

表 4 溶出度参数方差分析结果

参数	方差来源	离差平方和	自由度	方差	F	显著性
M	组间	0.1314	2	0.0657	328.50	$P < 0.01$
	组内	0.0022	12	0.0002		
T ₅₀	组间	35251.70	2	17625.85	873.00	$P < 0.01$
	组内	242.24	12	20.19		
T _d	组间	262595.80	2	131297.90	1697.89	$P < 0.01$
	组内	927.97	12	77.33		

在 60min 的溶出量应为标示量的 65%。从本文实验结果来看, A 厂产品溶出最快, 其溶出量符合规定; B 厂次之, C 厂最慢; B、C 厂产品均不符合规定。

(二) 由表 3、表 4 结果分析, 经 F 检验 3 个厂家卡马西平片的溶出参数存在显著性差异 ($P < 0.01$), 说明不同处方和生产工艺对卡马西平片剂的溶出度有着显著影响。B 厂产品的 T_d 较大, 而 C 厂产品的 T₅₀、T_d 均较

大, 即它们的溶出速度偏低。而固体制剂有效成分的溶出速率与药物在体内的生物利用度之间存在着一定的相关性, 溶出速度偏低, 达不到有效的血药浓度, 这是影响临床疗效的重要原因。由于在片剂生产过程中, 药物颗粒在压片时与辅料混合的均匀程度及压片机压力大小等不同因素均可使体外释放度有明显差异。因此对于卡马西平片剂应不断改进处方、工艺和辅料, 以提高药品质量。

致谢 承中国人民解放军第 92 医院缪春辉药师、涂飞龙主任的大力帮助, 谨表谢忱。

参考文献

- [1] 陈新谦主编. 新编药理学. 第 13 版. 人民卫生出版社 1991:191
 [2] 中华人民共和国药典. 二部. 1990:98

氯唑沙宗片稳定性的研究

陈斌 陈伟 贺金山

(解放军福州医学高等专科学校 福州 350003)

摘要 按照申报新药的技术要求考察了氯唑沙宗片在强光照射、高温、高湿条件下的稳定性, 结果在这些条件下其含量无明显变化。用初均速法预测其 25℃、35℃ 的贮存期分别为 12 年和 5 年。

关键词 氯唑沙宗; 稳定性; 初均速法

氯唑沙宗 (Chlorzoxazone) 是一种中枢性肌肉松弛剂, 对腰、腿、肩、背疼痛和软组织扭伤有良效。为考察其片剂的稳定性, 我们按照卫生部药品审评委员会《申报新药 (西药) 理化性质、质量标准资料的技术要求及注释》对闽清制药厂生产的氯唑沙宗片进行了强光照射、高温、高湿条件下的稳定性考察, 并按照化学动力学原理, 用初均速法进行了室温贮存期预测。

实验部分

一、仪器药品与试剂

501 型超级恒温器 (上海实验仪器厂); DH64 型电热恒温干燥箱 (上海跃进医疗器

械厂); Du-600 紫外—可见分光光度计 (美国贝克曼公司); JD-3 型数字式照度计 (上海嘉定学联仪表厂); 氯唑沙宗 (福建省药检新提供); 氯唑沙宗片 (闽清制药厂批号 941108); 甲醇 (AR 级)。

二、标准曲线制备

精密称取氯唑沙宗 100mg, 置 50ml 烧杯中, 用甲醇溶解, 定量转移至 100ml 量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 混匀。精密吸取适量, 分别置 50ml 量瓶中, 用甲醇稀释定容制成 5、6、10、16、20、26、30μg/ml 的溶液, 按分光光度法, 用甲醇为空白于 282nm 处测定吸收度。得回归方程 $A = 0.0329C - 1.7948 \times$

$10^{-3}(Y=0.9998)$

三、样品含量测定方法及计算

取样品 10 片,精密称定,求出平均片重。研细,精密称取片粉约相当氯唑沙宗 100mg,置 100ml 量瓶内,加甲醇约 80ml,机械振荡 15min,用甲醇稀释至刻度,干燥滤纸滤过。弃去初滤液 20ml,精密量取续滤液 1.0ml,置 50ml 量瓶内,用甲醇定容,混匀。取供试液按照分光光度法在 282nm 处测吸光度,代入回归方程,求出供试液浓度,并计算标示量%。

四、氯唑沙宗片稳定性影响因素试验

1. 强光照射试验

取样品 10 片于 40w 日光灯下,3800Lx 照射 10d。用紫外分光光度法测定照射前后含量。结果见表 1。

表 1 强光照射试验结果

照射前(%)	照射后(%)
100.00	98.46

2. 高温试验

取样品 10 片,熔封于玻璃管内,置恒温器中,于 40℃、60℃、80℃ 温度下放置 10d。按分光光度法测定放置前后含量。结果见表 2。

表 2 高温试验结果

温度	试验前(%)	试验后(%)
40℃	100.00	99.37
60℃	100.00	99.25
80℃	100.00	99.15

3. 高湿度试验

取样品 10 片置于硫酸干燥器中,器皿底

部分别预置 92.5% 恒湿溶液和 75% 恒湿溶液。将干燥器置 25℃ 恒温培养箱内 10d。按分光光度法测定试验前后含量。结果见表 3。

表 3 高湿度试验结果

湿度	试验前(%)	试验后(%)
92.5%	100.00	97.00
75.0%	100.00	99.64

五、贮存期预测

根据化学动力学原理,用初均速法^[1]预测氯唑沙宗片的贮存期。将 10 片氯唑沙宗片为一组,分别置于绝对温度为 451、453、459、463、467、469、473K 恒温箱中加热 11、10、8、12、7、6、5h,立即取出于恒温箱中终止反应。然后按上述紫外分光光度法测定各组供试品中氯唑沙宗的实际含量,结果见表 4。

表 4 氯唑沙宗片加速试验后的含量变化

编号	试验温度(K)	试验时间(h)	含量(%)
1	473	5	94.05
2	469	6	93.68
3	467	7	93.61
4	463	12	86.81
5	459	8	94.01
6	453	10	94.21
7	451	11	93.45

氯唑沙宗片在不同温度下的初均速,可根据公式 $V_a = (C_0 - C_t) / t_i$ 求得。 C_0 为药物的起始浓度; C_t 为经 t_i 时间加温分解后药物的浓度; t_i 为药物加温的持续时间。根据表 4 计算得不同温度下的初均速,数据处理列于表 5。

表 5 不同温度下氯唑沙宗的分解

编号	温度	$1/T \times 10^3$	t(h)	残存率(C%)	$V_a = (100\% - C\%) / t$	$\log V_a$
1	473	2.1142	5	94.05	1.1900×10^{-2}	-1.9245
2	469	2.1322	6	93.68	1.0533×10^{-2}	-1.9776
3	467	2.1413	7	93.16	9.7714×10^{-3}	-2.0100
4	463	2.1598	12	86.81	1.0992×10^{-2}	-1.9589
5	459	2.1786	8	94.01	7.4875×10^{-3}	-2.1257
6	453	2.2075	10	94.21	5.7900×10^{-3}	-2.2373
7	451	2.2173	11	93.45	5.9545×10^{-3}	-2.2252

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°C) 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°C 、 60°C 、 80°C), 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°C) 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] 庞貽慧等. 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