

复方硫酸氢黄连素灌肠液的研制与临床应用

王海峰 李涛¹ 王然 唐晓东 孟文芳¹ 朱坤杰¹(解放军第 203 医院 齐齐哈尔 161000; ¹齐齐哈尔医学院药理教研室 齐齐哈尔 161000)

摘要 目的: 研制复方硫酸氢黄连素灌肠液, 并对其稳定性、含量进行检测。方法: 根据疾病特点, 合理组方, 采用正交试验选择辅料合适剂量。结果: 制剂稳定, 组方合理, 含量测定方法简便准确, 临床疗效优良。结论: 新制剂作用直接, 疗效显著, 几乎无副作用。

关键词 复方硫酸氢黄连素; 制备; 临床应用

The preparation and clinical application of compound berberine hydrosulphate clyster

Wang Haifeng, Li Tao, Wang Ran, Tang Xiaodong, Meng Wenfang, Zhu Kunjie (Pharmacy Department, No. 203 Hospital of PLA, Qiqihaer 161000)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the preparation of compound berberine hydrosulphate clyster, and determine its quantitative and stability. **METHODS:** To organize prescription according to disease and the supplementary material's dose were found with orthogonal experiment. **RESULTS:** The preparation was stable, reasonable, effective, and can be determined easily. **CONCLUSION:** The clyster was dramatically effective, direct and little side-effects.

KEY WORDS compound berberine hydrosulphate clyster, preparation, clinical application

黄连素及黄连素的复方制剂, 口服、注射给药广泛用于治疗肠道感染。我们研制的复方硫酸氢黄连素灌肠液经含量测定及稳定性实验, 初步临床观察取得满意疗效, 现报告如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

5500 高效液相色谱仪(美国 Varian 公司); UV-200 可变波长紫外检测器; Vista402 打印绘图计算机; 751G 分光光度计(上海分析仪器厂); JY-501 型超级恒温器(上海市仪器商店监制); pH-25 型酸度计(上海甘泉五金厂)。

1.2 试剂

硫酸氢黄连素(四川前江制药厂); 甲氧苄氨嘧啶(东北制药总厂); 甲醇、磷酸二氢钠均为分析纯; 水为二次蒸馏水; 复方硫酸氢黄连素灌

肠液(齐齐哈尔曙光制药厂)。

2 灌肠液的制备

2.1 处方

硫酸氢黄连素 5g, 甲氧苄氨嘧啶(TMP) 15g, 乳酸 5ml, 丙二醇 400ml, 枸橼酸 15g, 苯甲醇 20ml, 聚乙烯醇 30g, 加水至 1000ml。

2.2 制法

①量取 5ml 乳酸及适量水, 于 100℃ 煮沸 30min; ②称取聚乙烯醇 30g, 加入少量水, 湿润后加热溶解; ③将 ②加入 ①中, 同时加入丙二醇 400ml, 苯甲醇 20ml, 枸橼酸 15g 及硫酸氢黄连素 5g、TMP15g, 加水稀释至 1000ml 后调整温度至 80℃, 保温 10min, 调整 pH 至 4.8, 搅匀即得。

3 含量测定

按参考文献方法^[1], 采用 HPLC, 在 270nm

处直接测定样品中硫酸氢黄连素和 TMP 即得。

4 初步稳定性实验

4.1 恒温加速实验^[2,3]

按实验要求,将灌肠液分别置于温度为 60℃、70℃、80℃和 90℃超级恒温水浴锅中,定时取出 1 支,迅速冷却,检查澄明度,测定 pH 及含量。结果澄明度检查符合规定,含量测定未发生明显变化,pH 值均为 4.8。

4.2 留样药品质量检查

把样品室温下留样观察 1a,澄明度检查合格,与留样前比较,pH 值与样品含量均未发生明显改变。

5 直肠粘膜刺激性实验

取大白鼠 40 只,体重 180~260g,雄雌各半,随机分成高剂量组(3.75mg/kg),低剂量组(1.25mg/kg),基质组和生理盐水组(各灌注 0.05ml/100g)。每天灌注 1 次,连续给药 2wk 后各组处死 5 只,剩下 5 只继续给药 1wk 后处死,

取直肠标本做病理检查。结果 2wk 直肠标本各组变化基本一致,仅见直肠粘膜轻微发红,3wk 标本与 2wk 比较均未见明显病理改变。

6 临床疗效观察

6.1 病例选择

随机选择 60 例分为两组,治疗组 30 例,男 18 例,女 12 例,年龄 4mo~8a,其中急性肠炎 16 例,急性菌痢 14 例;对照组 30 例,与治疗组相似。

6.2 治疗方法

治疗组:灌肠液 2 支挤入肛门内,每日 2 次,3~5d 为 1 疗程;对照组:黄连素 10mg/(kg·d),分 2 次口服,3~5d 为 1 疗程。

6.3 治疗结果

灌肠液治愈 27 例(90%),好转 3 例(10%);对照组治愈 24 例(80%),好转 6 例(20%)。临床症状恢复情况见表 1。

表 1 临床各种症状恢复情况

| | 体温 恢复(h) | 腹痛 消失(d) | 腹泻 消失(d) | 里急后重 消失(d) | 大便 成形(d) | 大便 镜检(d) | 大便培养 转阳(d) |
|-----|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|---------------|
| 灌肠组 | 14.2 | 2.1 | 2.2 | 1.8 | 2.4 | 2.3 | 2.5 |
| 对照组 | 1.5 | 2.2 | 2.3 | 2 | 2.6 | 2.4 | 2.8 |

在治疗期间,口服黄连素组有 3 例恶心呕吐,灌肠液治疗组未发现明显副作用。

7 讨论

7.1 复方硫酸氢黄连素灌肠液中主药为硫酸氢黄连素和 TMP,两药联合应用可产生协同抗菌作用,TMP 在水中的溶解度小,很容易结晶析出,加入聚乙烯醇可以阻止结晶析出,并可改善粘稠度,使药物滞留于作用部位时间更长,吸收更安全。处方中苯甲醇具有轻微麻醉作用,可以减轻药液进入肛门给患儿带来的疼痛,处方中加入乳酸可防止结晶析出。

7.2 为使药液不易流失、作用时间更持久、吸收更完全,我们采用正交试验选择聚乙烯醇、丙二醇的剂量,取得了理想的效果。工艺中增设的 100℃煮沸 30min,并严格控制半成品的温度和保温时间及灌封温度,可使该药具有良好的稳定性。

7.3 本实验采用 HPLC 测定复方硫酸氢黄连素灌肠液的含量,可不经分离直接测定两药含量。具有效果好,灵敏度高,测定准确等特点,较其它方法优越。灌肠液中的主要成分硫酸氢黄连素和 TMP,在恒温加速实验中含量均未发生明显变化,说明该制剂较稳定,按文献^[2,5]预计该制剂有效期在 1.5a 以上。

7.4 肠炎、菌痢的主要病变部位在乙状结肠下段和直肠。痢疾杆菌主要侵入结肠粘膜上皮细胞和固有层,灌肠治疗不但可以发挥药物对肠道细菌的直接抑制、杀灭作用,还可以清洁刺激病变局部,有利疾病恢复。同时局部灌肠给药,药物直接作用于病变部位及吸收入血,不经肝脏首过作用,血中药物浓度较高,能较好发挥全身治疗作用,克服了黄连素片剂、胶囊、针剂的缺点。综上所述,复方硫酸氢黄连素灌肠液是一种疗效显著,几乎无副作用,治疗方法简便,

深受患儿及家长欢迎的新制剂。

参考文献

- 1 李涛, 王海峰. HPLC 测定复方硫酸氢黄连素灌肠液的含量. 中国药学杂志, 1995, 30(3): 177
- 2 庞貽慧, 鲁纯梦编. 药物稳定性预测方法. 北京: 人民卫生出版社, 1984. 35~ 52

- 3 奚念朱, 顾学裘主编. 药剂学. 第 2 版, 北京: 人民卫生出版社, 1987. 116~ 21
- 4 鲁会侠, 李爱武, 傅燕芳. 甲氧苄氨嘧啶对黄连素活性的影响. 中成药, 1989, 11(4): 42
- 5 秦伯益主编. 新药评价概论. 北京: 人民卫生出版社, 1989. 100

(收稿: 1998- 05- 26)

环丙沙星制剂的临床应用

李 平 李秀兰(解放军第 148 医院 淄博 255300)

摘要 目的: 综述目前环丙沙星多种制剂在临床中的应用。方法: 广泛收集环丙沙星多种制剂和临床应用资料。结果与结论: 环丙沙星的不同制剂在临床抗感染方面得到了广泛的应用。

关键词 环丙沙星; 制剂; 临床应用

环丙沙星(Ciprofloxacin, CPLX)是目前氟喹诺酮类抗菌药中应用最广泛的品种, 具有广谱、高效、低毒等优点, 临床应用对全身各系统, 包括呼吸、泌尿、胃肠、皮肤软组织、骨等感染均有良效。笔者根据近年来临床应用中研制的各种环丙沙星制剂作一概述。

1 治疗牙周疾病的制剂

牙周病是口腔科常见病, 是以革兰氏阴性厌氧杆菌为主所引起的疾病。陈安兰等^[1]研制了复方环丙沙星复合膜, 治疗口腔溃疡, 效果显著。此种复合膜采用 PVA₀₅₋₈₈, CMC-Na 等成为膜材料, 利用缓释口腔膜的原理, 制成复盖膜, 粘附于药膜上, 使药膜表面不直接与唾液接触, 药物呈单向释放, 增加药膜在用药部位停滞时间, 同时在膜材中加入甲硝唑、核黄素、地卡因等物质以提高疗效。杨莲芝等^[2]报道了用替硝唑(10%)、乳酸环丙沙星(按碱基计 5%), 加一定量的粘合剂和赋形剂形成消炎牙棒, 治疗牙周炎、牙周脓肿、慢性根尖炎、龋齿等多种牙科疾病。应用时, 局部用 3% 双氧水冲洗后将牙棒放置在龋齿洞或牙周袋内。

2 术后局部抗感染的制剂

乳突炎根治术后按常规用碘纺纱条填塞, 但碘纺有不适的臭味, 且近年来无货供应, 而凡

士林纱条无消炎作用, 填塞后易致继发性感染。朱亚人等^[3]研制了环丙沙星纱条, 以西黄蓍胶为稳定剂, 配成 0.3% 盐酸环丙沙星溶液后, 再制成每克含主药 10mg 的凡士林纱条, 填塞术腔, 疗效可靠。本制剂还可用于上颌窦根治术, 鼻中隔矫正术及腭裂的手术。王志朝等^[4]以聚己烯醇和羧甲基纤维素钠为成膜材料, 配以氢化可的松、云南白药酊、达克罗宁等药物, 制成复方环丙沙星鼻腔膜, 具有抗菌、消炎、抗过敏、止血、止痒、促进创面愈合等作用。用于鼻部手术、鼻衄患者。

3 治疗皮肤疾患的制剂

环丙沙星还被制成外用制剂, 应用于化脓性感染的皮肤病。宋俊生等^[5]利用环丙沙星的两性性质, 将其制成酸式盐与碱式盐溶液, 再使等当量混合, 形成中性水合物微晶, 将此微晶以 O/W 型乳膏剂基质配成无刺激性的中性乳膏。吴原^[6]将环丙沙星 500ml 加入 5% 硫磺霜 20g 中, 治疗痤疮, 效果较好。另外, 有报道环丙沙星软膏治疗化脓性感染皮肤病^[7](脓疮、毛囊炎、疖肿、须疮、湿疹合并感染, 皮癣合并感染, 溃疡合并感染), 临床应用效果较好。殷乐平^[8]以十二烷基硫酸钠为乳化剂, 以十八醇、白凡士林、液状石蜡为基质制成了 O/W 型环丙沙星乳