

## ·药剂学进展·

## 氯霉素生物活性玻璃陶瓷缓释剂的体外实验研究

成都军区总医院(成都 610083) 曾仁杰 景利 姜云平 汪午

羟磷灰石陶瓷自70年代美国食品和药物管理局批准应用后,我国已于80年代由中国科学院光电技术研究所和华西医科大学口腔医学院共同研究成功<sup>[1]</sup>。这种材料又称生物活性玻璃陶瓷(简称BGC),与人骨成骨结合,已广泛应用口腔和其它骨修补术中。本文研究氯霉素BGC缓释剂,旨在寻找一种对沙门氏菌感染引起的骨髓炎以及骨感染施行局部用药,以降低氯霉素的血药浓度,减少氯霉素对造血系统的毒副作用,并以此寻找一种埋植治疗的药物新载体,现将氯霉素BGC缓释剂体外实验研究结果报道如下。

## 实验仪器及材料

UV-120-02分光光度计(日本岛津);电热恒温水浴箱(S648上海医疗器械七厂);DG/20-002台式干燥箱(重庆试验设备厂);生物活性玻璃陶瓷BGC管(中国科学院光电技术研究所);氯霉素(太原制药厂,批号890926);无水乙醇(分析纯,郑州化学试剂厂);蜂蜡(上海试剂二厂,批号890616);石油醚(分析纯 四川泸州石油天然气研究所试剂厂)。

## 实验方法与结果

## 一、氯霉素BGC缓释剂的制备

取不同气孔率外径7mm,长15mm灭菌管形BGC,灌入氯霉素粉,加盖,浸入不同浓度的蜂蜡石油醚溶液中浸润5min,取出挥尽石油醚,熔融蜡固定BGC管盖,紫外线灭菌,包装即可。

## 二、氯霉素的含量测定

## 1. 标准曲线的制备

精密称取于105℃干燥至恒重的氯霉素标准品20mg,置100ml容量瓶内,加入80ml生理盐水溶解后,加至刻度,摇匀,分别精密吸取1.0,2.0,3.0,4.0,5.0,6.0置100ml容量瓶中,加入生理盐水至刻度,摇匀,以生理盐水为空白对照,于 $278 \pm 1\text{nm}$ 处测其吸收度,结果见表1。

表1 氯霉素BGC缓释剂中氯霉素浓度与吸收度间的关系

C(ug/ml)	A	C(ug/ml)	A
2.00	0.046	8.00	0.217
4.00	0.103	10.00	0.269
6.00	0.158	12.00	0.327

以吸收度对浓度作回归分析,得标准曲线回归方程:  $C = 35.1079A + 0.34125$   
 $r = 0.9999$

## 2. 回收率试验

精密称取约50mg氯霉素以及经不同浓度蜂蜡石油醚溶液浸泡5min包裹的空白BGC管一枚置100ml容量瓶中,加无水乙醇5ml,微热溶解后,加入 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 生理盐水80ml,搅拌后加至刻度,用生理盐水稀释至刻度,在 $278 \pm 1\text{nm}$ 波长处测定吸收度,按标准曲线回归方程计算浓度,求回收率,结果见表2。

表2 氯霉素 BGC 缓释剂中氯霉素的回收率 (n=3)

序号	加样量(ug/ml)	实测量(ug/ml)	回收率(%)	平均回收率(%)	CV(%)
1	9.800	9.740±0.035	99.39	99.90	0.3
2	9.600	9.610±0.017	100.11		
3	10.100	10.030±0.011	100.20		

3. 样品含量测定

取样品 5 枚,置 500 ml 容量瓶中,加无水乙醇 25ml,加热至 65℃溶解,加 65℃ 的生理盐水 450ml,保温,振摇 5min 后加至刻度,混匀,精密吸取滤液 1ml,置 100ml 容量瓶中.加生理盐水稀释至刻度,摇匀,于 278±1nm 波长处测定其吸收度,结果代入标准曲线回归方程计算,每枚平均含量为 49.66mg,为标示量的 99.32%。

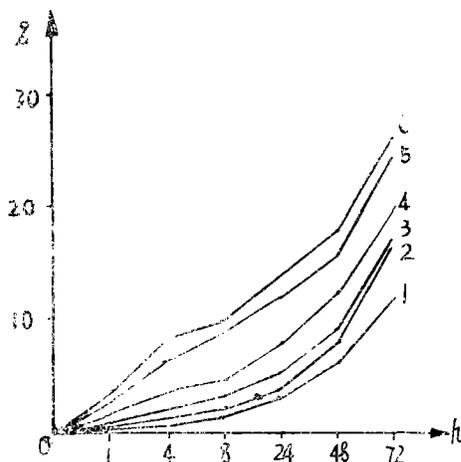
4. 装量差异检查

参照文献<sup>[2]</sup>,随机取氯霉素 BGC 缓释剂 20 枚分别置 100ml 烧杯中,加 10ml 无水乙醇,水浴加热至 65℃,振摇 5min,加入 65℃ 的生理盐水 80ml 混匀,冷却过滤,滤液稀释成每 ml 介质约含氯霉素 5ug,于 278±1 nm 波长处测定其吸收度,代入标准曲线回归方程计算,结果每枚氯霉素 BGC 缓释剂含 50.27±2.52mg CV=5.01%。

三、释放度试验

将生理盐水 50ml 置于 100ml 烧杯中,加热至 37±1℃,恒温,投入氯霉素 BGC 缓释剂 1 枚,分别于 1、4、8、24、48、72h 精密吸取一定量的释放介质(随时添加等量经 37±1℃ 预热的介质),测量其吸收度,代入标准曲

线回归方程,求累积溶出百分率,绘图,结果见图。



氯霉素累积溶出百分率曲线图

1—未包蜂蜡,2,3,4,5,6,分别为 4%、6%、8%、10%、12% 蜂蜡石油醚溶液浸泡 5min

四、数据处理及讨论

1. 不同浓度蜂蜡石油醚溶液包裹对氯霉素释放速度的影响,氯霉素释放速度方差分析,结果见表 3。

表3 氯霉素释放速度方差分析

变异来源	自由度(n)	离均差平方和	均方(MS)	F	P
组间变异	5	3186.461	637.292	9.355	<0.01
组内变异	24	1634.916	68.122		
总变异	29	4821.377			

上表可以看出,不同浓度的蜂蜡石油醚溶液包裹的氯霉素 BGC 缓释剂对氯霉素释放速度具有显著影响。

2. 氯霉素的释放速度与释放时间的关系  
以氯霉素待溶出百分率的对数对时间作

回归分析, 分别得回归方程, 结果见表 4。

表 4 氯霉素溶出曲线及  $k_r$  显著性检验

序号	蜂蜡浓度(W/V%)	$Y = a + krt$	$T_{90}(h)$	r	F	P
1	/	$Y = 1.9771 - 1.66150^{-3}t$	588	0.9395	170.26	<0.01
2	4	$Y = 1.9327 - 1.56307^{-3}t$	629	0.9754	30.84	<0.01
3	6	$Y = 1.9898 - 1.26150^{-3}t$	735	0.9021	256	<0.01
4	8	$Y = 1.9964 - 1.14150^{-3}t$	873	0.9324	106	<0.01
5	10	$Y = 1.9993 - 1.03342^{-3}t$	967	0.9305	25.4	<0.01
6	12	$Y = 2.0009 - 8.33 \times 10^{-4}t$	1196	0.9864	55.76	<0.01

表 4 可以看出, 不同浓度蜂蜡石油醚溶液包裹的氯霉素 BGC 缓释剂直线回归系数有显著差异, 提示各回归方程能反映氯霉素释放时间和累积溶出浓度的回归关系, 可以通过选择适当浓度的蜂蜡石油醚对氯霉素 BGC 进行包裹以达到临床需要。

### 3. BGC 气孔率对氯霉素释放速度的影响

以气孔率为 21 和 44 的氯霉素 BGC 缓释剂的累积溶出百分率的均数进行 t 检验, 结果  $t_{33} = 1.4142, P > 0.1$ , 说明经蜂蜡包裹的氯霉素 BGC 缓释剂, BGC 的气孔率对氯霉素的释放速度无明显影响。

骨髓炎的治疗一般不少于 2~3 个月<sup>[3]</sup>, 我们选择 12% 蜂蜡石油醚溶液包裹的氯霉素 BGC 缓释剂回归方程, 结果  $T_{90}$  释放速度为 204.76ug/ml·h 可维持时间为 1196 h(约

50d)。

4. 蜂蜡在石油醚溶解度与温度有关, 制备氯霉素 BGC 缓释剂时, 一般需在 65℃ 的条件下进行, 取出时应通过温度缓冲道以防止包裹不均匀。

以 BGC 为载体, 制备缓释制剂, 用以治疗骨髓炎和防治骨感染, 具有不需取出载体, 治疗与骨修补为一体等优点。

### 参 考 文 献

- [1] 陈安玉等. <生物活性玻璃陶瓷人工骨的基础研究及临床应用>的研究简介. 中国科学院光电技术研究所, 华证医科大学口腔医学院内部刊物 <BGC 人工骨的基础及临床应用研究>, 1987
- [2] 中国药典(1985年版)二部 1985
- [3] 刘润田主编 脊柱外科学. 第 1 版. 天津: 天津科学技术出版社, 1981·298

## 氢溴酸后马托品滴眼液的稳定性研究

第三军医大学大坪医院(重庆 600420) 柏千荣 韦 宏\*

本文利用化学动力学的方法, 预测了氢溴酸后马托品滴眼液的稳定性及贮存期。

氢溴酸后马托品为酯类药物, 水溶液易

水解失效。水解作用与 pH 和温度有关<sup>[1]</sup>。其水溶液在 pH 3.5 最为稳定<sup>[2]</sup>。但制成滴眼剂时, 除考虑药物的稳定性外, 还要尽量减少药

\* 韦宏 贵阳中医学院实习生