

质层中的类脂通道是它的主要渗透路径, 药物稳态渗透速率表示为:

$$dQ/dt = D_m \alpha_v / \gamma_m L \quad (3)$$

D_m : 药物在角质层中的扩散系数 α_v : 药物在赋形剂中的活性 γ_m : 药物在角质层的活性系数 L : 角质层厚度

实验结果显示 dQ/dt 和 α_v 关系。对于脂溶性药物, 尽管 dQ/dt 和 α_v 的相关性很小 ($r = 0.618, P > 0.05$), 但 dQ/dt 与药物在异辛烷中的溶解度和药物熔点的倒数的相关性比较好 ($r = 0.914, P < 0.01; r = 0.818, P < 0.01$)。

由公式(3)得 $P = D_m K/L \quad (4)$

P (药物渗透系数) 和 K_{ow} (脂水分配系数) 呈良好的线性关系:

$$P(1/\text{cms}) = 1.17 \times 10^{-7} K_{ow}^{0.751} + 2.73 \times 10^{-8} \quad (5)$$

药物的脂溶性越大, 药物的渗透系数越大, 透皮吸收越好, 生物利用度就越高。

氟比洛芬作为一种新型非甾体类抗炎药物, 局部给药剂型如制备氟比洛芬脂质体^[10]、微球通过关节腔给药^[11]以及制成巴布剂通过皮肤渗透给药用于局部治疗各种炎症与疼痛将是今后研究的方向和热点。随着对其研究的不断深入, 相信在不久的将来会有各种生物利用度高, 副作用小, 使用方便的控缓释制剂问世。

参考文献

- 1 甘黎光. 近几年国外非甾体抗炎药的发展. 新药与市场, 1991, 8(3): 1
- 2 Caille G, Souich PD, Veaina M. Pharmacokinetic intera-

- tion between flurbiprofen and antacids in healthy volunteer. Biopharmaceutics & Drug Disposition, 1989, 10: 607
- 3 Skoug JW, Martin VM, Cynthia N et al. Qualitative evaluation of the mechanism of release of matrix sustained release dosage forms by measurement of polymer release. J Controlled Release, 1993, 27: 227
- 4 Takamura A, Ishii F, Hidaka H. Drug release from poly (vinyl alcohol) gel prepared by freeze-thaw procedure. J Controlled release, 1992, 20: 21
- 5 Temko Imai, Yoshiko Saio, Hitoshi Matsumoto et al. Influence of egg albumin on dissolution of several drugs. Int Pharm, 1989, 53: 7
- 6 Yuasa H, Takahashi H, Ozeki et al. Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine III Control of the release rate of slightly water soluble medicine from solid dispersion granules. Chem Pharm Bull, 1993, 41 (2): 397
- 7 Yuasa H, Ozeki T, Takahashi H et al. Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine VI. Release mechanism of a slightly water soluble medicine and interaction between FP and hydroxypropyl cellulose in solid dispersion. Chem Pharm Bull, 1994, 42(2): 354
- 8 Otagiri M, Imai T, Uekama K et al. Enhanced oral bioavailability of antiinflammatory drug flurbiprofen in rabbits by tri-O-methyl-beta-cyclodextrin complexation. J Pharmacobiodyn. 1982, 5(12): 1027
- 9 Morimoto Y, Hatanaka, T, Sugibayashi K et al. Prediction of Skin Permeability of Drugs: Comparison of Human and Hairless Rat Skin. J Pharm Pharmacol, 1992, 44: 634
- 10 Pons M, Foradada M, Estelrich J. Liposomes obtained by the ethanol injection method. Int J Pharm, 1993, 95: 51
- 11 钟延强, 王春燕, 居红卫. 关节腔内注射用氟比洛芬明胶微球的制备及体外释药的研究. 药学实践杂志, 1998, 16 (6): 341

(收稿: 1998-07-25)

双氯芬酸钠剂型的研究

姚建祖(浙江省诸暨市人民医院 诸暨 311800)

摘要 目的: 提供双氯芬酸钠(DS)疗效好又易被病人接受的 DS 制剂。方法: 通过文献综述了解目前 DS 制剂的研究概况。结果: DS 制剂有外用制剂, 包括膜剂, 滴眼剂, 搽剂, 硬膏剂; 口服制剂有片剂、胶囊、凝胶骨架片、控释小丸其它制剂有滴丸复方 DS 栓剂等。结论: DS 控缓释口服制剂有良好的临床应用前景。

关键词 双氯芬酸钠; 制剂; 非甾体抗炎镇痛药

双氯芬酸钠(DS)为非甾体抗炎镇痛药,首先由Ciba-Geigy公司于1974年上市,国内由广州明兴制药厂于1985年合成,目前广泛应用于全球120多个国家,是世界畅销药之一。DS的解热镇痛作用较阿斯匹林强25~50倍,比布洛芬强8倍,而且长期使用不产生蓄积,但有一定的胃肠道副作用^[1]。如何研制出能扬长避短、产生良好作用又易被病人所接受的DS制剂已成为目前研究的重点,现将近几年研究进展综述如下。

1 DS外用制剂

鉴于DS口服后的胃肠道反应,有许多研究集中于DS的外用制剂,其中大部分是利用DS具有一定的皮肤穿透性能和在一些促渗剂的配合下能产生全身或局部的治疗作用,另外亦有以滴眼剂形式给药的。

马晓微等^[2]研制了DS药膜并进行了体外穿透大鼠皮肤的实验,其基本组成为5%DS、7%PV A₁₇₋₈₈、5%氮酮,5%1,2-丙二醇,25%丙酮以及53%~58%的80%乙醇。涂布后能迅速在皮肤表面形成药膜,涂膜剂中药物的透皮速率可达(41.72±8.12)μg/(cm·h)。另外,刁雨辉等^[3]亦研制了DS涂膜剂及其通过不同皮肤的渗透速率。

DS亲水凝胶剂也是一个常用的外用制剂,郭随章等^[4]制备了DS凝胶剂,采用卡泊沫940为主要的凝胶材料,以乙醇和丙二醇为促渗剂,此凝胶经40℃放样3mo,其外观、粘度、含量均无变化,而且通过小鼠实验证明,1%的DS凝胶对角叉菜胶所致的炎症有显著的抑制作用。高建青等^[5]利用均匀设计法筛选了DS离子导入凝胶采用电场与氮酮及丙二醇的协同促渗作用,可有效地增加DS的经皮渗透,试验证明药物在此凝胶中呈零级释放。

张先洲^[6]、李平等^[7]制备了DS滴眼剂以治疗结膜炎及白内障术中防止缩瞳等。滴眼剂的基本组成为0.1%DS,另外含有硼砂缓冲液,氯化钠及氯化钙,并加入聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯以产生增溶,滴眼剂的pH值控制在7.5~8.5之间,家兔刺激性试验表明,此DS滴

眼剂不引起角膜充血、水肿、溃疡和混浊等,而且其室温有效期可达2.6a。

除了上述外用制剂以外,尚有有关DS搽剂^[8]、DS硬膏剂^[9]等的报道。

2 DS口服缓释制剂

DS口服缓释制剂是目前DS制剂研究的重点,研究报道者众多,且所采用的骨架材料及释放阻滞剂品种繁多,诸如羟丙基甲基纤维素(HPMC)、硬脂醇、乙基纤维素(EC)、羟丙基纤维素(HPC)、壳聚糖等。

龙晓英等^[10]研制了DS凝胶骨架片及DS控释小丸,亲水凝胶骨架片含有速释与缓释颗粒,其缓释颗粒中含有药物、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、甲基纤维素(MC)、硬脂醇和乳糖,以5%CMC-Na胶浆为粘合剂制粒。此凝胶骨架片体外呈一级速率溶出,控制DS释药可达12h。不溶性骨架片则以EC、HPMC、硬脂醇为主要材料,乙醇为湿润剂,所制缓释制剂的释放符合Higuchi方程。另外,DS控释小丸主要以普通丸芯包以控释衣层,包衣液的基本组成为EC HPMC PEG400:滑石粉为1:0.7:7:0.7:0.1,衣层重量为丸芯重量的4%。此控释小丸经6名志愿者人体试验,与普通DS片剂相比,其人体内稳态血药浓度波动指数分别为0.476±0.048和0.935±0.092,存在显著差异,显示控释小丸释药的平稳性。

郑玲妹^[11]等亦以HPMC和EC等为辅料制备DS骨架型缓释片。3批产品12h的释放百分率分别为(73.31±5.42)%,(74.15±5.12)%和(76.14±5.67)%,体外呈一级速率释药,且稳定性良好,可保存2a。

徐惠南^[12]等采用直接粉末压片制备DS亲水凝胶骨架片,处方组成中包含MC、乳糖、滑石粉与硬脂酸镁等,并以丙烯酸树脂包肠溶衣,经与国外同类缓释片进行释药行为比较,显示两者无明显差异,而且药物释放均符合Higuchi方程。

吴晴斋^[13]及李德平^[14]等则主要采用从海洋节肢动物中提取的甲壳素作为缓释材料。1000片缓释片的处方如下:DS50.0g,甲壳素

100.0g,乳糖50.0g,硬脂酸镁2.0g,各成分磨细过80目筛,混匀,以水制软材,40目过筛制粒,干燥2h,经20目筛整粒后再烘干12h,过20目筛压片,素片包聚丙烯酸II号树脂衣,此包衣片经动物试验证明其对关节性及非关节性炎症均有效,而且药效维持时间明显长于普通肠溶片,急性毒性试验亦表明,小鼠灌胃缓释片的LD_{95%}可信限为229.69~304.96mg/kg,而肠溶片则为107.32~139.20mg/kg,有极显著的差异。由壳聚糖为主要骨架材料,枸橼酸乙醇液为粘合剂所制备的不包衣的DS缓释片,体外4h释药31.19%,8h释药76.00%,家兔体内试验获得其t_{1/2}可达4.6h,为普通混悬剂2.2倍。国外亦有报道以壳聚糖为材料制备DS微球从而控制药物的释放,其制备方法如下:DS86.7mg分散于5%(V/V)壳聚糖冰醋酸溶液中,小心加至液体石蜡(轻质:重质=1:1)中,液体石蜡中加入磺基琥珀酸酯二辛酯40mg,以500r/min搅拌,加入饱和戊二醛甲苯或戊二醛水液,持续搅拌3h,过滤后除去戊二醛等,45℃气流干燥即得。此DS微粒呈Higuchi方程规律释药,而且壳聚糖可在体内被酶水解成无毒性的降解产物^[15]。

陈晓东^[16]等研制了包衣控释片,其片芯为DS、淀粉、糖粉和硬脂酸镁,包衣液以二醋酸纤维素为膜材,加入适量水溶性致孔剂PEG4000或PEG6000等,此包衣缓释片在pH6.8的磷酸盐缓冲液中呈零级释放,12h释药小于药物总量的50%,释药速率为(3.06±0.34)mg/h。作者认为此微孔膜控释片的释药机制主要是膜外的介质通过膜上存在的水通道如微孔、小裂缝等扩散进入膜内,溶解药物形成饱和溶液,由于膜两侧的药物浓度差及片芯内的渗透压使药物向外扩散。

在国外,Vyas^[17]等对以HPMC,EC,PVP等为材料的控释片处方及特性进行了评价,分别对这些材料的控释性能等进行了比较。另外,亦有作者进行了DS缓释片的体内相关性研究,结果表明以HPC、EC等为联合骨架材料,乳糖、淀粉等为赋型剂的DS缓释片,其体

内吸收过程与体外溶出呈现出较好的相关性,吸收分数与释药分数之间的关系可以下述方程表示:

$Y = 0.9793X - 0.1043$ 。其相关系数达到0.9694,充分说明体外溶出数据对DS缓释片体内吸收的预测作用^[18]。

3 DS的其他制剂

马星^[19]等研制了DS滴丸,以PEG6000为水溶性基质,采用熔融法制备。DS制成滴丸后,因为形成了低共融物,其溶出速率增大,经溶出试验表明含量分别为7.41%和16.67%的两种滴丸的T_d分别为4min和7min,而市售肠溶衣片T_d为340min,所以采用滴丸给药,可改善药物溶出性能,达到速放的目的。

兰继毓^[20]等研制了复方DS栓剂,以半合成脂肪酸甘油酯为栓剂基质制备乳白色子弹形复方DS栓,其中含有DS和苯巴比妥,此复方栓剂用于儿科患者,每次1mg/kg,2~3次/d,对小儿高热惊厥的有效率可达90.7%。

目前看来,DS制剂除普通片剂、胶囊剂外,其研究领域极为广泛,涉及经皮给药技术、控缓释技术等,其中以DS的控缓释口服制剂的研究更为深入,研究内容包括控缓释材料、制备工艺、体外溶出度试验、体内药效学及药动学试验以及体内相关性研究等,因为控缓释制剂可以减少服药次数,降低或消除血药浓度峰谷现象,增加病人顺应性等,从而显示了此类DS制剂在临床的良好应用前景。

参考文献

- 1 龙晓英,朱小雄,梁超峰.双氯灭痛控释片的释药机理及影响释药的因素.中国药学杂志,1994,29(9):536
- 2 马晓微,梁文权.双氯灭痛药膜体外透皮速率的实验研究.浙江医科大学学报,1995,24(3):113
- 3 刁雨辉,陈志.双氯灭痛涂膜剂体外透皮扩散研究.中国药科大学学报,1996,27(9):531
- 4 郭随章,屠锡德,王俊仁等.双氯灭痛凝胶剂的研制.中国药科大学学报,1997,28(2):73
- 5 高建青,梁文权.均匀设计法筛选双氯灭痛经皮离子导入凝胶.中国医药工业杂志,1998,29(5):208
- 6 张先洲,蔡鸿生,姜俊勇等.双氯灭痛滴眼液的研制.中国药学杂志,1995,30(4):212
- 7 李平,李家仁,彭瑶芳等.双氯灭痛滴眼剂的研制.甘肃药学,1994,9(2):43

- 8 傅风华,李治雄,李晓红等. 双氯灭痛搽剂的制备及临床应用. 中国药业,1997,(7):21
- 9 赵红. 带有环状有机碱取代基的双氯灭痛硬膏剂. 沈阳医药,1997,12(2):43
- 10 龙晓英,曾新文,卢如斌等. 双氯灭痛控释小丸的制备及健康自愿者多剂量给药后体内评价. 药学学报,1996,31(3):209
- 11 郑玲妹,王以俭,戎大梅等. 双氯芬酸钠缓释片的研制. 上海医科大学学报,1996,23(6):443
- 12 徐惠南,陶雅菊,吴涓等. 双氯芬酸钠亲水凝胶骨架片及其释药影响因素的研究. 中国药学杂志,1997,32(1):34
- 13 吴晴斋,屈京华,李德平. 双氯灭痛缓释片的研制. 中国药科大学学报,1993,24(6):331
- 14 李德平,屈京华,伍茂福等. 甲壳素——双氯灭痛缓释片的研制. 中国生化药物杂志,1995,16(4):171
- 15 冯婉玉摘. 双氯芬酸——壳聚糖微球的设计. 国外药讯,1995,7:36
- 16 陈晓东,徐惠南. 双氯芬酸钠控释片剂的初步研究. 中国医药工业杂志,1995,26(8):343
- 17 Vas SP,Jain NK. Preparation of diclofenac sodium controlled release Tablet. J Controlled Release 1989. 10: 219
- 18 李洪奎,李常青,李蜀巍. 双氯芬酸钠缓释片人体内外相关性研究. 中国药房,1997,8(5):203
- 19 马星,管玉珠,李守唐等. 双氯灭痛滴丸的研制. 兰州医学院学报,1996,22(1):14
- 20 兰继毓,傅秀娟,罗瑞祥等. 复方双氯灭痛栓剂的研制及对小儿高热惊厥治疗的临床观察. 白求恩药科大学学报,1996,22(3):285
(收稿:1998-11-03)

喹诺酮类注射液与常用药物配伍的稳定性

伦新强(广西柳州地区人民医院 柳州 545002)

关键词 喹诺酮类; 药物配伍; 稳定性

随着第三代喹诺酮类抗菌药物的广泛使用,临床上将喹诺酮注射液与输液及其它常用药物的配伍使用日渐增多,现就有关文献综述如下:

1 诺氟沙星

诺氟沙星葡萄糖注射液与氨苄青霉素钠配伍后即出现白色沉淀并悬浮于溶液中,与苯唑青霉素钠混合5min后产生黄色沉淀,均属配伍禁忌;头孢唑啉钠6h内PH值及吸收曲线均未有明显改变,但产生轻微乳白色混浊,以不配伍给药为妥;硫酸庆大霉素、硫酸卡那霉素、乳糖酸红霉素、氯霉素、ATP、肌苷和甲硝唑注射液等加到诺氟沙星葡萄糖注射液中,在6h内外观性状、pH值及吸收光谱均未有明显改变^[1]。诺氟沙星与维生素C配伍放置24h,溶液外观、pH值及二者的含量无明显变化,可配伍使用^[2]。

2 环丙沙星

乳酸环丙沙星注射液与氨苄西林钠配伍后即出现白色沉淀,并悬浮于溶液中;乳酸环丙沙星注射液直接溶解乳糖酸红霉素时,会出现凝

固现象,二者伍用时,须用注射用水溶解后加入;与三磷酸腺苷二钠配伍,30min出现针状结晶;头孢唑啉钠、硫酸庆大霉素、乳糖酸红霉素、硫酸卡那霉素等加到乳酸环丙沙星注射液中,在6h内外观性状、pH值及吸收光谱均未有明显改变^[3]。另有报道^[4]环丙沙星注射液与庆大霉素、甲硝唑、妥布霉素配伍可稳定48h;与丁胺卡那霉素的配伍性取决于所用溶媒和贮存温度,但至少可稳定8h;与克林霉素配伍时立即有沉淀产生,与氨茶碱混合后4h内有沉淀产生,这是由于二者有较高的pH值造成混合液的pH值增高,而使环丙沙星的溶解度大大降低所致,揭示环丙沙星不宜与有较高pH值的药物配伍使用。

3 氧氟沙星

1%氧氟沙星注射液与临床常用的6种输液5%和10%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、复方氯化钠注射液、氯化钠注射液、乳酸钠注射液配伍,在24h内各混合液外观均无变化,pH值变化很小,含量几乎不变,均可用于静脉滴注^[5]。氧氟沙星注射液分别与地塞米松、