

# 氟喹诺酮类药物近代剂型的开发与应用

钱凤<sup>1</sup>, 朱耀斌<sup>1</sup>, 李健和<sup>2</sup> (1. 湖南省交通医院药剂科, 长沙 410006; 2. 中南大学湘雅二医院药剂科, 长沙 410011)

**摘要:**目的: 为氟喹诺酮类药物新制剂的开发提供参考。方法: 查阅国内外文献, 综述氟喹诺酮类药物近代剂型的开发与应用。结果: 开发的氟喹诺酮类药物近代剂型有微囊剂、微球剂、脂质体、缓释片、植入剂等。结论: 氟喹诺酮类药物新剂型的不断研制与开发, 在提高疗效、降低不良反应及扩大临床应用范围等方面展示了良好的前景。

**关键词:** 氟喹诺酮类; 新制剂; 开发; 临床应用

中图分类号: R978.1<sup>+</sup>9

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2001)-03-0154-03

氟喹诺酮类药物抗菌谱广、抗菌力强、使用安全、易于制造, 近二十年来基础与应用研究取得了重大进展, 其注射剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂、眼用制剂、耳用制剂、栓剂、软膏剂、凝胶剂等临床常用制剂不断开发上市。本文仅拟就氟喹诺酮类药物近代剂型的开发与临床应用情况作一概述。

## 1 微囊剂

以聚乳酸(分子量为10万)为微型胶囊辅料制得的环丙沙星微囊, 包囊率高, 与等剂量粉剂相比, 控制释药达7h以上, 药物释放按一级反应动力学方式进行。通过控制微囊粒子大小及改变聚乳酸分子量和药物载体, 可控制环丙沙星的释放, 以达到延长药物作用的目的<sup>[1]</sup>。

用生物可降解的聚乳酸和聚乙醇酸为材料, 按其不同的比例制备氧氟沙星微囊, 经过研究其体外释药情况发现: 60d后, 仅有一半的药物从85:15的聚乳酸-聚乙醇酸微囊中释放, 然而从50:50的上述聚合物微囊中则几乎释放出全部药量<sup>[2]</sup>。

诺氟沙星微型胶囊系应用沸腾工艺, 使诺氟沙星微粒化而成, 可提高生物利用度, 减少对胃刺激的出血等副作用。给药100~400mg和800mg, 1h后均达最大血药浓度, 12h后仍可测得其药物浓度<sup>[3]</sup>。

## 2 微球剂

以醋酸纤维为包囊材料, 采用相凝聚法制备了诺氟沙星微球。应用本品行部分脾栓塞, 可缓释药物, 于坏死灶内维持一定浓度产生杀菌作用, 能预防严重感染, 避免严重并发症, 减少静脉返流, 保留脾免疫功能, 增强预防感染的功能<sup>[4]</sup>。

## 3 脂质体

在pH5.0缓冲溶液中, 将环丙沙星包囊在由脂质体辅料二棕榈酰磷酸酐胆碱、二棕榈酰磷酸酐甘油和胆固醇(4:1:4)组成的脂质体内可提高抗菌效果。环丙沙星在脂质体中浓度, <1d、1d、9d后分别为44.0%、43.0%和39.6%。肠道外给药, 对细

胞内细菌有强大杀灭作用。

Fresta等<sup>[5]</sup>以二棕榈酰卵磷脂、胆固醇、十六烷基磷酸酯(4:3:3)为膜材, 采用逆相蒸发法制得平均粒径为(185±31)nm, 包封率为5.3μl/nmol的氧氟沙星脂质体; 此载药脂质体与游离药物相比, 可使入滑膜成纤维细胞内氧氟沙星的量增加2.6倍, 从而改善其细胞通透性。Onyeji等<sup>[6]</sup>用氧氟沙星及其脂质体治疗人巨噬细胞内分枝杆菌感染, 结果表明: 脂质体能显著增强巨噬细胞对药物的摄取, 因而, 与同剂量的游离药物相比, 氧氟沙星脂质体的抗菌作用显著增强( $P < 0.005$ )。刘宏伟等<sup>[7]</sup>以卵磷脂和胆固醇为骨架膜材, 采用注入法制备的氧氟沙星脂质体, 具有穿透组织能力强, 局部滞留时间长等特点; 局部应用本品治疗兔实验性绿脓杆菌角结膜炎的作用优于氧氟沙星滴眼剂, 本眼用脂质体的临床应用尚待进一步研究。

## 4 缓释片

Sawada等将氧氟沙星2g溶于200ml 0.01mol/L盐酸溶液中, 与含有1g角叉菜胶(除本品外, 还可选用聚羧乙烯、聚羧乙烯钠、黄原胶等多聚物)的水溶液50ml混合后, 再加入0.1mol/L氢氧化钠溶液适量。取上述成份150g、微晶纤维素348g、羟丙基纤维素60g、硬脂酸镁6g, 制片, 此片可达缓释目的。诺氟沙星胃内滞留漂浮型缓释片系诺氟沙星、羟丙基甲基纤维素、十八醇、丙烯酸树脂II号等过筛、混匀, 加粘合剂适量制成软材, 制粒、干燥、整粒、压片而成。其漂浮作用能使药物在胃内滞留时间(4~6h)较普通胶囊(0.5~1.0h)明显延长, 使药物释放与溶解完全, 吸收增加, 药效延长, 疗效提高, 并减少了胃肠道反应, 为临床提供了一种新的缓释剂型<sup>[8]</sup>。

## 5 植入剂

Kimura等研究了一种控释的氧氟沙星植入剂(PT-01), 并对27例牙周炎患者进行了临床验证, 每周1次与龈上洁治联合时, 同安慰剂或未治疗的对照

组相比,使龈下菌群显著减少,但是与根面平整和龈下洁治联合应用时,就不再有显著的效果,单独后者清除龈下菌群就很有效<sup>[9]</sup>。本品插入后可维持牙龈裂隙中浓度大于 2mg/L 达 7d 之久。动物实验表明,本品对眼和牙周组织的刺激作用较弱。类似地, Kametaka 等以 5g 氧氟沙星、250g 30% 丙烯酸树脂 L30D-55 胶体溶液和 20g 吐温-80 混合制得 4mm × 1mm × 0.3mm (含氧氟沙星 0.06mg) 膜条植入深 5mm 的牙周袋中,5h 内局部药物浓度一直维持在 70 $\mu$ g/ml 以上,24h 仍达 16.6 $\mu$ g/ml,而口服氧氟沙星 200mg,3h 唾液中达最高浓度仅 1.8 $\mu$ g/ml,故局部给药有益于牙周疾病的预防和治疗。Yamagami 等<sup>[10]</sup>把氧氟沙星制成一种水溶性的控释植入剂,将其放在 46 例成人牙周炎病人的牙周袋内,每周 1 次,连用 4w k; 研究发现用药部位的菌斑指数、牙龈指数、探针出血、脓液释放、探针深度等指标均有显著改善,尤其是探针出血和探针深度;提示每周 1 次将氧氟沙星控释植入剂放入牙周袋内,对牙周炎的消退有明显作用,对上颌空斑沉积也有抑制作用。

将氧氟沙星、环丙沙星分别与生物可降解材料聚乙醇酸、聚乳酸或生物不降解材料聚甲基丙烯酸甲酯共聚物、载体-骨水泥搅匀,制成圆柱体或珠,手术后埋填于组织中,治疗急、慢性深部骨、软组织感染,或预防外科手术可能产生的细菌性并发症。这些植入剂的特点是能及时、持续、稳定地从载体中释放药物,产生局部高浓度,杀死隐匿在感染部位的致病菌,而全身浓度低,减少了药物的副作用。其中用聚乙醇酸制成的环丙沙星圆柱体植入剂大小为 3.2mm × 5mm、4.5mm × 5mm 和 4.5mm × 7mm,每一圆柱体含环丙沙星 0.5~5.0mg; 取含环丙沙星 4mg、大小为 3.2mm × 5mm 的上述圆柱体植入剂 40 粒,分别置 pH7.4、温度 37 $^{\circ}$ C 的磷酸盐缓冲液和新鲜人血浆中,进行体外释放实验,并以庆大霉素聚甲基丙烯酸甲酯链珠作为对照,结果环丙沙星最初释放的浓度高达 180mg/L 以上,但在头 5d 内迅速减少至 4.2~22.5mg/L,而庆大霉素的释放在头 3d 内从 227.5mg/L 迅速降至 77.5mg/L,然后约以 20mg/L 的释放量保持一段较长的时间。将含环丙沙星 3mg,大小为 3.2mm × 5mm 的上述圆柱体植入剂 2 粒,分别植入 18 只新西兰大白兔双股骨的近端,植入后 2d、1、2、3、4、6wk 将其处死,采用高效液相色谱法测定环丙沙星渗透到骨皮质和髓质的程度,结果在头几天内药物渗入骨皮质 30mm 深处的浓度约达 2m $\mu$ g/g; 6wk 时,距离植入药物 5mm 处,

髓中药物浓度达 2m $\mu$ g/g,显示本品骨渗透性良好<sup>[11]</sup>。

分别以低分子量聚乳酸为载体制备的治疗骨感染性疾病的氧氟沙星和环丙沙星植入控释制剂,体外释放试验显示:氧氟沙星可持续释放 56d,环丙沙星为 51d,其释放快慢可通过药物扩散、载体降解及其它因素来控制<sup>[12]</sup>。环丙沙星从 L-聚乳酸微球中的释放率可通过药物浓度及载体分子量等来控制,按一级动力学方式缓慢释放,7h 后约释放 (70~90)%,其释放速率常数随着微粒大小和聚乳酸分子量的增加而减少<sup>[13]</sup>。

环丙沙星聚甲基丙烯酸甲酯链珠由 0.2g、0.5g 及 1.0g 环丙沙星和 40g 聚甲基丙烯酸甲酯分别制成,体外释放试验表明,环丙沙星释放 1~2 $\mu$ g/ml 以上的浓度可持续 7d(0.2g)、30d(0.5g)和 42d(1.0g),这浓度相当于骨髓炎常见致病菌的最小抑菌浓度<sup>[14]</sup>。

## 6 其它

以 PEG6000 为载体,采用熔融法制备的诺氟沙星固体分散体;以及利用诺氟沙星两性性质,采用中和法制备的诺氟沙星- $\beta$ -环糊精包合物,均能显著提高诺氟沙星的稳定性,拓宽其应用范围。

总之,运用现代药剂学技术方法发掘已有药物资源的潜力具有重大的临床意义和经济意义,氟喹诺酮类药物新剂型的不断研制与开发,在提高疗效、降低不良反应及扩大临床应用范围等方面展示了良好的前景。

## 参考文献:

- [1] Rogers JA, Owusu - Ababio G. Formulation of antibiotics in polymeric microcapsules. II. Ciprofloxacin. Proc Int Symp [C]. Controlled Release Bioact Mater 20th, 1993. 354.
- [2] Nie L, Nicolall DP, Nightingale CH, et al. In vitro elution of ofloxacin from a bioabsorbable polymer [J]. Acta Orthop Scand, 1995, 66(4): 365.
- [3] Esmat E- D. Pharmacokinetics and bioavailability of norfloxacin microcapsules [J]. Die Pharmazeutische Industrie, 1991, 53(1): 87.
- [4] 陈新梅,敖秉臣,邢君芬. 氟喹酸微球的研究 [J]. 中国药房, 1995, 6(6): 7.
- [5] Fresta M, Spadaro A, Cerniglia G, et al. Intracellular accumulation of ofloxacin-loaded liposome in human synovial fibroblasts [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(6): 1372.
- [6] Onyeji Co, Nightingale CH, Nicolall DP, et al. Efficacies of liposome-encapsulated clarithromycin and ofloxacin against mycobacterium avium - M. intracellular complex in human macrophages [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1994, 38(3): 523.
- [7] 刘宏伟,彭淑玲,邹洋,等. 氧氟沙星脂质体的制备及治疗

## • 药物不良反应 •

# 吡哌美辛栓引起的全身性过敏反应

张晓芬(台州椒江人民医院, 椒江 318000)

关键词: 吡哌美辛; 过敏反应

中图分类号: R971<sup>+</sup>. 1

文献标识码: D

文章编号: 1006- 0111(2001) 03- 0156- 01

吡哌美辛栓具有解热、镇痛及非特异性抗炎作用。其最常见的不良反应是胃刺激和头痛。过敏反应较为罕见。吡哌美辛栓可避免胃肠道刺激, 使用方便、副作用少。但在我院对症治疗的同时, 就2000年7~8月份在妇产科出现吡哌美辛栓致全身性过敏反应的人数达5人以上, 其中最为严重的1例现报道如下:

### 1 临床资料

患者, 女, 29a, 干部(病案号: 0124150)。于2000年8月1日入院待产。检查: T 37.1℃, P 94次/min, R 18次/min, BP 13.3/8kPa (100/60mmHg), 心律齐、血、肝功能检查均正常。B超显示: 活婴、脐带绕颈、羊水过少。于8月2日剖腹产。术后第3天(8月5日), 产妇体温38.5~39℃, 用0.5%甲硝唑注射液200ml iv, gtt。8月6日测体温38.8~39℃, 考虑体温升高可能是感染所致, 更用头孢曲松注射液1.0g+5%葡萄糖注射液250ml iv, gtt, 用吡哌美辛栓(湖北江陵制药厂, 每粒100mg, 每板5粒, 每盒两板, 批号: 20000420)直肠给药。当晚6时30分左右, 产妇胸闷、头昏、全身不适。只见脸色苍白、大汗淋漓、嘴唇青紫、全身发抖, (几乎窒息。检查: 病人神志清、呼吸平稳、两肺听诊呼吸音清, 未及干湿罗音, P 62次/min, BP 15.7/10.7kPa (118/80mmHg), 律齐, 心音中等, 未及杂音, 腹平软、子宫底平, 脐下3指无压痛, 双下肢无浮肿。考虑可能是产妇术后体弱、心情紧张、产后虚脱(有低血钾的可能)。立即吸氧、大量补液、补钾、补能量

(平衡液1000ml+10%氯化钾注射液10ml, 葡萄糖氯化钠注射液250ml+达力新1.5g iv gtt, 50%葡萄糖注射液40ml+Vc注射液2.0g iv, 立即), 给予激素、镇静剂等。同时心电图监护。7点30分测血钾3.2mmol/L, 8点20分心电图报告正常, 10点左右上述不适症状缓解。

8月7日(术后第5天)检查: T 37.7℃, 继续补液、补钾, 并再次用头孢曲松 iv gtt (停用吡哌美辛栓), 结果产妇一切正常。8月8日, 测血钾3.4mmol/L, 体温正常。于8月9日全愈后出院。

### 2 讨论

本例患者既往无药物过敏史。不良反应发生当天仅用头孢曲松静滴、吡哌美辛栓肛塞, 但症状缓解后又再次用头孢曲松静滴, 却未出现不适症状。可以考虑患者引起的全身性过敏反应是吡哌美辛栓所致。

有报道吡哌美辛栓能抑制正常人的肾钾排泄伴有或不伴有血钾升高, 但本例患者用吡哌美辛栓后却引起低血钾, 实属罕见。另外患者术前检查脉搏、血压等均正常, 用吡哌美辛栓后却致心跳减慢, 机理不清, 有待于进一步探讨。另外, 专家指出: 有过敏性鼻炎或哮喘的病人对吡哌美辛较容易过敏, 可能发展至严重的急性全身性过敏反应。但本例患者身体健康, 未曾有过类似疾病, 用吡哌美辛栓后却引起严重的全身性过敏反应, 未见报道。

目前, 吡哌美辛栓临床应用较为广泛, 不良反应报道也较少, 但其所引起的不良后果, 应引起临床医生的高度重视。

收稿日期: 2001- 02- 12

兔实验性绿脓杆菌角膜炎的研究[J]. 眼科研究, 1995, 13(3): 149.

[8] 屠锡德, 郑梁元, 赵江华, 等. 诺氟沙星胃内滞留漂浮型缓释片的研究[J]. 中国药科大学学报, 1994, 25(4): 211.

[9] Kimura S, Toda H, Shimabukuro Y, et al. Topical chemotherapy in human periodontitis using amew controlled - releasase insert containing ofloxacin. I. Microbiological Observation[J]. Journal of Periodontal Research, 1991, 26: 33.

[10] Yamagami H, Takamori A, Sakamoto T, et al. Intrapocket chemotherapy in adult preriodontitis using a new controlled release insert containing ofloxacin[J]. J Periodontal, 1992, 63(1):

2.

[11] Overbeck JP, Winckler ST, Meffert R, et al. Penetration of ciprofloxacin into bone: A A new bioabsorbable implant[J]. Journal of Investigative Surgery, 1995, 8(3): 155.

[12] Andreopoulos AG, Korakis T, Donniss E, et al. In vitro release of new quinolones from biodegradable systems: a comparative study [J]. J Biomater Appl, 1996, 10(4): 338.

[13] Owusu - Ababio G, Rogers JA. Formulation and release of ciprofloxacin from Poly (L - lactic acid) microparticles[J]. J Pharm Biopharm, 1996, 42(3): 188.

[14] Dimaio FR, O' Halloran JJ, Quale JM. In vitro elution of ciprofloxacin from polymethylmethacrylate cement beads[J]. J Orthop Res, 1994, 12(1): 79. 收稿日期: 2000- 12- 28