

加并可引起药物的聚合。如氨基青霉素在溶液中可形成二聚体、三聚体、四聚体等。因此使免疫反应的可能性增加。品种的增多易发生化学反应,造成溶解度降低,形成沉淀。如硫酸卡那霉素与巴比妥钠等混合易形成沉淀,使输液中微粒增多。

四、微粒的检测

对微粒的检测方法很多,不同国家所用的仪器及标准不同。如英国药典80年版采用库尔特计数器,美国药典20版及我国药典1990年版均采用显微镜——微孔滤膜法。日方药局方第10版采用改良显微镜——微孔滤膜法。澳大利亚法规采用HIAC光阻计数器。上述方法大致可分为以下几类:1. 肉眼直观计数法;2.5倍屈光镜法;白血球计数板法;改良式微孔滤膜——显微镜法;微孔滤膜——扫描电镜—X线衍射联用仪;微孔滤膜——显微镜——电视机联用法。2. 电阻原理计数计;库尔特计数器;XQS-1型白血球计数器;ZWF系列微粒分析仪;3. 光阻原理计数法;HIAC P305—SST型自动微粒计

数器;激光计数器;透射光法;4. 散射光法;5. 微粒分析仪;6. 目视灯检机。

目前使用的有:天津天河医疗仪器研制中心生产的ZWF型系列大输液微粒计数器;南京半导体仪器总厂生产的DWJ型系列大输液微粒计数器;桂林光学仪器厂生产的XTB—JA型微粒检测显微镜;英国的TA II型库尔特计数器;ZM型库尔特计数器等。

每一个微粒都有引起不良反应的潜在能力,不良反应的可能性或机率是与注入的微粒数目成正比。因此生产中严格控制微粒,在临床使用时应避免引起微粒污染的因素,采取适当的措施如注意药物的配伍,进气的净化及终端过滤等减少微粒浸入机体,注意即使用上法处理,建议将最初的几十毫升输液弃去,对减少微粒进入体内实为重要。输液的过程中终端滤器的应用已势在必行,希望能引起人们的关注。

(参考文献略)

对乙酰氨基酚制剂研究的概况

湖南医科大学附二院药剂科(湖南 410011)

李健和 许树裕

湖南株洲冶炼厂职工医院药剂科(湖南 410011)

张卓容

对乙酰氨基酚(扑热息痛,Acetaminophen)具有与水杨酸类药物同等良好的解热镇痛效果,且对胃肠道无刺激性,不引起凝血障碍等优点而受到临床医师的普遍好评,目前已成为解热镇痛药中的主要发展品种^[1]。美国药典22版收载的对乙酰氨基酚剂型有片剂、胶囊、酞剂、冲剂、混悬剂等,复方制剂7种^[2]。而我国1990年版药典收载的剂型仅片剂一种^[3]。由于乙酰氨基酚的广泛应

用,推动了其新制剂的不断研制成功。下面就其制剂开发情况作一概述。

1. 滴剂

通过考察不同配比的溶媒对10%对乙酰氨基酚滴剂稳定性的影响,结果以1,2-丙二醇、PEG—400、水(30:30:40)为溶媒配制的滴剂具有较好的物理和化学稳定性。室温、0~5℃环境放置及-60℃的低温环境放置20d,均未见有结晶析出。制剂pH为

5~7, 对乙酰氨基酚降解反应常数约为 $6.034 \times 10^{-5}(\text{d}^{-1})$ 。本滴剂除具有与一般液体制剂相同的优点外, 由于制剂的浓度高, 一次给药量少, 故可滴加于各种食品及饮料中服用, 更易为儿童患者所接受^[4]。

2. 软膏剂

5% 对乙酰氨基酚软膏剂(O/W型)由对乙酰氨基酚、硬脂酸、三乙醇胺、蜂蜡、甘油和水组方而成。并与加有月桂氮草酮(Azone)的软膏剂中对乙酰氨基酚的体外和体内透皮作用进行了比较。证明在软膏剂中加入 5% Azone 可使药物透过量及血药浓度显著增加。体内外实验具有相关性^[5]。

3. 栓剂

对乙酰氨基酚中空栓剂是利用普通的栓剂模具, 待基质(半合成脂肪酸酯)熔化后, 迅速灌模, 放置一段时间, 快速翻转模具, 使未凝固的基质流出模孔, 形成空腔, 注入药液, 再用熔融的基质密封模孔, 凝固后刮平模口, 启模而成。考察了其稳定性, 并将试制的中空栓剂与市售栓剂进行了含量均匀度、体外溶出度和兔体内生物利用度的比较。结果表明, 其稳定性良好, 中空栓剂和市售栓剂的含量差异分别在 $\pm 1 \sim 5\%$ 之内。与市售栓剂相比, 中空栓剂溶出速度大, 达峰时间较短, 峰浓度较高, 但生物利用度相当, 是一种较有发展前途的制剂^[6]。于宝成等^[7]和洪淳赞等^[8]分别考察了以聚氧乙烯(40)硬脂酸酯为基质, 月桂氮草酮(Azone)为吸收促进剂的对乙酰氨基酚栓剂和以半合成脂肪酸酯为基质, 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)为吸收促进剂的对乙酰氨基酚栓剂的体外释放及家兔体内生物利用度。结果表明, 含 PVP 的栓剂比不含 PVP 的栓剂的体外释放速度及体内吸收率都快。Azone 能够促进对乙酰氨基酚栓剂的直肠吸收, 其促进药物直肠吸收的作用机制不是增加栓剂释放速度的结果, 而可能是 Azone 直接与直肠粘膜起作用, 改变了生物膜的通透性, 从而加快了药

物的转运过程。

4. 微球

采用“混合材料—挤压成粒—滚转成球”的一步法制粒机(Marumerizer)制备了对乙酰氨基酚微球, 观察到软材在机中停留时间越长, 大球粒子(直径大于 14 目)形成的比例越高。实验证实了剩余细粒的倒数 $1/S - X$ 与机中停留时间(t)呈线性相关($r = 0.999$)。滚转时间越长, 球粒中药物的释放速度越慢。溶出速率试验表明, 这种球粒中药物的释放符合 Higuchi 的平方根函数关系^[9]。

5. 冲剂

对乙酰氨基酚泡腾冲剂是以乙酰氨基酚为主药, 加入枸橼酸、碳酸氢钠、糖粉、糖精钠、PEG—400、乙醇配方组成。选用体重 2~3kg 健康家兔为受试对象, 口服给药等剂量(0.5g)对乙酰氨基酚泡腾冲剂和片剂, 结果二者的特征参数 T_m 、 C_m 、AUC 分别为 0.47 和 1.42h、130.94 和 50.81 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、305.53 和 207.63 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 有显著差异($P < 0.05$)。泡腾冲剂比片剂吸收速度快, 吸收量多, 生物利用度高。同时对乙酰氨基酚冲剂和片剂对小鼠的镇痛作用试验以及对家兔的解热作用试验证明, 当口服给药时, 泡腾冲剂是一个易吸收, 作用出现快, 毒性也较小的新剂型。临床验证对乙酰氨基酚泡腾冲剂的解热作用(169 例), 同时以片剂为对照组(92 例), 等剂量口服, 测腋温观察退热作用及出汗、胃肠道刺激等副作用, 结果泡腾冲剂组的解热作用明显高于片剂组, 且退热起效快, 降温幅度大, 解热作用强^[10-11]。

6. 灌肠剂

对乙酰氨基酚微型灌肠剂为一种能与水相混合的混合溶媒的溶液, 药物以分子形式分散, 溶液与直肠粘膜接触, 药物能被迅速吸收。微型灌肠剂、片剂、注射剂用于三组家兔, 每组先后用灌肠、口服、肌肉注射中的两种方式给药, 剂量为 100mg/kg, 取血样测定对乙酰氨基酚的含量, 从每只兔的血药

浓度-时间数据计算得到血药浓度-时间曲线下面积,相加求均值,以肌注生物利用度为100%,求得口服片剂的相对生物利用度为77%,微型灌肠剂的相对生物利用度为97.9%;达峰时间:口服约为100min,肌注约为70min,灌肠为50min;血药浓度峰值:口服为120 μ g/ml,肌注为170 μ g/ml,灌肠为250 μ g/ml;平均滞留时间:口服约为190min,肌注约为140min,灌肠110min。这表明,微型灌肠剂生物利用度优于口服片剂和肌肉注射剂,可以认为是成人尤其是儿童的退热镇痛优良制剂^[12]。

7. 注射剂

对乙酰氨基酚注射剂的研制成功地解决了其片剂吸收缓慢、血药水平低的缺点。其理想的溶剂系统为35~40%PEG—水共合溶媒,且PEG—400的存在可增强对乙酰氨基酚在水中的化学稳定性,抗氧化剂亚硫酸氢钠可阻止对乙酰氨基酚水解物对氨酚的氧化而改善注射液色泽。有人用L-半胱氨酸盐酸盐替代亚硫酸氢钠作为对乙酰氨基酚的抗氧化剂,效果更佳^[13]。注射剂稳定pH值范围为4.5~6.5,预测室温贮藏期²⁵至少3.5年。质量考察证实处方工艺合理,质量稳定。小鼠LD₅₀为473 \pm 42mg/kg,刺激性和溶血性试验均为阴性^[14]。用兔作体内动力学试验,并与片剂作比较。结果表明:注射剂肌注吸收速度常数(K_a)为片剂的一倍,在片剂剂量为肌注量一倍时,肌注峰浓度为片剂的一倍,峰时提前2h以上,分布半衰期比片剂快2~3倍。相同剂量时,片剂生物利用度为注射液的36.2%^[15]。临床观察对乙酰氨基酚注射液(2ml含对乙酰氨基酚0.25g)肌注对各类发热的即时解热疗效,并用复方氨基比林注射液(2ml含氨基比林0.1g,安替比林0.04g,巴比妥0.018g)作随机单盲法对照。246例总有效率为91.5%,其中对乙酰氨基酚注射液低剂量组78例的总有效率81%,与对照组50例的总有效率78%之间无

统计学差异。对乙酰氨基酚高剂量组168例的总有效率94.4%,明显高于低剂量组和对照组,统计学差异极显著(P<0.01),未见明显毒副反应,对小儿特别适宜^[16]。

8. 缓释制剂

对乙酰氨基酚半衰期较短($t_{1/2}$ = 2.5h),须频繁给药,因此发展缓释制剂以方便应用,改善疗效是值得重视的。据报道对乙酰氨基酚缓释剂型有骨架片剂^[17,18]、包衣微丸^[19]和微囊化^[20,21,22]三种。

对乙酰氨基酚咀嚼片是以丙酮-乙醇(3:1)为溶媒,邻苯二甲基醋酸纤维素(CAP)和虫胶为骨架材料包埋对乙酰氨基酚,辅以甘露醇、蔗糖、甲基纤维素、糖精钠、Syloid 204、硬脂酸镁、薄荷香精,压片而成,其能较好地掩盖药物的苦味,是一种儿童喜爱的剂型。对乙酰氨基酚骨架在人工胃液中2h释放量为18%,其实1h已达溶出极限。在肠液内0.5h已释放出剩余的部分药物。两者溶出量总和为103.28%,体外溶出速率实验证明药物从骨架内释放是完全的。^[19]

对乙酰氨基酚缓释包衣颗粒是按片剂常规湿制颗粒法制粒、干燥、过筛,再以聚合物溶液喷雾包衣而成。体外溶出试验证明在释放量达66%以前为零级恒速释放,此后释放速率降低为非零级释放。颗粒在室温下密闭贮存21个月后,释放速率增快,但仍为零级释放,也是在释放量达66%以后转变为非零级释放。用尿药排泄速率法研究了包衣颗粒的体内动力学并与常规片剂作了比较,测得包衣颗粒剂和常规片剂的半衰期 $t_{1/2}$ 分别为8.29和3.21h。通过吸收百分率与体外溶出百分率在不同时间下数值的比较得到线性关系($r = 0.9886$),表明体外溶出数据可以作为控制吸收率的依据。按一级吸收-三室模型公式计算了一定剂量下(缓释包衣颗粒1.06g)的血药浓度,在13h以内血药浓度都在治疗浓度范围(5~20 μ g/ml)以内。最

高浓度 C_m 为 $10.5\mu\text{g/ml}$, 达峰时间 T_m 为 3.27h , 本品一次服 1.1g 可延效 $12\text{h}^{[19]}$ 。

对乙酰氨基酚微囊是以乙基纤维素为囊材, 采用溶媒蒸发法, 微囊化后一次直接制成的缓释微粒。通过改变操作条件(药物和聚合物投料比, 搅拌速度和乳化剂用量等)可得到不同囊径及释药速度的微囊, 体外溶出试验证实可明显延缓药物释放, DSC扫描表明微囊化对物理化学性质并无影响^[22]。

总之, 近年来对乙酰氨基酚剂型的开发发展迅速, 单方和复方制剂已达40多种, 为此必须注意不同给药途径和不同制剂使用中乙酰氨基酚的总剂量, 以防因急性超剂量或治疗剂量长期使用而引起的毒副反应。

参 考 文 献

[1] Helmut Niederhoff MD et al. Am J Med, 1983, 75(5A):117

[2] USP XXII. 1990: 12~21

[3] 中华人民共和国药典(二部).1990, 152

[4] 洪有采等. 中国医院药学杂志, 1993, 13 (4):162

[5] 安彩贤等. 中国医药工业杂志, 1991, 22(2):67

[6] 于宝成等. 中国医药工业杂志, 1989, 20(10):459

[7] 于宝成等. 中国药学杂志, 1990, 25(1):14

[8] 洪淳赞等. 延边医学院学报, 1989, 12(2):95

[10] 孙殿甲等. 新疆医学院学报, 1989, 12(3):167

[11] 蔡佩钦. 新疆医学院学报, 1989, 12(1):57

[12] 陈济民等. 沈阳药学院学报, 1986, 3(1):23

[13] 郭诗玫等. 中国医院药学杂志, 1987, 7(3):137

[14] 阎政等. 药学通报, 1986, 21(7):387

[15] 周邦元等. 中国医院药学杂志, 1987, 7(2):49

[16] 罗秋波等. 新药与临床, 1987, 6(3):186

[17] CA 1989, 70:22907y

[18] 陈庆华. 中国药科大学学报, 1988, 79:14

[19] 褚术铃等. 药学报, 1988, 623

[20] CA 1973, 78:113226f

[21] Rak J et al. Farm Ob2, 1979, 48:447

[22] 陈庆华等. 中国医药工业杂志, 1990, 21(7):300

栓剂基质中睾丸素的体外释放及在男性体内的吸收研究

李坚译 周全校

睾丸素是临床上一种重要的雄性激素, 它在胃肠吸收非常差, 已经证明睾丸素不宜用于口服治疗。Estwood提出, 睾丸素很快被吸收, 然而这种吸收完全无效, 因为这种激素在进入全身循环以前在肝中已经改变。Foss报道, 与甲基睾丸素舌下给药的雄性激素作用相比, 需要两倍之多的睾丸素。最近有人证明, 为了达到口服给药的临床效果, 需要 400mg 睾丸素的高剂量。另一研究表明, 当用聚乙烯二醇6000(polyethylene glycol 6000; PEG6000) 和脂质生物表面活性剂配合的分散体给药时, 原制剂的非活性睾

丸素显著减少。对于一个难溶解的药物, 以惰性载体(如尿素、琥珀酸)与药物制成固体分散体和低共熔混合物, 可以增强药物的吸收和溶解。以前的研究已经论述了这些系统在体外的溶出特性。在一项体内研究中发现, 用 PEG—6000 为载体的灰黄霉素分散体人口服给药后, 药物被迅速、完全地吸收。另一项研究同时表明, 家兔直肠给药后, PEG1000基质中的消炎痛的生物利用度大大提高。

在睾丸素治疗提出时, 非胃肠道给药是最常用的。原制剂的非活性说明这种激素口