

回归分析, 分别得回归方程, 结果见表 4。

表 4 氯霉素溶出曲线及 k_r 显著性检验

序号	蜂蜡浓度(W/V%)	$Y = a + krt$	$T_{90}(h)$	r	F	P
1	/	$Y = 1.9771 - 1.66150^{-3}t$	588	0.9395	170.26	<0.01
2	4	$Y = 1.9327 - 1.56307^{-3}t$	629	0.9754	30.84	<0.01
3	6	$Y = 1.9898 - 1.26150^{-3}t$	735	0.9021	256	<0.01
4	8	$Y = 1.9964 - 1.14150^{-3}t$	873	0.9324	106	<0.01
5	10	$Y = 1.9993 - 1.03342^{-3}t$	967	0.9305	25.4	<0.01
6	12	$Y = 2.0009 - 8.33 \times 10^{-4}t$	1196	0.9864	55.76	<0.01

表 4 可以看出, 不同浓度蜂蜡石油醚溶液包裹的氯霉素 BGC 缓释剂直线回归系数有显著差异, 提示各回归方程能反映氯霉素释放时间和累积溶出浓度的回归关系, 可以通过选择适当浓度的蜂蜡石油醚对氯霉素 BGC 进行包裹以达到临床需要。

3. BGC 气孔率对氯霉素释放速度的影响

以气孔率为 21 和 44 的氯霉素 BGC 缓释剂的累积溶出百分率的均数进行 t 检验, 结果 $t_{33} = 1.4142, P > 0.1$, 说明经蜂蜡包裹的氯霉素 BGC 缓释剂, BGC 的气孔率对氯霉素的释放速度无明显影响。

骨髓炎的治疗一般不少于 2~3 个月^[3], 我们选择 12% 蜂蜡石油醚溶液包裹的氯霉素 BGC 缓释剂回归方程, 结果 T_{90} 释放速度为 204.76ug/ml·h 可维持时间为 1196 h(约

50d)。

4. 蜂蜡在石油醚溶解度与温度有关, 制备氯霉素 BGC 缓释剂时, 一般需在 65℃ 的条件下进行, 取出时应通过温度缓冲道以防止包裹不均匀。

以 BGC 为载体, 制备缓释制剂, 用以治疗骨髓炎和防治骨感染, 具有不需取出载体, 治疗与骨修补为一体等优点。

参 考 文 献

- [1] 陈安玉等. <生物活性玻璃陶瓷人工骨的基础研究及临床应用>的研究简介. 中国科学院光电技术研究所, 华证医科大学口腔医学院内部刊物 <BGC 人工骨的基础及临床应用研究>. 1987
- [2] 中国药典(1985年版)二部 1985
- [3] 刘润田主编 脊柱外科学. 第 1 版. 天津: 天津科学技术出版社, 1981·298

氢溴酸后马托品滴眼液的稳定性研究

第三军医大学大坪医院(重庆 600420) 柏千荣 韦 宏*

本文利用化学动力学的方法, 预测了氢溴酸后马托品滴眼液的稳定性及贮存期。

氢溴酸后马托品为酯类药物, 水溶液易

水解失效。水解作用与 pH 和温度有关^[1]。其水溶液在 pH 3.5 时为稳定^[2]。但制成滴眼剂时, 除考虑药物的稳定性外, 还要尽量减少药

* 韦宏 贵阳中医学院实习生

物对眼睛的刺激性。因而,常把氢溴酸后马托品滴眼液的 pH 调节为 6.0—6.8^[3]。

本实验对此 pH 滴眼液的稳定性和贮存期作了预测。实验结果,在 pH6.5,室温下的 $t_{0.5}$ 为 16 天,冰箱中的 $t_{0.5}$ 为 237 天, E 值为 20.99Kcal·mol⁻¹。

一、仪器与试药

贝克曼 Du-70 分光光度计(美国产); SPM-10A 数字酸度计(浙江萧山仪器厂); CS-S01 型超级恒温器(重庆实验设备厂); 氢溴酸后马托品(北京制药厂,批号 861215-1); 氯化钠(四川省自贡市化学试剂厂,批号 860830-1); 氢氧化钠(A·R); 硫酸铈铵(A·R); 硫酸(A·R); 异辛烷(A·R)。

二、实验方法及结果

1. 方法 按处方^[3]配制 2% 氢溴酸后马托品滴眼液封装于 1ml 安瓿中,分成 5 组于 60°C, 70°C, 80°C, 90°C, 100°C, 恒温水浴中加速反应,及时取样作为零时刻浓度,以后各温度按实验设计时间,每次分别取出 6 支安瓿,冰水浴中止反应,打碎,溶液混匀后,按照美国药典 1990 年版氢溴酸后马托品滴眼液测定项下的方法测其吸收度^[4],按下式计算供试液的相对百分含量。

$$\text{相对百分含量} = \frac{\text{供试液的吸收值}}{\text{零时刻的吸收值}} \times 100\%$$

2. 结果 将不同温度和时间测得的浓度数据进行整理(见表 1)。

表 1 氢溴酸后马托品滴眼液在不同温度时间的含量

温度	时间(h)	含量(%)	对数值
100°C	0	100	2
	0.25	89.02	1.9495
	0.50	81.99	1.9138
	0.75	77.57	1.8897
	1.00	71.01	1.8513

续表

温度	时间(h)	含量(%)	对数值
90°C	0	100	2
	0.5	91.83	1.9630
	1.0	80.08	1.9035
	1.5	75.61	1.8786
	2.0	71.83	1.8563
80°C	0	100	2
	1	97.47	1.9889
	2	92.59	1.9666
	3	83.78	1.9321
	4	80.70	1.9069
70°C	0	100	2
	2	98.67	1.9942
	4	89.33	1.9510
	6	86.71	1.9381
	8	77.08	1.8869
60°C	0	100	2
	4	94.83	1.9769
	8	90.98	1.9589
	12	87.50	1.9420
	16	83.92	1.9239

以表 1 中 lgC 对 t 作图为一一直线,且本反应与 pH 有关,故属伪一级反应。可按式(1)计算 K 值。

$$\log C = \log C_0 - \frac{K}{2.303} t \quad (1)$$

其中 C₀ 为零时刻含量, C 为 t 时刻含量, K 为分解速度常数。把五个实验温度对(1)式进行回归分析,求出各温度下的 K 值分别为:

$$\begin{aligned} K_{100} &= 0.32898; & K_{90} &= 0.17121; \\ K_{80} &= 0.05840; & K_{70} &= 0.03250; \\ K_{60} &= 0.01078; \end{aligned}$$

3. 求室温(25°C)的 K 值

将反应温度 t°C 用绝对温度 K° 表示,经计算得表 2。数据回归处理后得 Arrhenius 方程:

$$\log \hat{K} = 11.82769 - 4.58723 \frac{1}{T}$$

$$r = -0.996152$$

表 2 反应温度以绝对温度表示
整理的数据

T (K°)	$\frac{1}{T}$ ($\times 10^{-3}$)	K (h ⁻¹)	lgK
333	3.00300	1.078×10^{-2}	-1.96733
343	2.91545	3.250×10^{-2}	-1.48812
353	2.83286	5.804×10^{-2}	-1.23627
363	2.75482	1.712×10^{-1}	-0.76647
373	2.68097	3.290×10^{-1}	-0.48233

由 Arrhenius 方程, 分别求出 $K_{4^\circ\text{C}}$
 $= 1.8507 \times 10^{-5} (\text{h}^{-1})$, $K_{25^\circ\text{C}} = 2.7182 \times 10^{-4}$
 (h^{-1})

4. 计算 2% 氢溴酸后马托品滴眼液 25°C
和 4°C 时的 $t_{0.9}$ 及 E 值:

$$25^\circ\text{C 时 } t_{0.9} = \frac{0.1054}{K_{25^\circ\text{C}}} = \frac{0.1054}{2.7182 \times 10^{-4}}$$

$$= 387.8 (\text{h}) \approx 16.2 (\text{d})$$

$$4^\circ\text{C 时 } t_{0.9} = \frac{0.1054}{K_{4^\circ\text{C}}} = \frac{0.1054}{1.8579 \times 10^{-5}} = 5695.1$$

(h) $\approx 237.3 (\text{d})$ 活化能(E)由 Arrhenius
方程:

$\log K = \frac{E}{2.303RT} + \lg A$ 的斜率求出。已知

方程斜率(b)为 -4.58723, 则得 $-\frac{E}{2.303R}$

$$= -4.58723$$

$$\therefore E = -2.303 \times 1.987 \times (-4.58723)$$

$$= 20.9914 \text{ Kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$$

三、讨论

1. 氢溴酸后马托品的含量测定方法目前国内采用中和法与紫外分光光度法。经实验证实氢溴酸后马托品的分解产物对这两种测定方法均有干扰, 因此本实验中采用美国药典 1990 年版方法, 操作虽较繁琐, 但结果准确。

2. 本实验数据对氢溴酸后马托品滴眼液的配制和贮存有一定的指导意义。由于本品对 pH 敏感, 因此配制中应严格控制 pH 范围。

参考文献

- [1] 柯铭清等主编. 医院制剂. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1986. 445
- [2] 中国人民解放军第二军医大学药理学系主编. 药物化学(上册). 1980. 165
- [3] 中国人民解放军总后勤部卫生部主编. 中国人民解放军药品制剂规范. 1985 年版. 北京: 人民军队出版社, 1987. 193
- [4] 美国药典. 1990 年版一部. 642

诺氟沙星滴耳液的研制及临床应用

南京大学医学院附属鼓楼医院(南京 210008) 刘 莉 杨 杰 葛卫红

诺氟沙星是新一代喹诺酮类高效广谱抗菌药, 适用于治疗多种革兰氏阴性菌及阳性菌的感染。本品与抗生素之间无交叉耐药性, 尤其对绿脓杆菌及多级耐药杆菌有极显著的抗菌活性。我们针对目前临床上治疗外耳道炎、慢性中耳炎药物的品种少、疗效差等现象, 试制了诺氟沙星滴耳液, 对本制剂的处

方、制备工艺及质量标准作了探讨, 并对该制剂的稳定性、体外抗菌活性及临床疗效进行了研究。结果表明: 该制剂在 25°C 下, $t_{0.9}$ 为 2.2 年; 对各种细菌性耳炎的治愈率达 100%。现将有关资料报道如下。

一、处方

诺氟沙星 0.5g 乙醇 70ml 稀醋酸适