

用 $\log V$ 。对 $1/T$ 回归,得回归方程为:

$$\log[(100\% - C\%)/t] = -3316.8/T +$$

5.1052

相关系数 $|r| = 0.9857$

由此计算活化能 $E = 15.18 \text{Kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$

推算室温 (25℃) 贮存期,即计算 $T =$

298,

$100\% - C\% = 10\%$ 时的时间 t , 即 $t_{0.9}^{25^\circ\text{C}}$

$$\log 10/t_{0.9} = -3316.8/298 + 5.1052$$

解出 $t_{0.9} = 105925\text{h} = 4413\text{d} = 12.1$ 年

讨论与小结

1. 按卫生部药品评审委员会的技术要求,考察氯唑沙宗片在强光照射 (3800Lx), 高温 (40℃、60℃、80℃), 高湿 (相对湿度

92.5%、75%) 条件下放置 10d, 结果试验前后含量均在合格范围内。故认为这些条件对样品均无明显影响。

2. 根据有效期预测结果,氯唑沙宗片在室温 (25℃) 有效期 12.1 年,证明氯唑沙宗片非常稳定。

3. 应用初均速法得出的结果线性关系良好,回归方程满意,预测的稳定性数据可作为控制制剂质量的一个参考数据。

参考文献

[1] 庞贻慧等. 药学报 1982;17(3):207

[2] 安宝合等. 中国医院药学杂志 1988;8(10):476

[3] USP XXI, 1985:211

醋酸氢化可的松滴眼液质量稳定性研究

邬惠珍 田翠凤*

(上海师范大学新康药厂 上海 200233)

摘要 通过实验研究对醋酸氢化可的松滴眼液的配方和制备工艺进行了改进,并对制备的连续 3 批样品经过质量分析和稳定性考察,与本品原处方和制备工艺生产的样品进行比较,用本文推荐方法制备的产品质量更为稳定,解决了原产品主药分散较差、易结块和混悬体系不够稳定等问题。

关键词 醋酸氢化可的松;滴眼剂;稳定性试验

醋酸氢化可的松滴眼液 (Hydrocortisone Acetate Eye Drops) 是目前临床常用的一种滴眼剂,主要用于治疗急性或亚急性虹膜炎、角膜炎、巩膜表面炎和小泡性角膜结膜炎等,也常与其他抗菌药物联合应用治疗各种眼部细菌性或病毒性感染疾患^[1]。本品为《中华人民共和国药典》1995 年版二部收录的几种滴眼剂之一,属于肾上腺皮质激素类药物^[2],主药醋酸氢化可的松含量在该制剂中仅含 0.5%,又是疏水性药物,以微晶颗粒

状态混悬于其中。由于主药和混悬液剂型的性质,易影响产品的质量稳定性,如存放期间发生结块、混悬不佳等现象。不仅造成外观质量不佳,而且影响药效的发挥和增加眼的刺激性等。

根据我们多年从事滴眼剂制剂生产的经验,对本品配方稍加改良,制备工艺中注意对醋酸氢化可的松微晶颗粒细度的控制,可以避免上述质量问题,保持制剂的稳定性。

一、材料与方 法

(一) 仪器与试剂 光学显微镜 (Olympus-CH, 日本);752 型紫外分光光度仪 (上海

* 山西省汽车制造厂卫生处

第三分析仪器厂);pH 测定仪(pHS-2C 型,上海雷磁仪器厂)。醋酸氢化可的松、硼酸、吐温-80、硝基苯汞、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素等,均为国产药用规格。

(二) 处方组成 每 100ml 中各成分含量:

醋酸氢化可的松(微晶)	0.5g
硼酸	2g
吐温-80	0.08g
硝基苯汞	0.002g
羧甲基纤维素钠	0.4g
甲基纤维素	0.1g
蒸馏水	加至 100ml

(三) 制备方法 取羧甲基纤维素钠和甲基纤维素溶于约 30% 量的蒸馏水中,放置过夜,用布氏漏斗垫 200 目尼龙布滤过(I)。称取醋酸氢化可的松,置特制玻璃容器中,添加适量硬质细小玻璃珠和水,密封,置旋转装置中研磨 3~6h,用 200 目尼龙布滤过(II)。将(II)置水浴上加热,加入(I),搅匀,并于沸水浴上加热 30min,取出放冷(A)。另取硝

基苯汞溶于约 50% 量的蒸馏水中,加热至 40~50℃,再加入硼酸,搅拌使溶,用 G3 垂熔玻璃漏斗滤过(B)。将(B)加入(A)中,再加入吐温-80,搅匀,用蒸馏水调节至总量,经 200 目尼龙布筛滤过,在搅拌下分装于小瓶内,封口,100℃流通蒸汽灭菌 30min,即得。

(四) 质量分析和稳定性考察 按中国药典 1995 年版二部“醋酸氢化可的松滴眼液”项下规定检查 pH 值,测定主药含量,并按滴眼剂要求(附录 IJ)检查混悬液颗粒细度。对连续 3 批用改良法生产的样品,进行常温下放置 2 年的稳定性考察,并与用旧工艺生产的留样产品进行了比较。

二、结果

质量分析和稳定性考察结果列于表 1。结果表明,采用改进的配方和经玻璃珠湿法研磨的醋酸氢化可的松微晶配制的滴眼液,质量明显优于旧工艺产品,放置 2 年后检查其各项指标均符合规定,而旧法生产的滴眼液,留样不到 2 年即出现结块和混悬不佳现象。

表 1 醋酸氢化可的松质量分析与稳定性试验结果

批号	配制后即时检测结果				检测日期	室温自然放置后检测结果			
	含量 (%)	pH 值	颗粒 (μm)	色泽与混悬情况		含量 (%)	pH 值	颗粒 (μm)	色泽与混悬情况
910304	102.5	5.1	<5	乳白、良好	93.3.20	101.8	4.8	<10	乳白、良好
910310	100.3	5.6	<5	乳白、良好	93.3.20	100.1	5.1	<10	乳白、良好
910316	99.86	5.3	<5	乳白、良好	93.3.20	99.80	5.0	<10	乳白、良好
910226	101.5	5.5	<15	乳白、沉降较快	92.8.30	94.79	5.1	<20 有结块	乳白、不佳
					93.3.20	92.38	4.7	<20 有结块	乳白、不佳

三、小结与讨论

通过对原处方和制备工艺的改进,提高了醋酸氢化可的松滴眼液的质量和稳定性。改进之处主要有两点,一是在原配方中适当加大了羧甲基纤维素钠的用量,从 0.2% 增加到 0.4%,另增加 0.1% 的甲基纤维素,使滴眼液的总体粘度达到 8~10 厘泊。这样可

使主药醋酸可的松微晶在该混悬剂中分散更为均匀,混悬体系更为稳定,不易沉降分层;二是在制备工艺中,对已微晶化处理或微粉化(气流粉碎)的醋酸氢化可的松晶体再进行一道玻璃珠湿法研磨 3~6h 的操作,使微粒更细,粒度更均匀。镜检发现,按文献报道操作制备醋酸氢化可的松微粒结晶^[1],其颗粒

细度为 10~20 μm ,个别颗粒在 30~50 μm 。用气流粉碎机作微粉化处理的微晶颗粒细度为 5~20 μm ,个别在 30~40 μm 。经过玻璃珠湿结研磨处理,颗粒细度大多在 3~10 μm ,少数在 10~20 μm 。主药颗粒细度的增加和粒度的均匀,对混悬剂型的稳定无疑发挥很重要的作用。醋酸氢化可的松为水不溶性物质,湿法研磨不会影响其理化性质。另外,主药颗粒细度更细,对疏水性药物应用于眼局部,有利于渗透进角膜和结膜,更好地发挥

疗效。

质量分析及稳定性试验结果表明,用改进方法制备的醋酸氢化可的松滴眼液质量更为可靠稳定。临床实际应用反馈的信息也提示,改进制法的本品刺激性小,疗效满意。

参考文献

- [1]顾学裘主编. 药物制剂注解. 北京:人民卫生出版社, 1981:900
 [2]卫生部药典委员会编. 中华人民共和国药典(1995 年版, 二部), 化学工业出版社, 广东科技出版社, 1995: 1094

增氮口服液制备工艺的实验研究

宋霄宏 咎日增* 吕圭源 吴康健

(浙江中医学院 杭州 310009)

摘要 本文对三黄鸡作为优质氮源进行了探讨和分析,观察了不同的酶解时间、酶用量以及纯鸡汤与鸡肉水解前后氨基酸含量的变化,并加以评判,从而得出了一条省时、有力、得率高的新的制备工艺。

关键词 三黄鸡;水解氨基酸;含量测定

增氮口服液是利用本地营养价值高、资源丰富、价格便宜的三黄鸡作为优质氮源,辅以健脾益智中药材而制成的一种融传统中医食疗与现代营养学为一体,具有广泛开发前景的液体口服制剂。为提高该制剂的工艺质量,保证疗效确实,我们对三黄鸡作为优质氮源进行了研究和分析,并探讨了制备工艺对水解氨基酸含量的影响。

一、材料及仪器

WATERS PIGO-TAG HPIL 氨基酸测定仪;三黄鸡(俗称本鸡、毛黄、嘴黄、脚黄)蛋白水解酶,由杭州生化制药厂提供;山楂等中药,由浙江中医学院实验药厂提供。

二、方法及结果

1. 三黄鸡肉的处理 取生鸡肉糜 50g 2 份,将其中 1 份加水适量,加热至沸后改用文

火继续煮提 1.5h。2 份样品均定容为 100ml,同时加蛋白水解酶^[1-2],50 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$ 水解 5h。结果生鸡肉糜样品大部分未被液化,肉渣沉于瓶底;而经煮提的鸡肉糜样品已基本液化。由些可见,鸡肉经过煮提后酶解的速度大大加快。原因可能是经过煮提的鸡肉蛋白质分子发生了变化,使有程序的紧密结构变成无程序散漫结构,水解部位增加,从而加快了水解速度^[3]。

2. 相同条件下酶解时间对水解氨基酸总量的影响 取生鸡肉糜 5 份,每份 50g,加水煮提 1.5h,定容 100ml,然后加蛋白水解酶各 1g,于 50 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$ 酶解。酶解时间为 4h, 5h, 6h, 7h, 8h。分别取出,加热使之失活,过滤,弃去残渣,定容为 100ml,以观察在相同条件下不同的酶解时间对水解氨基酸总量的影响,结果见表 1。

实验中观察到前 3h 鸡肉糜液化的速度

* 浙江省武警总队杭州医院