

73 医院曾仁杰研制的封闭转盘式大输液生产机^[22], 该机采用封闭转盘式, 输液瓶从清洗、沥干、灌装、盖胶膜、加橡皮塞和铝盖、压盖全过程均在净化罩内一次完成, 劳动强度小、产品质量高。笔者认为提高澄明度、减少输液微粒, 除安装空调、超净装置外, 应尽量缩减净化室工作人员; 其次还应安装先进的器械设备, 尽可能全封闭全自动下进行工作, 这样输液质量才得以提高。

(六) 灭菌, 我国医院多采用 115℃ 30min, 但实践证明对于品种不同灭菌温度、时间不尽相同。有人^[23]证明 110℃ 40 分钟灭菌效果比 115℃ 30 分钟好。据众多资料表明葡萄糖与其它输液经灭菌后有所不同, 它经高温会出现颜色变黄、pH 值下降现象。我们都知道, 灭菌温度、时间及 pH 值是影响药物稳定性的主要因素。为了提高灭菌质量, 傅宏义^[3]认为灭菌首先要严格灭菌制度, 做到责任心强; 其次配备消毒自动控制仪, 可将压力、温度、记时等自动控制并能自动显示, 许多药技人员也建议和试验安装灭菌柜自动控温控时装置, 以便对不同的输液采用不同的灭菌方法, 有效地达到灭菌之目的而又防止其它异物的分解产生。笔者也赞成傅宏义之观点, 笔者还认为采用新技术、新设备, 敢于实践、敢于创新、探索灭菌新方法乃是提高灭菌效果的一大前提条件。

综上所述, 我国医院制剂室在探索改善输液质量方面, 药技人员对如何改善输液的质量方面开展了大量的讨论与交流, 以及随着高科技的发展, 采用新型的仪器设备与先进的技术将会使输液制剂质量不断提高。

参 考 文 献

- [1] 黄理海等. 中国医院药学杂志, 1989, 9(6): 274
- [2] 文廷汉. 中国药学杂志, 1990, 25(7): 409
- [3] 傅宏义等. 中国医院药学杂志, 1991, 11(6): 279
- [4] 编者按. 中国医院药学杂志, 1983, 3(10): 32
- [5] 陈明捷等. 药学情报通讯, 1986, (3): 57
- [6] 郑伟民. 中国医院药学杂志, 1986, 6(5): 39
- [7] 熊维政. 中国医院药学杂志, 1989, 9(7): 333
- [8] 陈勇. 中国医院药学杂志, 1990, 10(11): 521
- [9] 夏全尚. 中国医院药学杂志, 1986, 6(2): 37
- [10] 侍文俭等. 药学情报通讯, 1986, (4): 45
- [11] 林永祥. 中国药学杂志, 1990, 25(2): 112
- [12] 郑志安等. 中国医院药学杂志, 1983, 3(9): 26
- [13] 综合稿. 中国医院药学杂志, 1983, 3(2): 19
- [14] 梅训方. 中国医院药学杂志, 1983, 3(4): 30
- [15] 闫仲生. 中国医院药学杂志, 1989, 9(5): 219
- [16] 朱宁德等. 中国医院药学杂志, 1990, 10(10): 476
- [17] 王学明等. 中国医院药学杂志, 1990, 10(12): 563
- [18] 林海等. 中国药学杂志, 1990, 25(4): 214
- [19] 杨珏金. 中国医院药学杂志, 1985, 5(4): 40
- [20] 石克成. 中国医院药学杂志, 1990, 10(12): 567
- [21] 潘荣富等. 中国医院药学杂志, 1991, 11(5): 225
- [22] 曾仁杰. 中国药学杂志, 1990, 25(8): 482
- [23] 郭涛等. 药学情报通讯, 1986, (2): 41

炎痛喜康固体分散体的制备及其体内外特性

张 策 黄春明 节译 周全 校

目前, 在制剂工艺领域, 为解决毒性, 溶解度小、生物利用度低、生物半衰期短、不稳定性、剂量等问题, 人们越来越趋向于改变药物分子存在方式。这些方面的研究导致了新

的药物传递系统的发展。对水溶性小而胃肠道吸收受溶解速度限制的药物, 为提高其溶解性, 人们采用了许多方法。但所有这些传统的方法, 包括微粒化, 都有其内在的不利因

素。Sekiguchi 和 Obi 首先提出了固体分散体的概念。他们将水溶性小的磺胺噻唑以脲为载体制成固体分散体,作为一种新的药物传递系统。随后,利用这项制剂工艺对多种药物进行试验研究,取得较好的效果。

本文选用炎痛喜康为研究对象。据文献报道,炎痛喜康为水不溶性药物,其固体分散体用熔融法制备,本文着重将这种新剂型与炎痛喜康粉末进行药物动力学比较。

熔融法制备固体分散体概述

称取不同量的药物与载体,载体分别为 PEG4000、PEG6000、并在玻璃乳钵中混匀。然后,将其在油浴中加热,不断搅拌,直至呈均一的熔融物。记录熔化开始时和熔化结束时的温度。熔融物置冰水中,不断搅拌,使其迅速凝结。然后置真空化干燥器内干燥 24 小时,使其变硬。压碎,研成粉,过 60 目筛,以备后用。

固体分散体的理化特性

测定炎痛喜康分别与 PEG4000、PEG6000 或两者的混合物所制成的固体分散体的熔点,并将其与炎痛喜康纯药相比较。

薄层层析特征:对所有固体分散体进行薄层层析分析(炎痛喜康作对照)以检测固体分散体药物的降解情况。固定相为硅胶 G 和 HF254,展开剂:(1)甲苯-醋酸(95:5),(2)环己烷-丙酮(10:5),(3)二氯甲烷-乙醇(20:1),(4)氯仿-乙醇(10:1)。

红外波谱分析:将固体分散体作红外分析以测定药物有无降解,或与载体有无相互作用。

溶解度试验:用 Anastasiadon 等所述方法测定纯药、物理混合物和固体分散体的溶解度。测定温度为 32°—34℃。药物用分光光度法检测。

体外溶出度试验:依据 USP21 版转篮法测定纯药与固体分散体的溶出速度。以 pH 1.2、温度为 37°±1℃ 的人工胃液(不含胃蛋白酶)500ml 为释放液,以纯药 20mg 及含等

量药物的固体分散体进行溶出试验。溶出各份样品用分光光度法于 333nm 处测定。

稳定性试验:将固体分散体于 37℃ 下放置 6 个月,每隔 1 月测定 1 次溶解度和溶出度情况。6 个月后红外波谱检测。

生物利用度研究:用 1.5kg 左右的雄兔,禁食 15h,给予饮水(含利眠宁)。按体重计量给予 20mg 原料药或含等量药的 1:2 固体分散体。按预定间隔时间取血样,血样处理后紫外法在 335nm 处测定。

结果与讨论

数据处理结果表明:载体比例增大,则熔点逐渐降低。薄层层析检测表明固体分散体中药物无降解。稳定性试验显示,固体分散体中药物无明显变化。溶解度和稳定性试验结论相同。溶解度试验表明载体比例增大,则炎痛喜康固体分散体溶解度同时增高,以药物:PEG4000=1:2,药物:PEG6000=1:7,药物:PEG4000:PEG6000=1:2:2 制固体分散体及相应的物理混合物比较溶解度。证明这些特定比例时溶解度达最大。超过这些药物和载体比例,则溶解度明显降低。由此可见,这些比例为获得最大溶解度的最佳比例。溶出度试验结果表明,炎痛喜康固体分散体的溶出情况优于原药。

研究发现,药物:PEG4000=1:2 的固体分散体对提高溶解度与溶出速度效果最好,因此,选用来作兔体内试验。原料药 5h 药液达峰值,峰浓度 2.4mg/ml,固体分散体 4h 达峰值,峰浓度 3.5mg/ml,固体分散体与原药料相比 AUC 也有很大提高。

将体内与体外的溶出与吸收情况作线性回归分析,计算相关系数(r)。药物体外释放 50% 的时间 $t_{50\%}$ 与 C_{max} 有较好的相关性,相关系数为 0.996,

上述实验结果证明,炎痛喜康固体分散体能提高药物的生物利用度,因而与传统剂型相比具有优越性。如果减小药物晶体大小、增大其表面积,可能会使溶出速度和生物利用度提高。