

感即会消失。

五、刺激试验

(一)取健康双眼正常的家兔 4 只,体重 1.5~2.0kg,右眼用本品,左眼滴生理盐水作对照,用药后 30、45、60min、24h 后用放大镜分别观察,结果无角膜充血、水肿、溃疡和混浊,虹膜和结膜亦未见刺激反应,双眼无明显差异。

(二)5 名自愿者使用本品,每晚 1 次,连

用 3d,结果均无不适感。

六、散瞳试验

取健康、光反射阳性家兔 6 只,分甲、乙两组,在自然光线下用瞳孔测量器分别测量瞳孔的大小(mm),甲组眼内各滴入托吡卡胺眼水 1 滴,乙组眼内植入药膜 1 片,每隔 0.5h 测量瞳孔 1 次。5 次后每隔 1h 测 1 次,共测 9 次。结果在不同时间内,甲、乙两组瞳孔平均大小见表 1。

表 1 托吡卡胺纸柄眼药膜与滴眼液对家兔散瞳作用的比较

组 别	不同时间内(h)					兔眼散瞳大小(mm)				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.5	4.5	5.5	
眼液组	5.53	8.12	8.32	8.47	8.15	7.80	7.75	7.42	7.0	
眼膜组	5.08	8.42	8.52	8.58	8.57	8.57	8.56	8.48	8.28	
P 值			>0.05	>0.05	<0.01	<0.05	<0.01			

七、小结

托吡卡胺眼药膜,由于增加了药柄,与无柄药膜相比,使用过程中取药膜方便,减少了污染,与滴眼液相比能准确地将足量的药物运送到眼内,每一个无菌单剂量为一个包装

单位,便于保存、使用。

致谢 本研究得到解放军第 82 医院王茹华主任的热情指导,特此致谢。

参考文献

- [1]中国药典.1990年版,二部.附录 44 页
- [2]中国药典.1990年版,二部.附录 24 页

双氯灭痛缓释微丸的制备及体外溶出度测定

汤 真 张振家* 李 丽 张白晶

(解放军第 208 医院药剂科 长春 130062)

摘要 为了减小双氯灭痛对胃肠道刺激,减少服药次数,开发新的给药剂型,本研究分别以 II 号丙烯酸树脂和 IV 号丙烯酸树脂为包衣材料,将其制成肠溶型缓释微丸。体外溶出测定结果表明,该肠溶型缓释微丸在以人工胃液为溶出介质中,12h 内无药物释放;在以人工肠液为溶出介质中,12h 内最大释药百分率为 84.5%,释药 75% 的时间为 6h,达到缓释效果。

关键词 双氯灭痛;缓释微丸;溶出度

双氯灭痛为一种新型强效消炎镇痛药。易溶于水^[1],其起效快、作用强,体内消除半衰期约 1~2h^[2]。将双氯灭痛制成肠溶型缓

释微丸,则可减少服药次数,提高病人的依从性,降低对胃肠道的刺激及不良反应发生率。为此,本研究分别以胃溶型 IV 号丙烯酸树脂及肠溶型 II 号丙烯酸树脂为包衣材料,经 2 次包衣将其制成肠溶型缓释微丸,并进行了

* 吉林市空军 465 医院药剂科 132011

体外溶出度测定。

一、材料与仪器

(一)材料 双氯灭痛(长春制药厂 941208);羧甲基纤维素钠(药用规格,上海赛璐珞厂);丙烯酸树脂Ⅱ号、Ⅳ号(药用规格,上海医药工业研究院)。所用试剂均为分析纯。

(二)仪器 实验用包衣锅(上海黄海药检仪器厂);HP-8452A紫外分光光度计(惠普公司);药物溶出度测定仪(天津第四光学仪器厂)。

二、实验方法

(一)双氯灭痛缓释微丸的制备

1. 丸芯制备 取辅料和主药过筛,混合均匀,以5%的羧甲基纤维素钠水溶液为粘合剂制软材,过20目筛制湿颗粒,随后投入包衣锅,滚至成形,50℃烘干后,筛出14~20目丸芯,待用。

2. 薄膜包衣 取丸芯约30g,置于包衣锅内,在恒定转速下热风预热至30~40℃,先间断地喷入一定量的Ⅳ号丙烯酸树脂醇溶液,每次喷包衣液后均用冷风吹干,热风预热;然后再用同法喷入一定量的Ⅱ号丙烯酸树脂醇溶液。

(二)药物溶出度的测定

1. 标准曲线的制备 精密称取双氯灭痛50mg,用蒸馏水溶解,于100ml容量瓶中定容。精密吸取不同量,用pH6.8人工肠液稀释成系列浓度,于紫外分光光度计275nm处测定吸收度A,得标准曲线方程为 $A = 0.02025 + 0.031447C$, $r = 0.9999$ 。

2. 测定方法 称取双氯灭痛微丸适量(相当于双氯灭痛45mg),置于900ml、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 的人工胃液及人工肠液中,转篮转速为100r/min,于1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12h各取样10ml(同时补加相应的溶出介质10ml),测定吸收度,代入标准曲线方程,计算药物的累积溶出百分率。

三、结果与讨论

(一)本实验所制备的双氯灭痛肠溶缓释微丸在人工胃液中12h内基本无药物释放;在人工肠液中释放也较慢, $T_{0.75}$ 约为6h,12h累积释药百分率约为85%,达到肠溶缓释要求(见图1)。

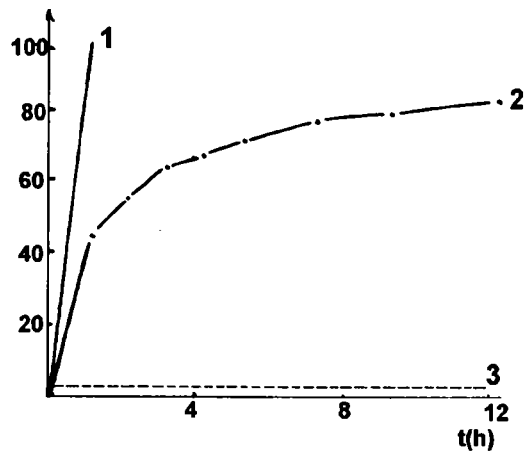


图1 药物释放曲线图(n=6)

1. 市售肠溶片(人工肠液)
2. 肠溶缓释微丸(人工肠液)
3. 肠溶缓释微丸(人工胃液)

(二)本实验在包衣处方设计中采用2次包衣技术,利用Ⅱ号丙烯酸树脂溶解的pH阈值在pH6.0以上和Ⅳ号丙烯酸树脂溶解的pH阈值在pH4.0以下但在肠液中发生溶胀的性质^[3],分别作为外层和内层包衣材料,来达到肠溶和缓释的目的。实验证明该设计是可行的。

(三)包衣膜的厚度控制着丸芯中药物向外扩散的速度,实验证明,当内层薄膜衣与外层薄膜衣重各占丸芯重约5%时,既可达到肠溶缓释的效果。此外,在本实验中亦发现制备丸芯时所用粘合剂种类对该微丸丸芯的圆整度和成丸率影响较大,经筛选,用羧甲基纤维素钠制备,双氯灭痛丸芯的粘合剂较为理想。

本微丸的体内药物动力学及生物利用度性质尚待进一步考察。

参考文献

[1]陈新谦,金有豫主编.新编药理学.第13版,北京:人民卫生出版社,1992:164

[2]Drugs. 1988;35:244~8

[3]张光杰主编.药用辅料应用技术.第1版,北京:中国医药科技出版社,1991:134

复方新诺明体外溶出度的测定

朱在贞

(南京医科大学附属第一人民医院 南京 210029)

摘要 复方新诺明中磺胺甲基异噁唑溶出度以 pH6.8 磷酸盐缓冲液为介质,用双波长紫外分光光度法测定,标准曲线相关性为 0.9994,平均回收率为 101.76%,CV% 为 1.80%,SMZ 溶出速率 A 药(江浦药厂)为 0.0275/min、B 药(光华药业公司)为 0.0487/min, Td:A 药为 27.8min、B 药为 16.5min, T₈₀:A 药为 50.8min、B 药为 28.2min。

关键词 溶出度;磺胺甲基异噁唑;双波长紫外分光光度法

复方新诺明是抗菌谱广的临床常用药,鉴于中国药典对其溶出度尚未作出规定,且有报道本药可引起白细胞减少、肾功能损伤以及过敏等不良反应。为确保安全用药,提高药品质量,本文对复方新诺明中的主药磺胺甲基异噁唑进行溶出度测定。

一、仪器与材料

溶出试验仪 RC-IA 型(上海黄海药检仪器厂),紫外分光光度计 752 型(上海第三分析仪器厂)。

磺胺甲基异噁唑(SMZ)标准品和甲氧苄氨嘧啶(TMP)标准品(南京市药品检验所提供);复方新诺明片批号 910519(南京江浦制药厂,简称:A 药)、批号 9404003(广州光华药业公司,简称:B 药);pH6.8 磷酸盐缓冲液。

二、标准溶液的制备

SMZ 标准溶液:0.195mg/ml 的 pH6.8 磷酸盐溶液, TMP 标准溶液:0.154mg/ml 的 pH6.8 磷酸盐溶液。

三、实验方法与结果

参照中国药典 1990 版二部复方新诺明片的磺胺甲基异噁唑含量测定方法测定 A 药含量为标示量的 99.3%、B 药含量为标示量的 98.6%。

(一)pH6.8 磷酸盐缓冲液中 SMZ 的标准曲线制备

1. 等吸收点波长选择 按表 1 分别精密吸取各规定量,置 10ml 容量瓶中,各加 0.4% 氢氧化钠溶液至刻度,摇匀,为 TMP 标准测定溶液。以 257nm 为测定波长(λ_2),在 304nm 附近(每隔 0.5nm)选择等吸收点在 304.5nm 处,作为参比波长(λ_1),见表 1。

表 1 等吸收点波长选择

	TMP 标准溶液(ml)	PH6.8 磷酸盐缓冲液(ml)	A257nm	ΔA (nm)			
				303.5	304.0	304.5	305.0
1	0.2	1.8	0.025	-0.004	0.001	0.000	0.002
2	0.3	1.7	0.036	-0.004	0.000	0.002	0.004
3	0.4	1.6	0.046	-0.013	0.004	0.000	0.003
4	0.5	1.5	0.051	-0.013	0.008	-0.001	-0.003
5	0.6	1.4	0.061	-0.015	0.009	-0.001	0.002
空白	0	2.0					