

阿昔洛韦霜的研制和临床应用情况介绍如下:

一、处方组成

硬脂酸 180g, 凡士林 320g, 甘油 150g, 三乙醇胺 18ml, 香精适量, 尼泊金乙酯 1g, 阿昔洛韦 30g, 蒸馏水加至 1000ml。

三、制备

分别称取硬脂酸、凡士林、尿泊金乙酯(油相)和三乙醇胺、甘油、蒸馏水(水相)各置一容器中, 分别加热至 70~80℃, 在搅拌下将同温的油相加入到水相中, 依同一方向按每分钟 300 转的速度搅拌, 待温度降至 40℃ 左右, 加入阿昔洛韦粉, 滴入适量香精, 继续搅拌至冷即可。

三、作用及用法

阿昔洛韦霜为抗病毒类药。用于由单纯疱疹病毒, 水痘病毒、带状疱疹病毒引起的皮肤感染症, 以及免疫功能低下患者并发的单纯疱疹、水痘、带状疱疹。

每日 3~4 次, 局部搽涂患处。

四、其它应用

我们改进制备方法后, 还可以将此霜用于扁平疣和寻常疣的临床治疗。具体作法是: 将阿昔洛韦粉置于乳钵中, 加入氮酮 20g, 用力研磨均匀后加入到霜基质中, 调匀即可。用时洗净患处, 取该品适量均匀涂搽至厚约 1mm, 用消毒纱布或创可贴包封, 2d 以后换药, 一般 7 次即可见效。

五、小结

近年来, 我院皮肤科采用此霜临床治疗数千例单纯疱疹、带状疱疹、水痘患者, 随访 40 例, 总有效率 100%。治疗扁平疣和寻常疣患者 30 例, 病愈 22 例。

阿昔洛韦属核苷类抗病毒药, 当进入疱疹病毒感染的细胞后, 能被病毒的胸腺嘧啶核苷激酶选择性地磷酸化, 成为活化型阿昔洛韦三磷酸酯, 干扰 DNA 聚合酶, 特别能干扰疱疹病毒 DNA 酶, 从而抑制病毒 DNA 的复制和合成。加入 2% 氮酮是作为促透剂, 能够促进药物的透皮吸收增强疗效。

喷雾干燥的微型包囊工艺和不同聚合物包料对其的影响

陈士景 汤森节译 周全审校

有关应用喷雾干燥来包裹的报告已不少, 但许多报告都以有机溶剂为基料。本研究的目的是利用喷雾干燥以水性聚合物溶液给茶碱微粒包衣。对溶液喷料和混悬液喷料的喷雾干燥产品和包衣效能进行了检查。对几种聚合物还进行了确定其适应性和在药物微粒上产生完美包衣能力的研究。

材料和方法

材料

所用药物是无水茶碱。用以检查的包料聚合物有: 羟丙基甲基纤维素 (HPMC, 50 和 4000CPS)、羧甲基纤维素钠 (NaCMC),

甲基纤维素 (MC, 4000CPS)、羟丙基甲基纤维素醋酸丁二酸酯 (HPMCAS)。三枸橼酸盐和枸橼酸单水化合物用作增塑剂。

喷料的制备

聚合物先在 200ml 蒸馏水中水化直到完全溶解, 然后加至 500ml。对于不溶性 HPMCAS 使用 500ml 分散剂。增塑剂及/或药物(茶碱)在过孔径为 150um 的筛后加到溶液中。对于溶液型喷料, 恰在雾化前加到聚合物溶液中, 而在混悬型喷料时所有药物应先溶解。所用处方是:

喷料类型	聚合物型
茶碱 0.25%	茶碱 2%
HPMC(50 1.25% CPS)	聚合物 0.6%
蒸馏水 加至100%	增塑剂 0.18% 蒸馏水 加至100%

喷雾干燥技术

用 2 个液压喷头进行喷雾干燥时, 制备的喷料应连续搅拌, 产品由旋风分离器收集。喷料随着入口干空气方向流动。预试验后所选定的操作条件是: 入口气温: $140 \pm 2^\circ\text{C}$; 喷料喷雾速率: $9 \pm 0.5 \text{ ml/min}$; 干空气速率: $0.5 \pm 0.05 \text{ m}^3/\text{min}$ 喷雾气压: 1 kgf/cm^2 。

溶出实验

茶碱从喷雾干燥产品的释放率用溶解仪测定(方法 1), 溶解仪底部有一个内衬圆盘, 转篮用以装纳喷雾干燥产品。转篮转速为 50rpm, 溶媒为 900ml 除去空气的蒸馏水, 温度维持在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。指定间隔时间为 4h 以上, 用自动采样器采集 4ml 样品。然后用分光光度法在 274nm 处分析样品。每批产品至少重复 3 次, 取结果平均值。

流动性

在控制环境相对湿度为 50~60% 条件下进行产品流动性的评估实验。Kawakita 常数 a 和 1/b, 用 10ml 测量筒按 Yamashiro 等改良法测定。测定每 2 个流口流出物流后的容积变化, 共 40 个流口。常数 a 和 1/b 在 Kawakita 方程式中分别与微粒的紧密性或流动性和内聚力相关:

$$N/C = (1/a)N + 1/b$$

N 为流口数, $C = (V_0 - V_n)/V_0$ 是容积减少程度, V_0 是初始容积, V_n 是每 2 个流口流出物的总容积。Kawakita 常数是 4 次测定平均值。

Hausner 比率是粒间摩擦力的计量单位, 能用来预测粉末流动性, 比率较高表示微粒间的内聚力较大, 而高的卡尔指数则表

示粉末桥接的趋势。测定 Hausner 比率和卡尔指数的方法类似 Wan 等所描述的。1000 个流口流出的产品装入 10ml 测量筒。初步研究显示后 1000 个流口流出量的容积变化可忽略不计。取 4 次测定平均值。

显微检查

以扫描电子显微镜 (SEM) 检查喷雾干燥微粒。

结果与讨论

喷料种类

为了获得最佳的微囊产品和发挥喷雾干燥器的最佳效能, 必须使用适宜种类的喷料。因此必须比较由溶液喷料和混悬液喷料所生成的产品类型。用 SEM 观察以这两种喷料所得到的不同类型的喷雾干燥产品。不同的雾化或配制条件将影响其产品的优点。

溶液喷料雾化成的微滴经干燥所生成的产品包含喷雾干燥聚合物和无任何包衣: 茶碱。对某些喷雾干燥药物也可能包有聚合物薄膜。大多数产品在聚合物表面有药物突出。这是由于这些微粒最初形成聚合物固体外壳, 随着壳内的水渗出到表面, 溶解的药物被带出, 蒸发时杆状药物晶体沉淀于微囊表面上所致。

应用混悬液喷料时, 未溶解的药物仍以大晶体保留。这些药物晶体中的某些晶体在喷雾干燥后似乎未被包衣, 但对大多数药物, 聚合物能在药物晶体四周形成包被。经微型包裹的该干燥产品其药物晶体有相当光滑的表面, 而溶液喷料的喷雾干燥产品因药物沉淀作用表面较粗糙, 且前者比后者显示出最好的流动性和较慢的药物溶解作用。有两种因素有助于这种较慢的药物释放: 对药物晶体的包衣; 混悬液喷料喷雾干燥产品的药物晶体体积较大。

混悬液和溶液型喷料的喷雾干燥产品

表 1 溶出 50% 的时间 (T50%) 和流动性参数

喷料类型	混悬液	溶液
溶出 50% 时间 (T50%) (min)	64.7	33.4
Hausner 比率	1.44	1.49
卡尔指数	30.3	32.8
Kawakita 常数 a	0.22	0.23
1/b	23.3	19.2

聚合物的类型

含各自聚合物的喷雾干燥产品的溶出 T50% 呈如下趋势: NaCMC > HPMC > MC > HPMCAS。

本研究所制备的喷雾干燥微囊有聚集体形成, 在接触水时形成多微粒胶团为趋势。聚合物的胶化与膨胀堵塞微孔并形成扩散屏障。聚合物的亲水性在确定喷雾干燥微囊的溶出性能中起主要作用, 因其控制润湿/水化的比率。这些聚合物亲水性的递降顺序与 T50% 相同。NaCMC 亲水性较大, 膨胀较快, 能堵塞微孔和阻碍茶碱的溶解, 导致 T50% 延长。延缓释放提示迅速的胶化直接阻滞表面药物微粒的释放。

不同聚合物包料所生成的产品类型也不同。NaCMC 能生成表面光滑的微粒。完整的包衣还可解释药物释放的延缓。然后表明有许多表面光滑的晶体可用聚合物薄膜包衣, 不象用 HPMCAS 包裹的那些薄膜。应用 HPMC 和 MC 的产品有薄片状的药物微粒包埋在聚合物中。这些微粒比用 NaCMC 包衣的微粒显示较快的释放速率, 这是由于完全形成胶体层之前表面和核心药物的初期丢失。HPMCAS 在润湿时不发生水化。应用 HPMCAS 的喷雾干燥产品由长细针样茶

碱与分散的 HPMCAS 微粒并存构成, 表明作为喷雾干燥的一种包囊剂, HPMCAS 似乎不具有适合茶碱包衣形成和包囊的性能。虽然含 HPMCAS 的产品药物释放迅速, 但是流动性良好, 因为这长串状物趋向成一线, 此由球形聚合物材料连接而成, 使其能平滑地流动。含 HPMC 和 MC 的产品表现相似, 因而呈现大略类似的流动性。

粘合程度与得到的 T50% 数据呈类似的相关性。以 NaCMC 包裹的产品具有 Hausne 速率和卡尔指数的高值, 或许由于聚合物产生的表面粘合力, 或许由于这些微粒的体积比含其他聚合物的更小。更粘的微粒有凝聚并形成较大聚集体的倾向。这些聚集体接触溶媒等面积相对减少, 因此延缓了药物释放。

结 论

结果显示混悬液喷料生产的微囊比溶液喷料生产的产品有更好的流动性和较慢的药物溶解作用。大多数溶液喷料的产品在聚合物表面含有药物微粒, 导致药物释放迅速。喷雾干燥产品的溶解图象取决于聚合物种类及其亲水性。NaCMC 亲水性较大, 胶化较快而延缓药物释放更有效。与 NaCMC 包衣产品不同, HPMC 和 MC 不能形成光滑表面微粒。仅 HPMCAS 不适合此工艺。粘合力与 T50% 似有直接关系。聚合物产生的粘合力会引起微囊凝聚和影响药物释放。喷雾干燥是一种简便有用且适于水溶性配方的微型包囊技术。

[Drug Development and Industrial Pharmacy (药物开发与工业药剂) 1992; 18 (9): 997~1011(英文)]