

11. David w · e tal. Am J Hosp Pharm 1987; 44: 1633~40
12. Daniels et al. Physical chemistry, 2nd ed. New York: John Willey and Sons; 1961: 315~330
13. 北京医学院主编. 物理化学 人民卫生出版社, 1979: 209~213
14. Simonelli AP, Dresback DS. Perspectives in clinical pharmacy. Hamilton, IL: Drug Intelligence publications; 1972: 390~413
13. 北京医学院主编. 物理化学 人民卫生出版社, 1979: 209~213

## 呋喃妥因微囊的制备及体外释药研究

第二军医大学药学院 王震\* 罗蕴先

呋喃妥因(以下简称:NFT)系呋喃类硝基杂环药物的一种。具广谱抗菌作用,对大多数革兰氏阳性和阴性菌都具抗菌活性。本品无论口服或静脉给药仅在尿中可达有效治疗浓度<sup>(1)</sup>。因此在国内外一直是临床上治疗泌尿系感染的首选药物。根据有关文献<sup>(1,2)</sup>, NFT的不良反应主要是溶血性贫血、末梢神经炎、肺水肿及纤维化、肝损伤、有些病人常伴有恶心、呕吐、药疹反应。为减少这些毒副作用,国外,Jun·H·W<sup>(3)</sup>等和Dubernet·C<sup>(4)</sup>等分别采用凝聚法和溶剂蒸发法研制了NFT微囊,可达到降低毒副作用,缓释长效目的;而国内目前仅是将NFT制成肠溶衣片或栓剂来降低毒副作用,缓释长效方面的研究尚未见报道。作者参考国外文献,研制出以明胶为囊材的NFT微囊,并进行了体外释药研究,现报告如下:

### 实验部分

#### 一、实验药品与仪器

1. NFT(药典品): 江苏镇江市制药厂。2. NFT肠溶片片芯: 上海信谊药厂(原料药同1) 3. 明胶(A型): 上海明胶厂 4. 液状石蜡(药用品): 上海宝山大场化工厂 5. 异丙醇(C·P): 上海振兴化工厂 6. 二甲基甲酰胺(A·R): 上

海化试采购供应站 7. 恒温磁力搅拌器: 上海县曹行农机厂 8. 811型药物释放度测定仪: 江苏武进精密仪器厂 9. 751型分光光度计: 上海分析仪器厂 10. uv-3000 双波长分光光度计: 日本岛津 11. 旋涡混悬器: 上海医科大学

#### 二、实验方法

##### (一) NFT微囊的制备

参考Tsunco<sup>(5)</sup>等人的方法,取NFT 3g加入适当浓度的明胶液20ml中搅匀,并在水浴上预热至60℃,然后呈线状加入60℃的液状石蜡中,磁力搅拌5分钟(转速可依所需囊粒大小调节)。迅速冷却至5℃以下,搅拌10~15分钟,加入30ml冷异丙醇脱水5分钟,用布氏漏斗抽滤,得微囊,再用冷异丙醇脱水二次,置棕色干燥器内干燥24小时,取出按1g微囊加10ml含10%甲醛的异丙醇,置冰箱中固化24小时,分出微囊,用蒸馏水冲洗至无甲醛味,再用异丙醇脱水二次,抽干,置干燥器中干燥,即得NFT微囊。

##### (二) NFT微囊的含量测定

###### 1. 测定波长选择

取pH7.2的磷酸盐缓冲液(以下简称:缓冲液)溶解的明胶液和NFT液适量,另取二甲基甲酰胺1滴加适量缓冲液,然后再以缓冲液为空白在uv-300波长250~450nm区域扫描,得NFT最大吸收峰为376nm,且

\*江苏海安人民医院药械科

明胶液、二甲基甲酰胺对NFT的吸收峰均无影响。

## 2. 应用液的准备<sup>(8)</sup>

(1) NFT贮备液: 精密称取NFT 25 mg, 置50ml容量瓶中, 加入二甲基甲酰胺 2.5ml溶解, 加入蒸馏水约40ml, 析出沉淀, 以1 M NaOH液逐滴加至沉淀完全溶解为止, 再加蒸馏水至刻度(此时pH约为8), 即得0.5mg/ml贮备液, 冰箱中保存备用。

(2) 标准液: 取贮备液 10ml置100ml容量瓶中加缓冲液至刻度, 得50 $\mu$ g/ml的标准液。

(3) 空白液: 100ml容量瓶中加二甲基甲酰胺一滴, 加缓冲液至刻度即得。

## 3. 标准曲线的绘制

取5 $\mu$ g/ml标准液0.2、0.4、0.6、0.8、1.2、1.6、2.0ml分别置于10ml的容量瓶中, 加缓冲液至刻度, 在波长367nm处测定吸收度(A), 重复三次。得回归方程为:  $C$  ( $\mu$ g/ml) =  $4.906 \times 10^{-2} + 13.21A$

$$r = 0.9999$$

可见浓度在1~10 $\mu$ g/ml范围内吸收度(A)与浓度(C)呈线性关系, 符合比耳定律。

## 4. 微囊中NFT含量测定

精密称取研碎的微囊粉50mg置50ml容量瓶中, 加5ml二甲基甲酰胺, 置旋涡混悬器上混悬2~3分钟, 使药物溶出, 加缓冲液约30ml, 继续混悬2~3分钟, 使药物完全溶出, 然后加缓冲液至刻度, 摇匀, 过滤, 取滤液10ml置100ml容量瓶中, 加缓冲液至刻度, 再从中取1ml置10ml容量瓶中加缓冲液至刻度, 在376nm处进行测定。上述操作重复三遍得平均吸收度, 代入标准曲线回归方程求C ( $\mu$ g/ml)值, 再以下式计算微囊中NFT的百分含量:

$$\text{NFT含量}\% = \frac{C_{\text{样}}(\mu\text{g/ml}) \times \text{稀释倍数} \times 10^{-3}}{W_{\text{样}}(\text{mg})} \times 100\%$$

## (三) NFT微囊的体外释药试验

精密称取含NFT 50mg的微囊, 参照USPXX版以pH7.2的磷酸盐缓冲液为释放介质, 用转篮法测定微囊中NFT体外释药。释药介质1000ml, 温度 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ , 转篮速度100rpm, 定时取样10ml, 同时补加等温等量的释放介质, 将取样用定性滤纸过滤后放冷至室温, 以释放介质为空白, 在376nm处测定吸收度, 再代入标准曲线回归方程计算样品中NFT的浓度, 并按下式计算累积释药百分率。

$$\text{累积释药}\% = \frac{C_{\text{释}}(\mu\text{g/ml}) \times \text{总稀释倍数} \times 10^{-3}}{50\text{mg}} \times 100\%$$

## (四) 微囊的粒径分布

用筛分法将制得的混合微囊分别通过40目(380 $\mu$ m)、30目(520 $\mu$ m)、20目(920 $\mu$ m)、18目(1060 $\mu$ m)、14目(1300 $\mu$ m)的尼龙筛, 并用显微镜测微计测出微囊最小粒径为250 $\mu$ m, 分为五个级别, 由小到大排列, 按下式计算微囊的粒径分布。

$$\text{微囊粒径分布}\% = \frac{\text{某级别微囊重量}}{\text{混合微囊重量}} \times 100\%$$

## (五) 微囊含药量(%)与包封率的关系

分别制备理论含药量为20%、30%、50%的微囊各三批, 按下式计算微囊的包封率。

$$\text{微囊的包封率}\% = \frac{\text{实测含药量}\%}{\text{理论含药量}\%} \times 100\%$$

## 结果与讨论

(一) 制备不同微囊制剂时微囊应随所制剂型而具不同的大小<sup>(7)</sup>, 作者拟将NFT微囊制成胶囊剂, 故研制的微囊粒径为250~300 $\mu$ m, 显微摄影表明: 在未脱水前微囊呈圆球状, 且囊心物和囊壁十分清晰, 而脱水固化后, 囊壁明显收缩, 体积缩小(显微摄影图: 略)。

研制过程表明: 原料药的含量、明胶液的浓度、水浴温度及研制时的搅拌速度是形

成微囊及微囊粒径大小的直接影响因素。

(二) 微囊中NFT含量测定方法是在对二甲基甲酰胺的添加量和混悬振荡时间等因素进行反复考证后确定的,故我们认为:本实验方法准确可靠,但操作中需注意避光。

(三) NFT微囊体外释药试验的有关

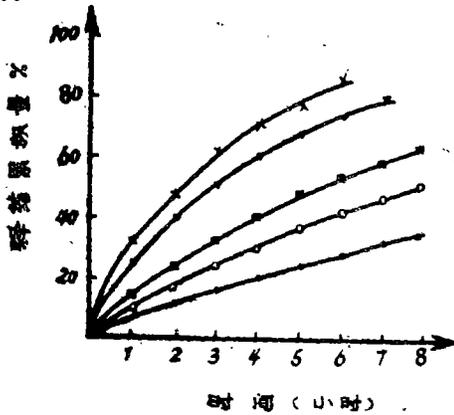
问题

1. 为研究微囊粒径大小与体外释药的关系,将药物含量、搅拌速度及水浴达到的温度等条件固定,制得五批粒径在250~1300 μm范围内的混合微囊,筛分成不同级别,结果见表1。

表1 各批微囊的粒径分布 (%)

粒径(μm)	批号					$\bar{X} \pm S D$
	880115A	880115B	880115C	880115D	880115E	
250~380	11.3	13.1	11.6	12.1	12.9	12.2±0.789
380~520	18.1	22.0	21.3	20.4	19.8	20.3±1.50
520~920	35.8	37.3	39.7	38.6	38.5	38.0±1.49
920~1060	24.4	20.1	19.3	21.2	21.0	21.2±1.94
1060~1300	10.4	7.5	8.1	7.7	7.8	8.3±1.19

分别取不同级别的微囊进行体外释药试验,结果见图(图中数据均为三次测结果的平均值)。从图中可知微囊的体外释药随粒径的增大而降低,其机理与释药的表面积有关。



注: x: 250~380 μm的NFT微囊  
 ∇: 380~520 μm的NFT微囊  
 ⊠: 520~920 μm的NFT微囊  
 o: 920~1060 μm的NFT微囊  
 •: 1060~1300 μm的NFT微囊  
 图1 不同级别微囊的累积释药曲线

2. 将图1中释药数据按累积释药百分率-释药时间平方根作图,结果见图2。从图中可知,它们之间呈线性关系,证明:

NFT微囊的释药机理符合Higuchi<sup>(6)</sup>方程。

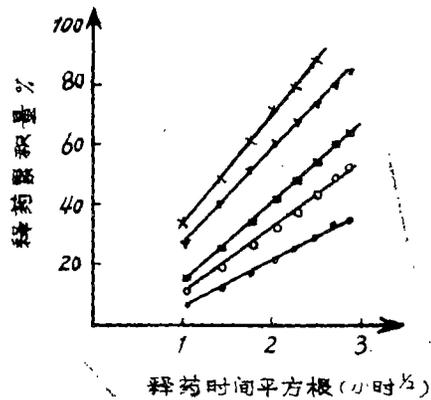
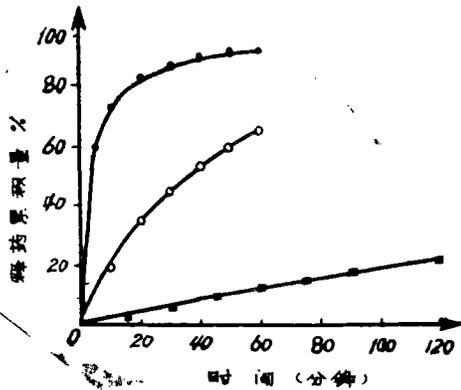


图2 NFT微囊累积释药百分率-释药时间平方根曲线

3. 混合微囊与原料药及片芯的释药对比

分别选用50mg NFT原料药和上海信谊药厂生产的标示量为50mg的NFT肠溶衣片的片芯与含NFT50mg的混合微囊作释药对比研究,其目的在于考查微囊的缓释效果,结果见图3。图3表明:在30分钟时累积释药百分率NFT原料药为:86.2;信谊肠溶片片芯为:45.0;而混合微囊仅为:6.1,对

比研究充分说明：微囊的缓释效果相当显著。



注：●：NFT原料药  
○：信谊肠溶片片芯  
■：混合微囊

图3 原料药，信谊片芯及混合微囊的释药曲线

(四) 微囊含药量 (%) 与包封率的关系的实验结果见表2。

表2表明：NFT微囊的包封率随含药量的增加而降低。至于得率，由于属实验室小量试制，有粘附等情况，故未计算。

表2 微囊含药量与包封率的关系

批号	理论含药量	实测含药量	包封率
	(%)	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
880122A~C	20	$13.3 \pm 0.40$	$66.7 \pm 0.02$
880123A~C	30	$17.0 \pm 0.32$	$56.8 \pm 0.01$
880125A~C	50	$26.7 \pm 0.47$	$53.5 \pm 0.01$

参 考 文 献

1. 戴自英：临床抗菌药理学，北京：人民卫生出版社，1985：361~362
2. 邓幼华等：中国医院药学杂志，1982，2(5)：26
3. Jun·H·W et al: Inter J Pharmaceutics 1983, 16(1) 65
4. Dubernet·C et al: Inter J pharmaceutics 1987, 35(1~2) 145~156。
5. Tsunco et al: Chem pharm Bull 1983 31(8)：2793。
6. 戴养厚等：中国医院药学杂志 1986，6(12)：535
7. 奚念朱等。药剂学，北京：人民卫生出版社，1987：143
8. Higuchi T: J·pharm Sci 1963, 52: 1145~1146

## 口腔溃疡药膜应用概况

解放军100医院

林惠玉 谢剑锋

口腔溃疡是较常见的口腔病损，发病率较高。临床上常见的有复发型口疮、病毒引起的口腔溃疡及创伤性口腔溃疡等。至今多数口腔溃疡的病因尚属不明。在治疗上，除全身用药外，一般以抗生素、合成抗菌药、激素、维生素及具有清热养阴收敛生肌功效的中药以膜剂形式局部应用为主，并取得一定疗效。鉴于口腔药膜能在水浸后成为溶胶，粘附在粘膜表面，膜内药物的释放持久，保持局部药物有效浓度，并使病损部位得到机械性的保护，故较其他给药方式如含片、散剂、含漱剂等更能减轻痛苦，提高疗效，因

而得到国内外的广泛应用。本文对近年来用于治疗口腔溃疡的药膜作一概略介绍。

### 一、以抗生素、合成抗菌药、激素为主的药膜

目前口腔溃疡药膜中应用的抗生素计有金霉素、四环素、洁霉素、乙酰螺旋霉素、庆大霉素、新霉素，合成抗菌药有甲硝唑、呋喃唑酮等，激素类有可的松、强的松、氢化可的松、地塞米松等。

1. 复方四环素双层药膜<sup>(1)</sup> 该膜由四环素、强的松、樟柳碱、地卡因等药物加工制成的膜剂。具有消炎、抗过敏、改善微