

学界专家的关注,并进行了药剂、药效、药理、毒理及临床的广泛研究。如氧氟沙星眼液在室温下进行长达 40 个月的保存试验,结果在外观上、pH 值、渗透压比及残存率等方面均无发现变化。大石正夫将诺氟沙星滴眼液作家兔眼组织渗透试验,每次 2 滴,5min 一次,共 5 次。试验结果:对角膜、眼睑、眼球结膜、外眼肌等组织可进行高浓度渗透。眼组织内浓度(峰值)为:角膜 7.84mcg/g,眼睑 6.55mcg/g,眼球结膜 5.76mcg/g,外眼肌 4.48mcg/g。氧氟沙星滴眼液也作家兔组织渗透试验(方法同上)。结果:分别为角膜 5.18mcg/g,巩膜 3.15mcg/g。外眼肌 7.18mcg/g。从以上结果可知,明显超出口服吸收眼球内分布的浓度,大大超过了高度敏感菌的 MIC。

家兔眼内毒性试验:美国专家 Ronalds、Eydelloch 等用家兔右眼滴诺氟沙星眼液及其溶媒、左眼滴生理盐水,1日 3 次共 3 周。通过扫描和透射型电子显微镜的观察,结果未发现诺氟沙星眼液点眼引起形态上的变化。结膜上皮细胞中的环状细胞的比率,投药眼和对照眼之间,没有任何实质性的差异。日本将氧氟沙星滴眼液用于家兔眼内,每日 4 次共 4 周、未发现对眼组织有刺激性或损害性的作用,并用传送式及扫描式电子显微镜检查各兔眼组织的细微构造,也未发现变化。

诺氟沙星眼液在江苏省人民医院、南京军区总医院及南京铁道医学院附院眼科进行

了临床验证。从临床分离出绿脓杆菌,金黄色葡萄球菌,表皮葡萄球菌菌株共 729 株,其中 365 株以诺氟沙星作药敏试验、343 株敏感,敏感率为 93.96%。364 株以庆大霉素作药敏试验,243 株敏感,敏感率为 64.29%。

疗效观察:诺氟沙星眼液与庆大霉素眼液对照,结果:急性结膜炎痊愈,诺氟沙星眼液有效率为 94.4%,庆大霉素眼液为 26.3%。角膜溃疡:诺氟沙星眼液有效率为 100%,庆大霉素眼液为 57.1%。

日本生产的氧氟沙星眼液在北京地区的北京医院、协和医院、同仁医院的眼科治疗外眼疾病的临床观察。疾病种类为急性、亚急性、慢性结膜炎、睑缘炎、麦粒肿、睑板腺炎、角膜溃疡、泪囊炎等。一般选择未用过任何抗生素急性患者或使用过其他抗生素无效的亚急性或慢性外眼病患者,氧氟沙星眼液每日 3 次并每晚涂氧氟沙星眼膏 1 次,用药前和用药后第 4、7、14 天复查并作细菌学检查,观察结果有效率为 91.67%。通过以上两种氟喹诺酮类眼液在国内的临床观察,从抗菌活性及临床效果大大优于传统的抗生素眼液。

参 考 文 献

- [1] 张致平.中国抗生素杂志. 1992,17(2):87~98
- [2] 李德荣等.中国抗生素杂志. 1992,17(2):126~129
- [3] 郑晓琼等.中国抗生素杂志. 1992,17(2):130~134
- [4] 张永信.中国抗生素杂志. 1992,17(3):188~191

5-氟尿嘧啶聚乳酸微球的制备和性质

白求恩国际和平医院药械科(石家庄 050082) 姜芬梅* 肖大卫 郑爱萍

沈颜红* 高云峰**

微球是近年发展的新剂型,系将药物分散或包埋在高分子聚合物中而形成的球状实

体。生物可降解的聚合物——人血清白蛋白和聚乳酸被广泛用作一系列药物如甾体药

* 河北医学院药系 88 级实习生

** 呼盟军分区医院实习生

物、抗肿瘤药物^[1]的微球载体。白蛋白^[2]微球的不足之处是微囊化过程需加热至 170℃ 使蛋白变性,或使用交联剂戊二醛稳定微球^[2]。这两种处理方法都可导致药物尤其是抗肿瘤药物如丝裂霉素 C 和阿霉素等发生不同程度的降解^[3]。另一方面,聚乳酸是一无毒、无刺激性,具有良好的组织相容性和生物降解性的合成高分子材料^[4],体内半衰期达 6~12 个月,用它作为载体制成药物微球具有良好的缓释作用^[5]。聚乳酸微球的制备一般采用溶剂蒸发法,操作简便,又不需高温。因此,近年来聚乳酸作为缓释制剂的载体受到了普遍关注^[6~9]。

我们结合临床,用乳化——有机溶剂蒸发法制备了水溶性药物 5-氟尿嘧啶的聚乳酸微球,并考查了微球的性质。

实验部分

一、药品、试剂和仪器

5-氟尿嘧啶(5-Fu,注射用,上海第十二制药厂),聚乳酸(本室制备,分子量为粘度法测得重均分子量),液体石蜡(药用轻质,国营南昌扬子洲制药厂),乙腈(色谱纯,北平昌化精细化工厂),石油醚(分析纯,天津市化学试剂二厂)。

日本岛津 265Fw 紫外分光光度计,日立 S-150 扫描电子显微镜,OLYMPUS 光学显微镜。

二、实验方法

1. 微球的制备

参考文献方法^[10]

5-Fu 0.1g 加入聚乳酸的乙腈溶液中(0.3 或 0.4g 聚乳酸溶于 15ml 乙腈中),超声充分混悬,搅拌下滴加至 50℃、1% Span 40 的液体石蜡溶液中,保持 50℃,氮气流下搅拌 1h,挥发干溶剂,降温至 30℃,抽滤,石油醚洗涤(50ml × 2),真空干燥器中干

燥。微球收率 95~100%。

2. 微球中 5-Fu 的含量测定

(1) 标准曲线的制作 分别精密量取 5-Fu 标准溶液适量,置 10ml 试管中,加入空白微球 10mg,氯仿 1ml 溶解,用 0.1mol/L 盐酸涡流提取两次(5ml × 2),合并两次提取液。于 266nm 处以相同方法处理的空白微球提取液作对照测定,得吸收度 A 与溶液浓度 C 的回归方程, $C = 0.0516A + 0.0598$ (C 的范围为 2.5~20 μg/ml, n = 6, r = 0.9993)

(2) 含量测定 精密称取含药微球 10 mg,置 10ml 试管中,加入氯仿 1ml 溶解,用 0.1mol/L 盐酸涡流提取两次(5ml × 2)。提取液稀释适当倍数,同标准曲线项下测定吸收度 A。根据标准曲线计算药物含量。

5-Fu(%)

$$= \frac{C(\mu\text{g/ml}) \times \text{稀释倍数}}{\text{微球重量}(\text{mg}) \times 1000} \times 100\%$$

3. 微球大小、形态及表面结构的观察 用光学显微镜测定微球粒径及形态,扫描电子显微镜观察微球的表面结构。

结果与讨论

一、制备工艺

乳化——有机溶剂蒸发法是制备微球的常用方法。本法系先制备 O/W 或 W/O 型乳剂,然后挥去溶剂。O/W 型乳化法因具有简单易净化的特点远较 W/O 型乳化法应用广泛,但它要求药物和聚合物都不溶于水,适于制备脂溶性药物微球,水溶性药物在水相中溶解度大,制备过程中可通过弥散溶解于外层水连续相中,包封率低^[11]。5-Fu 水溶性较大,为此采用 W/O 型乳化法,选用与水混溶的乙腈为内相,极性较小的液体石蜡为连续相,Span 40 为乳化剂,制得的微球外观及包封率均较满意。

二、聚乳酸对 5-Fu 微球含量的影响(见表 1)

表 1 不同分子量和比例聚乳酸
对 5-Fu 微球含量的影响

批号	聚乳酸分子量	5-Fu: 聚乳酸	5-Fu 在微球 中含量(%)
1	78000	1:4	13.21
2	78000	1:3	20.92
3	55900	1:4	15.02
4	55900	1:3	24.72
5	46100	1:4	18.60
6	46100	1:3	20.40
7	34300	1:4	18.72
8	34300	1:3	26.85
9	29480	1:4	14.11
10	29480	1:3	26.70
11	20000	1:4	17.99
12	20000	1:3	20.37

* 每个含量均为相同条件下两批微球的平均值。

表 2 不同分子量和比例的聚乳酸所制微球粒径的分布

批号	聚乳酸分子量	5-Fu: 酸乳	10~30	30~60	60~90 (%)	90~150	120 150	>150 (nm)
1	78000	1:4	30.31	27.70	20.03	17.07	4.88	0
2	78000	1:3	27.41	12.85	17.37	15.40	11.58	15.39
3	55900	1:4	39.98	25.53	16.56	9.96	6.97	5.33
4	55900	1:3	29.95	30.18	21.17	9.68	6.76	2.25
5	46100	1:4	36.65	18.63	17.39	11.02	11.18	5.12
6	46100	1:3	33.05	25.60	20.39	12.80	6.75	1.41
7	34300	1:4	18.16	20.85	35.89	20.00	3.83	1.28
8	34300	1:3	34.59	30.39	20.03	12.04	2.80	0.14
9	29480	1:4	30.05	38.01	14.39	8.51	4.56	0.48
10	29480	1:3	39.36	32.13	18.64	8.90	0.97	0
11	20000	1:4	49.41	43.99	6.60	0	0	0
12	20000	1:3	66.36	33.64	0	0	0	0

* 每个比例在相同条件下制备两批求平均。

四、微球的形态学观察

不同分子量的聚乳酸制得的微球, 镜下观察均为球状实体。扫描电子显微镜下, 可见较清晰的表面结构, 表面不太光滑, 密布小

通过方差分析 F 检验表明, 不同分子量的聚乳酸制得的微球的 5-Fu 含量无显著性差异 ($P > 0.05$), 而不同比例(5-Fu 比聚乳酸)制得的微球 5-Fu 含量有显著性差异 ($P < 0.05$), 随着 5-Fu 与聚乳酸的比例增大, 微球中 5-Fu 含量增大。实验中将 5-Fu 与聚乳酸的比例增大至 50%, 电子显微镜下可以看到很多未包裹入内的结晶, 可能是由于聚乳酸的量不足以将所有 5-Fu 包裹。

三、聚乳酸对微球粒径的影响

结果见表 2。平均粒径为 46.7nm, 10~90nm 的微球占 82.36%。

经方差分析表明, 不同 5-Fu 与聚乳酸比例制得的微球粒径之间无显著性差异 ($P > 0.1$); 不同分子量的聚乳酸制得的微球粒径之间有显著性差异 ($P < 0.1$), 即聚乳酸的分子量越小, 制得微球粒径也越小。

皱纹及小结晶。小皱纹可能是由于乳化过程中表面张力的改变而形成的, 小结晶为未完全包裹入内的 5-Fu。体外释放 4 天后镜下观察, 可见结晶消失, 表面留有許多小坑,

可能是球内药物释放的通道。

致谢：光镜照片由本院照像室任玉光和孔令占技师拍摄；电镜片由本院电镜室郝晓东技师拍摄。

参 考 文 献

- [1] 韩锦文等. 生殖与避孕 1988, 8: 71
 [2] Fujimoto S et al. Cancer, 1985, 55: 526
 [3] Cumming J et al. J Chromatogr, 1985, 343: 208
 [4] Kulkarni RA et al. Arch Surg, 1966, 99: 839
 [5] Makino K et al. J Microencapsulation, 1986, 3: 203
 [6] Leearasamee N et al. Ibid, 1988, 5: 147
 [7] 鲁裕等. 中国肿瘤临床, 1986, 13: 244
 [8] Benita S et al. J Pharmaceu Sci, 1984, 73: 1721
 [9] Kazuhiko J et al. Chem Pharm Bull, 1985, 33: 313
 [10] Jalzi R et al. J Microencapsulation, 1989, 6: 473
 [11] Wada R et al. Polym Mater Sci Eng, 1988, 59: 863

部分常用药品新旧药名对照

沈阳军区 201 医院(辽阳 111000)

隋书鹏 林一鸣 王敏

调剂室发药时，经常发现有的医护人员对药品商标中标准药名掌握不准，易混名。为此，笔者参照 90 版《药典》和 13 版《新编药物学》，将部分常见药品新旧药名对照列表如下，供参考。

氨甲环酸(止血环酸)；氨甲苯酸(止血芳酸)；氨己酸(6-氨基己酸)；倍他司丁(培他啉)；苯哌丙烷(咳快好)；丙胺太林(普鲁本辛)；苯乙双胍(降糖灵)；苯海索(安坦)；茶苯海明(乘晕宁)；地芬尼多(眩晕停)；大观霉素(淋必治)；对乙酰氨基酚(扑热息痛)；酚磺乙胺(止血敏)；复方甲噻唑(复方新诺明)；呋喃苯胺酸(速尿)；普尼拉明(心可定)；复方铝酸铋(胃铋治)；桂利嗪(脑益嗪)；格列齐特(达美康)；甲氧氯普胺(胃复安)；甲哌酮(脑脉宁)；硫酸沙丁胺醇(硫酸舒喘灵)；硫酸美芬

丁胺(硫酸恢压敏)；螺内酯(安体舒通)；吗啉胍(病毒灵)；萘福泮(平痛新)；哌嗪(驱蛔灵)；普罗帕酮(心律平)；普萘洛尔(心得安)；氯氮噻啉(双氢克尿塞)；羟乙基芦丁(维脑路通)；曲安缩松(去炎松-A)；双嘧达莫(潘生丁)；沙丁胺醇(硫酸舒喘灵)；双氧异丙嗪(克咳敏)；缩宫素(催产素)；肾上腺色腓(安络血)；三氮唑核苷(病毒唑)；头孢唑啉(先锋霉素 V)；头孢噻肟(先锋龙)；头孢哌酮(先锋必)；头孢拉定(先锋霉素 VI)；维拉帕米(异搏定)；维静宁(咳必清)；硫酸异山梨醇酯(消心痛)；硝苯地平(硝苯吡啶、心痛定)；西咪替丁(甲氧咪胍、泰胃美)；乙酰唑胺(醋氮酰胺)；盐酸哌替啶(度冷丁)；吡哌美辛(消炎痛)。