

药系统中药物释放的影响, 结果 Azone 对硝酸异山梨酯的透皮吸收有显著的促进作用, 且通过二次抛物线拟合法求得 Azone 最佳使用浓度在 5.29~5.57% 之间, 而最佳使用浓度为 5.41%。陈桂兴等<sup>[9]</sup>利用改良的 Franz 扩散池, 以离体脱毛小白鼠皮为渗透屏障, 研究了几种促透剂的硝酸异山梨酯混悬液 [以甘油-丙二醇(1:1) 作混悬质] 的体外透皮作用, 发现促透作用的大小顺序为 5% 尿素 > 3% Azone > 5% 二甲基亚砜, 且发现以 5% 尿素为促透剂制备的涂膜剂, 比前述混悬液的透皮速率大得多, 可能与溶剂系统有关。

苯巴比妥 王晓波等<sup>[10]</sup>报道反相高效液相色谱法测定苯巴比妥血药浓度, 对含有不同浓度 Azone 的苯巴比妥栓剂进行了兔体内生物利用度研究, 结果在苯巴比妥栓剂中加入促透剂 Azone, 能够促进苯巴比妥的直肠吸收, 提高苯巴比妥栓剂的生物利用度, 含 3% Azone 的栓剂相对于不含者的生物利用度为 178.4%, 相对于片剂的生物利用度为 305.6%。但 Azone 增加药物直肠吸收的机制不明。

丁胺卡那霉素 徐维平等<sup>[11]</sup>用人体胸部皮肤进行体外释放试验, 表明 Azone 对丁胺卡那霉素具有促透作用, 分别测定含 Azone 0、0.5、1、2、5% 丁胺卡那软膏不同时间药物累积透皮量, 经 t 检验证明含 Azone 1% 组与其它四组间有极显著差异 ( $P < 0.01$ ); 含 Azone 0.5%、2% 和 5% 组间差异无统计意义, 但它们与不含 Azone 组间有极显著差异 ( $P < 0.01$ )。含 Azone 1% 时, 有最佳透皮效果。

### 参 考 文 献

- [1] 于忠兴等. 中国医院药学杂志, 1993, 13(4):163
- [2] 李平等. 中国医院药学杂志, 1993, 13(5):210
- [3] 李玉珍等. 中国药学杂志, 1993, 28(1):23
- [4] 许景峰等. 中国医药工业杂志, 1992, 23(3):111
- [5] 张晓乐等. 中国药学杂志, 1993, 28(4):240
- [6] 金从耀等. 中国药学杂志, 1993, 28(5):272
- [7] 张黎明等. 中国药学杂志, 1993, 28(8):495
- [8] 季爱民等. 药学报, 1992, 27(11):858
- [9] 陈桂兰等. 中国医药工业杂志, 1992, 23(10):449
- [10] 王晓波等. 中国药学杂志, 1992, 27(9):535
- [11] 徐维平等. 华西药学报, 1992, 7(3):152

## 奥麦丁钠制备的改进

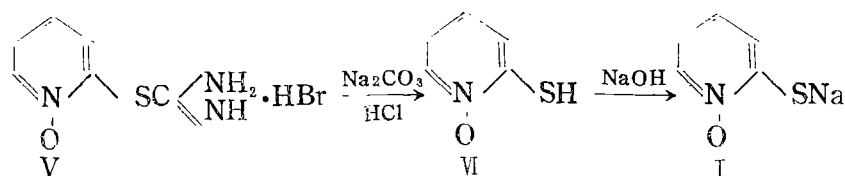
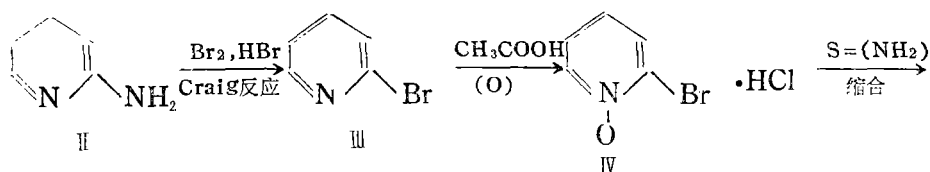
武进制药厂研究所(常州 213172) 周和林 钱建平

第二军医大学药学院(上海 200433) 徐炳祥

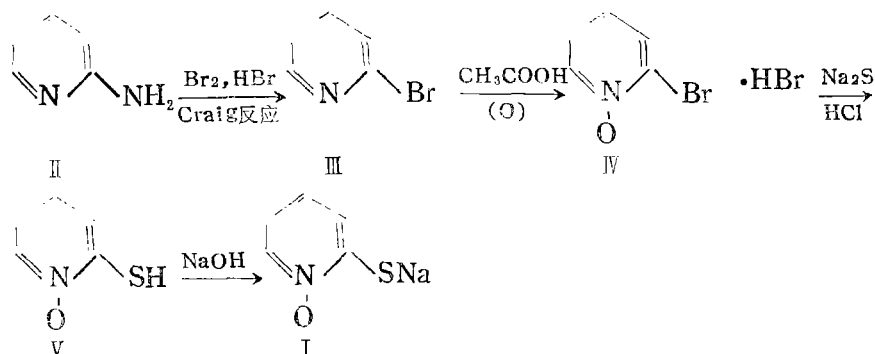
奥麦丁钠(吡硫霉素, Sodium Omadine, I) 化学名 2-巯基吡啶-N-氧化物钠, 是一种广谱、高效、作用快、副作用的

抗菌和抗真菌药<sup>[1-3]</sup>。文献报道以 2-氨基吡啶 II 为原料的合成路线有如下两条:

甲法:



乙法



乙法为  $\text{Na}_2\text{S}$  路线, 步骤虽较短, 但收率不高<sup>[4]</sup>。国内目前采用的是甲法<sup>[1]</sup>, 但制备 III 时要用乙醚反复提取, 提取液干燥后再经蒸馏<sup>[6]</sup>; 制备 IV 时在 17 倍氯仿中反应, 反应毕以 20% 盐酸从氯仿液中提取多次, 然后将酸蒸除尽, 再用乙醇、乙醚混合溶媒精制, 时间长、操作繁琐、收率低、且不安全。为此, 我们改进为①经 Craig 反应生成 III, 后处理改为水蒸汽蒸馏法分离。②参考文献<sup>[8]</sup>将氧化-缩合改为一锅法进行, 以溶液颜色变化控制氧化终点, 并将缩合液改为丙酮。通过以上改进, 反应时间缩短 6h, 总收率由 33.8% 提高到 61.8% (以 2-氨基吡啶计)。所得产品与文献<sup>[1]</sup>报道一致。

### 实验部份

#### 2-溴吡啶 III

II 15g (0.16mol) 按文献<sup>[5]</sup>制备, 但后处理改为反应毕将此溶液进行水蒸汽蒸馏, 分出无色透明油状物 22g, 收率 87.3%,  $n_D^{20}$  1.5692 (文献<sup>[5]</sup>收率 87%,  $n_D^{20}$  1.5695)。

#### 2-溴吡啶-N-氧化物异硫脲氢溴酸盐

V

III 35g (0.22mol) 冷至 8~12℃ 后, 于搅拌下分次加入 25% 的过氧乙酸 157.5 ml (0.52mol), 加料时反应激烈, 温度迅速升高, 需用冰浴冷却控制, 约 25min 加毕, 然后于 40℃ 反应 4h 后, 升温至 60℃ 反应 2h, 最后升温至 80~82℃ 反应至反应液颜色由浅黄突变成暗棕色, 即为反应终点。反应液冷至 40~45℃, 依次加入丙酮 263ml 和硫脲 24.8g (0.33mol), 缓缓加热至 55~60℃ 反应 15min, 析出固体, 冷至室温, 过滤, 丙酮 10ml × 2 洗涤, 60℃ 干燥, 得 V 48g, 收率 88%, mp 152~156℃ (文献<sup>[7]</sup> mp 160~160.5℃, 收率 50.4%)。

#### 2-巯基吡啶-N-氧化物 VI

按文献<sup>[1,9]</sup>方法, mp 65~68℃, 收率 79% (文献<sup>[9]</sup> mp 68~70℃, 收率 86.4%)。

#### 2-巯基吡啶-N-氧化物钠 I

按文献<sup>[1,8]</sup>方法, mp > 250℃, 收率 89.1% (文献<sup>[8]</sup>收率 93.3%)

## 参 考 文 献

- [1] 徐炳祥等. 第二军医大学学报, 1984, 5: 186  
 [2] 王宗锐等. 湛江医学院学报, 1985, 3: 155  
 [3] 沈建中等. 消毒与灭菌, 1988, 5(2): 13  
 [4] 程荷凤等. 本刊药学工业杂志, 1990, 21: 55

- [5] Craig L. J Am Chem Soc, 1934, 56: 231  
 [6] CA 1955, 49: 11025i  
 [7] Shaw E et al. J Am Chem Soc, 1950, 73: 4362  
 [8] CA 1957, 51: 493C

## 输 液 中 的 微 粒 物 质

河南信阳地区人民医院(信阳 464000) 刘 旭 蔡光荣 杨晓峰 袁玉青

微粒是注射液中含有的非特意加入的可动而不溶的物质。一般指肉眼见不到、大小在  $50\mu\text{m}$  以下的非代谢性小颗粒。当微粒小到  $12\mu\text{m}$  时就通不过最小的毛细血管 ( $6\sim 8\mu\text{m}$ ), 可被滞留在肺、脑、肝、肾、眼等部位。虽然输液在入库前澄明度检查合格, 但也不能保证其临床使用的安全性。注射流, 特别是输流中的微粒的危害, 可引起肉芽肿、栓塞、脉管炎、过敏反应、热原样反应, 甚至癌肿等, 已为人们了解和广泛重视。下面就其来源和鉴别等几个方面进行归纳介绍, 提供生产注射流时预防产生微粒作参考。

## 一、微粒的来源

造成输液中微粒的来源很多如橡胶、塑料、玻璃, 操作过程, 贮存过程, 使用过程、药物的配伍等。

1. 原料 产生微粒的原因是由原料不纯所致。注射用葡萄糖中, 有时含有少量的蛋白质、脂肪、水解蛋白或水解不全的糊精等。灭菌后会使得产品中出现胶体微粒。生产糖盐时, 由葡萄糖氧化而产生的葡萄糖酸与氯化钠中夹杂的  $\text{Ca}^{+1}$ 、 $\text{Mg}^{+1}$ 、 $\text{Fe}^{+2}$  等形成葡萄糖酸的钙盐、镁盐等析出微粒或产生许多

小白点。因此, 除了对葡萄糖和氯化钠的质量按药典规定外, 应重点控制有机物、铁、钙、镁及硫酸盐等杂质的含量。制备碳酸氢钠或含碳酸氢钠之制剂, 当原料中含有钙盐, 产生灭菌后能形成碳酸钙微粒, 有时可出现浑浊。

2. 辅料 大输液有时需加活性炭, 如活性炭中含有磷酸盐, 在灭菌后会逐渐析出细微沉淀, 时间延长可能形成絮状物。粒度过细的活性炭亦可进入输液中。

3. 溶媒 当注射用水质量不佳时本身就含有大量的微粒。在制备注射用水时, 如加热过剧会使水雾带至蒸馏水中。另外接蒸馏水的橡胶管太长或老化也会将微粒带至输液中。

4. 容器 盐水瓶不符合硬质中性要求, 用以分装生理盐水或复方乳酸钠液时, 产品在灭菌后尤其是贮存一定时间后, 可被腐蚀而产生晶微粒或碎片。如果利用回收的输液瓶, 瓶内壁没有彻底刷洗干净, 灭菌后附着于壁上的污物会脱落下来使输液中产生微粒或其他异物。瓶子本身的质量也应符合要求。否则 pH 改变, 高温高压时会使其内壁脱落, 如  $\text{Na}_2\text{SiO}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NaOH} + \text{H}_2\text{SiO}_3 \downarrow$