

硫酸庆大霉素缓释片的工艺研究

聂中越, 王晓玲, 程淑娟(深圳市人民医院, 深圳 518020)

摘要: 目的: 制备硫酸庆大霉素缓释片。方法: 以 HPMC、丙烯酸树脂及十八醇作为辅料, 采用湿颗粒制备硫酸庆大霉素缓释片。结果: 本品在 2、4 和 6h 的释放量限度分别为 45%~70%、60%~85% 与 80% 以上。结论: 硫酸庆大霉素缓释片在酸性溶液中具有显著的缓释作用。

关键词: 硫酸庆大霉素; 缓释片; 释放度; 工艺研究

中图分类号: R944.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2001)03-0149-02

Technical research of gentamycin sulfate sustained-release tablets

NIE Zhong-yue, WANG Xiao-ling, CHENG Shu-juan(Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To Produce gentamycin sulfate sustained-release tablets. **METHODS:** With HPMC etc as supplement, gentamycin sulfate sustained-release tablets can be manufactured by way of wet pellets. **RESULTS:** The release limits of the medicine at 2, 4 and 6h were above 45%~70%, 60%~85% and 80% respectively. **CONCLUSION:** Gentamycin sulfate sustained-release tablets in acid solvent displays remarkable sustained-release capability.

KEY WORDS: gentamycin sulfate; sustained-release tablets; release volume; technical research

硫酸庆大霉素缓释片是以庆大霉素为主要原料药, 添加适量的药物阻滞剂制成的口服胃内滞留型缓释片^[1]。本品采用亲水性高分子和脂肪醇为辅料, 使其在胃内能滞留一定的时间, 当与胃液接触时, 表面水化形成凝胶使体积膨胀, 当小于胃液密度时, 便漂悬于胃内容物内, 药物从凝胶中缓慢释放出来。为此我们采用同位素标记示踪, 在体内 ^{99m}Tc 标记, Singma 438r 照相, 观察服用缓释片在人体胃内滞留的时间。结果表明, 本品在胃内的滞留时间均在 6h 以上, 因此本品达到了延长在胃内滞留时间的目的。

1 仪器与试剂

硫酸庆大霉素原料药(江西制药有限责任公司, 批号: 990817); 羟丙基甲基纤维素(HPMC, 上海卡乐康公司); 丙烯酸树脂 II 号(浙江菱湖化工厂); 十八醇(天津化工进出口总公司); 硬脂酸镁(上海药用辅料厂); 33 冲压片机(上海制药机械总厂); 溶出仪(上海黄海药检仪器厂); UV-2201 紫外分光光度计(日本岛津); pH 计(上海分析仪器厂)。

2 处方及制备工艺

2.1 处方

硫酸庆大霉素 8 000 万 u, 羟丙基甲基纤维素(HPMC) 80g, 丙烯酸树脂 II 号 80g, 十八醇 240g, 硬脂酸镁 8g, 制成 2000 片。

2.2 制备工艺

取辅料 HPMC、丙烯酸树脂及十八醇分别粉碎并过 80 目筛备用。再将硫酸庆大霉素原料药及上述 3 种辅料充分混合均匀, 并置搅拌机内过 40~60 目筛 3 次, 加入适量 75% 乙醇, 制成软材, 用 18 目筛制粒, 在 40~45℃ 温度下鼓风干燥, 18 目筛整粒, 加入硬脂酸镁, 混匀, 用 10mm 浅园型冲模压片^[2], 每片含庆大霉素 4 万 u。

3 体外释放度

3.1 方法

取本品, 照释放度测定法, 采用溶出度测定法第一法的装置^[3], 以 0.1mol/L 盐酸溶液为溶剂, 转速 100rpm, 依法操作, 在 2、4 与 6h 分别取溶液 5ml, 滤过, 并及时在操作容器中补充 0.1mol/L 盐酸溶液 5ml; 分别精密量取续滤液各 3ml 于具塞试管中, 加衍生化试剂〔取乙酰丙酮 0.8ml, 36% 甲醛溶液 1.7ml, 加醋酸一硼酸一磷酸溶液(取冰醋酸 11.5ml, 硼酸 12.4g 与磷酸 13.5ml, 加水约 800ml 使溶解, 用 2mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 4.0, 用水稀释至 1000ml) 至 30ml, 摇匀, 立即使用〕3ml, 密塞, 摇匀, 置水浴中 25min, 冷至室温, 照分光光度法^[4], 在 356nm 的波长处分别测定吸收度; 另取本品 10 片, 研细, 精密称取适量(约相当于平均片重), 置 500ml 量瓶中, 按标示量 0.1mol/L 盐酸溶液溶解并稀释至刻度, 振摇后, 取上清液 25ml, 置 50ml 量瓶中, 用 0.1mol/L 盐酸溶液稀释至刻度, 滤过, 精密量取续滤液 3ml 于具

塞试管中作对照溶液,同法测定。按各自的吸收度与对照溶液吸收度的比值分别计算出每片在不同时间的释放量。本品每片在 2、4 与 6h 的释放量限度应分别为 45%~70%、60%~85% 与 80% 以上。

3.2 测定结果

本品为胃内滞留型缓释片,经药效学试验证明,该品在胃内可滞留 6h 以上,所以在释放度检查时,选择了 2、4 与 6h 3 个点进行取样检查,这样能有效地控制药物在胃内释放的速度,符合临床用药的要求。为此,采用上述方法对本工艺生产的 5 批成品抽样进行释放度的检测,结果符合释放量限度要求。见表 1。

表 1 硫酸庆大霉素缓释片释放度($n=5, \%$)

时间(h)	1	2	3	4	5	RSD(%)
2	54.1	63.7	55.0	61.1	64.1	7.98
4	75.8	74.4	76.1	75.0	81.6	3.76
6	87.5	88.9	85.4	86.5	91.3	2.75

4 讨论

4.1 本品是一种滞留于胃液中的漂浮片。在工艺处方筛选上首先取决于漂浮骨架材料,使片剂成型后既有滞留作用,又有释放机制。

4.2 本品在压制成型时,压力大小对片剂成型后的滞留作用影响也很大,即考虑到硬度,又要考虑片剂内部的空隙,有利于水化,以保证本药物有足够的时间和药物浓度来抑制和杀灭幽门螺杆菌(HP),从而达到治疗 HP 菌引起的慢性浅表性胃炎及消化性溃疡疾病^[5]。

4.3 由于本品引湿性较强,在高湿条件下,即出现松片和粘中现象,影响释放度,需进一步进行稳定性研究。

4.4 本品采用湿颗粒法制备的缓释片,制备工艺简单,成本较低,稳定性好且易控制,与普通片相比,具有显著的缓释效果。

参考文献:

- [1] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 230.
- [2] 毕殿洲. 药剂学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 325.
- [3] 中国药典[S]. 二部. 2000. 附录 77.
- [4] 中国药典[S]. 二部. 2000. 附录 26.
- [5] 史碧山, 余菲菲, 林赛裕, 等. 幽门螺杆菌检测法比较及药敏试验[J]. 中华消化内镜杂志, 1997, 14(1): 26.

收稿日期: 2001-03-6

• 药物不良反应 •

鲁南贝特不良反应 2 例

严炎中(浙江省绍兴市人民医院, 绍兴 312000)

关键词: 鲁南贝特; 不良反应

中图分类号: R971⁺.1 文献标识码: D 文章编号: 1006-0111(2001)03-0150-01

1 临床资料

患者 1: 女, 42a, 因关节疼痛来院诊治, 经关节部位 X 光摄片检查, 未见异常。po 鲁南贝特片每次 2 片, tid。服用 4h 后出现嗜睡及轻度尿频症状, 当晚尿频症状加剧, 次日来院复诊, 检查心、肺、尿常规均正常, 血压 14.6/10.6kPa(110/80mmHg), 疑为药物所致, 嘱停服鲁南贝特, 傍晚尿频症状明显减轻, d2 嗜睡、尿频症状基本消除。

患者 2: 女, 50a, 因关节扭伤来院门诊治疗, 经检查后, 嘱服鲁南贝特片, 每次 2 片, tid, 服用 2 次后面部、手臂、腿部出现浮肿, 次日来院检查, 血常规, 电解质等均正常, 医生初步诊断为血管神经性水肿, 因病人诉说未服过其他药物, 嘱其停服鲁南贝特, 当晚水肿基本消退, d2 完全消失。

2 讨论

鲁南贝特为氯唑沙宗和扑热息痛的复方制剂。

氯唑沙宗为中枢性骨骼肌松弛剂, 一些研究认为中枢性肌松药的肌肉松弛活性可能同其镇静作用有关, 是由于维持清醒的中枢网状结构上行系统中的神经元受到抑制; 肌肉痉挛的缓解不总是伴有镇静, 镇静在某些病人可能有助于症状全面改善, 但在另一些病人中则可能成为副作用, 出现头晕、嗜睡症状。患者 1 又出现尿频症状, 在停用药物后症状消失, 可能是由于氯唑沙宗对尿道括约肌也有松弛作用引起的; 血管神经性水肿是一种变态反应性疾病, 常因对药物、食物、环境等过敏引起, 患者 2 在无特殊饮食情况下, 停服鲁南贝特后水肿消失, 极可能是由于药物过敏所致。

鲁南贝特常见不良反应为恶心、呕吐等胃肠道反应, 嗜睡反应偶有出现, 尿频及过敏反应则未见报道, 提示临床医师用药时注意。

收稿日期: 2001-01-09