

送全军第十届药学专业学术会议

空军药学资料选编

空军第五届药学专业学术会议论文集

KONG JUN
YAOXUE ZILIAO
XUAN BIAN

1993.10

空军医学科委会药学专业委员会

空军第五届药学专业学术会议论文集

(1 9 9 3 . 1 0)

江苏工业学院图书馆
藏书章

空军医学科委会药学专业委员会

编 者 的 话

自1989年11月空军第四次药学专业学术会议以来，空军全体药学工作者，在改革开放、振兴科技的大好形势下，在加强质量建军的思想指导下，勤奋工作、刻苦钻研，取得了一大批优秀的科研成果，撰写了大量论文，其中不少已在国内外发表，这次会议征集的论文共407篇，除78篇已发表的外，《本集》收载329篇，其中全文发表148篇，摘要72篇，有109篇收入题录。

这次收到的论文90%以上是实验研究性文章，它标志着空军药学工作已从经验型模式向学术型模式发展，收到的30篇综述，多数是查阅了大量文献，跟踪现代药学发展的课题，我们认为对开阔同志们的学习视野，促进更新知识是有益的，所以专辟栏目，全文发表。

我们热切希望《本集》能象历次会议论文集那样成为检阅过去，推动未来，启迪空军药学科研思路，作为进一步腾飞的新起点。让我们协起手来，为迎接全军第十届药学专业学术会议，为振兴空军药学事业做出更优异的成绩。

空军药学专业委员会

一九九三年十月

目 录

药 剂

氨苄青霉素缓释直肠胶囊剂的研制	盛 杰等	1
酮康唑控释片的研制及其体外溶出度考察	肖宏安等	4
TMP- β -CD包合物的制备与物相鉴定	李俊峰等	8
齐墩果酸- β -环糊精包合物的研究	颜耀东等	11
应用工业型平板式超滤机分离不同分子量右旋糖酐的尝试	郑志安等	14
右旋糖酐生产工艺的部分改进	吴 明	17
紫丁香滴眼液的稳定性研究	吴忠忱等	19
黄芩甙共沉淀物和固体分散物生物利用度的研究	颜耀东等	23
胃速康散的吸湿性及甘草酸的稳定性测定	高厚发等	28
制备大输液应注意设备的污染	杨连芝等	32
妇康栓的研制及临床观察	李 航等	33
香连丸、香连片、香连胶囊中总季胺碱溶出度的测定	刘 启等	35
甲癣灵涂膜剂治疗甲癣 6 8 0 例疗效观察(摘要)	张晓霞等	38
PVP-I 阴道中空栓剂的研制及临床应用观察(摘要)	张 雷等	39
熊胆退热栓的制备及临床应用(摘要)	范申云等	40
抗荨丸的制备及临床应用(摘要)	高厚发等	40
八类片剂崩解时限考察(摘要)	廖名龙等	41
眼复明胶囊的研制及应用(摘要)	唐立尧等	41
调微胶囊的研制及临床应用(摘要)	肖宏安等	42
1%L-赖氨酸锌糖浆的研制(摘要)	朱志国等	43
酮康唑栓的制备及临床应用(摘要)	韩福鹏	45
治癣涂膜的研制及临床应用(摘要)	陈焕华等	45
浅谈氢氧源焊割机在针剂封口中的应用(摘要)	焦继生等	46
1 9 3 瓷釉涂料在制剂室的应用(摘要)	王振忠等	47
谈医院制剂的发展方向(摘要)	罗奇石等	47
降脂散的制备及临床应用(摘要)	高厚发等	49
对高压灭菌柜排废气废水装置的改进(摘要)	曹炳兰等	50
胃康友冲剂的研制与应用(摘要)	刘谦典等	50

用乙醇分散法快速溶胀CMC-Na(摘要).....	李俊峰等	51
对自配不充CO ₂ 气体维生素C注射液稳定性的考察(摘要).....	佟志清等	52
薄荷水中不同防腐剂防腐力的探讨(摘要).....	刘庆银等	53
关于大输液包装容量的建议(摘要).....	冯 蓉等	53
超滤法制备六味地黄口服液(摘要).....	苏彦珍等	54
介绍一种碘片快溶法(摘要).....	马筱鸣	55
单方甲硝唑软膏治疗老年性阴道炎(摘要).....	侯玉洁等	55

药 理

胰岛素经眼吸收对正常和四氧嘧啶糖尿病型模型家兔的降血糖作用.....	吕 敏等	56
胰岛素经眼给药治疗兔糖尿病的研究.....	王雅君等	63
胰岛素经眼给药的药物代谢动力学.....	王 峰等	68
茶多酚和人参茎叶皂甙对鼠脑线粒体脂质过氧化反应和A T P酶活性的影响.....	詹 皓等	74
芦丁复合物对大鼠脑组织SOD、Na ⁺ 、-K ⁺ -ATP酶活力的影响.....	马伯良等	80
利多卡因对离体兔胸主动脉环收缩的影响.....	张作华等	83
咳喘安口服液止咳祛痰平喘作用的实验研究.....	庞来祥等	87
小鼠用大黄灌胃制造脾虚模型及其治疗.....	钱厚海等	93
氟康唑体外和体内对真菌的抗菌作用.....	黄家章等	96
人脑及红细胞膜乙酰胆碱酯酶的芳基酰胺酶活性.....	朱美财等	108
Na-H交换阻滞剂对离体鼠心缺血后再灌注损伤的保护作用.....	王 峰等	115
康精 I 号对雄性大鼠精子数、精子活率影响的研究.....	梁秉文等	120
口康散药理作用研究.....	肖宏安等	123
异烟肼乙酰化代谢昼夜节律性的研究.....	姜宗文等	126
L-赖氨酸锌对大鼠免疫功能的影响.....	朱志国等	131
一号霜中各组分的协同作用初探.....	黄 进等	135
肝脏功能和术后时间对环孢素血药浓度的影响.....	王 峰等	139
尼群地平贴片对实验性肾高血压大鼠的降压作用.....	梁秉文等	143
阿米洛利、咪喃苯胺酸和维拉帕米抗再灌注性心律失常的研究(摘要).....	王 峰等	145

洗必泰对常见致病真菌的抗菌作用(摘要).....	刘 延等	145
胰岛素、肾上腺素对家兔血清MM S含量的影响(摘要).....	林培国等	146
胡枝子总黄酮的抗炎镇痛作用(摘要).....	付桂云等	147
复方水蛭素安全性及去纤抗凝效果的研究(摘要).....	唐桂香等	148
大剂量硝酸甘油治疗不稳定型心绞痛的临床疗效观察(摘要).....	何志原等	148
桂附地黄口服液对神经衰弱患者血液流变学的影响(摘要).....	黄福裕等	149
复方冬虫夏草针剂对肝脏药理作用研究(摘要).....	肖宏安等	150
一号霜对豚鼠皮肤癣菌病模型的疗效观察(摘要).....	黄 进等	151
EDTA-Na对胰岛素经眼吸收的作用(摘要).....	王幼珍等	152
蚂蚁强壮抗衰老作用研究.....	王东风等	152
蜀葵花酒对人体血液流变学指标的实验观察.....	王东风等	153
环孢菌素A的药动学与临床应用(摘要).....	廖名龙等	155

临床药 学

胃必安治疗幽门螺杆菌研究.....	杨若才等	156
薄层扫描法测定卡马西平耳垂血药浓度.....	李 决等	159
一滴耳垂血测定Zn、Fe、Ca、Cu和Mg等五种元素方法研究.....	姚德佳等	163
苯巴比妥对苯妥英钠体内药动学的影响.....	周嘉秀等	168
双氟哌酸在犬体内的药代动力学及生物利用度的研究.....	罗奇石等	172
反相高效液相色谱法同时测定人血清中维生素A和维生素E.....	侯晓清等	183
高效液相色谱法测定环孢素A.....	邵广洲等	189
高效液相色谱法测定口服葡萄糖酸锌在兔体内的血锌浓度及药代动力学研究	张仲元等	194
酮康唑控释片兔体内血药浓度测定.....	肖宏安等	199
蛇毒抗栓酶静点及外用治疗银屑病14例.....	项 俊	201
甲硝唑前体制剂药物动力学研究.....	曲守伟等	202
临床分离菌及耐药率实验研究.....	戴德银等	210
降低医院感染与合理选用消毒剂和抗菌药.....	戴德银等	213
口服葡萄糖酸锌和硫酸锌的药物动力学和生物利用度的研究.....	姚德佳	218
胰岛素经眼给药的生物利用度.....	李 颖等	223
试论开展中药临床药学工作的重要性.....	罗奇石等	228
重视门诊药房的PI活动.....	孙 熔	232

抗生素静脉给药方式与疗效的关系·····	宫桂文	234
静脉给予甲硝唑前体和甲硝唑后小鼠组织中甲硝唑分布的比较·····	曲守伟等	237
精制破伤风抗毒素应视伤情应用·····	王志高等	241
氟哌酸的不良反应及用药注意事项·····	刘德茂等	242
1, 6-二磷酸果糖的临床应用·····	朱生旺	244
66例手术病人应用抗生素调查与分析·····	王志高等	245
联合用药治疗癫痫50例观察·····	张淑兰	247
配合临床医疗做好门诊发药解说工作(摘要)·····	梁国洪	248
开展临床药学工作重视发药时指导(摘要)·····	徐高柏	249
应重视抗感冒及清热解毒药的重复应用现象(摘要)·····	竺忠英	250
新生儿用药应注意的问题(摘要)·····	魏国民等	251
对庆大霉素副作用的预防措施(摘要)·····	汪明星	251
新洁尔灭的多种用途(摘要)·····	王秀梅等	253
L-赖氨酸制剂的临床应用进展(摘要)·····	刘巨涛等	253
联合用药对地高辛血药浓度的影响—31例临床病例分析(摘要)·····	王峰等	254
重组人 α -2b-干扰素在血液病治疗中的不良反应及其处理(摘要)·····	佟刚	255
加强合理用药咨询(摘要)·····	郭继仪等	255
治疗药物监测对地高辛中毒的诊断价值和中毒标准的探讨(摘要)·····	王峰等	256

药化 药分

抗真菌药萘替芬的合成研究

I. 经Mannich法合成·····	温守明等	257
II. 肉桂醛法·····	温守明等	259
III. 肉桂基氯法·····	金涛等	261
IV. 中间体肉桂基氯的制备·····	吉小莉等	262
V. 中间体1-萘甲胺的制备·····	吉小莉等	263

RGD肽类血小板聚集抑制剂的合成·····	温守明等	264
-----------------------	------	-----

半乳糖受体导向药物的研究

I. 糖化白蛋白类外源性配体的制备与含量分析·····	温守明等	268
II. 小分子糖肽类配体的制备·····	温守明等	271

胞壁酰肽类免疫调节剂的系列研究

I. HOEC活性酯法合成胞壁酰二肽类似物.....	温守明等	275
II. N-乙酰胞壁酰-L-缬氨酸-D-谷氨酸- α -正丁酯的合成及其生物活性	温守明等	280
III. 光谱分析在MDP类糖肽合成中的应用.....	温守明等	284
IV. 化学结构与活性关系的初步探讨.....	温守明等	292
薄层色谱—紫外分光光度法测定当归中阿魏酸的含量.....	程言亮等	296
高效液相色谱法对山莨菪碱制剂含量测定的研究.....	钱厚海等	298
HPLC法测定复方扑尔敏片剂各成分含量.....	周嘉秀等	302
HPLC法测定高效皮炎灵中醋酸曲安缩松的含量.....	梁贵键等	307
利用联立方程组的新解法测定氢氟滴耳剂的含量.....	吴延晖等	309
金属络合物高效液相色谱法同时测定高效施尔康片中四种微量元素含量.....	张仲元等	313
差示分光光度法测定醋酸泼尼松片含量.....	侯晓清等	317
双波长吸收度比值K系数法同时测定氯柳酊中二组分的含量.....	步雪等	320
双波长薄层扫描法测定牛黄清心丸中黄芩甙的含量.....	颜耀东等	323
分光光度法测定溶液在维脑路通存在下微量烟酰胺的含量.....	何宏妹等	326
二甲酚橙在硫酸锌糖浆含量测定中的应用.....	朱志国等	328
快速检定药品中绿脓杆菌的方法研究.....	王列容等	332
用乳凝法测定胃蛋白酶合剂活力时试管内径的影响.....	郝 勇等	338
对枸橼酸钾溶液含量测定方法的商讨.....	钱厚海等	339
紫外分光光度法测定盐酸普鲁卡因注射液含量.....	李远芳等	341
薄层扫描法测定齐墩果酸- β -环糊精中齐墩果酸含量.....	周志刚等	345
紫外分光光度法测定酮康唑控释片的含量.....	俞 发等	347
系数倍率法测定复方水杨酸洗剂中水杨酸和苯甲酸含量.....	陈云峰等	349
降压物质检查法之有关问题探讨.....	张家相等	351
L-赖氨酸锌中L-赖氨酸的快速纸色谱检验法.....	朱志国等	355
薄层扫描法测定山楂丸中齐墩果酸的含量.....	李国辉等	357
二阶导数分光光度法测定克霉唑软膏的含量.....	张仲元等	359
二阶导数紫外光谱法直接测定复方苯甲酸醇溶液中水杨酸的含量.....	吴国海等	362
双波长分光光度法测定速效伤风胶囊中扑热息痛和咖啡因的含量.....	吕力力等	364
紫外分光光度法测定氟哌酸泡腾栓的含量.....	张秀荣等	368
紫外分光光度法测定盐酸可卡因含量.....	刘谦典	370

重金属检查中改良硫代乙酰胺法的研究·····	路得阳等	371
药品卫生学检验中酵母菌与细菌的鉴别·····	琚羽心等	374
一阶导数分光光度法测定脑清片的含量(摘要)·····	周 莉等	376

中 药 植 化

大黄健胃冲剂的研究·····	卞阿凤等	377
清解 I 号片的质量控制研究·····	刘 启等	380
香果叶抑菌试验及临床疗效·····	肖宏安等	384
配制中药大输液的经验体会·····	姜谋志	389
狭叶红景天中红景天甙的提取分离·····	杨连春	393
五种川产红景天属植物中红景天甙的薄层分析·····	杨连春	395
11种自制中药口服液中10种无机元素含量测定·····	戴德银等	396
炮制程度对酸枣仁中黄酮甙的影响实验·····	王深平	399
驱晓糖浆的制备及临床应用·····	潘留华等	401
凌霄水提液治疗常见痒症120例观察·····	张 燕等	402
蚂蚁乙肝康研制及临床应用(附124例临床对照)·····	罗奇石等	404
脑舒宁的制备与治疗血管性头痛的疗效研究·····	张淑珍等	408
康尼口服液的临床与实验研究·····	罗奇石等	411
复方雪莲袋泡剂工艺的改进及疗效分析·····	张春生等	414
灭癬酊的制备及临床应用·····	裴 颖等	416
化瘤片的制备及应用·····	陈德新等	418
柴葛胶囊的制备及临床应用·····	李国辉等	420
蚁黄药酒的研制及临床应用·····	刘万兴等	421
辛夷清肺汤用于控制鼻息肉术后复发的临床观察·····	赵伟实等	422
清喉利咽口服液的制备与临床疗效观察·····	刘桂英等	423
结肠康治疗慢性结肠炎临床观察与护理·····	黄凤岗等	425
几种商品药材的杂质鉴别·····	王永军等	426
谈谈中药开发的新途径·····	黄福裕等	427
洁尔阴微量元素测定(摘要)·····	廖名龙等	430
10种中药口服液中13种元素含量测定(摘要)·····	戴德银等	431
白术高产栽培技术(摘要)·····	徐高柏等	432

蓝健口服液治疗老年前列腺增生症 32 例(摘要).....	刘宪平等	433
复方排石冲剂的研制及临床应用(摘要).....	刘宪平等	433
塞路通口服液的制备及应用(摘要).....	赵维克	434
补肾汤治疗颈椎病 48 例临床观察(摘要).....	刁淑芬等	434
新药一桂附地黄口服液治疗肾阳虚和肾气虚 130 例临床疗效分析(摘要).....	黄福裕等	435
复方黄精降压丸治疗 II 期高血压病 30 例疗效观察(摘要).....	石柱华等	435
浅谈影响汤剂在临床合理应用的因素(摘要).....	李国辉等	436
超滤法制备六味地黄口服液(摘要).....	苏彦珍等	437

药材管理

修建优质合格的制剂室确保自配制剂质量的几点体会.....	曹炳星等	438
突出中医药特色建设中药制剂室.....	苏彦珍等	442
加强特殊药品管理防止毒品危害.....	廖名龙	444
谈药品包装装潢设计.....	郭剑芳等	450
中草药微机管理软件的研制.....	许海云	452
麻醉药品的管理监督与合理应用(摘要).....	鲁新发等	456
加强我院麻醉药品管理的做法与体会(摘要).....	黄衍民等	457
药物情报工作在我院抗生素管理中的做法(摘要).....	宫桂文	457
条形码技术在药库微机管理中的应用介绍(摘要).....	吕力力等	458
处方规范化管理的新模式(摘要).....	康雪莱等	458
掌握广博的知识把好处方质量关(摘要).....	梁国洪	459
关于处方书写和应用中存在若干问题的分析和探讨(摘要).....	张庆福	460
处方和药袋内容的改进(摘要).....	张新春等	460
我院药品三年消耗 A B C 分析(摘要).....	黄衍民等	460
当前医院药库管理工作中的几个问题(摘要).....	李长虹	461
空军三级药检网点建设的进展(摘要).....	廖鸿烈	461
因地制宜做好药材保障供应工作(摘要).....	徐高柏	462
试论中小型医院药械科的运行与管理(摘要).....	王国民	463
建立地区性医院联合制剂中心是当务之急(摘要).....	罗奇石等	464
对建立和完善军队药材供应主渠道的几点认识(摘要).....	鲍风清	465

综 述

受体学说与新药设计.....	温守明	467
免疫活性肽的研究进展.....	温守明等	474
药代动力学的研究进展.....	王 峰等	480
多肽类药物给药新途径——经眼吸收.....	王 峰等	484
输液剂的质量评价.....	侯景孝等	488
河豚毒素的药理作用临床应用及展望.....	刘助国等	495
耐药酶及其抑制剂的新进展.....	戴德银等	499
钙与健康.....	姚德桂	502
营养与药物的关系.....	胡锦涛	506
靶向给药系统及其在癌症化疗中的应用发展.....	李远芳等	511
红景天在军事医学领域的应用前景.....	杨连春等	517
六味地黄丸的研究进展.....	苏彦珍等	522
中药炮制的研究近况.....	王立军等	526
时间节律对药物作用的影响.....	姜宗文	529
白癜风治疗方法进展.....	蔺建文等	531
消化性溃疡治疗药物的新进展.....	陈子兰	534
山莨菪碱的新用途.....	李 航	536
药物反跳现象.....	牛新义	540
膜分离技术在制药领域中的应用.....	王列容等	542
吡啶美辛部分制剂临床应用与进展.....	叶风杞	545
甲基红霉素的药理及临床应用.....	戴德银等	546
药用蚂蚁的研究现状.....	罗奇石	549
维甲类药物体内分析研究进展.....	李远芳等	552
肝素钠注射液的稳定性(摘要).....	徐敏中	555
题录部分.....		556

氨苄青霉素缓释直肠胶囊剂的研制

空军兰州医院药剂科 (730070) 盛杰 周嘉秀 郑志安

氨苄青霉素为一广谱繁殖期杀菌剂,其临床疗效取决于在体内的峰浓度和必要的达峰次数^{〔1〕},而细菌在宿主抵抗力正常的情况下,受到一次打击后,生长繁殖约需4—6h^{〔2〕}。为了便于小儿应用氨苄青霉素并减少某些副作用,〔3〕根据以上原理设计并制备了氨苄青霉素缓释直肠胶囊剂(The delayed-release rectal capsule of ampicillin,简称DRRCA),以期实现一次给药在体内达到两次有效峰浓度且达峰时间相距4h左右的目的。DRRCA的体内动力学研究表明基本达到了设计要求。

【实验材料及仪器】

注射用氨苄青霉素钠(哈尔滨制药厂,891206),0号空心胶囊(浙江海门胶丸厂,790701),1号空心胶囊(江苏镇江市胶囊厂,871215),DRRCA(自制);BJY-1型片剂崩解仪(北京医疗设备四厂),APPL-II A型计算机,PKBP-N1程序包(南京军区总医院)。

【实验方法与结果】

一、DRRCA的制备

称取适量注射用氨苄青霉素钠及直肠吸收促进剂(水杨酸钠),混匀后装入1号空心胶囊,用缓释膜浆包衣后(作缓释部分,膜浆组成为EVA,PVP及氟仿)装入含药适量的0号空心胶囊(作速释部分)。注:DRRCA的制剂配方及缓释膜浆配方分别经 $L_4(2^3)$ 和 $L_4(3^4)$ 正交设计确定。

二、DRRCA的体外试验

1. 体外崩解试验 将DRRCA及其对照剂(除1号胶囊不包衣外,余同DRRCA)置于崩解仪样管中(介质为 $38 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的蒸馏水),加挡板,开机观察其崩解行为,以胶囊开始破裂记为初始崩解时间 t_1 ,胶囊完全破裂记为终止崩解时间 t_2 , $\Delta t = t_2 - t_1$ 定义为“崩解距”,结果见表1。

表1 DRRCA的体外崩解试验结果

	0号胶囊 (n=12)	1号不包衣胶囊(n=6)	1号包衣胶囊(n=6)
t_1 (min)	1	3.50 ± 0.55	9.92 ± 1.83
Δt (min)	1	1.10 ± 0.38	4.92 ± 1.99

2. 体外溶出试验法(另有报道)

三、DRRCA的体内试验

1. 体内崩解试验 称取适量造影用口服制剂装入1号空心胶囊,用缓释膜浆包衣后装入0号空心胶囊。将该制剂用液体石蜡润滑后插入受试对象直肠内距肛门2 cm处,在不同时间用X光机观察其体内崩解行为。结果见表2。

表2 DRRCA的体内崩解试验结果

试验对象	t(h)				
	1.5	2.5	3.0	5.0	8.0
家兔	完整	已崩解	……	扩散	……
受试者 1	……	……	完整	已崩解	扩散
2	……	……	完整	始崩解	扩散

注:……表示未观察。

体内外崩解试验结果表明,缓释膜的存在,有效地延缓了1号胶囊的体外崩解时间,包衣胶囊在体内的崩解时间约为3~5 h。

2. 体内动力学研究^[4] 健康受试者4人,体重50~60kg,年龄23~28岁,给药前排便,并做青霉素皮试阴性,将DRRCA2~3枚用液体石蜡润滑后插入受试者直肠内距肛门口2cm处,立即计时,在0~7h内定时从耳垂采血适量,静置离心,吸取适量血清用微生物井式扩散法^[5]测定药物浓度,并按下式进行剂量标准化校正^[6]。药一时曲线见图1,动力学参数见表3(按峰1和峰2分段处理)。

$$C = C_{\text{实测}} \times \frac{500}{60} \times \frac{\text{实际体重(Kg)}}{\text{实际给药量(mg)}}$$

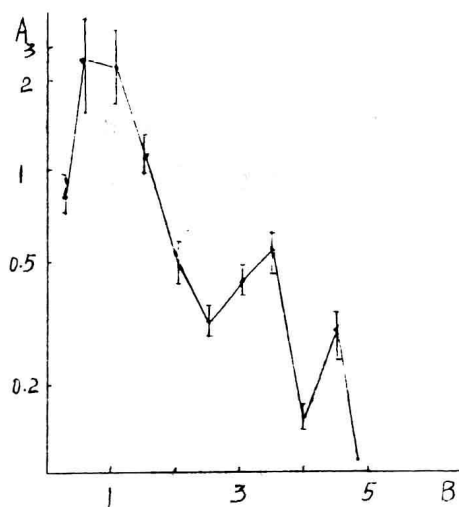


图1 氨苄青霉素缓释直肠胶囊剂(DRRCA)用于4名受试者的药时曲线 A,血清药物浓度($\mu\text{g}/\text{ml}$) B,取血时间(h)

表3 DRRCA用于受试者的动力学参数(一室, $X \pm SD, n = 4$)

	$Ka(h^{-1})$	$k(h^{-1})$	$t_{max}(h)^*$	$C_{max}(\mu g/ml)^*$
速释部分	1.44 ± 0.78	1.08 ± 0.42	0.63 ± 0.25	2.48 ± 0.75
缓释部分	2.76 ± 1.02	2.10 ± 1.08	3.63 ± 0.63	0.81 ± 0.20

*实测值

3. 刺激性观察 5名受试者用DRRCA后, 无任何刺激症状, 开始有异物感, 以后可感到直肠部位有“肠鸣音”, 一位受试者在用药8h后有难耐便意即解少量稀便。一位过敏性哮喘患儿用药一周, 感觉良好, 主诉比打针好, 便检正常。

四、初步临床疗观察

患儿米某, 7岁, 体重24kg, 患过敏性支气管哮喘, 给予DRRCA两枚(2次/天), 同时做雾化吸入(不含抗菌素)治疗, 用药7天, 感染症状未见。给药20分钟后血药浓度达 $2.62 \mu g/ml$, 6h尿液药浓度达 $11.86 \mu g/ml$ 。扩大病例的血药监测及临床疗效评尚待进行。

【讨论与结论】

1. 从图1、表3可以看出, DRRCA在受试者体内实现了一次给药达到两次有效峰浓度, 两次达峰相距3~5h, 体现了繁殖期杀菌剂的临床治疗学观点, 基本达到了设计要求。该制剂给药方便, 给药次数少, 解决了小儿口服及注射给药难的问题, 刺激性小, 无明显的副作用, 经一例过敏性哮喘患儿用药一周(2次/日, 2枚/次), 可有效地预防感染。

2. DRRCA速释部分的峰浓度与文献报道的人体口服给药的峰浓度($2.5 \sim 5 \mu g/ml$)低限相近, 但达峰时间提前约 $1.5h^{[7]}$, 说明直肠胶囊剂在吸收速率方面优于口服给药; 但缓释部分的峰浓度较低, 与人体直肠内水份少有关, 当硬胶囊用量多时不能充分溶解, 导致药物释放量减少; 缓释部分的吸收、消除速率常数大于速释部分的现象有待进一步研究。

3. DRRCA在体内形成双峰血药浓度与其在体内相距一定时间两次释放药物有关。DRRCA插入直肠后, 其速释部分首先溶胀至崩解, 从而迅速释放药物(第一次释放); 而缓释部分逐渐暴露出来, 缓释膜上均匀分布的致孔剂溶解形成微孔, 胶囊开始吸水膨胀, 当明胶壳上下帽接界处的不均匀膨胀超过了膜的机械承受力时, 破裂释出大量药物(第二次释放)。通过调节疏水性膜材(EVA)与亲水性致孔剂

(PVP)的用量配比及缓释部分的药量来控制第二次释放的时间和药量。

4. 药-时曲线的双峰乃至多峰现象与药物剂型、药物的多部位吸收及肠肝循环等有关^[1-4], 氨苄青霉素主要在肝脏灭活, 仅少量随胆汁排入肠中, 其不包衣胶囊直肠给药未出现双峰现象, 说明DRRCA的双峰药时曲线是由剂型因素决定的。

【参考文献】

- [1] 戴自英主编. 临床抗菌药理学. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 114
- [2] 戴德银, 陈秀鲁, 何恩福. 老年人用抗生素临床研究进展. 药学情报通讯, 1990, 8(4): 17
- [3] 王 华. 氨苄青霉素栓剂. 国外药学—抗生素分册, 1987, 8(1): 69
- [4] 周嘉秀, 郑志安, 李决, 等. 以耳垂血为标本研究体内药物动力学特征, 中国药理学杂志, 1989, 24(10): 597
- [5] 盛杰, 周嘉秀, 郑志安. 微生物法测定血清中氨苄青霉素的浓度. 中国医院药理学杂志, 1992, 12(2): 53
- [6] 王彦峰, 王静, 王叔仙. 炎痛昔康栓剂的生物利用度与药效学. 中国医院药理学杂志, 1989, 9(6): 243
- [7] 陈新谦, 金有豫主编. 新编药理学. 第12版. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 79
- [8] 陈雪玲, 奚念珠, 王孝俊, 等. 吡罗昔康栓剂的生物药剂学及药物动力学. 中国药理学报, 1986, 7(6): 560
- [9] 湖南医学院第一附属医院主编, 长效抗菌剂氟头孢菌素的处方设计, 专利文献通报—医疗、卫生, 1986, (2): 35
- [10] 周怀悟, 药物吸收多峰现象的动力学研究(综述) 现代应用药理学, 1989, 6(2): 37
- [11] Kochak, G M, Mason W D. The Pharmacokinetics of α -methyldopa in dogs. J. Pharmacokin Biopharm, 1985, 13(4): 405

酮康唑控释片的研制及其体外溶出度考察

空军广州医院 (510602) 肖宏安 俞发

酮康唑控释片是一种广泛用于临床的广谱抗真菌药物^[1] 对治疗浅部及深部真

菌感染，均有较好的疗效^{〔2〕}，国内市场上有酮康唑普通片（商品名：里素劳）供应^{〔3〕}，关于它的控释片剂，国内文献未见报道。为了使该药在体内的作用持久、平稳，减少用药量，并减轻其毒副作用，我们研制了酮康唑控释片，并进行了一系列实验研究。

【仪器和材料】

1. 仪器：单冲式压片机（上海第一制药机械厂），UV-2100紫外分光光度计（日本岛津），长城0502计算机，RCD-6型体外溶出度仪（上海黄海仪器厂）。

2. 材料：酮康唑粉（上海长征医院提供），羟丙基甲基纤维素（0.005~0.075 Pa.s，福建福州第二化工厂），羟甲基纤维素钠（SANYO-27649进口分装），硬脂酸镁（上海产），里素劳片（西安杨森公司，200mg/片），滑石粉（广州产）。

【方法和结果】

1. 酮康唑控释片的制备：将酮康唑、羟丙甲基纤维素、羟甲基纤维素钠、硬脂酸镁分别研细，过80目筛，按一定的比例混匀，以50%乙醇为粘合剂，湿法制粒，过20目筛，50℃烘3小时至干，整粒，加入滑石粉，8.5mm冲头压片，片重0.25g，硬度为5kg，每片应含酮康唑100mg。

2. 酮康唑控释片体外溶出度考察：

（1）试验条件的选择：酮康唑在酸性溶液中，具有较好的溶解性，故我们选择0.045N（PH=1.2）盐酸作为溶出介质。按照《中国药典》1990版要求，选择转篮法作为体外溶出度测量方法。

（2）酮康唑的吸收光谱：用0.045N盐酸将适量酮康唑溶解后用岛津UV—2100在190~300nm波长内进行紫外扫描，选269.5nm为测定波长。

（3）空白辅料的紫外扫描：将0.20g酮康唑控释片的空白辅料用0.045N盐酸充分溶解后，取续滤液在190-300nm范围内进行紫外扫描，结果见图（此处略）。由图可知，空白辅料在269nm处基本无吸收。

（4）标准曲线的建立：精密称取酮康唑200mg，置100ml容量瓶中，加0.045N盐酸至刻度，摇匀后过滤，精取续滤液2、3、4、5、6、7、8、9、10于9个100ml容量瓶中，用0.045N盐酸稀释至刻度，并以0.045N盐酸为参比，在269.5nm处测定吸收度A，经微机回归得： $c = 0.383A + 0.005269(\text{mg})$ ， $r = 0.999(p < 0.01)$ 。

（5）回收率的测定：称取2.5g空白辅料，加入0.045N盐酸至2000ml，待完全溶解后过滤，取续滤液以备用。取空白辅料备用液配制不同浓度酮康唑标准液，以辅料备用液为空白，在269.5nm处测定A值，计算回收率，结果见表1。

表1 酮康唑测定回收率实验数据

加入量($\mu\text{g}/\text{ml}$)	40.50	61.20	83.10	131.20	166.00
测得量($\mu\text{g}/\text{mg}$)	41.04	61.80	82.94	131.5	167.60
回收率(%)	101.34	100.96	98.81	100.24	100.96

平均回收率为100.59%, $cv=0.59\%$

(6)片剂的含量测定,取自制酮康唑控释片10片精密称定,算得平均片重,精取相当于酮康唑0.20g细末,用0.045N盐酸稀释至1000ml,待完全溶解后过滤,取续滤液4ml,加空白辅料备用液至10ml,以空白辅料备用液作空白,在 $269\pm 1\text{nm}$ 处测定A值,代入标准曲线方程求C,得含量占标示量99.39%。

(7)溶出度测定:按《中国药典》1990版转篮法测定,取自制酮康唑控释片6片,分别置转篮中,以 $\text{pH}=1.2$ 盐酸为溶出介质,每个容器加900ml,转速为 $100\text{r}/\text{min}$,温度为 $37\pm 0.5^\circ\text{C}$,自逆转计时,间隔一定时间分别取出介质6.0ml,滤过,同时补充新介质,精取续滤液4.0ml,用0.045N盐酸稀释至10ml,紫外测定,计算累积释药百分率,结果见表2。以里素劳片重复上述实验,结果见表3。

表2 自制酮康唑控释片体外溶出百分率($n=6$)

时 间	样品溶出率(%)						平均值
	1	2	3	4	5	6	
0.5	18.60	18.76	18.89	18.52	19.58	18.14	18.92
1	25.50	26.70	25.95	25.34	24.93	27.29	25.92
2	38.08	40.17	38.90	37.84	38.54	41.25	39.13
3	49.00	51.37	49.40	48.44	47.97	51.50	49.62
4	59.02	61.50	58.33	57.03	57.59	61.75	59.24
5	66.06	69.19	64.21	64.38	64.19	68.30	66.16
6	75.58	79.56	73.88	73.21	73.58	77.62	75.57
7	82.60	86.05	82.31	81.42	81.17	84.26	82.97
8	85.72	70.58	86.83	84.47	84.86	88.96	86.90
9	91.57	95.89	89.18	89.81	88.75	94.22	91.60
10	92.35	101.39	91.53	94.13	94.20	102.85	96.09
11	97.03	108.28	92.50	95.24	94.61	103.97	98.44

...6...