

- tration properties[J]. J Controlled Release, 2000, 65(3):403.
- [7] Schreier H, Bouwstra J. Liposomes and niosomes as topical drug carriers: dermal and transdermal drug delivery[J]. J Controlled Release, 1994, 30(1):11.
- [8] 黄寿吾, 陈明春, 李惜光. 新型脂质体的开发与透皮给药研究进展[J]. 药物生物技术, 1997, 4(3):181.
- [9] 全东琴, 苏德森, 顾学裘. 药物载体空白脂质体前体的制备及性质的研究[J]. 沈阳药科大学学报, 1999, 16(3):160.
- 收稿日期: 2003-04-07

增稠后的氯霉素滴眼液的兔泪液药物动力学

唐琦文¹, 黄虹² (1. 上海市眼病防治中心, 上海 200040; 2. 上海市药品监督管理局, 上海 200021)

摘要 目的:了解加入新型增粘剂后氯霉素滴眼液在兔泪眼中的药物动力学差别。**方法:**采用 UV 测定法测定不同时间兔泪眼中氯霉素的浓度。采用药物动力学软件(PK-GRAPH)分析药物浓度-时间数据。**结果:**不同增粘剂处方的氯霉素滴眼液的药物动力学参数之间具有非常显著性的差异,表明增粘剂的种类和浓度对药物动力学参数有较大影响。**结论:**经医用几丁糖增稠后的氯霉素滴眼液可使泪眼中的药物浓度衰减变慢,从而使药物的利用度提高。

关键词 氯霉素滴眼液; 医用几丁糖; 透明质酸钠; 药物动力学; 紫外分光光度法

中图分类号: R945 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2003)05-0277-03

Lacrimal pharmacokinetics in rabbit of chloramphenicol eye drops with the addition of densification

TANG Qi-wen¹, HUANG Hong² (1. Shanghai Institute of Prevention & Cure for Eye Diseases, Shanghai 200040, China; 2. Shanghai Municipal Drug Administration, Shanghai 200021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To assess the pharmacokinetic difference after new densifier adding into chloramphenicol eye drops in rabbit's tear. **METHODS:** The concentration of chloramphenicol in rabbit's tear was determined by UV spectrophotometry at different time. The concentration-time data were analyzed with PK-GRAPH. **RESULTS:** The mean pharmacokinetic parameters of chloramphenicol eye drops in two preparations exhibited significant difference, kinds and concentration of densifier have great effect on pharmacokinetic parameters. **CONCLUSION:** Chloramphenicol eye drops with the addition of chitosan and sodium hyaluronate as the densifier can slow down decline of drug concentration in tear, may increase significantly the treatment efficacy of the drug.

KEY WORDS chloramphenicol eye drops; medical chitosan; sodium hyaluronate; pharmacokinetic; UV spectrophotometry

氯霉素滴眼液是广谱抗菌药,适用于敏感致病菌引起的外眼部感染性疾病。由于滴眼液的粘度小,药液易随泪液流失而影响疗效。因此,寻求一种能增大滴眼液的粘度而使药物延长在眼内停留的时间,选择组织生物兼容性好,又能保持药物稳定性的增粘剂成为制备滴眼剂的关键。此类增粘剂中,透明质酸钠成为首选^[1]。但透明质酸钠较昂贵的价格使其应用受限,近年来国内已开始生产、并在眼科

手术中被用于粘弹剂的医用几丁糖有望成为其替代品^[3]。为了解加入新型增粘剂后氯霉素滴眼液在兔泪液中药物动力学的差别,本文用紫外分光光度计测定了滴入氯霉素滴眼液后,不同时间内兔泪液中的氯霉素含量,并用药物动力学软件进行了分析,初步研究结果报告如下。

1 材料与仪器

1.1 材料 氯霉素(上海四药股份有限公司出品,上海长虹药品加工厂分装,批号 980501); 医用几丁糖(上海其胜生物制剂实业公司,批号 981116);

透明质酸钠(杭州嘉伟生物制品有限公司,批号981022)。健康新西兰兔10只(上海松江松联实验动物场提供),体重 2.5 ± 0.4 kg,雌雄不拘。

1.2 仪器 UV-7500分光光度计(上海天美科学仪器有限公司);微量加样器;分析天平(上海第二天平仪器厂);药物动力学软件(上海第二医科大学,PK-GRAPH)。

2 方法与结果

2.1 氯霉素滴眼液的配制^[2] 处方A:氯霉素5g,硼酸15g,硼砂3g,硝酸苯汞0.02g,注射用水加至1000mL。处方B、处方C和处方D的组成除在原溶剂中分别辅加0.2%透明质酸钠、0.1%及0.2%医用几丁糖外,其他成分与处方A完全相同。

2.2 标准曲线的制作 精密称取干燥至恒重的氯霉素50.00mg,加注射用水定容于100mL量瓶中,摇匀,制成浓度为0.5mg/mL的贮备液,精密吸取0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0mL,用注射用水分别定容于50mL量瓶中,摇匀,在UV-7500分光光度计上278nm波长处测吸收度,以氯霉素对吸收度作图,线性回归方程为 $Y = 0.0292X + 6.067 \times 10^{-3}$, $r = 0.9997$ 。氯霉素的最低检出浓度为 $5 \mu\text{g/mL}$ 。

2.3 样品的测定 精密吸取氯霉素滴眼液1mL置于量瓶中,加注射用水至250mL,摇匀,按标准曲线项下操作,计算公式为

$$C_{13}H_{12}C_{12}N_2O_5\% (\text{g/mL}) = A \times 0.839$$

测定结果见表1

表1 样品中氯霉素的含量测定

样品	氯霉素含量(mg/mL)
A	5.044
B	4.968
C	4.891
D	4.882

2.4 精密度测定 按样品含量测定项下方法对同一样品平行测定5次, RSD 为0.84%。

表3 四种处方氯霉素在兔泪液中的药物动力学参数

处方	$T_{1/2\alpha}^{(h)}$	$T_{1/2\beta}^{(h)}$	$K_{10}^{(h^{-1})}$	$K_{12}^{(h^{-1})}$	$K_{21}^{(h^{-1})}$	AUC [($\mu\text{g} \cdot \text{h}$)/mL]
A	0.013 921	0.573 55	49.77	0.018 14	1.209 0	2 487.798
B	0.103 012 5	1.025 242	3.906 078	2.334 12	1.164 6	2 959.952
C	0.118 87	2.095 48	3.026 3	2.495 09	0.637 32	3 732.637
D	0.074 43	2.859	2.271 05	6.289 6	0.993 92	5 564.968

注:K-截距; $T_{1/2\beta}$ -血药浓度从高到低所需时间的一半;AUC-0~4h血药浓度的积分面积。

3 讨论

不同增粘剂处方的氯霉素滴眼液的药物动力学参数之间的差异具有非常显著性,表明增粘剂的种类和浓度的差异对药物动力学参数有较大影响。从

2.5 泪液中氯霉素的回收率测定 取5只兔子,固定在兔箱内,轻轻拉开下眼睑,用眼科镊将 $1.0\text{cm} \times 1.5\text{cm}$ 对折后的滤纸一片贴在下眼睑,50s后取出,加入精密量取的浓度为 4.92mg/mL 氯霉素标准液25mL,并精密量取0.1mL氯霉素标准液加入,摇匀,溶解后,精密量取1mL,稀释至50mL,在UV-7500分光光度计上278nm波长处测吸收度,重复5次,计算氯霉素的回收率,结果如表2所示。

表2 泪液中氯霉素的回收率

编号	投入量 (mg/mL)	实测值 (mg/mL)	回收率 (%)	平均回收率 (%)
1	0	4.92	-	
2	5.07	9.97	99.6	
3	4.988	9.85	98.6	99.3
4	4.992	9.88	99.4	
5	5.008	9.90	99.4	
6	4.996	9.89	99.5	

2.6 稳定性试验 将样品每隔1h测定一次吸收度,共5次,结果表明,在5h内氯霉素稳定, $RSD = 0.366\%$ 。

2.7 兔泪液中氯霉素的药物动力学研究 取5只新西兰兔,随机分成4组,固定在兔箱内,右眼给药,左眼作为空白对照,给药时,轻轻将下眼睑向外拉开,与眼球成袋状,分别滴入 $50 \mu\text{g}$ 处方A、B、C、D液,然后将下眼睑轻轻合上,给药后不同时间,按泪液中氯霉素的回收率测定项下,用滤纸吸取泪液,将滤纸加入精密吸取的、浓度为 $19.86 \mu\text{g/mL}$ 的溶液中,按紫外分光光度法测定兔泪液中氯霉素的浓度,得出兔泪液中氯霉素的浓度与时间的关系,在微机上用药物动力学软件(PK-GRAPH),对兔泪液中氯霉素的浓度与时间的数据拟合计算。结果表明,按2室模型拟合为优,由此得出的兔泪液中氯霉素浓度变化的药物动力学参数,详见表3。

表3可见,A、B、C、D四种处方中参数 $T_{1/2\beta}$ 逐渐增大,表明兔泪液中的药物浓度与药液粘度有关。前期工作表明^[3],医用几丁糖溶液中粘度与浓度满足指数型增长关系,而在同样的增稠浓度下(如

0.2%)，医用几丁糖溶液的粘度较医用透明质酸钠的粘度大，即较高的药液粘度可使泪液中的药物浓度的衰减变慢，同样，参数 AUC 的量值与各处方的关系亦满足 $D > C > B > A$ ，进一步证实药液粘度增大后有助于长期维持泪液中的药物浓度。

下面再定量比较粘度增加与药物动力学参数的关系，以医用几丁糖为例，其浓度为 0.1% 和 0.2% 时，对应的泪液中的药物浓度半衰期 $T_{1/2\beta}$ 分别为：2.095 48, 2.859 54； $T_{1/2\beta}(0.2\%) / T_{1/2\beta}(0.1\%) = 1.37$ 。而根据文献^[1]，医用几丁糖溶液中粘度与浓度的关系为： $V = 9.86 \exp(C/0.313)$ ，据此推出对应的粘度的比值为： $V(C=0.2) / V(C=0.1) = 1.365$ （其中 0.2% 药物溶液的粘度为 18.6 里斯，0.1% 药物溶液的粘度为 13.6 里斯）。可见，增稠的药物浓度半衰期的增加和粘度的增加有很好的对应关系，

这表明对于氯霉素滴眼液，当医用几丁糖增稠浓度在 $\leq 0.2\%$ 范围内，物理增稠所导致的药液在眼内的滞留时间的增加，从而使药物的利用度的提高或药效增加与增稠浓度成正比。

此外，前期工作已表明：经同样浓度的医用透明质酸钠和医用几丁糖增稠后的氯霉素滴眼液，具有和未增稠时相似的表面张力，对兔眼无刺激性，因此具有临床应用的潜力。

参考文献：

- [1] 李 由, 周韵秋, 侯春林, 等. 壳多糖眼内应用的实验研究[J]. 第二军医大学学报, 1997, 18(5): 455.
- [2] 章国钧, 邱在峰, 边友珍. 上海市医院制剂手册[M]. 第三版. 上海: 上海科技出版社, 1995: 291.
- [3] 黄 虹, 唐琦文, 何国珍, 等. 两种新型增粘剂在环内沙星滴眼液中的应用[J]. 中国临床药理学杂志, 1999, 8(6): 360.

收稿日期: 2003-03-29

治疗变应性鼻炎药物玉苍合剂的制备与应用

蒋苏国, 曹 凤(浙江省舟山市普陀人民医院, 浙江 舟山 316100)

摘要 目的:介绍玉苍合剂的制备方法与临床应用, 寻找治疗变应性鼻炎的纯中药制剂。**方法:**按蒸馏法与水提法相结合制备玉苍合剂, 并进行临床疗效观察。**结果:**玉苍合剂对变应性鼻炎的总有效率为 94.3%。**结论:**玉苍合剂对变应性鼻炎的疗效确切, 有一定的推广价值。

关键词 变应性鼻炎; 玉苍合剂; 临床应用

中图分类号: R2877

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2003)05-0279-02

变应性鼻炎是 IgE 介导、T 细胞依赖、肥大细胞启动并以嗜酸细胞浸润为特征的鼻变应性炎症^[1]。以常年性发作、发作性鼻痒、喷嚏、流涕及鼻塞等为其主要临床症状, 部分还伴有眼痒、流泪及腭痒等症状。现有治疗药物多为抗组胺类药物, 临床治疗效果不甚理想, 常需长期服用, 且不良反应较多, 给患者的生活和工作带来很大的不便及痛苦。我们自 1998 年以来, 应用中医古方玉苍合剂用以治疗变应性鼻炎, 获得了满意的临床效果, 现报告如下。

1 药物制备

1.1 处方 黄芪 180g, 白术 120g, 防风 120g, 白芷 100g, 薄荷 60g, 辛夷 100g, 甘草 60g, 苍耳子 100g, 白糖 200g, 尼泊金乙酯 0.4g。加水制成 1 000mL。

1.2 制备工艺 将白术、防风、白芷、薄荷、辛夷、苍耳子等六味中药加水浸泡 15min, 用水蒸气蒸馏法提取其挥发油, 得蒸馏液约 450mL, 留残渣备用。

另将黄芪、甘草加水浸泡 1h, 煎煮 2 次, 每次

2h, 煎第 2 次时加入上述备用残渣共煎, 合并滤液, 静置 24h, 过滤, 浓缩至约 400mL。

在浓缩液中加入挥发油蒸馏液、白糖、尼泊金乙酯等, 充分搅拌使溶解, 后加水至 1 000mL, 搅匀, 静置, 滤过, 灌装, 100℃流通蒸气灭菌 30min 即得。

2 临床应用

2.1 病例选择 属常年性发病, 有喷嚏、流涕、鼻粘膜水肿等临床表现, 每年发病月数超过 6 个月; 病程 12 个月以上^[2]。按病人或家属的接受意愿, 选择符合上述标准的病人 421 例, 年龄 6~58 岁, 平均(32+6)岁。随机分为治疗组 211 例和对照组 210 例。

2.2 治疗方法 治疗组处方玉苍合剂, 口服, 每次 10~15mL, tid, 儿童减半, 连服 30d 为一个疗程。疗程完后复诊。对照组处方鼻炎康片(佛山德众药业生产), 口服, 4 片, tid, 儿童减半, 连服 30d 为一个疗程。疗程完后复诊。