

计算沙丁胺醇缓释胶囊口服后不同时间的吸收百分率 f :

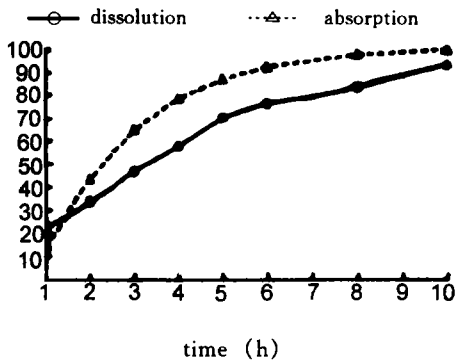
$$f = \frac{C_t + K_e \int_0^t c \cdot dt}{K_e \int_0^{12} c \cdot dt}$$

C_t 为 t 时血药浓度, K_e 为消除速率常数, $\int_0^t c \cdot dt$ 、 $\int_0^{12} c \cdot dt$ 分别为 $0 \rightarrow t$ 和 $0 \rightarrow 12h$ 的药时曲线下面积(AUC)。计算所得的不同时间体外溶出百分率和体内吸收分数值, 结果见附表:

附表 平均体外释药分数($n=6$)
与体内吸收分数($n=8$)

时间(h)	释药分数(%)	吸收分数(%)
1	21.97	14.36
2	33.11	43.20
3	46.70	64.91
4	57.31	78.37
5	69.68	86.74
6	75.79	91.93
8	82.89	97.13
10	92.71	99.18

分别对时间作图, 绘制体外释放和体内吸收曲线, 见附图。



沙丁胺醇的体外溶出速度与体内吸收过程呈现良好的线性关系, 回归方程为 $Y = 1.1572X + 2.5182$, $r = 0.9606$ ($P < 0.001$)。

三、讨论

(一)沙丁胺醇普通片的 $t_{1/2}$ 为 2.7 ~ 5^[5], 该缓释制剂口服后, 体内血药浓度平稳, 治疗作用维持时间长, $t_{1/2}$ 为 7.82h, 明显优于沙丁胺醇普通片。

(二)以待吸收百分率 $[100(1 - f)]$ 对时间 t 进行线性回归, 回归方程 $[100(1 - f)] = 78.3120 - 7.8630t$, $r = -0.9669$, ($P < 0.001$), 说明沙丁胺醇缓释胶囊的体内吸收过程可以用零级过程描述, 即药物的溶出是药物吸收的主速过程。

(三)沙丁胺醇缓释胶囊的体内吸收与体外释放之间显示出良好的相关性, 验证了该制剂的缓释作用, 体外溶出度可为筛选缓释制剂处方提供依据。

参考文献

[1]周自永, 王世祥主编. 新编常用药物手册. 北京: 金盾出版社, 1987:248
 [2]中国药典. 二部. 1990:附录 66
 [3]N. Kurosawa, S. Morishima, E. Owada, et al. Reversed-phase high-performance liquid chromatographic determination of salbutamol in rabbit plasma. J. Chromatogr., 305, 485~8(1984)
 [4]M. J. Hutchings, J. D. Paull and D. J. Morgan. Determination of salbutamol in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. J. Chromatogr., 277, 423~6(1983)
 [5]竺心影主编. 药理学. 上海: 人民卫生出版社, 1986: 437

复方甲硝唑凝胶的研制

王增福 朱全刚 王雯倩* 胡晋红 刘荔荔** 朱臻宇*
(第二军医大学长海医院药学部 上海 200433)

摘要 复方甲硝唑凝胶是以卡波姆 940 为基质的水溶性透明凝胶, 主要成分为甲硝唑、地塞米松磷酸

钠,可用于治疗口腔溃疡和牙周炎等。本文介绍了复方甲硝唑凝胶的处方组成、制备方法、含量测定和质量标准。凝胶中甲硝唑和地塞米松的含量采用褶合曲线分析法不经分离同时测定,操作简单、快速。

关键词 甲硝唑;地塞米松磷酸钠;凝胶;褶合曲线分析法

The preparation of compound metronidazole gel

Wang Zengfu, Zhu Quangang, Wang Wengji, Hu Jinhong, Liu Lili, Zhu Zhenyu

(Department of Pharmacy, Chang Hai Hospital, Second

Military Medical University Shanghai 200433)

ABSTRACT The gel of compound metronidazole is a transparent hydrophilic gel of carbomer 940, which consist of metronidazole and dexamethasone sodium phosphate. It is used topically to treat aphthous ulcer and peridental inflammation. We reported the preformulation, method of preparation, quantitative determination and the standard for quality of the gel in this paper. The metronidazole and dexamethasone sodium phosphate in the gel were analysed by the computer-aided convolution cure method without prior separation. These methods are simple and rapid.

KEY WORDS metronidazole, dexamethasone sodium phosphate, gel, convolution curve method

甲硝唑为广谱抗厌氧菌感染的药物,常用于治疗牙周炎、冠周炎、牙龈炎及口腔溃疡等多种口腔疾病。我们根据口腔疾病的发病机理,采用新型辅料卡波姆 940 (Carbomer 940)为基质,以甲硝唑和地塞米松磷酸钠为主要治疗药物,研制了复方甲硝唑凝胶,临床初步试用效果良好,现报告如下。

一、仪器与试药

立式胶体磨(沈阳国营新光机械厂), UV/Vis-WC1 型褶合光谱仪(第二军医大学研制)。

甲硝唑、地塞米松磷酸钠、薄荷脑、尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、甘油、乙醇、依地酸二钠及偏重亚硫酸钠均符合药用,成纤维细胞生长因子(第二军医大学生化教研室提供),卡波姆 940(上海人民制药厂生产,药用)。

二、实验方法和结果

(一)凝胶的制备

1. 处方

甲硝唑 0.5g, 地塞米松磷酸钠 0.05g, 薄荷脑适量, 成纤维细胞生长因子适量, 卡波姆 940 1.5g, 依地酸二钠 0.05g, 偏重亚硫酸钠 0.1g, 复方尼泊金乙酯醇溶液 1ml(复方尼泊金乙酯醇溶液 100ml 含尼泊金乙酯 3g、尼泊金甲酯 1g), 甘油 5ml, 乙醇适量, 三乙醇胺适量, 蒸馏水加至 100g。

2. 制备

取卡波姆分散于适量蒸馏水中, 溶胀 24h 后经胶体磨磨粉, 并过 80 目筛, 取甲硝唑、地塞米松磷酸钠、依地酸二钠、偏重亚硫酸钠溶于适量蒸馏水中(必要时适当加热); 再取薄荷脑溶于适量乙醇中, 加入复方尼泊金乙酯醇溶液混合。搅拌下将后两液依次加入卡波姆液中, 冷至室温后加入成纤维细胞生长因子和甘油, 用三乙醇胺中和成凝胶, 加水至 100g。搅匀, 分装。

(二)质量标准

1. 性状 本品为无色或淡黄色水溶性透明凝胶制剂, 质地均匀一致, 涂于口腔粘膜有清凉感且无粗粒存在。

* 第二军医大学药学院 95 级毕业学员

** 第二军医大学药学院药分教研室

2. 检查 pH 值: 本品适量加蒸馏水 20ml, 振摇过滤, 水层测 pH 值应为 6.5~7.5。卫生学检查: 随机抽取 5 批样品均未检出金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌和大肠杆菌。

3. 含量测定

(1) 吸收光谱的绘制 分别称取一定量的甲硝唑、地塞米松和基质, 用蒸馏水溶解, 配制成含甲硝唑 12 μ g/ml, 地塞米松 6.25 μ g/ml 和基质 3mg/ml 的对照品溶液, 并按处方比例配制模拟凝胶的混合溶液, 以蒸馏水为空白, 于波长 200~400nm 范围内自动扫描各自的吸收光谱。

(2) 线性考察及回收率试验 分别精密称取甲硝唑、地塞米松和空白基质适量, 用蒸馏水配制成适当浓度的系列溶液, 分别于最大吸收波长处测定其吸收度, 得基质在 2.14~4.34mg/ml, 地塞米松在 2~9 μ g/ml, 甲硝唑在 4~18 μ g/ml 的范围内存在线性, 回归方程分别为: 甲硝唑 $y = -9.284 + 0.054x$ ($r = 0.9999$)、地塞米松 $y = -1.0105 + 0.02729x$ ($r = 0.9999$)、基质 $y = -0.01157 + 0.44501x$ ($r = 0.9999$) (注: y 表示吸收度值, x 表示药物浓度)。

含量测定方法的加样回收率分别为甲硝唑 99.60% (RSD=0.56%, $n=7$)、地塞米松 100.33% (RSD=0.18%, $n=7$)。

(3) 样品测定 精密称取凝胶样品适量, 用蒸馏水稀释, 配成 100ml 溶液。以蒸馏水为溶剂空白, 经褶合光谱仪联机扫描功能采集以上各溶液波长范围为 240~350nm、间隔 2nm 的吸收度信息, 由褶合光谱仪的多组分定量分析系统处理计算出甲硝唑、地塞米松的含量。

甲硝唑、地塞米松的含量应分别为标示量的 90%~110%。

(三) 刺激性试验

取健康、双眼正常的家兔 4 只, 在家兔的眼粘膜上涂敷约 0.25g 凝胶, 在起初 2h 内每隔 0.5h 观察一次, 24h 后再观察一次, 未见

粘膜充血、流泪、羞明及躁动不安等不良反应发生。

(四) 稳定性试验

1. 本品密闭、避光包装后置于 50 瓦紫外灯下垂直距离 1m 处, 连续照射 48h 后, 凝胶的透明度、稠度、酸碱度和主药含量均无变化。

2. 取本品 10g 置于带刻度的离心管中, 以 2500rpm/min 转速离心 30min 后不分层。

3. 取本品密闭、避光包装后冷藏 (2~8 $^{\circ}$ C) 或室温各储存 3 个月, 凝胶的均匀度、透明度、稠度、pH 值均无变化且无霉败现象。每个月测甲硝唑和地塞米松含量各一次。结果在冷藏时含量的标示量 (%) 为: 甲硝唑 96.10、95.85、95.91、95.75%, 地塞米松 102.68、102.28、102.51、102.03%; 在常温时含量的标示量 (%) 为: 甲硝唑 96.10、95.89、95.70、95.34%, 地塞米松 102.68、102.30、102.10、102.15%。

三、讨论

(一) 卡波姆系丙烯酸与丙烯基蔗糖交联的高分子聚合物, 又称聚羧乙烯 (Carboxy-polymethylene), 为可作内服用的药用级树脂。按粘度不同常分 934、940、941 等规格, 以 940 规格制成的凝胶透明度最好^[1]。以卡波姆 940 为基质的水溶性凝胶与其他常用于口腔疾病局部治疗的剂型 (如软膏、糊剂、膜剂、散剂) 相比, 具有制备方便、口感良好、释放药物较快、易于涂展、对粘膜无刺激性、能与水溶液混合并能吸收组织渗出液等优点, 并可直接涂于粘膜、牙齿, 牙袋、根间等患处。

(二) 据报道, 甲硝唑抑制敏感厌氧菌的最低浓度为 1~8 μ g/ml^[2], 口腔专性厌氧菌对其高度敏感和敏感的占 92%^[3]。本品系局部外用, 存留时间有限, 但甲硝唑含量高达 5mg/g, 故认为被唾液稀释后在口腔内仍保持有效浓度, 有助于消除厌氧菌。

(三) 成纤维细胞生长因子具有强有力的细胞调节作用。据报道, FGF 治疗慢性伤口

具有很大的潜力,对动脉和静脉闭锁不完全引起的溃疡、糖尿病患者溃疡,还有一些很难治愈的伤口,FGF能提高这些疾病的治愈率。FGF的药理作用具有选择性,对正常细胞没有促进生长的作用,而对损伤细胞有增殖作用^[4]。

(四)凝胶粘度减小的原因主要有:①紫外光引起卡波姆的分子结构断裂,但当pH>10时,卡波姆胶体对紫外光不再敏感。加入适当抗氧化剂并使用防止凝胶受紫外光作用的包装可使反应减慢。②过度金属杂质导致凝胶粘度逐渐下降,使用依地酸二钠来螯合金属离子的方法是可行的。③高切变的机械混合或过度抽吸也会使粘度下降,因此对完全膨胀的凝胶应施以最低限度的高切变和抽吸。

(五)凝胶pH值不稳定的原因是树脂膨胀不完全或中和不均匀。中和时碱要逐步加入,混合要尽量均匀。一般说来pH值在24h内会达到稳定。凝胶pH5~11范围内十分稳定,可 γ -射线照射灭菌,粘度不变。

(六)凝胶中甲硝唑和地塞米松的含量采用计算机辅助褶合曲线分析法不经分离同时测定,具有简便、快速、稳定、准确等优点。

参考文献

- [1]罗明生. 羧酸乙烯及其在药剂中的应用. 河南医药工业, 1994; (1): 30~3
- [2]俞耀正, 邵亚民, 等. 甲硝唑牙龈涂剂的临床应用. 药学实践, 1989; 2(10): 94~6
- [3]李德懿, 黄宗仁, 杨敏华. 吸收性甲硝唑海绵明胶的研制. 上海第二医科大学学报, 1991; 11(2): 359
- [4]孙益, 谢泽中. 成纤维细胞生长因子的研究进展. 国外医药抗生素分册, 1995; 16(2): 145~9

氧氟沙星复合膜的制备与质量控制

王震 朱兴年 于骥* 姜夕南 王平

(江苏省海安人民医院 海安 226600)

摘要 氧氟沙星复合膜以PVA₀₄₈₆-CMCNa(2:1)为成膜材料, PVA₀₄₈₆为覆盖膜材料, 采用流涎法制备, 用紫外分光光度法测定含量, 平均加样回收率为97.47%, RSD为1.61%。

关键词 氧氟沙星; 复合膜; 制备; 质量控制

Preparation and quality control of film of ofloxacin compound

Wang Zhen, Zhu Xingnian, Yu Ji, Jiang Xinan, Wang Ping

(People's Hospital of Haian Jiangsu Haian 226600)

ABSTRACT Smear method was used to prepare film of ofloxacin compound with PVA₀₄₈₆-CMCNa(2:1) as the material of drug film, PVA₀₄₈₆ as the coating material. UV-spectrophotometry was used to determine the content of metronidazole. The average recovery was 97.47%, RSD=1.61%

KEY WORDS ofloxacin, compound film, preparation, quality control

* 江苏省职工医科大学 93 级实习生