

预防的功能。前瞻性流行病学的有力证据除现已表明高浓度 $\beta$ -胡萝卜素与降低癌症发病率特别是肺癌的发生率有着密切的相关

性。

[ BJPP 《英国药理学实践杂志》(12): 400, 1990(英文) ]

## 以聚乙二醇与吐温-80的混合物作固体分散体的载体 提高难溶性药物的溶解

李力节译 周全校

自从Sekiguchi和obi在1961年开展了固体分散体工作以来,应用固体分散体这一手段来提高难溶性药物的溶出速率及生物利用度引起了药剂学工作者的浓厚兴趣。分子量在1000~8000范围内的PEG是用于这种目的最常用的载体。然而,在单独聚乙二醇(PEG)作载体的处方中,难溶性药物的溶出可能会很慢或不完全。这是由于难溶性药物会在颗粒表面形成吸附层,阻碍了颗粒的溶蚀;或者一旦载体溶解后,药物颗粒又重新聚集在一起。研究结果表明,欲使药物溶出完全,且表面活性的载体的HLB值必须在12以上。然而,HLB值符合此项要求,室温下为固体,并且可靠的口服安全性的表面活性剂却为数极少。本研究将常用的表面活性剂吐温-80(室温下为液态,HLB值为15)与PEG联合作为固体分散体的载体,难溶性药物即可获得完全溶出。并且,即使吐温-80与PEG的用量达3:1时,PEG的熔点下降数仍小于5℃。

$\alpha$ -戊基-3-(2-甲氧基喹啉)苯甲醇是一种难溶性药物。作者将该药物应用PEG-1000, PEG-1450, PEG-8000及它们与吐温-80的混合物作载体来制备固体分散体。先将载体加热至熔点以上约2℃,载体熔化为澄明液体后,把药物溶解在此液体中,再将其倒入明胶硬胶囊中,使之在室温下固化成栓。每个胶囊中含固体分散体650mg,其中

含药量为100mg,其余550mg为载体。用PEG和吐温-80的混合物作载体时,PEG和吐温-80的用量比分别为1:3, 1:1, 3:1。应用差热法测定各种载体及固体分散体的熔点变化情况。并通过偏振显微镜来检查所制备的固体分散体中可能形成的药物结晶。

按照美国药典规定的浆板法对药物的胶囊剂在人工胃液及pH6的水溶液中做了溶出试验。由于药物在人工胃液中溶解度甚小,所以只测定了原料药在pH6的水溶液中的溶出速率。溶出液先用酸化甲醇适当稀释后,在239nm波长处进行紫外测定。甲醇酸化的目的是保证在溶液pH值变化时,使药物始终以离子形式存在,以避免测定过程中药物的吸收度发生变化。PEG对药物含量的测定不产生干扰,而溶出液中吐温-80在测定过程中的吸收度可达5%,所以应对药物的吸收度值进行修正。

对室温保存在胶囊中的固体分散体进行了定期的显微检查,三个月内未发现药物的结晶现象。而在5~8℃下保存的固体分散体中,在不到一周的时间内就出现了药物结晶。保存期超过三个月的样品中,在胶囊的内侧和聚乙烯瓶中保存的固体分散体中发现了少量的药物结晶。这些结晶均小于20 $\mu$ m。而且玻璃瓶保存的固体分散体中未发现这种药物结晶现象。所以,观察到的药物结晶可能是由于囊壁中的水份迁移到固体分散体中的缘

故。在另外的实验中发现,装在胶囊中的药物浓度由100mg/550mg(药物/载体)减至75mg/575mg时,可以避免药物发生结晶。

差热分析试验表明,室温下所有样品均为固体,并且由吐温-80引起的熔点下降数小于5°C。目前还没有对PEG与吐温-80的混合物进行结构分析。

以人工胃液和水为溶出介质对固体分散体做了溶出试验。试验结果表明,单独以PEG为载体制备的固体分散体,在以人工胃液为溶出介质时,15min内仅有35%的药物溶出,尔后药物的溶出速度便开始减慢;与此相似,以水为溶出介质时,药物溶出20%后便达稳态。以PEG与吐温-80的混合物为载体时,药物释放的比例会有所增加。当PEG与吐温-80的比例达1:1及1:3

时,药物在30min内可溶出80%。这是因为高浓度的吐温-80会阻碍药物占据固体分散体表面。并且,另有实验表明,并不是表面活性剂的增溶作用而使药物的溶出加快。因为,在溶出介质中加入吐温-80并没有加快药物的溶出。载体中表面活性剂的主要作用是使药物在扩散面上保持较高的局部浓度而使扩散加快。

总之,以PEG与表面活性剂吐温-80的混合物作固体分散体的载体可以改善溶解性差的药物的溶出。并且,通过把熔融状态的固体分散体直接注入胶囊中的方法可以简化制剂过程。此法亦可用于大批量的制备。

J. Pharm Sci 《药学科学杂志》1990; 75 (5): 463~464(英文)

## 自行设计制造安装的空气洁净设备在生产中的应用

福州梅峰制药厂 龚俊涛 任梓林 王宗成

空气洁净技术是我国制药工业内部推行“GMP”的主要项目之一,我厂利用这门新技术控制大输液生产场所的空气尘粒和细菌污染,提高输液的澄明度,保证了产品质量。

我厂大输液车间从1987年进行设计改造,至1989年建成投产,总建筑面积约2200m<sup>2</sup>。采用全面净化和局部净化相结合的原则。总净化面积约300m<sup>2</sup>,洁净区达5000~100000级,局部100/级。

**一、建筑设计:**整个车间采用框架结构,净化区顶棚有技术夹层(高2米),将各种送风管、回风管、水管和电线等均安装在夹层内。生产区屋顶高2.5米,并有参观走廊,净化区墙壁嵌装极度光滑的花岗岩,上面装有铝合金框架玻璃,磨石子地板,地

面有一定的坡度,最低处装置水封地漏,精洗和灌装间用不锈钢板吊顶,并装有净化灯,光线适宜。整个生产线长约30米。为了防止交叉污染,人流和物流分开。其布局如下面:

**二、主要设计指标:**空气洁净级别按美国联邦洁净室标准209B设计(1973年)

### 1. 洁净度及风量

(1) 配制间:10万级,换气次数为15次/时,风量为1220m<sup>3</sup>/时。

(2) 精洗间:5000~10000级,换气次数为35次/时,风量为850m<sup>3</sup>/时。

(3) 灌装间:5000~10000级,换气次数为55次/时,风量为2100m<sup>3</sup>/时。

(4) 洗橡皮塞间:10000级,换气次数为15次/时,风量为230m<sup>3</sup>/时。

(5) 洗膜间:10000级,换气次数为28次/时,风量为221次/时。