

和 $T_{1/2(ke)}$ 也明显增加。结果表明,以纳米技术制成的尼群地平片剂,提高了药物的溶出速率和生物利用度,达到该制剂设计的目的。

参考文献:

- [1] 路西明,王学廷,李丽.尼群地平的药理与临床应用[J].洛阳医学报,1994,13(3):186.
- [2] 常锦荣.尼莫地平、尼群地平、尼卡地平临床应用与评价[J].药学

实践杂志,1996,14(5):271.

- [3] 秦建民,张阳德,王红阳,等.纳米药物在疾病治疗中的应用及其进展[J].中国现代医学杂志,2003,13(11):49.
- [4] 欧阳斌,刘科秋,苗百超.纳米技术对药效学的影响[J].药学实践杂志,2003,21(2):85.
- [5] 杨明世,崔福德,岳鹏,等.尼群地平缓释胶囊在家犬体内的药动学与相对生物利用度[J].沈阳药科大学学报,2003,30(2):79.

[收稿日期]2004-10-20

托西酸舒他西林明胶微球颗粒的制备与含量测定

傅应华¹,徐宏祥²,黄越燕¹,朱琦峰¹ (1.嘉兴学院医学院,浙江 嘉兴 314001;2.嘉兴市药品检验所,浙江 嘉兴 314001)

[摘要] 目的:研究托西酸舒他西林明胶微球颗粒的制备与质量控制。方法:用适宜的辅料将托西酸舒他西林明胶微球制成颗粒,样品用 0.1 mol L^{-1} 盐酸溶液超声提取,采用高效液相色谱(HPLC)法,Dionex Kromasil ODS1 (250 mm $\times$ 4.6 mm,5 μm) 分析柱, 0.02 mol L^{-1} 磷酸二氢钠-乙腈(85:15)为流动相,流速 1.0 mL min^{-1} ,检测波长 218 nm。结果:颗粒外观呈类白色,味甜,其他检查项目符合标准要求。色谱分离托西酸舒他西林保留时间约为 6 min,与邻近峰的分度大于 1.5,线性范围为 $0.128 \sim 0.642 \text{ g L}^{-1}$ 。得高、中、低 3 个浓度的平均回收率($n=3$)分别为 101.3%,100.8%,100.3%,RSD 分别为 0.18%,0.35%,0.33%。结论:本品可有效掩盖托西酸舒他西林本身具有的苦味,适于儿童服用,定量分析方法简便、准确、可靠,可用作该制剂的质控方法。

[关键词] 托西酸舒他西林;明胶微球颗粒;制备;高效液相色谱法;质量控制

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2005)10-0935-03

Study on the preparation of sultamicillin tosilate gelatin microspheres granules and its quality control

FU Ying-hua¹,XU Hong-xiang²,HUANG Yue-yan¹,ZHU Qi-feng¹ (1. Medical College of Jiaxing University, Zhejiang Jiaxing 314001, China; 2. Jiaxing Institute for Drug control, Zhejiang Jiaxing 314001, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To study the preparation of sultamicillin tosilate gelatin microspheres granules and its quality control. **METHODS** Sultamicillin tosilate gelatin microspheres granules were prepared by mixing sultamicillin tosilate gelatin microspheres with appropriate excipients. The sample was extracted with 0.1 mol L^{-1} hydrochloride solution by ultrasonication. RP-HPLC was used for the determination of sultamicillin tosilate in sultamicillin tosilate gelatin microspheres granules. The chromatographic procedure was carried out using Dionex Kromasil ODS1 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm) as an analytical column and a mixture of 85 volume of 0.02 mol L^{-1} sodium dihydrogen phosphate solution and 15 volume of acetonitrile (the pH was adjusted to 4.4 with phosphoric acid) as mobile phase. The detection wavelength was 218 nm. **RESULTS** The granules was a almost white powder and sweet. Other tests conformed to the requirements. The retention time of Sultamicillin Tosilate was about 6 minutes and the resolution was more than 1.5. It's linear ranges were between $0.128 \sim 0.642 \text{ mg mL}^{-1}$. The average recoveries ($n=3$) of high, middle, low three concentrations were 101.3%, 100.8%, 100.3%; RSDs were 0.18%, 0.35%, 0.33%. **CONCLUSION** This preparation can completely remove the bitter taste of sultamicillin tosilate, and is suitable for children. The quantitation method is simple, accurate, reliable, and can be used as the quality control of this preparation.

KEY WORDS: sultamicillin tosilate; gelatin microspheres granules; preparation; HPLC; quality control

托西酸舒他西林(sultamicillin tosilate)是由等摩尔的氨苄西林与舒巴坦连接而成的双酯,口服后在肠壁经肠内酯酶水解成舒巴坦及氨苄西林而发挥作用。舒他西林最常用于呼吸道感染的各种疾病治疗,尤其在儿科领域用舒他西林治疗儿童的化脓性耳炎、咽喉炎、脓疱疮、支气管炎和猩红热等疾病取得良好的效果。但由于托西酸舒他西林本身具有的苦味,市场上已有的颗粒剂^[1]因味苦而使小儿患者难以接受,因此

解决颗粒剂的苦味是研究制备工艺的关键。通过对托西酸舒他西林进行明胶微球化处理,可以完全消除托西酸舒他西林的苦味,本实验主要对托西酸舒他西林明胶微球颗粒剂的制备工艺及含量测定进行研究。

1 仪器与试药

Dionex 高效液相色谱仪(美国),P680 四元梯度泵,ASI-100 自动进样器,UVD-170U 四通道紫外检测器,Chromeleon 色谱数据工作站;USC-502 超

[作者简介] 傅应华,女,学士,副教授,电话:0573-3643847

声波清洗器(上海波龙电子设备有限公司);舒他西林对照品(购自中国药品生物制品检定所,批号 130491-200102,含量72.0%);托西酸舒他西林明胶微球(自制,含托西酸舒他西林按舒他西林计为144 mg·g⁻¹);阿斯巴甜(药用规格,由杭州华林五交化公司提供,日本进口分装);巧克力香精(食用规格,杭州西湖香精香料有限公司);蔗糖为食品规格;其他辅料均为药用规格;乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为纯化水;托西酸舒他西林明胶微球颗粒(自制,批号 040512, 040514, 040516),规格为2 g/袋(含托西酸舒他西林按舒他西林计为125 mg)。

2 处方与制备

2.1 处方 托西酸舒他西林明胶微球 20.5 g,甘露醇 13 g,羧甲基淀粉钠-淀粉(2:3) 19.5 g,阿斯巴甜1 g,谷氨酸钠2 g,蔗糖4 g,巧克力香精适量(干颗粒量的3.5%)。

2.2 制备 取上述处方中除主药和香精外的其他组分,分别粉碎,过6号筛备用,按处方量称取并按等量递加混合均匀,备用;称取托西酸舒他西林明胶微球 20.5 g按等量递加与上述辅料混匀,加70%乙醇适量制成软材,迅速通过1号筛制湿粒,50~55℃干燥4 h,1号筛整粒,喷入香精的乙醇溶液,密闭数小时,分装即得。

3 质量控制

3.1 外观 本品为白色或类白色颗粒,气香,味微甜。
3.2 鉴别 取本品适量,照含量测定项下方法实验,结果供试品色谱图中主峰的保留时间应与舒他西林对照品主峰的保留时间一致。

3.3 检查 应符合中国药典2000颗粒剂项下的有关规定^[2]。

3.4 含量测定

3.4.1 色谱条件 色谱柱:Dionex Kromasil ODS1 (250 mm×150 mm,5 μm);流动相:0.02 mol·L⁻¹磷酸二氢钠-乙腈(85:15);流速:1.0 mL·min⁻¹;检测波长:218 nm;进样量:20 μL。

3.4.2 提取条件的确定 曾用流动相、0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液对本品进行提取,发现二者提取效率相同,考虑到后者做溶剂,简单经济,无污染,故选择0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液作溶剂。

3.4.3 溶剂体积的选择 称取本品细粉0.5 g,共5份,置100 mL量瓶中,分别加入0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液40,50,60,70,80 mL,置超声波浴中超声处理20 min,放冷,加上述溶剂至刻度,摇匀,依法测定含量。根据测定结果确定溶剂体积约为70 mL。

3.4.4 提取时间的选择 称取本品细粉约0.5 g,共5份,分别加入0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液70 mL,置超声波浴中分别超声处理10,20,30,40,50 min,放冷,加

上述溶剂至刻度,依法测定含量,根据测定结果,确定超声处理时间为20 min。

3.4.5 系统适用性试验 分别取对照品溶液、样品溶液和空白样品对照溶液(不加托西酸舒他西林),注入高效液相色谱仪,记录色谱图,结果见图1。托西酸舒他西林保留时间约为6 min,与邻近峰分离度大于1.5,理论板数为4 800。空白样品无干扰,在实验条件下,托西酸舒他西林与其他组分分离完全。

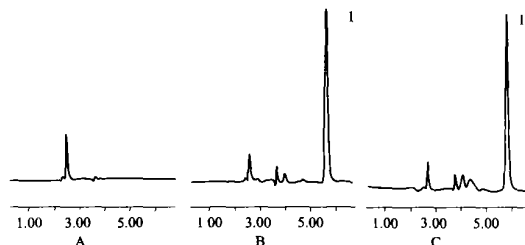


图1 高效液相色谱图

A. 空白样品;B. 舒他西林对照品;C. 样品;1-舒他西林

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank sample (without sultamicillin tosilate); B. shutaxilin reference standard; C. sample; 1-shutaxilin

3.5 线性关系 取舒他西林对照品约90 mg,精密称定,置50 mL量瓶中,加0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液溶解并稀释至刻度,摇匀,再精密量取1,2,3,4,5 mL,分置10 mL量瓶中,加0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液至刻度。按上述色谱条件,各进样20 μL,测定峰面积,以相应的峰面积Y为纵坐标,浓度X(g·L⁻¹)为横坐标绘制标准曲线。回归方程为:Y = -0.302 + 147.69X, r = 1.000 0。结果表明,舒他西林浓度在0.128~0.642 g·L⁻¹范围内与峰面积有良好的线性关系。

3.6 精密度和重复性 取同一批供试品溶液,重复进样6次,测得峰面积的RSD为0.56%。另取同一批托西酸舒他西林明胶微球颗粒样品(批号040512),照“含量测定”项下同法操作测定含量,得颗粒样品含量为6.53%,RSD为0.88%(n=5),表明精密度和重复性均好。

3.7 稳定性考察 取样品溶液,分别于0,1,3,4,5,6,8,10 h进样,测定峰面积,结果显示供试品溶液在10 h内稳定。

3.8 回收率试验 取空白辅料约0.5 g,共9份,置100 mL量瓶中,分3组,每组3份,按低、中、高3个不同量分别加入舒他西林对照品溶液(1.816 g·L⁻¹)15,20,25 mL,再加0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液至约50 mL,置超声波浴振荡处理20 min,放冷,加上述溶剂稀释至刻度,摇匀,照“含量测定”项下同法操作测定,计算回收率,结果见表1。

3.9 样品测定 取本品,研细,精密称取约0.5 g,置100 mL量瓶中,加0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液约70 mL,置超声波浴中超声处理20 min,放冷,加上述溶剂至刻

表 1 舒他西林回收率测定结果

Tab 1 Results of recovery rate of shutaxilin

加入量/ mg	测得量/ mg	回收率/ %	RSD/ %
27.24	27.33	100.3	0.33
36.32	36.61	100.8	0.35
45.40	45.98	101.3	0.18

度,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液;另取舒他西林对照品适量,用上述溶剂配制浓度约为0.35 g·L⁻¹的溶液作为对照溶液,按上述给定的色谱条件,分别进样20 μL,测定峰面积,以峰面积外标法计算含量,结果见表 2。

表 2 样品测定结果(n = 5)

Tab 2 Determination results of three samples(n = 5)

样品批号	标示量/ %	RSD/ %
040512	100.7	0.87
040514	101.4	0.74
040516	103.4	0.75

4 讨论

将托西酸舒他西林明胶微球通过适宜的辅料制成颗粒剂,与普通的托西酸舒他西林颗粒剂相比,其苦味已消除,还可大大减少矫味剂的用量并提高矫味效果。

经溶出度试验结果表明(将另文发表),在0.1 mol·L⁻¹盐酸溶液递质中,托西酸舒他西林明胶微球释药速度几乎不受影响,在5 min内其溶出量超过 90 %,因此服用相同剂量的本品,其体外生物有效性与同类颗粒剂是等效的。

本品的处方是依据颗粒剂的制备方法与要求设计的,处方中甘露醇、蔗糖具有矫味、稀释作用,羧甲基淀粉钠为崩解剂,淀粉为稀释剂,阿斯巴甜是甜味剂,谷氨酸钠与巧克力香精为芳香矫味剂,依据本处方制得的颗粒外观呈类白色,气香味微甜;加热水后成均匀的混悬溶液,使儿童更乐意服用。

所建立的高效液相色谱法测定托西酸舒他西林明胶微球颗粒含量的方法,其方法简便,结果准确,可作为本制剂的含量测定方法。

参考文献:

[1] 国家药品监督管理局. 国家药品标准(试行) [S]. 甲苯磺酸舒他西林颗粒剂 WS-675 (X-540)-1998.
[2] 中国药典. 二部[S]. 2000. 附录 12, 16.

[收稿日期] 2004-10-25

阿西美辛涂膜剂体外透皮吸收的影响因素考察

杨建坤¹, 杨章群¹, 曹德英² (1. 河北省职工医学院附属医院, 河北 保定 071000; 2. 河北医科大学药学院, 河北 石家庄 050017)

[摘要] 目的:研究阿西美辛涂膜剂体外透皮吸收的影响因素,实验观察促透剂种类、浓度以及 pH 值对体外透皮吸收的影响。方法:采用 Franz 扩散池,以小鼠的离体皮肤为屏障,紫外分光光度法测定接受液中阿西美辛的含量,计算一定时间内其单位面积累积透皮吸收量(Q)。结果:用抛物线拟合法建立不同时间、不同 pH 值及不同促透剂浓度对阿西美辛透皮吸收量的数学模型,并计算出最佳吸收 pH 值为 6.35,月桂氮苄酮(azone)的最佳浓度为 5.7 %,月桂氮苄酮和丙二醇(PG)联合使用时,丙二醇的最佳浓度为 3.85 %。结论:本实验确立的阿西美辛涂膜剂有良好的透皮吸收作用。

[关键词] 阿西美辛;月桂氮苄酮;丙二醇;透皮吸收

[中图分类号] R969.2 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2005)10-0937-03

Influence factor on pernetration of acemetacin in vitro

YANG Jian-kun¹, YANG Zhang-qun¹, CAO De-ying² (1. The Affiliated Hospital of Hebei Volational Medical College, Hebei Baoding 071000, China; 2. The Herbei Medical University, Hebei Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To study the effect of different penetration enhancers, concentration and pH on the permeation of acemetacin across skin *in vitro*. **METHODS** Franz diffusion cell and excised rat belly skin was adopted, and UV was used to determine the content of acemetacin in reciever diffusion cell. **RESULTS** By the parabola draft, we choose the best pH(6.35) and the concentration of azone(5.7 %) and PG (3.85 %). **CONCLUSION** The result of this experiment indicates that acemetacin endermic medicament has good penetration property.

KEY WORDS: acemetacin; azone; propylene glycol; transdermal absorption

阿西美辛(acemetacin, AM)是原联邦德国 Tropon 公司 1980 年上市的非甾体抗炎镇痛药^[1],我国药典尚未收载。药动学研究表明,该药口服吸收快,生物

半衰期短, *t*_{1/2} 为 1.1 h,消除也快,本品的主要代谢产物为吲哚美辛,加之本品 *G*_t 曲线上的峰谷现象明显,血药浓度波动较大^[2]。为了避免因此带来的胃肠道反

[作者简介] 杨建坤,女,硕士,主管药师,电话:013931269919, E-mail: YJ_K0509 @sohu.com [通讯作者] 曹德英,男,教授,0311-6266933