

及合并细菌感染患者白细胞、CRP 及 PCT 初始数据上的差异,或寻找新的感染指标,在方便、准确用药的同时,使抗菌药物的使用更加合理、规范。

参考文献:

[1] 郑跃杰,王文建. 儿童手足口病[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(22): 1692-1694.

[2] 尤海生,胡萨萨,董亚琳,等. 临床药师对肿瘤患者抗菌药物干预效果分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(16): 1491-1495.

[3] 国家卫生和计划生育委员会. 抗菌药物临床应用指导原则(2015)版[S]. 国卫办医发[2015]43号.

[4] 米洁. 我院抗菌药物医嘱专项点评分析[J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(10): 41-44.

[5] 刘文艺,刘学坤,袁丽,等. 某院在支气管哮喘患者治疗中抗菌药物的用药现状与分析[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(2): 135-138.

[6] 杨丽萍. 手足口病治疗前后 C 反应蛋白、超敏 C 反应蛋白、降钙素原检测的波动情况分析[J]. 中国实用医药, 2018, 12(33): 30-32.

[7] 张绮翎,赵青,霍淑芬. 降钙素原及超敏 C 反应蛋白检测在早期新生儿感染的临床意义[J]. 中国医学装备, 2015, 12(4): 68-71.

[8] 解学龙. 超敏 C 反应蛋白与降钙素原在细菌感染中的相关性分析及诊断价值[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(11): 1555-1557.

[9] 贾国昌. 血清降钙素原和超敏 C 反应蛋白检测对感染性疾病诊断的临床价值[J]. 中国伤残医学, 2012, 20(10): 36.

[10] 杨琼,俞文萍,张艳. 血清前白蛋白和 C-反应蛋白检测在小儿感染性疾病临床诊断中的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 10(22): 2233-2235.

[11] 刘志刚,张章,彭盛. 感染指标在诊断重症手足口病合并细菌感染中的价值[J]. 中国中西医结合儿科学, 2012, 4(3): 228-229.

[12] 陈杰华,郑跃杰,王姝,等. 降钙素原和 C-反应蛋白对儿童全身和局部细菌感染的诊断价值[J]. 国循证儿科杂志, 2013, 8(2): 87-91.

[13] BECKER K L, SNIDER R, NYLEN E S. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations [J]. Crit Care Med, 2008, 36(3): 941-952.

[14] SCHUETZ P, CHIAPPA V, BRIEL M, et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: A systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms [J]. Arch Intern Med, 2011, 171(15): 1322-1331.

[15] 陈涿,方瑞,龚伟,等. 儿科门诊手足口病患者用药分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, (5): 638-640.

[16] CAO B, ZHAO C J, YIN Y D, et al. High Prevalence of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolates from adult and adolescent patients with respiratory tract infection in china [J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(2): 189-194.

[17] 陈艳伟,梁卉,倪会芹. 儿科抗菌药物合理应用分析[J]. 大连医科大学学报, 2013, 35(4): 369-372.

[18] 谢婷婷,朱曼,任浩洋. 依据抗菌药物 PK/PD 理论对我院门诊药房抗菌药物不合理处方的点评及案例解析[J]. 中国药物应用与监测, 2013, 10(6): 323-325.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2018-09-26 修回日期:2019-01-26)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.10.015

· 论著 ·

儿童用临时调配盐酸普萘洛尔口服混悬液的制备

蔡志波¹,陈萍萍²,王鸿²(1. 浙江大学医学院附属儿童医院,浙江杭州 310003;2. 杭州医学院,浙江杭州 310053)

[摘要]目的:制备可用于分剂量给药的儿童临时调配盐酸普萘洛尔口服混悬液,并进行初步稳定性实验。方法:通过处方筛选和优化制备空白混悬液,并加入研细的市售盐酸普萘洛尔片制备临时调配的盐酸普萘洛尔口服混悬液。采用紫外分光光度法于 289 nm 波长处测定混悬液中盐酸普萘洛尔的含量。以离心实验和留样观察进行初步稳定性考察。结果:制备的混悬液均匀细腻,稳定性、分散性良好,各项检查符合相关规定。三次实验的平均回收率分别为 96.24%、100.68%、95.10% (RSD 分别为 4.04%、0.82%、0.86%,n=3)。离心实验中样品外观未见分层,留样观察 10 d 成品性质稳定。结论:该制备工艺简单方便,药物分散简单快速;含量测定方法准确、可靠;成品性质稳定。

[关键词] 盐酸普萘洛尔;口服混悬液;稳定性;儿童

[中图分类号] R917

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)10-0046-04

Preparation of Oral Suspension of Propranolol Hydrochloride for Children

Cai Zhibo¹, Chen Pingping², Wang Hong²(1. Children's Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Hangzhou 310003, China; 2. Hangzhou Medical College, Zhejiang Hangzhou 310053, China)

基金项目:浙江省教育厅 2016 年科研项目,编号 Y201636007;浙江省医药卫生科技项目,编号 2018KY450。

作者简介:蔡志波(1973.08-),男,硕士,副主任药师,主要从事儿童临床药学及药事管理工作,E-mail: caizhibo@zju.edu.cn。

通讯作者:王鸿(1971.10-),女,硕士,副教授,主要从事药物制剂研究,E-mail: 564388768@qq.com。

[Abstract] Objective: To prepare textemporaneously prepared oral suspension of propranolol hydrochloride in children that can be used in divided doses, and the preliminary stability test was conducted. **Methods:** The blank suspension was prepared by prescription screening and optimization, and the textemporaneously prepared oral suspension was prepared by adding finely-selled commercially available propranolol hydrochloride tablets. The content of propranolol hydrochloride in the suspension was determined by ultraviolet spectrophotometry at a wavelength of 289 nm. Preliminary stability investigation was carried out by centrifugation experiment and sample retention observation. **Results:** The prepared suspension was uniform, stable and dispersed, and all inspections complied with the relevant regulations. The average recoveries of the three experiments were 96.24%, 100.68%, and 95.10%, respectively (RSD were 4.04%, 0.82% and 0.86%, $n=3$). In the centrifuge experiment, the appearance of the sample was not stratified, and the finished product was observed to be stable for 10 d. **Conclusion:** The preparation process is simple and convenient, and the drug dispersion is simple and rapid. The method of content determination is accurate and reliable, with stable properties of finished products.

[Keywords] propranolol hydrochloride; oral suspension; stability; children

婴幼儿血管瘤临床多见^[1],盐酸普萘洛尔已替代激素成为其一线治疗药物^[2-3],要求根据患儿体质量和耐受性不断变更剂量连续给药至少 6 个月^[4]。但目前该药国内无相关儿童制剂,专家建议将市售的普萘洛尔片剂碾碎,用糖水或奶水(奶粉)溶解成 1.0 mg/mL,然后用带刻度注射器抽取相应剂量给药^[5]。此方式易造成给药剂量不准确,而不良口感常引发婴幼儿的吐药,造成剂量不足。为改善口感而添加糖,长期使用可导致儿童龋齿发生。因此,临床上亟待定量方便、口感适宜、使用安全、依从性好的专用剂型。混悬液是儿童给药的常见剂型,儿童服用方便,分剂量准确,胃肠道吸收迅速,生物利用度高,儿童的顺应性较固体制剂高。因此,本研究拟制备盐酸普萘洛尔混悬剂,以有效解决目前婴幼儿血管瘤治疗过程中存在的剂量不准确、依从性差等安全隐患。

1 仪器和试剂

TU-1901 型紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);DV1MLVTJ0 型黏度计(BROOKFIELD);AL204 型电子天平(METTLERLEDO);冰箱(BCD-208BSV);磁力搅拌器(IKA,C-MAGHS4);手持式高速分散器(新芝,S10 型)。盐酸普萘洛尔对照品(中国食品药品检定研究院,批号 100783-201202);盐酸普萘洛尔片(江苏亚邦爱普森药业有限公司,批号 1707295,每片 10 mg);磷酸二氢钠(湖州湖试化学试剂有限公司);羟丙基甲基纤维素(阿拉丁,进口分装);对羟基苯甲酸丙酯(阿拉丁,进口);木糖醇(山东福田药业有限公司);卡拉胶(阿拉丁,进口分装);黄原胶(阿拉丁,进口);自制纯化水;其余试剂均为市售分析纯。

2 方法和结果

2.1 处方筛选

根据患儿用药的需求和特点,同时考虑对药物的分散性和物料之间的相互作用,以处方的黏度为主要考察目标,对方中的增黏剂、防腐剂 and 矫味剂的种类和用量进行筛选,确定混悬剂处方。

2.1.1 增黏剂和防腐剂筛选 混悬剂是一个分散载体,合适的增黏剂直接影响给药剂量的准确性和沉降体积,而要实现均匀分散和稳定,对载体的黏稠度要求更高。同时考虑到使用的实际情况,希望能有一定的触变

性,方便使用前混匀,以保证用药剂量的准确性和安全性。根据高分子材料的性质和安全性,初步确认羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、黄原胶、角叉胶、羟丙基甲基纤维素(HPMC)的混合物,通过考察黏度,选择最优化的高分子种类和比例。混悬剂载体为一常温下保存的水性制剂,容易滋生微生物,需要添加防腐剂,考虑到儿童用药的安全性,选择毒性和副作用较小的尼泊金类。增黏剂和防腐剂筛选处方及黏度测定参数结果见表 1,因处方一流动性过大,药物粉末容易沉降,稳定性差;处方二黏度太大,以凝胶剂形式存在,流动性差;处方三、四黏度适中,流动性好,故初步定为处方三、四。

表 1 处方筛选

参数	处方一	处方二	处方三	处方四
K ₂ H ₂ PO ₄ /g	1.0	1.0	1.0	1.0
CMC-Na/g	1.0	1.0	1.0	1.0
HPMC(15 Pa·s/g)	0.5	0.5	0.5	0
卡拉胶/g	0.5	0.5	0	0.5
黄原胶/g	0	0.5	0.5	0.5
防腐剂/g	0.04	0.04	0.04	0.04
转子(型号)	2	3	3	3
转速/(mPa·s)	50	20	20	20
黏度/cP	106.0	1 884.0	720.0	966.0

2.1.2 药物配伍筛选 在处方三和处方四中分别加入等量的盐酸普萘洛尔片剂粉末,搅拌均匀后,观察到处方四完全凝固,无流动性,使用过程中不易倾倒,会给后期的使用带来一定的困难;而处方三黏度变化不大,流动性好,故最终决定选用处方三。

2.1.3 矫味剂筛选 患儿服药期限要求至少 6 个月,蔗糖类矫味剂长期使用易增加儿童龋齿发生率,过量还可导致消化功能下降,引起饱满感、腹胀气、腹泻、食欲不振、营养不良,从而影响生长发育。因此本混悬剂制备选择木糖醇为替代品。

2.2 处方优化

根据质量和使用要求,对初选处方组成进行优化,调整其中各种成分的含量,使处方组成更加合理,并与盐酸普萘洛尔片剂粉末进行混合,考察两者的相容性、稳定性及使用的便利性。原处方 CMC-Na、HPMC、黄原胶、卡拉胶等的用量对混悬剂的黏性影响很大,通过对成分含量的调整,可获得黏度和稳定性合适的混悬剂处方。将处方中的 CMC-Na 含量依次改为 0.5 g、0 g、1.5 g、

2.0 g,通过测量发现改为 0.5 g 和 0 g 的两组黏度较低,改为 1.5 g、2.0 g 的两组黏度较高,流动性较差,故仍定 CMC-Na 为 1.0 g。将处方中的 HPMC 的含量依次改为 0 g、1.0 g、1.5 g,发现这三组的黏度比原处方低,故 HPMC 的含量为 0.5 g 较为合适。将处方中的黄原胶的含量依次改为 0 g、1.0 g、1.5 g,发现改为 0 g 的这一组黏度过低,改为 1.0 g 和 1.5 g 的这两组黏度过高,流动性极差,故仍选用原处方中的量。通过实验发现卡拉胶的使用对黏度影响不大,鉴于此制剂为儿童用制剂,辅料的用量和种类要尽可能少,所以在最终的处方中将卡拉胶去除。最终的处方组成如下:CMC-Na、HPMC、黄原胶、卡拉胶的用量分别为 1.0 g、1.0 g、0.5 g、0 g。

确定混悬介质的处方后,需要考察药物与介质的相容性和稳定性。取适量盐酸普萘洛尔片研磨成粉,称取 1.0 g 于 20 mL 混悬介质中制成盐酸普萘洛尔混悬剂,浓度为 5 mg/mL。测定加药前后黏度的变化以及放置后黏度变化及稳定性,结果显示药物的加入对介质的黏度无明显影响,药物沉降速度适中,室温放置后稳定性好。

2.3 含量测定^[6]

2.3.1 溶液制备 盐酸普萘洛尔对照品储备液:精密称取 105 °C 干燥至恒重的盐酸普萘洛尔对照品适量,加甲醇溶解,置于 50 mL 的棕色量瓶中,并稀释定容至刻度,摇匀,得到浓度为 225 μg/mL 的对照品储备液,4 °C 冰箱低温保存备用。样品溶液:取 10 片盐酸普萘洛尔片(每片 10 mg)研磨成粉,加入混悬介质 20 mL,并稀释 200 倍,混匀备用。阴性对照液:取盐酸普萘洛尔混悬介质处方中所有辅料,按处方比例和制备工艺制备不含盐酸普萘洛尔的空白混悬介质,取空白混悬介质 1 mL 并稀释 200 倍。

2.3.2 测定波长的选择 精密量取盐酸普萘洛尔对照品储备液 3 mL 置于 25 mL 量瓶中,用纯化水稀释定容,制成约 24 μg/mL 的对照品溶液;取对照品溶液、样品混悬液及阴性对照液适量,以纯化水为空白对照,在 200 ~ 400 nm 波长范围内进行紫外扫描。结果对照品及样品均于 289 nm 波长处有最大吸收,而空白混悬介质在此无吸收,对盐酸普萘洛尔的测定无干扰。见图 1。

2.3.3 标准曲线 精密量取盐酸普萘洛尔对照品储备液 0.3、0.6、1.2、3.0、5.0、10.0 mL,分别置于 50 mL 量瓶中,加纯化水定容,摇匀,制成系列质量浓度溶液,以纯化水为空白,分别测定 289 nm 波长下的吸光度,以吸光度(A)对质量浓度(C)进行线性回归,得标准曲线方程: $A=0.0193C-0.0007$ ($r=0.9999$)。结果表明,盐酸普萘洛尔检测质量浓度线性范围为 1.35 ~ 45.00 μg/mL。

2.3.4 精密度实验 取质量浓度为 22.5 μg/mL 的对照品溶液进行精密度实验,平行实验 5 次,得吸光度 $RSD=0.08%$ ($n=5$),表明方法精密度良好。

2.3.5 稳定性实验 取适量盐酸普萘洛尔片研磨成粉,精密称取 1 g,加入辅料 20 mL,稀释 200 倍,制成样品溶液。以纯化水为空白,分成 A、B 两组,A 组样品溶液遮光,B 组样品溶液不遮光。分别在室温下放置

0 min、30 min、1 h、2 h、5 h 后于 289 nm 波长处测定吸光度。结果显示,是否遮光对溶液的稳定性无明显影响,样品溶液在室温下 5 h 内稳定性良好。

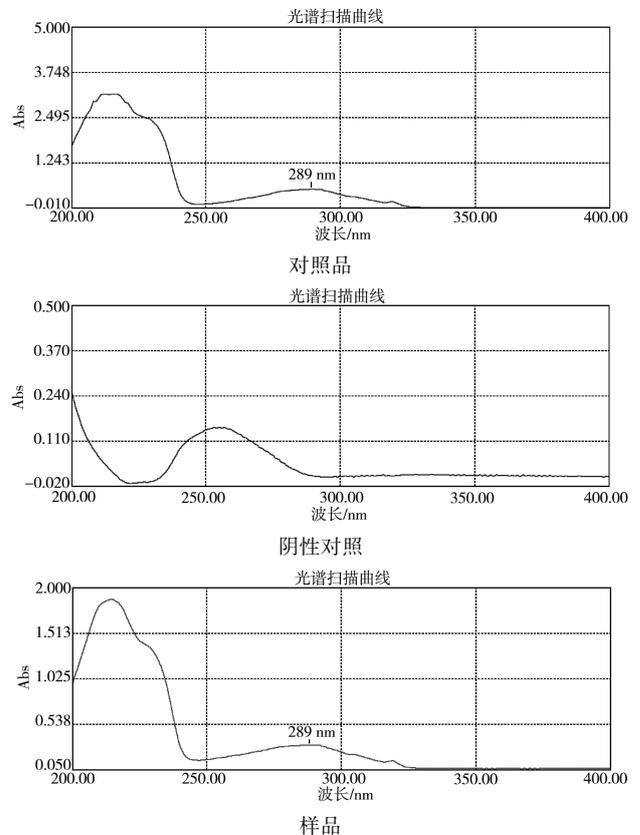


图 1 紫外吸收光谱图

2.3.6 重复性实验 取适量盐酸普萘洛尔片研磨成粉,精密称取 5 份,分别制备样品溶液。以纯化水为空白,在 289 nm 波长下测定。结果吸光度 $RSD=0.166%$ ($n=5$),表明方法重复性良好。

2.3.7 回收率实验 精密称取盐酸普萘洛尔对照品 0.003 g、0.005 g、0.010 g 各 3 份,分别加入空白混悬液 1 mL,稀释倍数依次为 200 倍、400 倍、400 倍,稀释后的质量浓度分别为 16.50 μg/mL、12.75 μg/mL、26.50 μg/mL。于 289 nm 波长处测定吸光度,计算含量。结果三种水平质量浓度样品的回收率分别为 96.24%、100.68%、95.10%, RSD 分别为 4.04%、0.82%、0.86%。

2.3.8 样品含量测定 取 3 批盐酸普萘洛尔混悬液样品适量,每批精密称取 3 份,分别制备样品溶液,以纯化水为空白,在 289 nm 波长处测定吸光度;取等量盐酸普萘洛尔对照品,同时平行测定,作为标示含量。计算样品含量占标示含量的百分比为 99.71% ± 5.32% ($n=3$)。见表 2。

表 2 样品含量测定

样品	样品含量/(mg/mL)	占标示含量百分比/%	RSD/%
1	5.099	101.98	
2	4.684	93.60	5.32
3	5.178	103.56	

2.4 制剂初步稳定性实验

2.4.1 离心实验 取 3 批样品各 4 mL,分别装入离心管内,置于离心半径为 15 cm 的离心机中,2 500 r/min 离心 30 min,结果 3 批样品在离心管底部有药粉沉淀,摇晃后均匀分散。

2.4.2 留样观察 将样品分装于避光的棕色瓶中,分别置于冰箱和室温下存储,每个条件下各 3 批样品,定期检查性状、pH、盐酸普萘洛尔含量及微生物限度,分别于 0 d、5 d、10 d 分析测定。结果表明,放置温度对混悬剂的稳定性无明显影响。见表 3。

表 3 留样观察样品含量测定

检测时间	放置条件	样品	样品含量/ (mg/mL)	占标示含量 百分比/%	RSD/%
0 d	室温	1	4.881	99.82	1.44
		2	5.154	102.47	
		3	5.006	100.11	
5 d	室温	1	4.902	100.24	0.71
		2	5.061	100.61	
		3	5.082	101.63	
	冰箱	1	4.964	99.68	1.37
		2	4.933	98.07	
		3	5.040	100.80	
10 d	室温	1	4.999	102.22	1.33
		2	5.033	100.06	
		3	4.988	99.77	
	冰箱	1	4.923	98.85	2.16
		2	5.137	102.12	
		3	5.151	103.01	

3 讨论

非选择性 β 受体拮抗剂盐酸普萘洛尔作为婴幼儿血管瘤全身治疗的一线药物,对增生期血管瘤、消退期血管瘤、肝脏血管瘤和呼吸系统血管瘤都有较好的治疗作用^[1],在临床上应用广泛。本研究制备的临时调配盐酸普萘洛尔混悬剂的处方经过筛选优化后,获得的最终处方稳定性、分散性及流动性较好,口感合适,易于使用。同时该制剂制备工艺简单、稳定,克服了目前临床上婴幼儿患者使用盐酸普萘洛尔片剂给药的弊端及存在的安全隐患,有利于提高临床疗效和给药的顺应性。

混悬剂的处方中添加了木糖醇作为矫味剂,木糖醇是一种天然存在于植物中的甜味剂,参与人体核酸等的生理合成及机体解毒过程,具有纠正蛋白质、脂肪等代谢异常及对肝病的辅助治疗作用,也可作为手术前后的

能量补充剂^[7]。在人体中代谢不需要胰岛素,而且还能促进胰脏分泌胰岛素。相较于蔗糖,木糖醇应用范围更广,另有研究发现木糖醇能使致龋齿的葡聚糖产生减少,一定程度上降低了龋齿的发生率^[8]。另一方面木糖醇也可以改善口腔卫生环境,据研究表明木糖醇及其他甜味剂能够在一定程度上降低菌斑的形成,倾向于形成多孔、易脱落的菌斑,具有一定的防龋作用^[9]。因此,在处方中选用木糖醇代替蔗糖作为矫味剂使用。

本实验中的混悬剂介质除可应用于盐酸普萘洛尔外,还可以应用于其他缺乏儿童制剂的药物,作为一种替代,方便儿童的临床用药,克服临床上使用成人制剂容易出现的操作麻烦、剂量定量不准、依从性差等问题。缓解目前儿童专用制剂严重缺乏的问题,保障儿童用药安全有效,更有利于实现儿童用药的个体化。

目前,仅对制剂稳定性进行了初步的考察,相关影响因素实验等研究有待进一步完善,处方的筛选因素太少,还有待进一步的改良。混悬剂给药为相关儿童制剂的开发提供了思路,相关研究内容将另文报道。

参考文献:

- [1] 吴奇,李养群. 婴幼儿血管瘤的发生机制及治疗研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(21): 4270-4275.
- [2] DROLET B A, FROMMELT P C, CHAMLIN S L, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: Report of a consensus conference [J]. Pediatrics, 2013, 131(1): 128-140.
- [3] 陈茜岚 钱秋芳. 口服盐酸普萘洛尔治疗婴幼儿外阴血管瘤 7 例临床分析[J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(1): 12-14.
- [4] LEAUTELABREZE C, BOCCARA O, DEGRUGILLIERCHOPINET C, et al. Safety of oral propranolol for the treatment of infantile hemangioma: A systematic review [J]. Pediatrics, 2016, 138(4): 1-19.
- [5] 郑家伟,王绪凯,秦中平,等. 口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤中国专家共识[J]. 上海口腔医学, 2016, 25(3): 257-260.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(第二部)[M]. 2015 版. 北京: 中国医药出版社, 2015: 1097.
- [7] 李新辰,赵志刚. 含木糖醇药物安全性评价及药学监护[J]. 药品评价, 2018, 15(6): 3-6.
- [8] 王世祚,刘黎. 乳牙龋齿的预防[J]. 求医问药, 2012, 10(6): 225-226.
- [9] 赵玉国,丁勇,王树青. 木糖醇对口腔龋齿的预防作用研究[J]. 现代食品, 2018(15): 58-61.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2019-04-04 修回日期:2019-04-23)

· 编者 · 作者 · 读者 ·

本刊特别欢迎各类基金课题论文

为了鼓励作者将基金课题(包括国家自然科学基金、国家各部委及各省、市、自治区级的各种基金)产生的论文投到《儿科药理学杂志》发表,以进一步提高本刊的学术水平,由上述基金课题产生的论文将在本刊优先发表,同时对该基金课题产生

的研究性论文给予优厚稿酬。基金项目稿件需附基金课题文件复印件并在文中注明基金名称及编号,否则无效。热忱欢迎广大作者投稿。投稿网址:<http://www.ekyzz.com.cn>。