

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

$$r = -0.996152$$

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

量 蒸馏水加至 100ml。

二、制备工艺

称取诺氟沙星粉 0.5g, 加入适量稀醋酸及 70ml 乙醇, 搅拌使溶解, 加蒸馏水至 100 ml。

三、质量标准

鉴别

1. 取本品 2ml, 加碘化铋钾试液 2—3 滴, 产生桔红色沉淀。

2. 参照中国药典 90 版二部中规定的诺氟沙星的鉴别法(2)及(3)进行操作。

含量测定

1. 标准曲线的绘制

精密称取经 105℃ 干燥至恒重的诺氟沙星粉 0.4680g, 用适量稀醋酸及乙醇溶解后, 用 NaOH (0.05mol/L) 精密稀释至不同浓度。取稀醋酸及乙醇按上法操作为空白对照, 在 7520 分光光度计上, 273nm 处测定吸收度, 结果见表 1。

表 1 诺氟沙星浓度与吸收度的关系

	C(ug/ml)					
	0.935	1.404	2.810	4.680	7.020	9.360
A	0.104	0.149	0.255	0.743	0.743	0.995

上表数据, 经线性回归, 得标准曲线方程: $A = 0.1057C + 4.232 \times 10^{-3}$ $r = 0.9999$

2. 含量测定

精密吸取诺氟沙星滴耳液 1.0ml, 置 100 ml 量瓶中, 以 NaOH(0.05mol/L) 稀释至刻度, 混匀。取此稀释液 5.0ml 置 50ml 量瓶中, 以 NaOH(0.05mol/L) 稀释至刻度, 混匀。以下按“标准曲线绘制”项下所述测定吸收度, 根据标准曲线计算含量。

3. 回收率试验

精密称取经 105℃ 干燥至恒重的诺氟沙星粉, 按“含量测定”项下所述方法进行, 并测其含量, 计算回收率, 结果平均回收率为 100.1%, CV: 0.45%。

四、成品试验

1. 制剂有效期预测(恒温加速试验)

采用 Q_{10} 法^[1], 将诺氟沙星滴耳液置于 60℃ 及 70℃ 恒温水浴中, 于 0、1、2、3、4 h 分别取样 1.0ml, 以下操作与本文“质量标准”项下含量测定的方法相同。根据标准曲线, 计算各时间的药物含量。结果见表 2。

表 2 恒温加速试验中诺氟沙星的含量变化(%) (n=3)

时间	0	1	2	3	4
70℃	100.0	99.5	98.6	97.7	97.3
60℃	100.0	99.8	99.6	99.1	98.7

由表 2 数据, 根据 Q_{10} 法估算出诺氟沙星滴耳液在 25℃ 下有效期 $t_{0.5}$ 为 2.2 年。

2. 制剂体外药敏试验

采用平板法^[2], 测定诺氟沙星滴耳液对实验菌种枯草杆菌、绿脓杆菌、大肠杆菌、金葡萄菌、变形杆菌、藤黄四叠球菌的敏感度。结果, 该制剂除了对大肠杆菌中敏外, 其余均为极度敏感, 制剂存放 50d 后, 再作上述实验, 结果未变。

五、临床疗效观察

选患者 20 例, 取其耳道分泌物进行细菌培养及药敏试验, 结果诺氟沙星滴耳液对培养出的耳道感染菌, 如金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、液化沙霉氏菌等均敏感。患者用诺氟沙星滴耳液一日三次治疗一周后, 复查, 耳道由原来的湿耳变成了干耳, 炎症消失。据统计, 该制剂对细菌性耳道感染的治愈率达 100%。

六、小结

1. 由制剂的稳定性实验, 说明诺氟沙星在此处方中稳定, $t_{0.5}$ 达二年多。

2. 长期以来, 复方新霉素耳液是临床上治疗耳道感染的主要药物, 然而其疗效也随经常地、广泛地使用而降低。临床医生渴望有新药物取代之。我们研制的诺氟沙星耳液经体外抗菌活性试验及临床疗效观察, 结果令人满意。

参 考 文 献

[1] 庞哈慧主编. 药物稳定性预测方法. 第一版. 北京:

人民卫生出版社, 1984·90

[2] 李其英主编. 实用临床医学检验. 第一版. 湖北人民出版社, 1982·518

氯丙嗪片的体外溶出度考察

解放军 92 医院(南平市 353000) 涂飞龙 彭小泽

氯丙嗪为吩噻嗪类抗精神病药, 它对兴奋骚动、紧张不安、幻觉妄想型精神分裂症患者疗效确切, 副作用较小, 可长期服用, 有利于巩固疗效, 减少复发率。因此临床上久用不衰。近临床反应患者服用某药厂生产的氯丙嗪片剂疗效欠佳, 我们考虑到可能是片剂的溶出度对其生物利用的影响, 对三个厂批的氯丙嗪片进行了体外溶出度测定, 现报告如下。

一、仪器与材料

1. 仪器 751 紫外分光光度计(上海分析仪器厂); 78×片剂四用测定仪(上海黄海制药厂); IBM—PC/XT 计算机(美国)。

2. 样品 上海 A 厂(25mg, 批号 900404—3); 江苏 B 厂(50mg, 批号 900202—10); 福

建 C 厂(50mg, 批号 901023)。

所有试剂均为分析纯。

二、实验方法与结果

1. 含量测定 取本品 20 片, 除去糖衣后, 精密称定, 研细, 精取适量(约相当于盐酸氯丙嗪 10mg), 置 100 ml 量瓶中, 加盐酸(9→1000)70ml, 振摇使其溶解, 用同一溶剂稀释至刻度, 摇匀滤过, 弃去初滤液, 精取续滤液 5 ml, 置另一 100ml 量瓶中, 加同一溶剂稀释至刻度, 摇匀, 以溶剂为空白, 在 25 nm 的波长处测定吸收度, 按 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 为 915 计算平均百分含量^[1]。结果见表 1。

2. 平均片重(n=20)、崩解时限、硬度(n=5)按方法^[1]测定, 结果见表 1。

表 1 氯丙嗪片的质量检测

厂家	片重(g) $\bar{X} \pm S$ (n=20)	百分标示 含量(%)	崩解时限(min) $\bar{X} \pm S$ (n=5)	硬度(kg) $\bar{X} \pm S$ (n=5)
A	0.1723±0.0059	97.86	8.00±0.71	6.04±0.15
B	0.2989±0.0076	98.46	17.80±0.84	12.32±0.46
C	0.1761±0.0083	99.22	25.80±0.84	8.50±1.00

3. 溶出度测定 按转篮法^[1]测定, 以水 1000 ml 为溶出介质, 温度为 37±0.5℃, 转篮转速为 100rpm/min, 取一片已精密称重的氯丙嗪片放入转篮中, 当药片接触溶出介质时开始计时, A 厂分别于 6、9、12、15、18 min, B 厂分别于 12、24、36、48、60min, C 厂分别于 12、24、36、48、60、80、100、120、140、160、180、200

min, 在固定取样点精密吸取溶出液 10ml, 随即补加已恒温至 37±0.5℃的溶出介质 10ml, 立即滤过, 弃去初滤液, 精取续滤液 5ml 置 25ml 量瓶中, 加盐酸溶液(9→1000)稀释至刻度, 摇匀, 于 25 nm 的波长处测定其吸收度, 并以精密称重的各批均匀粉末(相当于 20 片平均片重), 完全溶解释放的吸收度为比