

物的扩散速率,并增加药物在胃肠道的稳定性,在体内具有淋巴系统的定向作用,尤其在肝脏的药物浓度更高。

综上所述,近年来缓释、控释技术发展迅速。缓释、控释制剂的研究开发和利用,充分满足了临床的需要,为广大患者防病治病提供了有力的保证。然而,理想的缓释、控释制剂应是:药物迅速在作用部位达到理想有效浓度,并维持此浓度适当时间,在机体其他部位则无药物分布或药物浓度仅在最低范围,一俟治疗目的达到,药物应即从作用部位消除。上述缓释、控释制剂与这一要求还有一段距离,还有望我们药学技术人员的努力。研制有效适用的缓释、控释新剂型并制备成高质量的制剂是现代医药工作者重要而艰巨的任务。

参考文献:

[1] 苑振亭,王晓文,赵中华,等. 氢溴酸右美沙芬缓释片的制备及释放度研究[J]. 中国医院药学杂志,1999,19(10):598.  
 [2] 梁桂媛,方华丰,吕新强. 替加氟缓释片的制备[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(11):656.  
 [3] 易以木,杨唐玉. 硝苯地平长效缓释片的研究[J]. 中国医院药学杂志,1999,19(5):267.  
 [4] 施文,汪新夏. 对乙酰氨基酚缓释片的生产工艺研究[J]. 中国药房,2000,11(6):251.  
 [5] 杨正管,朱家璧,刘锡钧. 茶碱脉冲式控释片的研制[J]. 中国医院药学杂志,1998,18(11):483.  
 [6] 朱兆恩. 尼群地平控释片的释放度测定[J]. 中国医院药学杂

志,1999,19(3):133.  
 [7] 张丽霞,侯永利. 盐酸阿夫唑嗪缓释片的初步研制[J]. 中国药师,2002,5(2):71.  
 [8] 刘祖雄,李晓东,汤韧,等. 壳聚糖-恶丙嗪缓释片的研制[J]. 中国药房,2001,12(9):532.  
 [9] 要芬梅,冯超英,蔡长春,等. 新型依托泊苷胶囊的研制及释放度研究[J]. 中国药房,1999,10(3):106.  
 [10] 夏运岳,陶仲良,郑晓娴,等. 双氯芬酸钠胃漂浮型缓释胶囊的制备[J]. 中国医院药学杂志,1999,19(10):628.  
 [11] 杨今祥,贺国芬,李玲,等. 阿西美辛控释胶囊的研制及释放度研究[J]. 中国医院药学杂志,1998,18(1):20.  
 [12] 鲍家科,王薇. 盐酸乙胺丁醇微球的制备及体外释药性能[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(11):655.  
 [13] 崔一民,鲁云兰. 利福平白蛋白微球的研制[J]. 中国医院药学杂志,1999,19(3):131.  
 [14] 鄢海燕,邹纯才. 复方替硝唑单向缓释药膜的研制及其释放特性[J]. 中国药房,1998,9(6):249.  
 [15] 周燕妮. 牙用替硝唑缓释药膜制备[J]. 中国医院药学杂志,1999,19(6):368.  
 [16] 张一萍,王延俊,吴正中,等. 硝酸毛果芸香碱缓释滴眼液的研制及临床应用[J]. 中国药房,1999,10(3):118.  
 [17] 朱兴年. 长效氧氟沙星滴眼液的研制[J]. 中国药业,1999,8(1):39.  
 [18] 梁希月,杨向红,李仁秋. 卡波姆基质牙周炎缓释凝胶的研制与质量控制[J]. 中国药房,1999,10(5):210.  
 [19] 罗新民,马俐新,罗明. 复方替硝唑胶浆剂的研制及临床应用[J]. 中国药房,2000,11(2):68.  
 [20] 卜书红,肖斌. 5-氟尿嘧啶复乳的制备和质量控制[J]. 中国药房,1999,10(6):257.

收稿日期:2002-01-29

## 盐酸丁咯地尔与 5 种输液配伍的稳定性研究

张靖贤(广西医科大学第一附属医院药剂科, 南宁 530021)

**摘要** 目的:研究盐酸 咯地尔在 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液、注射用水 5% 碳酸氢钠注射液 5 种输液中的稳定性。方法:用紫外分光光度法测定盐酸 咯地尔的含量,并观察输液的外观、pH 值及盐酸 咯地尔紫外光谱的变化。结论:盐酸 咯地尔的 5 种输液混和液在 25℃、37℃下放置 9h 内含量均在 98.5% 以上。结论:可以配伍应用。

**关键词** 盐酸 咯地尔; 稳定性; 配伍性

中图分类号: R942 文献标识码: A 文章编号: 1006- 0111(2002)03- 0157- 03

## The study on the stability of buflomedil hydrochloride in five injection solution

ZHANG Jing-xian (Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**ABSTRACT OBJECTIVE:** To study the five stability of buflomedil hydrochloride in five injection solutions. **METHODS:** The content of buflomedil hydrochloride was determined by UV spectrophotometry. The appearance pH and

change of buflomedil hydrochloride of UV spectrum in 9 hours. **RESULTS:** Buflomedil hydrochloride in five injection solution at 25 °C, 37 °C in 9 hours was stable. The quantity of buflomedil hydrochloride was over 98. 5%. **CONCLUSION:** The solutions prepared were compatible and clinical applicable.

**KEY WORDS** buflomedil hydrochloride; stability; compatibility

盐酸丁咯地尔是一种弱的非特意性的钙离子拮抗剂,能抑制  $\alpha$ -肾上腺素能受体,可以扩张血管,降低血管阻力并有效提高微循环灌注,改善红细胞变形性,抑制血小板聚集,有增氧功能(氧提升作用)并加强 ATP 的产生。

本文模拟临床用法对盐酸丁咯地尔与 5% 葡萄糖注射液等 5 种输液配伍后 9h 内外观、颜色、pH 值及紫外光谱和含量变化进行研究,为临床用药提供参考。

## 1 仪器与药品

### 1.1 仪器

UV-VIS 8500II 紫外/可见分光光度计(上海天美科学仪器有限公司);pHS-3C 型精密酸度计(上海雷磁仪器厂);电热恒温水浴锅(上海医疗器械五厂)。

### 1.2 药品

盐酸丁咯地尔注射液(南京医药集团南京第三制药厂,批号 001027);5% 葡萄糖注射液(本院制剂,批号 010712);10% 葡萄糖注射液(本院制剂,批号 070808);0.9% 氯化钠注射液(本院制剂,批号 010719);注射用水(本院制剂,批号 010628);5% 碳酸氢钠注射液(连云港正大天晴药厂,批号 0007103)。

## 2 实验方法

### 2.1 配伍液的制备

模拟临床用药浓度,取 20mg 于 50ml 容量瓶中逐个加入上述 5 种输液至每瓶刻度,分别以 25 °C、37 °C 下放置,并于 0, 1, 3, 5, 7, 9h 进行外观、颜色、pH 值及紫外光谱和含量测定。

### 2.2 测定波长的选择

配制浓度为  $40\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  的盐酸丁咯地尔溶液,在 200~400nm 波长处扫描,结果显示盐酸丁咯地尔在  $282\pm 1\text{nm}$  波长处有最大吸收。

### 2.3 标准曲线的绘制

精取  $400\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  的储备液 2, 3, 4, 5, 6, 7ml, 加入稀释液至 50ml, 于  $282\pm 1\text{nm}$  波长处测定吸收度,线性方程为  $C = 6.22 \times 10^{-2} A - 3.92 \times 10^{-4}$ ,  $r = 0.9999$ 。表明盐酸丁咯地尔在  $16\sim 56\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  浓度范围内线性关系良好。

### 2.4 精密度试验

精取储备液配制为  $32\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  溶液,按 2.3 项下方法操作,结果  $100.6\pm 0.41\%$  ( $n=6$ )。

### 2.5 方法回收率

精密配制模拟溶液,按 2.3 项下方法操作,于  $282\pm 1\text{nm}$  波长处测定吸收度,计算回收率,结果见表 1。

表 1 盐酸 咯地尔 回收率测定结果( $n=6$ )

| 投药量 (mg) | 实测量 (mg) | 回收率 (%) | $\bar{x}$ (%) | RSD (%) |
|----------|----------|---------|---------------|---------|
| 0.016    | 0.0161   | 100.62  |               |         |
| 0.024    | 0.0239   | 99.58   |               |         |
| 0.032    | 0.0319   | 99.69   | 99.45         | 0.49    |
| 0.040    | 0.0399   | 99.75   |               |         |
| 0.048    | 0.0481   | 100.21  |               |         |
| 0.056    | 0.0559   | 99.82   |               |         |

## 3 结果

### 3.1 外观及 pH 值变化

在 25 °C、37 °C 条件下放置的各配伍混合液在 9h 内均澄明,无颜色变化。放置过程中未出现气泡、沉淀现象。pH 值变化在 0.3 个 pH 值范围内。结果见表 2。

表 2 盐酸 咯地尔与 5 种配伍混合液 pH 值变化数据

| 输液品种        | 0(h)  |       | 1(h)  |       | 3(h)  |       | 5(h)  |       | 7(h)  |       | 9(h)  |       |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|             | 25 °C | 37 °C |
| 5% 葡萄糖注射液   | 4.21  | 4.17  | 4.23  | 4.19  | 4.27  | 4.23  | 4.31  | 4.23  | 4.30  | 4.24  | 4.33  | 4.26  |
| 10% 葡萄糖注射液  | 4.32  | 4.35  | 4.35  | 4.36  | 4.38  | 4.39  | 4.42  | 4.41  | 4.43  | 4.42  | 4.43  | 4.45  |
| 0.9% 氯化钠注射液 | 5.42  | 5.40  | 5.43  | 5.42  | 5.52  | 5.50  | 5.59  | 5.56  | 5.68  | 5.59  | 5.72  | 5.65  |
| 注射用水        | 5.75  | 5.97  | 5.76  | 5.97  | 5.82  | 6.00  | 5.91  | 6.04  | 5.97  | 6.09  | 6.03  | 6.06  |
| 5% 碳酸氢钠注射液  | 7.98  | 7.99  | 8.04  | 8.08  | 8.11  | 8.15  | 8.15  | 8.22  | 8.24  | 8.29  | 8.27  | 8.29  |

### 3.2 含量变化

分别在 25 °C、37 °C 条件下考察配伍液不同时间

的含量变化,并以 0h 时的含量为 100% 计算,其他时间的百分含量见表 3。

### 3.3 吸收曲线变化

在测定含量的同时对各混合液进行扫描(180~450nm), 结果吸收峰和吸收曲线形状无改变, 含量

除 5% 碳酸氢钠注射液配伍液外, 基本没有变化, 5% 碳酸氢钠注射液配伍液在 9h 内含量在 98% 以上。

表 3 25℃、37℃混合液在不同时间的相对含量(%, n= 5)

| 放置时间(h)     | 1(h)   |        | 3(h)   |        | 5(h)   |        | 7(h)   |        | 9(h)   |        |
|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|             | 25℃    | 37℃    | 25℃    | 37℃    | 25℃    | 37℃    | 25℃    | 37℃    | 25℃    | 37℃    |
| 5% 葡萄糖注射液   | 100.33 | 99.69  | 100.33 | 99.69  | 100.32 | 99.69  | 100.32 | 99.67  | 100.30 | 99.63  |
| 10% 葡萄糖注射液  | 100.12 | 100.20 | 100.12 | 100.16 | 100.11 | 100.13 | 100.11 | 100.10 | 100.10 | 100.08 |
| 0.9% 氯化钠注射液 | 99.66  | 99.78  | 99.62  | 99.73  | 99.60  | 99.69  | 99.59  | 99.66  | 99.56  | 99.63  |
| 注射用水        | 100.23 | 100.22 | 100.23 | 100.19 | 100.23 | 100.13 | 100.22 | 100.13 | 100.22 | 100.13 |
| 5% 碳酸氢钠注射液  | 99.61  | 99.70  | 99.58  | 99.82  | 99.65  | 99.25  | 99.12  | 98.78  | 98.85  | 98.53  |

### 4 讨论

注射用盐酸丁咯地尔注射液因其优良的药理作用, 使其在临床的应用日趋广泛。但对其配伍后的稳定性研究较少, 因此我们用临床常用的配伍法及量作为考察项目, 为临床工作提供参考。结果显示, 注射用盐酸丁咯地尔在 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液及注射用水中是稳定的, 在 25℃、37℃条件放置后, 9h 内其含量均为初

示量的 99% 以上; 注射用盐酸丁咯地尔在 5% 碳酸氢钠注射液在 25℃、37℃条件放置后, 9h 内其含量均为初示量的 98% 以上, 也是稳定的。

pH 值变化不大, 吸收峰和吸收曲线形状无改变。测定含量时, 使用同瓶未加样液为空白, 可消除干扰, 使结果准确可靠。

收稿日期: 2001- 11- 30

## 口服缓/控释制剂的研究进展

管清香<sup>1</sup>, 张恒弼<sup>2</sup>, 林天慕<sup>3</sup>(1. 吉林大学医学部药学院药剂教研室, 长春 130021; 2. 解放军第 208 医院药剂科, 长春 130062; 3. 吉林军医学院药学教研室, 吉林 132013)

**摘要** 目的: 介绍口服缓/控释制剂类型及各种制剂制备技术的研究概况及展望。方法: 以国内外发表的文献为依据, 对 90 年代以来, 口服缓/控释制剂类型及各种制剂制备技术分别进行介绍。结果与结论: 目前制备口服缓/控释制剂的技术日益增多, 研究开发品种亦较多, 但上市品种还不多。

**关键词** 缓释制剂; 控释制剂; 给药系统

中图分类号: R944.9 文献标识码: A 文章编号: 1006- 0111(2002)03- 0159- 04

近年来, 随着药用高分子材料的广泛应用及给药系统(drug delivery system, DDS) 研究的深入, 口服缓/控释制剂(oral sustained or controlled release dosage forms) 日益增多。该类制剂与传统制剂相比, 具有功效大, 选择性强和安全性好等特点。且由于其研究开发周期短, 经济风险小, 技术含量高, 利润丰厚而为制药工业界所看重, 是目前应用和开发最活跃的系统。

目前, 设计和制造口服缓/控释给药系统主要应用高分子材料, 如乙基纤维素(EC)、羟丙甲基纤维素(HPMC)、聚丙烯酸树酯系列、生物粘附材料卡波普(Carbopol) 系列等。脱乙酰壳聚糖和糖蛋白等也有应用, 包合物控释的应用亦日益增多。其释药机制有扩散, 化学反应和溶剂或其它理化因素的激活。

其中扩散控释系统包括贮库型(膜控) 和整体型(骨架控释) 两种; 化学控释系统包括生物降解和生物溶蚀系统及药物从聚合物分子链上的化学清除; 溶剂激活包括膨胀控释和渗透控释系统及磁控作用<sup>[1]</sup>。

就制剂释药特点而言, 20 世纪 90 年代以来的缓/控释制剂正发展成各具特点又相互结合的 3 种类型, 即定速释放、定位释放和定时释放。本文就这 3 种类型制剂技术方面加以概述。

#### 1 定速释放制剂

定速释放制剂系制剂以一定速率在体内释放药物, 该速率与体内药物的吸收速率可能有一定相关性, 但并不一定与之相等。

##### 1.1 骨架型缓/控释制剂

骨架型缓/控释制剂在释药机理上属于扩散控