

表1 样品含量测定结果

批号	苯巴比妥			阿司匹林		
	标示量 (%)	测得量 (%)	相当标示量 (%)	标示量 (%)	测得量 (%)	相当标示量 (%)
891012	2.83	2.78	98.23	18.87	18.01	95.44
891210	2.83	2.69	95.05	18.87	18.52	98.15
900215	2.83	2.88	101.8	18.87	18.36	97.30

2. 融变时限和重量差异: 分别按照《中国药典》1985年版二部附录第六页栓剂项下检查, 均符合规定。

3. 稳定性试验: 将样品贮存于有盖棕色玻璃瓶中, 在室温干燥处放置6个月, 参照药典⁽¹⁾依法检查阿司匹林分解产物—游离水杨酸。结果: 符合其原料的限量要求。

四、用法与用量: 小儿发热, 2~3岁, 每次1粒, 0.5~1岁, 每次 $\frac{1}{2}$ 粒, 塞入肛门内, 保留4h以上。

五、临床试用疗效观察: 本品试用于住院发热38~41℃患儿(5个月~3周岁)200例。每次给药后0.5h开始测量体温, 以后每h测量一次, 观察5h内的体温变化。结果退热有效率达100%, 其中90%的发热患儿用药后0.5h开始退热。5h内最大降温量3.5℃, 最小降温量0.5℃, 降温作用随着栓剂在体内的保留时间而延长。特别对小儿感冒急性发热以及因高热引起的烦躁不安等效果甚佳。用药期间未见其他不良反应, 使用方便, 为一安全、有效的小儿退热药。

六、讨论

1. 阿司匹林是常用的退热、镇痛药。

长期以来已成为衡量解热止痛药物有效与否的标准对照品。但口服有时有一些副作用。如胃灼热, 不舒适, 消化不良, 恶心, 呕吐甚至出血等胃刺激症状。将其制成栓剂, 经肛门给药, 直接通过直肠粘膜吸收而进入人体循环, 产生全身治疗作用, 避免了对胃的刺激反应。

2. 苯巴比妥是长效镇静、催眠药, 能解除患儿因高热引起的烦躁不安, 其饱和水溶液对石蕊试纸显酸性反应, 有利于阿司匹林放置期间的稳定性。

3. 本品使用半合成脂肪酸酯为栓剂基质。其特点, 熔点低, 凝固快, 质量稳定, 与许多药物配伍而不发生禁忌。有人研究⁽³⁾阿司匹林栓中有效成分的化学稳定性, 分解是游离水杨酸的释放, 用半合成脂肪酸酯为基质其分解较少。

参考文献

1. 中国人民解放军药品制剂规范。1985: 126
2. 中华人民共和国药典二部。1985: 5
3. Von E. Regon et al: dei Pharmazeutische ind, (4) 388~390, 1981

三种口服避孕药复方产品的溶出试验

任志红节译 周全校

含有不同比例活性成份的口服避孕药复合片剂, 诸如炔诺酮(Norethindrone, NE); 乙炔基雌二醇(Ethinyl Estradiol, E

E); 炔雌醇甲醚(Mestranol, ME)及乙酸炔诺酮(Northindrone Acetate, NEAC)等, 一般体外溶出测试方法都不适

合于它们的测试。最近,美国药典(USP)发表了NE:EE复合片剂的测试方法。最初,USP采用溶出法,以水为溶媒来测试NE:EE复合片剂,随后,用0.1MHCl代替水作介质。另外还用溶出法,以0.3%的异丙醇水液作为介质,检测NE:ME复合片剂代替了崩解法。目前,只有NEAC:EE复合片剂仍采用崩解法来检测成份。

实 验

实验所用NE、NEAC,ME及EE均符合USP标准,选用溶剂符合HPLC分析纯,十二烷基硫酸钠(Sodium Lauryl Sulfate, SLS)则为化学纯。ME、NE、EE和NEAC分别以乙腈液作为标准贮存液,测试时用适当溶剂将其稀释。

溶出试验按USP方法I和II进行。标准溶出仪器的6个玻璃容器中各盛有600ml适宜的溶解介质并在37℃条件下稳定1小时。同时测定各容器中6种片剂,并分别于15、30、45、60分钟时取样,在1500转/分的速率下离心10分钟,将上清液移入自动取样小瓶中进行分析。

USP方法II(桨法)是以水为介质溶解NE:EE,而NE:ME片的溶解介质为水:异丙醇(97:3),搅拌速度为75转/分。

U.S.P方法I(转篮法,则是用0.1MHCl和0.02%SLS为介质来溶解水溶性的NE:EE制剂及所有NE:ME和MEAC:EE片剂,旋转速度为100转/分。

样品液中药品成份是利用反相HPLC系统联用带有数据处理装置的Waters自动进样仪和Kratos 733紫外分光光度计来检测50~200 μ l不同分量的样品液可直接注入10 μ m μ Bondapak C-18或5 μ m Spheri-5 C-18分析柱进行分离。它们均可将NE和EE充分分离。基于在试验介质中最好的选择性和灵敏度来选择这些样品的检测波长。NE、EE及ME的洗脱液选择在200nm处,NE及NEAC在240nm处,由于没有复杂的提

取过程及不需分析内标,相当大体积样品也可以直接注入层析系统进行检测。

首先,还要制作ME、EE、NE及NEAC的线性标准曲线(标示浓度从0~120%)。层析反应和每一标准浓度相关系数应 >0.96 在常规操作中,仅将标示浓度要求接近100%的一份混合标准液重复操作(USP顺序),并且是将十二份样品中的每个样品进行自动取样试验。

结果和分析

快诺酮和乙炔基雌二醇片:用水为介质,15分钟内,18片NE:EE片中有15片70%以上的NE和EE完全溶出,这两种成份按U.S.P.规定用乙腈和水为流动相,可用简单的反相HPLC方法进行分析。在分析过程中发现,NE和EE可牢固吸附于某些滤器,因此,所有样品须先经过离心而不采用过滤后再注入HPLC系统。

有三种NE:EE复合片的NE成份在水中溶出率较低,加入0.1MHCl和0.02%SLS作介质,其溶解性升高。但是,注入的200 μ l酸性液可能对分析柱产生不可逆潜在危害,这时,在流动相加入缓冲液调节pH值后方可使用。

快诺酮和快雌醇甲醚片:NE和ME复合制剂中ME以3%异丙醇作介质时可提高它的溶出,如改用乙腈:水为流动相,NE和ME成份可同时测定。然而,水醇溶剂体内不含此物质,通常不考虑用其为介质。通常用0.1MHCl:0.02%SLS为介质。为检验NE:ME酸性样品,必须制得缓冲流动相,洗脱液在240nm处测定。

乙酸快诺酮和乙炔基雌二醇片:该片中NEAC成份在水中溶解性不好。但是,以0.1MHCl:0.02%SLS作为介质,500ml溶液以转篮法,100转/分的速率,可在45分钟内使所有受试NEAC:EE片中的NEAC百分之百溶出。该片不同于其他制剂之处在于NEAC在酸性介质中会发生水解。实验证实

如将样品液放于冰箱中(4℃),经48小时,仅5~6%水解。降解产物NE仍可与EE同时测定,注意与NEAC测定分开。测得的NE量与测得的NEAC量通过换算就可得出NEAC溶解的总量。

结论

以上讨论可认为:虽然0.02%SLS的0.1MHC1液可作为水溶性低的制剂较好的溶出介质,但水仍为一种较好的介质。如果不能

用水醇介质,可用0.1MHC1:0.02%SLS作为溶出介质配成600ml溶液,用U.S.P.转篮法以100转/分的转速适于所有受试样品。NEAc在酸性介质中水解的NE量可测出并可用于校正溶出NEAc的总量。当用酸性介质时,为延长HPLC分析仪中分析柱的使用寿命,应加入缓冲液流动相。

[J.Pharm.Sci《药学科学杂志》76(2):163,1990(英文)]

硫氮萘酮在乙基化β—环糊精复合物中的溶出特性

卞俊译 周全校

作者曾扼要地报道过硫氮萘酮的疏水性,β—环糊精衍生物的复合物一种水溶性钙拮抗剂压制片的溶出速率。给大白鼠口服乙基化β—环糊精复合物,显示了较长持续的溶出作用。本文对硫氮萘酮的溶出作用的各种环境影响作了详细的研究,弄清了乙基化β—环糊精复合物的释放机理。

实验部分

固体复合物的制备:将盐酸硫氮萘酮与β—环糊精按1:1M混合,用揉搓法制成固体复合物。用银量法测定其确为盐酸盐。该复合物经α线衍射法,证明它的衍射类型明显地与物理混合物的衍射类型不同。

片剂的释放试验:样品粉末26克(<100目)。含硫氮萘酮6克及稀释剂或其它等量的复合物,在1000Kg/cm²的压力下压成圆柱片(直径4mm)。用转篮法(转速为36,60或91转/分,测定出药的溶出速率。溶出介质,第一液为pH1.2,第二液为pH6.8(JPX1)或0.05M醋酸钠缓冲溶液(pH4.0),温度37℃。经分光光度计在245nm处测定。

片剂表面的观察:药片表面在溶出试验前后用扫描电子显微镜观察。样品在室温下

干燥二天,根据直流Sputter技术用金包衣。

水的穿透性试验:用仪器测定了水的穿透性,结果与L.S.C.Wan等人报道的一样,但有较高的重现性。水的摄入量根据标定毛细管测得。复测3次,均低于平均值10%以下。

体内吸收试验:4条雄性狗,体重13~15公斤,给药前禁食24小时。口服给药30mg(含稀释剂:淀粉,或其二乙基—β—环糊精复合物,测定前,每次抽取3ml血液样品以3.8%枸橼酸钠作抗凝剂,用HPLC测定血浆中硫氮萘酮。

结果和讨论

硫氮萘酮从乙基化β—环糊精复合物中的释放特性:结果表明淀粉混合物的释放速率很快,因为这种药物有高度的水溶性。而复合物中药物的释放很慢,(三乙基—β—环糊精复合物<二乙基—β—环糊精复合物),这取决于相应的乙基化β—环糊精的水溶性在各种溶出介质中测定。这种释放特性是由于结构复杂性,三乙基—β—环糊精>>二乙基—β—环糊精而释放明显受到抑制,并且几乎不受介质pH的影响。

另外,转篮的速度对药片中主药的释放