form. Therefore, in this study tried to prepare a fluconazole suspension as dosage form.

Material & methods: The first step in formulation of a suspension was to choose a suitable wetting agent. Therefore, different series of HLB between 5 and 9 were prepared with Tween 60 and Span 60. By using a cathetometer like apparatus, drop height of surfactant solutions on a dise of fluconazole powder was measured and then, contact angle was calculated by paddy equation. The best surfactant was selected.

Next step was the selection of a suitable flocculant. Several formulations were prepared three electrolyte ($AlCl_3$, KH_2PO_4, K_2HPO_4), F value and degree of flocculation (β) were also measured. The suitable electrolyte was selected. The sedimentation rate should be decreased. Two thickening agent (Na-CMC and Carbapol 934) were used with different concentrations. The F and β values were measured and suitable thickening agent was selected. Standard curve of

1- Assistant Professor of Pharmaceutical, School of Pharmacy, Kerman University of Medical Science & Health Services. Email:payam.khazaeli@gmail.com
2- Student of Pharmacy. Email: samaneh_aslannejad@yahoo.com

fluconazole was drown and fluconazole in suspension was assayed. Chemical stability of the formulated suspension was studied and the expiration date was determined. Changes in shape and particle size were studied by using light microscopy. Rheological studies with Brookfield rheometer and the dissolution study with USP II dissolution apparatus were carried out.

Results: The suitable surfactant had a HLB value equal to 7 and the best flocculant was KH_2PO_4 at concentration of 1.5%. The best rheological property was achieved with CMC at concentration of 0.5%. The fluconazole was assayed in the suspension with 98% accuracy. The expiration date of formulated suspension was 13.6 months with no changes in shape and particle size during three months. The formulated suspension shows a plastic flow with suitable thixotropy.

Conclusion: The results at this study show that fluconazole can be formulated in a suspension dosage form with suitable properties like as viscosity, particle size, stability and dissolution rate.

Key words: Suspension – Fluconzole - Formulation

خلاصه

دکتر پیام خزائلی[1]، سمانه اصلان‌نژاد[2]

مقدمه: فلوکونازول یک ضدقارچ تری‌آزول است که برای عفونت‌های قارچی پوست و کاندیدیاز سطحی کاربرد دارد. از آنجا که دوزاژ مورد استفاده در کودکان کمتر از محتوای شکل دارویی کپسول فلوکونازول می‌باشد. هدف این تحقیق ارائه فرمولاسیون سوسپانسیون فلوکونازول قرار گرفت.

روش کار: اولین مرحله در فرمولاسیون سوسپانسیون، انتخاب یک سورفاکتانت مناسب است. لذا به این منظور درصدهای مختلف توین ۶۰ و اسپان ۶۰ استفاده گردید و سری HLB بین ۵ تا ۹ تهیه، به کمک معادله Paddy زاویه تماس اندازه‌گیری گردید و بهترین سورفاکتانت با HLB=7 انتخاب شد. مرحله بعدی کار انتخاب یک عامل فلوکوله‌کننده مناسب بود. بنابراین از درصدهای مختلف دو الکترولیت معمولی یعنی $AlCl_3$ و KH_2PO_4 استفاده و با محاسبه پارامترهای F و β، KH_2PO_4 با غلظت مناسب به عنوان فلوکولانت انتخاب گردید.

برای کاهش سرعت ته‌نشینی از دو عامل قوام‌دهنده Na-CMC و کاربوپل ۹۳۴ استفاده شد و با محاسبه پارامترهای F و β برای غلظت‌های مختلف، Na-CMC با غلظت مناسب به عنوان عامل قوام‌دهنده انتخاب گردید.

از روی منحنی استاندارد فلوکونازول نمونه سوسپانسیون تهیه شده آن مورد آنالیز قرار گرفت و صحت آن تعیین گردید.

پایداری شیمیایی سوسپانسیون تهیه شده بررسی و تاریخ انقضاء تعیین گردید.

1- استادیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی کرمان. آدرس پست الکترونیک: payam.khazaeli@gmail.com

2- دانشجوی داروسازی. آدرس پست الکترونیک: samaneh_aslannejad@yahoo.com

تعیین اندازه ذره‌ای، تغییرات شکل و اندازه ذره‌ای برای فرمولاسیون سوسپانسیون تهیه شده با نمونه خارجی به کمک میکروسکوپ نوری مقایسه گردید.

مطالعات رئولوژیک سوسپانسیون تهیه شده و نمونه خارجی توسط ویسکومتر بروکفیلد و روند انحلال سوسپانسیون تهیه شده و نمونه خارجی مورد بررسی قرار گرفت و نمودارهای مربوطه رسم گردید.

نتـایج: در این مطالعه بهترین سورفاکتانت با HLB=7 و KH_2PO_4 با غلظت ۱.۵٪ به عنوان فلوکولانت و CMC با غلظت ۰/۵٪ به عنوان عامل قوام‌دهنده مناسب انتخاب گردید. صحت انالیز نمونه سوسپانسیون تهیه شده معادل ۹۸٪ بود و تاریخ انقضاء برابر ۱۳/۶ ماه تعیین گردید. تغییر شکل و اندازه ذره‌ای و رشد کریستالی بعد از سه ماه نگهداری مشاهده نشد. سوسپانسیون تهیه شده رفتاری پلاستیک با تیکسوتروپی مناسب داشت.

نتیجه‌گیـری: نتایج این مطالعه نشان داد که فلوکونازول به شکل سوسپانسیون با خواص مناسبی از قبیل ویسکوزیتی، اندازه ذره‌ای، پایداری و سرعت انحلال قابل فرموله‌کردن می‌باشد.

لغات کلیدی: سوسپانسیون، فلوکونازول، فرمولاسیون

Index

Title **Page**

Title **Page**

Title **Page**

Chapter 2: Material & Methods

Title **Page**

Title **Page**

Chapter 1

Introduction

1-1- Aims and Introduction

Fluconazole is a triazole antifungal drug which in sensitive fungi inhibits cytochrom P450-dependent enzyme, resulting in impairment of ergostrol syntesis in fungal cell membranes. Fluconazoleis suitable for both oral and intravenous administration as the free base (1,2,3).

According to advantages of fluconazole in the treatment of fungal administration and because the required dosage in children is lower than the drug content of capsule dosage form presented in Iranian market and also because of the capsule dosage form is not suitable for children usage, then we tried to present a formulation of fluconazolein a suspension dosage form for better use in children and also old persons.

1-2- Principles

1-2-1- Fluconazole

1-2-1-1- Dosage forms(1,2,3)

Capsule: 50, 100, 150mg

Suspension: 10mg/ml, 40mg/ml

Injection: 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml

1-2-1-2- Antimicrobial action

Fluconazole inhibits cytochrome P450 reductore enzyme in some kinds of fungus, resulting in impairment of ergostrol synthesis in fungal cell membranes (1,2,3).

1-2-1-3- Uses

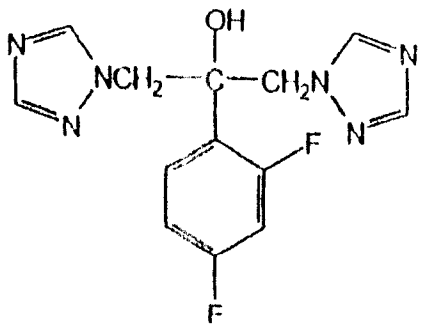
Fluconazole is a triazole antifungal used for superficial mucosal (oropharyngeal, esophageal, or vaginal) candidiasis and for fungal skin infections. It is also administrated for treatment of systemic infections including systemic candidiasis, and cryptococcosis and has been tried in blastomycosis, chromoblastomycosis, histoplasmosis and sporotrichosis (1,2,3,4,5,6,7).

1-2-1-4- Brand Names

Diflucan, Biozolene, Elazor, Fungata, Lavisa, Solacap, Triflucan (1,2,3).

1-2-1-5- Chemical Name and Structure (3,8)

2-(2,4 Difluorophenyl) –1, 3-bis (1H-1,2,4 triazole-1-yl) propan -2-ol



Fluconazole

1-2-1-6- Pharmacology

Fluconazole, a synthetic broad-spectrum bis-triazole antifungal agent, is a highly selective inhibitor of fungal cytochrome P450 and sterol C-14 alpha-demethylation. Mammalian cell demethylation is much less sensitive to

fluconazole inhibition. The subsequent loss of normal sterols in fungi may be responsible for the fungistatic activity of fluconazole (1, 2, 3).

1-2-1-7- Pharmacokinetic

The pharmacokinetic properties of fluconazole are similar following administration by the IV or oral routes.

In healthy volunteers, the bioavailability of oral fluconazole is more than 90%. Compared with IV administration, bioequivalency was established between the 100mg tablet and both suspension strengths when administered as a single 200mg dose. Peak plasma concentration (Cmax) in fasting healthy volunteers occurs between 1 and 2 hours with a terminal plasma elemination half-life of 30 hours (range, 20 to 50 hours) after oral administration. Steady state concentration reached within 5 to 10 days following oral doses of 50 to 400mg given once daily. The apparent volume of distribution approximates that of total body water. Plasma protein binding is low (11% to 12%).

In healthy volunteers fluconazole is cleared primarily by renal excretion. The pharmacokinetics of fluconazole are markedly affected by reduction in renal function. The dose may need to be reduce in patient with impaired renal function (1,2,3,9,10,11).

1-2-1-8- Side effects

The side effects reported with fluconazole were the following:

Gasterointeric: nausea, abdominal pain, diarrhea, dyspepsia.

CNS: Dizziness, seizures, headache

Skin: Angioedema, exfoliative, skin disorder (including stevens Johnson syndrome), alopecia, toxic epidermal necrolysis.

Blood: Leukopenia, thrombocytopenia

Others: Hypertriglyceridemia, hepatic reaction, hypercholesterolemia and anaphylactic reaction (rare) (1,2,3).

1-2-1-9- Contraindication

Any hypersensitivity to flucoconazole or any excipients in the product (1,2,3).

1-2-1-10- Precautions

Fluconazole should be used with caution in patients with impaired renal or hepatic function. It is not recommended in pregnancy and breast-feeding because of distribution into breast milk and achieving concentrations similar to those found in plasma (1,2,3).

1-2-1-11- Drug interactions

- Cimetidin resulted in a reduction in fluconazol AUC and Cmax.

- Hydrochlorothiazide causes significant increase in fluconazole Cmax and AUC, which can be attributed to reduce renal clearance.

- Rifampine causes a decrease in AUC and increase clearance in the level of oral contraceptive component.

- Fluconazole resulted in significant increase in Cmax of cyclosporine, phenytoin, theophylline, sulfonylureas, warfarin and zidovudine with inhibition of the cytochrome P450 3A4 enzyme system (1,2,3,12).

1-2-1-12- Physical description

Fluconazole is a white crystalline solid that is slightly soluble in water and saline. Molecular weight is 306.27 and melting point is 137 to 140° C (2,8,13).

1-2-1-13- Storage

Fluconazole injection has been used safely for up to 14 days of intravenous therapy. The oral suspension should be shaken well before using and stored between 5 to 30°C (41°F to 86°F). Unused Portions should be discarded after 2 weeks (14,15,16).

1-2-1-14- Solubility

Fluconazole is slightly solube in water (aqueous solubility of 8mg/ml at 37°C). Solubility in alcohol is 25mg/ml at room temperature (17).

1-2-1-15- Assay

Several assay methods are:

- Gas Chromatography. Column: 5% methyl phenyl, 95% dimethyl polysiloxan. Column temperature: 230°C. Carrier gas: hydrogen, 25ml/min flow rate. Retention time of fluconazol, 1.5min.