

认为是 RU₄₈₆ 原料溶解度下降所致。pH 1.2, pH 2.0, pH 3.0 的介质中, A 片的溶出速率与 B 片的相比有显著的差异 ($P < 0.01$), 可以认为是由处方所决定的。B 片能迅速崩解为极细的颗粒, 崩解时间仅 15 s。A 片崩解时间为 3~4 min, 且崩解颗粒较粗, 因此, B 片处方优于 A 片处方。pH 4.0, pH 5.0 时, A 片与 B 片溶出速率无显著差异, 溶出速率与崩解时间无关, 此时, 采用药物与辅料共研法^[4]减少药物粒径, 或把 RU₄₈₆ 作成固态分散体改变 RU₄₈₆ 原料药晶型, 可能会提高 RU₄₈₆ 片的溶出速率, 但工艺复杂。因此, 临床建议饭前或饭后 2 h 方可服用 RU₄₈₆ 片是合理的, 并避

免同时服用解酸片等提高胃 pH 值的药物, 以免影响药物的溶出速率, 及由此可能产生的生物利用度和药效下降。

致 谢 本文承蒙中国药科大学屠锡德教授审阅。

参考文献

- 1 林申明, 贺昌海. 新型抗孕药物——米非司酮的临床应用. 上海医科大学出版社, 1992; 1
- 2 Andenson JM and Kin SW. *Advances in Drug Delivery System*. New York; Elsevier, 1986; 27
- 3 Lachman L, Lieberman A, Kanig JL. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Great Britan, Henry Kimpton Publishers, 1976; 13
- 4 朱哲英, 毛凤裴, 朱家璧. 尼群地平片剂生物利用度的研究. 药学学报, 1990, 25(9), 705

Dissolution Study of RU₄₈₆ Tablets

Yuan Heliang, Yang Penghui, Li Guangping, Zhang Xiaodong

Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, 200032

Equilibrium solubility of RU₄₈₆ in different pH value buffer was detected. Dissolution rates of RU₄₈₆ tablets were determined in different pH value by rotary basket method (100 r/min, 37.0 ± 0.5 °C). It was found that RU₄₈₆ was not water-soluble in pH > 3.0 buffer and the dissolution rates of both commercial RU₄₈₆ tablets and new formulation RU₄₈₆ tablets in pH 4.0 and pH 5.0 buffer were much slower than those in pH < 3.0 buffer. So it was suggested that RU₄₈₆ tablets should be taken in at least two hours before or after meals.

Key words RU₄₈₆; Dissolution; Solubility

【文摘 024】翁丹西隆的合成 屠树滋, 施欣忠. 中国医药工业杂志, 1993; 24(4): 145

以环己酮为起始原料, 经与苯腈缩合、氧化、Mannich 反应制得 1,2,3,9-四氢-3-二甲胺基甲基-4H-吡嗪-4-酮盐酸盐(5), 后者再与 2-甲基咪唑缩合、甲基化合成翁丹西隆, 总收率为 10.4%。

【文摘 025】米诺环素的药物动力学和生物利用度

黄圣凯, 王 勇, 戴行峰等. 中国医药工业杂志, 1993; 24(4): 166

8 名受试者交叉口服 2 个药厂的米诺环素胶囊后, 采用 HPLC 法测定血药浓度, 进行相对生物利用度研究。对 T_{max}、C_{max}、k_e、k_a 和 AUC 等的统计分析表明, 两种产品无显著差异, 口服首次负荷量 300 mg, 然后每隔 12 h 给予 100 mg 连续 4 d, 由模拟血药浓度-时间曲线求得的数值与实测浓度相符。

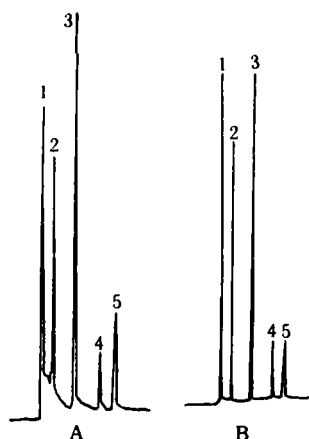


Fig 2. Experiment of change pH. A: pH = 6.00; B: pH = 9.06; Other condition according to Fig 1.

1. Adenine; 2. cAMP; 3. AMP; 4. ADP; 5. ATP

参考文献

- 1 寺部 茂, キヤピラリー電気泳動. ぶんせき, 1991; 8, 49
- 2 Werner G, Kuhr. *Capillary Electrophoresis*, 1990; 62: 403R
- 3 大塚 浩二, 寺部 茂. キヤピラリー電気泳動および動電クロマトグラフィーによるキラル分離. *Jasco Report*, 1991; 33(1): 1
- 4 Linx JA, Yin HF and Schmeberg G. Construction Evaluation and Analytical operation of a Modular Capillary Electrophoresis Instrument. *Chromatographia*, 1990; 30: 7
- 5 Kobayashi S, Veda H, Kikumoto M. Photodiode Array Detection in High- Performance Capillary Electrophoresis. *J Chromatogr.* 1989; 480: 179
- 6 陈 义, 常理文等. 高效毛细管电泳在药物分析中的应用. 第二届全国生物医药色谱学术会议论文集. 南京, 1990; 274
- 7 齐 莉, 朱一川等. 毛细管等速电泳仪在 ATP 分析中的应用. 第二届全国生物医药色谱学术会议论文集. 南京, 1990; 283

Analysis of Adenine, ATP, ADP, AMP and cAMP by Micellar Electrokinetic Capillary Chromatography

Chen Yuying, Masashi GOTO¹, asaka KOKO¹

Department of Analytical Chemistry; ¹Department of Pharmaceutical Analytical Chemistry, Gifu Pharmaceutical University, Japan

Adenine, ATP, ADP, AMP and cAMP were separated by Micellar Electrokinetic Capillary Chromatography (MECC) with UV detection at 260 nm on a 57 cm × 45 μm ID capillary column, using an electrokinetic system of phosphate buffer 5 mmol/L (Na₂HPO₄) and SDS 50 mmol/L (pH = 9.06).

Key words Micellar electrokinetic capillary chromatography; Adenine; ATP; ADP; AMP; cAMP

【文摘 026】聚硅氧烷压敏胶——噻吗洛尔系统释药性能的研究 平其能, 翟红莲, 董 杰. 中国医药工业杂志, 1993; 24(5): 206

采用聚二甲基硅氧烷与硅树脂缩合而成的聚硅氧烷压敏胶为载体, 将噻吗洛尔及其它辅料混合涂布成单层或多层经皮给药系统, 研究了压敏胶对噻吗洛尔释药性能的影响。结果表明, 聚硅氧烷压敏胶中的药物释放极慢, 加入 Tween 80, PVPK₂₅, 乳

糖或 PEG6000 等水溶性致孔剂可以不同程度地加速释放。

【文摘 027】正常人口服阿米诺利片剂的药动力学 柳晓泉, 叶晓镭, 黄圣凯. 中国医药工业杂志, 1993; 24(5): 215

应用英国产阿米洛利片剂, 研究其在正常中国人体内的药动力学, 为国内临床合理使用提供依据。

(m/z) 274, 91; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05(s, 3H, $\text{C}_2\text{-Me}$), 1.27(s, 3H, $\text{C}_2\text{-Me}$), 1.49-1.88(m, 2H), 2.35(dd, 2H, $J=14.0, 8.5$ Hz), 2.56-2.94(m, 1H), 3.27(dd, 2H, $J=13.4, 4.1$ Hz), 3.92(m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 7.02-7.35(m, 5H, Ar-H).

E-(1-羟基-2,2-二甲基-6-苯亚甲基-3,3-亚乙二氧基环己基)乙酸乙酯(7)的制备

化合物 6 5.1 g, 溴代乙酸乙酯 4.1 g (2.7 ml), 新鲜活化的锌粉 1.9 g, 无水苯 100 ml, 碘 0.5 g, 搅拌回流反应 6 h, 得暗红色溶液, 冷却, 加入 10% 硫酸 80 ml 分解未作用的锌粉。分出有机层, 水层用 30 ml $\times 3$ 提取, 合并苯层, 分别用水、5% 氢氧化钠、饱和氯化钠溶液洗涤。干燥(Na_2SO_4), 过滤, 浓缩, 残留物柱层析分离, 石油醚-乙酸乙酯(20:1)洗脱。合并浓缩得淡黄色油状物, 冷后固化为浅黄色固体(3.7g, 54.8%); 其理化性质与文献^[4]一致。

E-(3-羟基-2,2-二甲基-4-苯亚甲基-3-乙氧羰基甲基-1-环己酮(8)的制备

化合物 7 1.2 g, 75% 醋酸水溶液 20 ml, 65-75℃ 搅拌反应 2 h。冷却, 用 10% 氢氧化钠调至中性, 乙醚 20 ml $\times 3$ 萃取, 醚层合并, 水洗, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩干得固体粗品, 用乙醚-石油醚重结晶(0.7g, 66.5%); mp 95-97℃; 元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$, 计算值(%): C 72.13, H 7.65; 实测值(%): C 72.38, H 7.34。IR (KBr) ν 3575 (尖, 强, $-\text{OH}$), 1730, 1710, 1050, 760, 710 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.18(s, 3H, $\text{C}_2\text{-Me}$), 1.22(s, 3H, $\text{C}_2\text{-Me}$), 1.23(t, 3H, $J=7.2$ Hz, OCH_2Me), 2.20-2.55(m, 4H), 2.63(s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.80-3.40(m, 2H), 4.14(q, 2H, $J=7.2$ Hz, OCH_2Me), 4.30(s, 1H, exchangeable with D_2O , $-\text{OH}$), 6.87(s, 1H), 7.05-7.55(m, 5H, Ar-H)。

6,6-二甲基-4-苄基-5-羧亚甲基-2-环己烯-1-酮(4)的制备

化合物 8 0.65 g, 溶于 95% 乙醇 10 ml 中, 加入氢氧化钾 0.6 g, 80-85℃ 反应 4 h。冷却, 用 10% 硫酸中和, 乙醚提取, 水洗, 干燥, 浓缩, 残渣用硅胶柱层析分离, 石油醚-乙酸乙酯(1:1)洗脱, 合并浓缩得固体, 石油醚-乙酸乙酯重结晶得白色针状结晶(0.14 g, 25.2%); mp 182-184℃; 元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 计算值(%): C 75.53, H 6.71; 实测值(%): C 75.32, H 6.49。IR (KBr) ν 2900-2400 (宽, 强, $-\text{COOH}$), 1635 ($\text{C}=\text{O}$), 1605, 1440, 1420, 1280, 1230, 715, 685 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.12(s, 3H, $\text{C}_2\text{-Me}$), 1.30(s, 3H, $\text{C}_2\text{-Me}$), 3.45-4.14(m, 3H), 6.90(d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.05-7.62(m, 7H), 10.06 (brs, 1H, exchangeable with D_2O , $-\text{CO}_2\text{H}$); $^{13}\text{C NMR}$ δ 24.3 (q, 2CH_3), 29.7 (s), 30.3 (d), 35.7 (t), 117.3 (d), 126.2 (d), 128.4 (d, 2C), 128.7 (d), 128.9 (d, 2C), 135.8 (d), 140.5 (s), 151.2 (s), 160.3 (s), 185.9 (s, $\text{C}=\text{O}$); MS (m/z): 270 (M^+), 252, 244, 209 (100%), 91。

致谢 $^1\text{H NMR}$ 、MS 由江苏省理化测试中心沈文斌、鲜启明测定; IR 由本校分析测试中心完成。感谢大教授对化合物的结构解析给予指导。

参考文献

- 梁敬钰, 闵知大, 水野瑞夫. 美丽红豆杉二萜的研究. 化学学报, 1988; 46(1): 2
- Meeter AB, Ramachdran S, Swaminathan S. *Org Syn Coll. Vol. V* 1973; 743
- 屠树滋, 施欣忠, 吴才都等. 2,2-二甲基-4-环己烯-1,3-二酮的合成. 中国药科大学学报, 1991; 22(3): 173
- 屠树滋, 施欣忠, 王德才等. E-(1-羟基-2,2-二甲基-6-苯亚甲基-3,3-亚乙二氧基环己基)乙酸的合成. 中国药科大学学报, 1992; 23(2): 71

【文摘 028】白花油的毛细管气相色谱测定法 吉宁, 常丽萍, 李倚云等. 中草药, 1993; 24(5): 236

采用毛细管气相色谱法对白花油中 4 种成分: 樟脑、薄荷脑、冰片和水杨酸甲酯进行了定性定量分析。各组份平均回收率为: 樟脑 96.4%, 薄荷脑 101.9%, 冰片 97.1%, 水杨酸甲酯 103.5%。

【文摘 029】诺氟沙星在健康人中的药代动力学 陈西敬, 柳晓泉, 黄圣凯等. 中国临床药理学杂志, 1992; 8(2): 82

8 名健康受试者接受诺氟沙星输液, 按 400 mg/h

恒速滴注 1 h 后, 测得经时的血药浓度。其后滴注相数据用双指数曲线拟合, 求得的药代动力学参数分别为 $\alpha=3.31 \pm 1.43 \text{ h}^{-1}$, $\beta=0.131 \pm 0.054 \text{ h}^{-1}$, $t_{1/2\alpha}=0.245 \pm 0.093 \text{ h}$, $t_{1/2\beta}=4.45 \pm 1.42 \text{ h}$, $k_{21}=0.62 \pm 0.32 \text{ h}^{-1}$, $k_{12}=1.82 \pm 0.85 \text{ h}^{-1}$, $k_{10}=0.907 \pm 0.272 \text{ h}^{-1}$, $V_c=30.8 \pm 10.41$, $\text{AUC}=15.11 \pm 5.13 \text{ mg} \cdot \text{h/l}$ 。从滴注开始算起 0-1 h, 1-5 h, 5-9 h, 9-13 h 的累积尿药排泄量分别为 $85.6 \pm 15.8 \text{ mg}$, $88.5 \pm 29.2 \text{ mg}$, $31.5 \pm 3.1 \text{ mg}$, $12.3 \pm 9.5 \text{ mg}$ 。13 h 累积尿药量占总给药剂量的 $55.7 \pm 4.6\%$ 。6 名病人的平均血药峰浓度同 8 名健康人的相比无显著性差异。