

的无菌药液通过计量泵进行定量灌装,灌装完毕立即封口。然后产品即可送至非无菌区进行灭菌。全部制瓶及灌装操作仅需一人操作管理该机即可。

为保证无菌,该机的药液输送管道及灌装部分是一个密闭的系统,在正压条件下操作。生产管线配有自动清洗装置,管道内部抛光无死角以保证洁净。生产之前先以2巴压力的流动纯蒸汽进行消毒。所使用的压缩空气管道也经蒸汽消毒,压缩空气经过粗滤、活性炭过滤及精滤三级处理。聚乙烯塑料颗粒在220~260℃下挤塑成瓶型,可达到自行灭菌的效果。输送到机器的无菌液灌入刚挤塑成型的无菌瓶子中、立即封口,因此可以满足无菌灌装的要求。

该机备有瓶壁厚度控制仪,用来调节控制瓶壁厚度,输液瓶的最厚度为0.25mm,该控制仪可保证瓶壁各部位的厚度,从而杜绝了瓶壁微孔的产生。该机占用地位较小而产品质量可靠。

瑞典Getinge公司出品的电脑控制自动灭菌机十分先进,该设备由蒸汽经热交换制得高温蒸馏水,不断喷淋而使产品迅速升温,

十分均匀。有4个热电偶测温探针,可直接插入瓶子中,准确测量药液实际温度,由电脑控制保温时间,完成保温阶段后,自动以冷蒸馏水快速喷淋而使瓶温均匀下降。

灭菌柜的前后门由气动开闭密封,由前门送入待灭菌品后,一定经过灭菌周期后才能开起后门。有5个灭菌程序,可供控制玻璃瓶装大输液、塑料瓶装大输液及塑料袋装大输液灭菌之用。

灭菌程序进行中荧光屏上不断显示各种参数,打印机打出全过程情况,可以作为灭菌原始记录之用。

该设备的特点是具有 $F_0$ 值自动计算显示功能。 $F_0$ 值是大输液灭菌的一个重要参数。该设备可以按预先设定的 $F_0$ 值控制灭菌周期。

通过此设备的引进,长征制药厂第一次有了自动计算 $F_0$ 值的先进设备,必将进一步提高大输液产品的质量。

上海长征药厂的塑料瓶装大输液即将供应市场需要,将为大输液提供一个使用方便的新品种。

## 异烟肼乙基纤维素微囊缓释片的研究

解放军272医院药械科 郭建平

异烟肼是目前广泛应用于临床治疗结核病的药物,一般片剂含量为50或100mg;日服三次。国外已有与本工艺制备方法不同的异烟肼乙基纤维素微囊的报道,系用乙基纤维素,环己烷制成硬乙基纤维素微囊,然后制成片剂<sup>(1)</sup>。国内尚未见到用微囊工艺制备异烟肼微囊片的报道。作者根据该药水溶性的特点,试用乙基纤维素为聚合物、二氯甲烷为溶媒,正己烷为非溶媒,异烟肼为芯料,采用有机相分离法,收其制成微囊骨架

片,使它缓慢释放,达到延缓释药,减少服药次数,降低毒副作用,增加药物稳定性之目的。同时本制备工艺也为今后进一步开发其它水溶性药物微囊制剂积累经验。

### 一、仪器与试药

#### (一) 试药

乙基纤维素: 化学纯, 正己烷: 化学纯  
二氯甲烷: 化学纯, 异烟肼: 药用  
硫酸锌: 分析纯

1.2-萘酚-4-磺酸钠: 化学纯,

### (二) 仪器

751型分光光度计: 上海

721型分光光度计: 山东高密电子仪器厂

片剂释放测定仪: 沈阳市理化仪器厂

单盘电光分析天平: 北京

## 二、异烟肼微囊片的制备

### (一) 异烟肼微囊的制备

处方: 乙基纤维素: 18克; 二氯甲烷: 200ml; 正己烷: 440ml; 异烟肼: 9.0克; 滑石粉: 适量。

制法: 在装有冷凝器的三颈瓶中加入乙基纤维素( $\frac{2}{3}$ )和二氯甲烷, 电磁搅拌器, 搅拌100转/分, 水浴温度: 40℃, 使乙基纤维素溶解; 加入异烟肼、滑石粉, 搅拌使分散均匀; 加正己烷( $\frac{2}{3}$ ), 温度升至50℃后, 加入 $\frac{1}{3}$ 乙基纤维素,  $\frac{1}{3}$ 正己烷、搅拌、冷却、过滤、得乙基纤维素微囊, 室温干燥。

### (二) 异烟肼微囊片的制备

将制得的干微囊与适量淀粉混合均匀, 加10%淀粉浆制软材, 过18目尼龙筛制颗粒, 室温干燥, 18目尼龙筛整粒, 干颗粒加硬脂酸镁适量, 压片(0.1克/片)。

## 三、紫外分光光度法测定微囊及微囊片中异烟肼含量

(一) 标准液的配制、浓度与吸收度的关系及回收率的试验:

精密称取异烟肼粉0.075克置500ml容量瓶中(150 μg/ml), 加水至刻度, 各取3.0、4.0、5.0、6.0、7.0ml, 置50ml容量瓶中, 加水至刻度, 摇匀, 以水为空白。用751型分光光度计于波长263nm处测量吸收度。三次结果经最小二乘法处理得回归方程:

$$C = 1.42449 + 32.4920A$$

$$r = 0.9987 \quad (n = 7)$$

$$r_{0.01} = 0.875,$$

$$(P < 0.01)$$

回收率试验结果见表1。

表1 回收率实验结果

编号	加入量 μg/ml $\bar{x} \pm SD^*$	测得量 μg/ml $\bar{x} \pm SD^*$	回收率 $\bar{x} \pm SD^*$
1	9.09 ± 0.0509	8.9058 ± 0.9305	98.0035 ± 5.9854
2	12.12 ± 0.0679	12.1030 ± 0.7651	99.8787 ± 6.8719
3	15.15 ± 0.0849	14.7543 ± 0.8156	97.4593 ± 5.8522
4	18.179 ± 0.1004	18.8564 ± 0.2987	103.7326 ± 2.1595
5	21.208 ± 0.1160	20.9612 ± 0.4273	98.8467 ± 2.5555

\*均为三次测定均值

从上表可见样品5号回收率较好, 离散程度小。因此在微囊及微囊片异烟肼的含量测定中将标准液、样品液配成每毫升150 μg 取样7ml进行测定。

### (二) 微囊中异烟肼含量测定

1. 标准液的配制与测定: 精密称取异烟肼粉0.075克, 置500ml容量瓶中, 加水至刻度, 摇匀, 取7ml置50ml容量瓶中, 加

水至刻度, 摇匀, 以水为空白, 用751型分光光度计于波长263nm处测量吸收度为A标。

2. 精密称取微囊适量(相当于异烟肼0.075克), 置500ml容量瓶中, 加水至刻度, 摇匀, 放置24小时过滤, 取滤液7ml, 依法测定, (1.标准液的配制与测定)测得的吸收度设为A样。

### (三) 微囊片中异烟肼的含量测定

1. 标准液的配制与测定: 精密称取异烟肼粉0.075g, 依法测定(1. 标准液的配制与测定)测得吸收度为A标。

2. 样品含量测定: 取本品10片, 精称, 求出平均片重, 研细; 精密称取细粉适量(相当于异烟肼0.1克), 置500ml 容量瓶中, 加水至刻度, 摇匀, 过滤, 自精密量取滤液7 ml起, 依法测定, (1. 标准液的配制及测定)测得的吸收度设为A样。

#### (四) 计算公式

$$\text{每克微囊中异烟肼含量} = \frac{C_{\text{标}}}{A_{\text{样}}} \times A_{\text{样}} \times \frac{50}{W}$$

$$\text{每片中异烟肼量} = \frac{C_{\text{标}}}{A_{\text{标}}} \times A_{\text{样}} \times \frac{50}{W} \times \text{平均片重}$$

表2 异烟肼溶出速率及  $T_{50}$  参数

时 间 (小时)	样 品 的 溶 出 ( $\bar{x} \pm SD$ )	
	一 般 片	微 囊 片
0.01667	31.35 ± 2.33	—
0.0667	98.76 ± 7.26	—
0.11	98.57 ± 5.44	—
0.1667	98.85 ± 7.36	15.41 ± 6.25
0.333	98.39 ± 6.92	29.87 ± 6.74
0.5	97.60 ± 8.04	33.91 ± 2.87
0.667	—	42.70 ± 11.49
0.8333	—	43.706 ± 11.92
1	—	53.609 ± 4.782
1.5	—	57.39 ± 14.58
2	—	64.18 ± 6.01
3	—	—
4	—	74.35 ± 8.00
5	—	74.81 ± 6.50
6	—	81.54 ± 5.02

微囊片释药速率—时间曲线方程:  $r = 0.769$  ( $n = 11$ ,  $r_{0.01} = 0.735$ ,  $P < 0.01$ )

$1gP\% = 1.5130 + 0.08078t$  释药速率常数  $K = 3.4828$

从上表可见市售一般片在几分钟内就可释药完全, 而微囊片为10小时左右, 20%~30%的药物在20分钟释放。市售一般片的  $T_{50} = 0.032$  小时, 而微囊片  $T_{50} = 1$  小时, 可见, 二者有明显的差别。

## 四、异烟肼微囊片的体外释药

### (一) 异烟肼标准曲线的绘制

精密称取异烟肼粉配成100 $\mu$ g/ml的贮备液, 试验方法参考文献〔3〕。

### (二) 溶出速率测定

精密称取异烟肼缓释片(相当于异烟肼0.1克)与市售一般片(相当于异烟肼0.1克), 分别置于转蓝中, 以水1000ml为溶剂, 温度  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , 转蓝转速为150转/分, 定时取样5 ml, 过滤, 取滤液1 ml, 加水至7 ml, 再加9%硫酸锌液2 ml, 以下方法参考文献〔3〕。每种样品3片测定均值, 用概率单位法——目测法求出  $T_{50}$ 。结果如表2所示。

## 五、正常家兔服用市售一般片及乙基纤维索微囊片后的血药浓度比较

取正常、健康家兔6只, (3雄、3雌), 体重: 2.5~3 kg。服市售一般片0.1g后, 于0.5、1、2、3、4、5、6、7、

8小时取血样,离心取血清1ml,加水至5ml,以下操作方法参考文献〔3〕,计算出血药浓度。一星期后,取上述相同家兔,口服微囊片0.1g,于0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8小时取样,以下操作方法参考文献〔3〕。

药时曲线下面积(AUC)在实验时间内

用梯形法计算。8小时至 $\infty$ 之间用 $C_n/k$ 计算。曲线后段以时间—浓度对数作图作线性回归,求得消除速度K值,Ka值,消除半衰期 $t_{1/2} = 0.693/K$ 。峰浓度( $C_{max}$ )和达峰时间( $t_p$ )由药时曲线中获得。动力学参数的统计处理用F检验。

异烟肼药物动力学参数见表3。

表3 普通片与缓释片兔体内动力学参数(n=6)

动力学参数	一般片 ( $\bar{x} \pm SD$ )	微囊片 ( $\bar{x} \pm SD$ )	P值
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	18 $\pm$ 6.07	8.95 $\pm$ 2.66	P<0.01
$t_{1/2}$ (hr)	2.23 $\pm$ 1.02	11.72 $\pm$ 9.02	P<0.05
$T_p$ (小时)	1.23 $\pm$ 0.05	1.43 $\pm$ 0.28	P>0.05
曲线下面积 ( $\mu\text{g/ml}$ 小时)	81.80 $\pm$ 31.69	89.05 $\pm$ 21.51	P>0.05
生物利用度	100%	108.86%	
8小时血液	2.21 $\mu\text{g/ml}$	4.26 $\mu\text{g/ml}$	
Ka ( $\text{h}^{-1}$ )	2.616	1.589	
K ( $\text{h}^{-1}$ )	0.2895	0.094	

以上结果表明:异烟肼乙基纤维素微囊片能使原来一般片的血药峰值浓度降低;到达峰时及曲线下面积与普通片相比没有变化,并使血药浓度维持在略低的,但比较持久的水平上,缓释片吸收速率常数ka为普通片60%左右;K为32%左右。经计算微囊片24小时血药浓度为1.0568 $\mu\text{g/ml}$ ,而一般片为0.026 $\mu\text{g/ml}$ ;到达有效血浓度0.5 $\mu\text{g/ml}$ (7)所需时间:一般片:8.61小时,微囊片33.23小时,从而有效地降低因过高的血药浓度所引起的副作用,达到缓释药物的目的。

## 六、讨 论

(一) 异烟肼可以利用乙基纤维素制成微囊,具有缓慢释药,高剂量,无毒副作用的特征,制成片剂后,具有良好的缓释效果,可达到减少服药次数,降低毒副作用和增加药物稳定性等目的。

(二) 搅拌速度和温度影响微囊的大小,释药速度与转蓝转速有关,转蓝转速越

快,释药越快,作者初试,转蓝转速100转/分, $T_{50}$ 在5小时左右。

(三) 在实验结束,即药物释放完时,保留完整的乙基纤维素微囊骨架。

(四) 南京药学院主编的《药剂学》叙述,用相分离—凝聚法制得的微囊含药量常为20~80%,用本工艺制备的微囊含药量约为32%,微囊产量为60%。

(五) 能否制成24小时内的单剂量缓释片,有待进一步的研究。

(六) 本法制备工艺、分析手段简单,所需仪器及材料均易得,故具有使用推广价值。

## 参 考 文 献

- 〔1〕 孙淑英摘,国外医学药学分册、微囊化的异烟肼缓释剂型(3),191,1981
- 〔2〕 南京药学院主编,药剂学,969页,人民卫生出版社,1985
- 〔3〕 傅贻柯等,药学通报(2),93,1984
- 〔4〕 王大林摘,国外医学药学分册(3),186,1979;

[5] 侯惠民等: 药学通报 (6): 335, 1981

[7] 南京医学院: 南京医学院第一附属医院, 临床

[6] 侯惠民等: 药学通报 (1): 15, 1981

药物手册, 上海科学技术出版社, 1986: 660

## 生血饮口服液的制剂研究

空军上海第一医院药械科 丁来英 何继红

生血饮口服液是由《内外伤辨惑论》中的当归补血汤加味党参试制而成的。此方是根据中医“血脱者、益其气”的治疗原则设计的, 适用于各种原因引起的贫血、神倦乏力、头昏眼花, 心悸耳鸣、面色苍白及一切原因失血后的体虚症。我们对生血饮口服液的稳定性、安全性、质量控制进行了实验研究, 取得了较满意的效果。经临床验证, 生血饮口服液在肾性贫血、消化道出血及其他原因的贫血治疗中收到良好的疗效。

### 实验研究与结果

#### 1. 处方及制备

处方: 党参15g、黄芪15g、当归 9g, 制成10ml口服液。用法用量: 每日三次, 每次10ml。

制备: (1) 当归  $\xrightarrow[1:2]{\text{水蒸汽蒸馏法}}$  当归挥发油

发油

(2) 当归(渣) } 加水煎煮两次  
党参 } (1) 1.5h (2) 1h  
黄芪 }

煎液  $\xrightarrow{\text{过滤}}$  滤液  $\xrightarrow{\text{浓缩}}$  浓缩液(3倍浓)

$\xrightarrow[24h]{\text{加乙醇}}$   $\xrightarrow{\text{抽滤}}$  药液  $\xrightarrow{\text{回收乙醇}}$  加挥

发油, 甜菊甙浸膏适量, 水至全量。而后经灌装、灭菌(100°C, 30')、分装、质检、印字包装即得。

#### 2. 稳定性试验

(1) 留样观察: 将生血饮口服液分别贮存在室温下6个月, 37°C时3个月, 0°C时3个月, 其色泽、味道不变, 几乎无沉淀。

(2) pH值测定: 用雷磁25型酸度计于室温下测得pH值见下表:

生血饮口服液 pH 值比较表

批号	观察时间 pH值	出厂时	1个月	2个月	5个月
		870903	4.58	4.58	4.53
871201		4.58	4.50	4.15	

#### 3. 安全试验

##### (1) 无菌检查试验

##### A. 细菌检查:

普通培养基: 牛肉膏 5g, 蛋白胨 10g, 氯化钠 5g, 琼脂 20g, 水加至 1000ml。

用普通培养基培养一周, 未见细菌生长。

##### B. 霉菌检查:

沙保劳氏培养基: 蛋白胨 10g, 葡萄糖 40g, 琼脂 20g, 水加至 1000ml。

用沙保劳氏培养基培养一周, 未见霉菌生长。

(2) 急性异常毒性试验: 选用健康小鼠 20只, 随机分为二组。一组每鼠以 30ml/kg