

表 1 样品测定结果

A		标示量
0.535	14.47	96.46%
0.542	14.66	97.79%
0.536	14.50	96.69%

(3) 回收试验: 取明胶 0.6 g, 置 100ml 容量瓶中, 加 10 ml 水于 45°C 水浴使溶解, 再加入 3% 甲醛 0.8ml, 甲硝唑 18 mg, 最后加 0.1 MHCl 至刻度, 精取上液 5 ml 置 50 ml 容量瓶中, 加 0.1 MHCl 至刻度。以 0.1 MHCl 为空白, 于 277 ± 1 nm 处测定 A 值, 按上述回归方程计算含量和回收率, 结果见表 2。

表 2 样品平均回收率

加入量(mg)	实测量(mg)	回收率(%)	平均值
18.06	18.03	99.8%	99.92%
18.11	18.16	100.3%	
18.05	17.98	99.6%	
17.97	18.09	100.6%	
18.03	17.90	99.3%	

2. 消化试验: 取本品约 40—50 mg 的立方体置蒸馏水中, 轻轻压揉, 使其吸足水分, 用滤纸吸去表面水分, 移至预热的 37°C 100 ml 胃蛋白酶溶液 (胃蛋白酶 1g 加 0.1 MHCl 溶液 100 ml) 内, 保持 37°C 缓振荡至完全消化, 分别记录完全消化时间, 再求

三次平均消化时间, 应不少于 30 min, 并不超过 80 min, 本品平均消化时间为 65.5 min。

3. 吸水试验: 取本品约 $1 \times 1 \times 0.5 \text{cm}^3$ 的立方体精密称定重量, 浸入 20°C 的蒸馏水中, 用玻璃棒轻压, 注意不使破损, 待吸足水分, 用小镊轻轻夹住一角, 提出水面停留 1 min, 精密称定重量, 吸收水分不得少于供试品重量的 30 倍。本品吸水率为 30.3。

三、讨论

1. 海绵配制中要注意以下几点

(1) 明胶质量要保证, 粘度应在 15° E 以上, 同时, 明胶溶解的温度不宜过高, 时间不宜过长, 否则都会引起泡效果不好。(2) 甲醛量不宜过量, 否则海绵干燥后易发硬, 并使消化时间延长。

2. 为了保证甲硝唑的有效抗菌浓度, 该明胶海绵中甲硝唑含量达 30%, 配制时明胶海绵溶液的甲硝唑浓度为 1.8%, 而甲硝唑在水中最大溶解度却只有 0.5%, 因此配制中要注意两点: 一是在搅拌起泡中应使甲硝唑混悬均匀, 二是除去海绵中水分时应采用冷冻干燥法, 这样可避免海绵冰冻处理后因解冻过程中水分流出而带走部分甲硝唑, 使含量降低。

3. 该制剂主治牙周炎, 由于牙龈和牙齿之间缝隙甚小, 不可能塞入很多药物, 因此我们先将海绵块用玻璃板压扁, 再切成小片, 这样使海绵体积缩小、易于塞入, 并且可膨胀吸收更多的液体, 使局部药液增高。

复方枸橼酸钠注射液稳定性的实验研究

河北省峰峰矿务局第二医院(峰峰矿区 056201) 高宏科

复方枸橼酸钠注射液 (血液保养液、

ACD) 是目前临床最普遍采用的一种体外血

液抗凝剂,但在日常工作中,有时因放置时间过久个别发生凝血的现象。为了探讨该制剂的使用期限,保证临床使用的安全性和有效性,本文就其化学稳定性做了如下实验研究。

实 验 部 分

一、实验仪器与药品

750—A型微量紫外可见分光光度计(江苏泰州无线电仪器厂); PHS—2A型精密酸度计(厦门第二分析仪器厂); 精密恒温水箱(北京医疗器械总厂)。注射用枸橼酸钠(广东台山新宁制药厂); 注射用枸橼酸(广州第三制药厂); 注射用葡萄糖(华北制药厂)。ACD(每 100 ml 内含枸橼酸钠 1.33 g, 枸橼酸 0.47 g, 葡萄糖 3 g), 本院制剂室配制。0.5 mol/L 盐酸标准液(按中国药典 1985 年版附录方法准确配制标定,并稀释成 0.5 mol/L)。

二、含量测定方法

按文献^[1]介绍方法,精密吸取样品液 25 mL。置 50 ml 量瓶中,精密加入 0.5 mol/L 盐酸标准液 6.8 ml 和 0.025% 麝香草酚兰乙醇液 2 ml,加水至刻度,摇匀。以水为空白,分别在 435 和 544 nm 处测定

吸收度,求出 r 值($r = \frac{A_1}{A_1 + A_2}$),按下式计算枸橼酸钠的含量:

$$\text{枸橼酸钠}\% = \frac{V' \times T \times f \times X}{V} \times 100\%$$

式中 X 为中和度的倒数, T 为滴定度, f 为盐酸标准液浓度的校正系数, V 为取样量, V' 为盐酸标准液取量。本文中 V' 为 6.8 ml, T 为 0.04902, V 为 25 ml, $X = 0.368 + 0.912r$,代入上式,得:

$$\text{枸橼酸钠}\% = (0.491 + 1.22r) \times f.$$

三、反应级数的测定

依法配制标示量为 1.33% 的枸橼酸钠溶液,精密测定含量(作为零时刻含量)后,置 100°C 恒温水浴中加热,并按一定的时间

间隔取样,迅速冷却后测定含量,测定结果见表 1。

表 1 枸橼酸钠在 100°C 不同时间含量(n=3)

时间(h)	含量(%)	相对含量(%)	对数值
0	1.3304	100.0	2.0000
47	1.3157	98.90	1.9952
86	1.2999	97.71	1.9899
115	1.2901	96.97	1.9866
140	1.2816	96.33	1.9833

实验结果表明,枸橼酸钠的含量变化过程属伪一级反应。数学处理式为: $-dc/dt = KC$, 积分式为: $\lg C = \lg C_0 - Kt/2.303$, 其中 C_0 为零时刻的含量, C 为 t 时刻的含量, K 为分解速度常数。以相对含量的对数值为纵坐标, 受热时间为横坐标作图, 得一直线, 其回归方程为: $\lg C = -1.1768 \times 10^{-4}t + 2.0002$ (相关系数 $|r| = 0.9989$), 相关性极显著。因此, 可以证明枸橼酸钠的分解反应为伪一级反应。

四、有效期预测

(一)实验方法 取 ACD, 精密测定含量(作为零时刻含量)后, 分别置 45, 55, 64, 72, 80, 86, 91, 95, 100°C 等不同温度下加热, 然后于一定时间后取样, 迅速冷却后测定含量, 其含量变化情况见表 2。

(二)数据处理^[2]

1. 初均速法 该法是以反应初始速度 V_0 代替速度常数 K , 按 Arrhenius 指数规律外推得室温贮存期, 其表达式为:

$$\lg V_{0i} = -(E/2.303 RT_i) + \lg A,$$

式中 V_{0i} 为温度 T_i 时的分解初始速度,

$$V_{0i} = \frac{C_0 - C_i}{t_i}, \quad i = 1, 2, 3, \dots \text{等, 以 } \lg V_{0i}$$

对 $\frac{1}{T}$ 作图为一 直线; E 为反应活化能, R 为气体常数, $\lg A$ 为常数。以 C_0 为 100%, 将

表 2 ACD 中枸橼酸钠在不同温度和时间下的含量变化 ($C_0 = 1.3584\%$)

编 号	编 号								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
温度(°C)	45	55	64	72	80	86	91	95	100
时间(h)	145	114	44	40	22	67	44	40	22
含量(%)	1.3524	1.3511	1.3547	1.3545	1.3530	1.3499	1.3523	1.3523	1.3548

表 2 数据进行处理并列于表 3 a。

表 3 a: 不同温度下枸橼酸钠含量及数据处理表

温度(°C)	T(K)	$\frac{1}{T} \times 10^3$	t(h)	残存量(%)	$V_0 = \frac{100 - C\%}{t}$	$\lg V_0$
45	318.2	3.143	145	99.56	3.0345×10^{-3}	-2.5179
55	328.2	3.047	114	99.46	4.7368×10^{-3}	-2.3245
64	337.2	2.965	44	99.73	6.1364×10^{-3}	-2.2121
72	345.2	2.897	40	99.71	7.2500×10^{-3}	-2.1397
80	353.2	2.831	22	99.82	8.1818×10^{-3}	-2.0872
86	359.2	2.784	67	99.37	9.4030×10^{-3}	-2.0267
91	364.2	2.746	44	99.55	1.0227×10^{-2}	-1.9902
95	368.2	2.716	40	99.55	1.1250×10^{-2}	-1.9488
100	373.2	2.680	22	99.73	1.2273×10^{-2}	-1.9111

根据表内数据, 以 $\lg V_0$ 对 $\frac{1}{T}$ 进行直线回归, 得

$$\lg\left(\frac{100 - C\%}{t}\right) = -1229.84 \frac{1}{T} + 1.3982$$

(|r| = 0.9909)

(1) 当 t_{em} (温度) = 20°C, $T = 273.2 + 20 = 293.2$ K 时, 求 $100 - C\% = 10\%$ 的时间 t , 代入回归方程, 得

$$\lg \frac{10}{\tau_{0.9}} = -1229.84 \times \frac{1}{293.2} + 1.3982$$

$$= -2.7963,$$

$$\tau_{0.9} = 6256 \text{ h} \approx 261 \text{ d}$$

(2) 当 $t_{em} = 25^\circ\text{C}$, $T = 273.2 + 25 = 298.2$ K 时, 则

$$\lg \frac{10}{\tau_{0.9}} = -1229.84 \times \frac{1}{298.2} + 1.3982$$

$$= -2.7260,$$

$$\tau_{0.9} = 5321 \text{ h} \approx 221 \text{ d}$$

(3) 由直线斜率 $b = -1229.84$ 求出反应活化能

$$\text{因为 } -\frac{E}{2.303 R} = -1229.84,$$

故

$$E = -2.303 \times 1.987 \times (-1229.84)$$

$$= 5.628 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}.$$

2. 单测点法 该法是以不同温度下的 K 值, 按 Arrhenius 指数规律外推得到室温时 K, 进而计算 $\tau_{0.9}$ 。因枸橼酸钠的分解反

应为伪一级反应, 故其表达式为:

$$\lg K = -(E/2.303 RT) + \lg A.$$

式中 $K = \frac{2.303}{t} \lg \frac{C_0}{C}$, 将表 2 数据进

行处理, 列于表 3 b。

根据表内数据, 按 Arrhenius 指数规律

以 $\lg K$ 对 $\frac{1}{T}$ 进行直线回归, 得

表 3b: 不同温度下枸橼酸钠含量及数据处理表

t(h)	$\frac{1}{T} \times 10^3$	C%(W/V)	$K = \frac{2.303}{t} \lg \frac{C_0}{C}$	lg K
145	3.143	1.3524	3.0535×10^{-5}	-4.5152
114	3.047	1.3511	4.7276×10^{-5}	-4.3254
44	2.966	1.3547	6.2000×10^{-5}	-4.2076
40	2.897	1.3545	7.1892×10^{-5}	-4.1433
22	2.831	1.3560	8.0394×10^{-5}	-4.0943
67	2.784	1.3499	9.3704×10^{-5}	-4.0282
44	2.743	1.3523	1.0231×10^{-4}	-3.9901
40	2.716	1.3523	1.1254×10^{-4}	-3.9487
22	2.680	1.3548	1.2064×10^{-4}	-3.9185

$C_0 = 1.3584\%$

$$\lg K = -1216.50 \frac{1}{T} - 0.64155$$

(|r| = 0.9904)。

(1) 当 tem 为 20°C, T = 293.2 K 时, 代入回归方程, 得

$$\lg K_{20^\circ C} = -1216.50 \times \frac{1}{293.2} - 0.64155$$

$$= -4.7906,$$

$$K_{20^\circ C} = 1.61959 \times 10^{-5} h^{-1},$$

故 $\tau_{0.5}^{20^\circ C} = 0.1054 / 1.61959 \times 10^{-5}$
 $= 6508 h \approx 271 d$

(2) 当 tem = 25°C, T = 298.2 K 时, 代入回归方程, 得

$$\lg K_{25^\circ C} = -1216.50 \times \frac{1}{298.2} - 0.64155$$

$$= -4.7210,$$

$$K_{25^\circ C} = 1.90096 \times 10^{-5} h^{-1}.$$

故 $\tau_{0.5}^{25^\circ C} = 0.1054 / 1.90096 \times 10^{-5}$
 $= 5545 h \approx 231 d$

(3) 由直线斜率 $b = -1216.50$ 求出反

应活化能。

$$E = -2.303 \times 1.987 \times (-1216.50)$$

$$= 5.567 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}.$$

(三) 留样观察实验方法与结果

1. 实验方法 取 ACD, 精密测定含量后, 置室温(25±1°C)下贮存(避免日晒), 然后按一定的时间间隔取样, 测定其含量变化情况。

2. 实验结果 ACD 室温放置后, 枸橼酸钠的含量变化见表 4。

表 4 室温下枸橼酸钠的含量变化(n=3)

时间(d)	含量(%)	相对含量(%)	对数值
0	1.3532	100.0	2.0000
15	1.3527	99.52	1.9979
50	1.3365	98.33	1.9927
160	1.2608	92.76	1.9674
205	1.2463	91.69	1.9623

根据表内数据, 以 $\lg C \sim$ 时间 t 进行直

线回归, 得

$$\lg C = -1.9439 \times 10^{-4} t + 2.0008$$

$$(|r| = 0.9959),$$

$$K_{25^{\circ}\text{C}} = 2.303 \times (-1.9439 \times 10^{-4})$$

$$= -1.1768 \times 10^{-4} \text{d}^{-1},$$

$$\text{故 } \tau_{0.9}^{25^{\circ}\text{C}} = 0.1054 / 4.4768 \times 10^{-4} \\ = 235 \text{d}.$$

(四) 三种方法测定结果比较

将初均速法、单测点法和留样观察法测定的 ACD 贮存期列表, 见表 5。

表 5 三种方法测定的 ACD 贮存期比较表

活化能(kcal·mol ⁻¹)		室温贮存期($\tau_{0.9}^{25^{\circ}\text{C}}$)		
初均速法	单测点法	初均速法	单测点法	留样观察法
5.628	5.567	221d	231 d	235 d

小结

1. 本实验在测定了枸橼酸钠的分解反应为伪一级反应的基础上, 按初均速法, 单测点法和留样观察法测定 ACD 在 20°C 下的贮存期约为 9 个月, 在 25°C 的贮存期约为 7 个月, 三种测定方法所得结果基本一致。本实验为该制剂的配制和贮存提供了理论依据, 对临床安全用药有重要指导价值。

2. 初均速法和单测点法预测药物的稳定性, 是在多个加速温度下测定药物分解的初均速和分解速度常数, 可排除反应后期副

反应的干扰, 同时由于加速破坏的温度数增加, 保证了测定结果的可靠性^[2]。

3. 实验表明, ACD 加热分解后, PH 值呈下降趋势, 下降值与受热时间, 温度成正比。加热后颜色变深, 呈浅黄色至黄色, 此可能系其中葡萄糖分解之故。

参 考 文 献

- [1] 袁贇中, 韦文瑞. 药学通报, 1981, 16(7): 10
[2] 庞貽慧, 鲁纯素编. 药物稳定性预测方法. 第 1 版. 北京: 工人卫生出版社, 1984. 76

顺铂苯乙炔微囊的研制

浙江省人民医院(杭州 310014) 陆文光 杨继明

顺铂的抗癌效果已为国内外学者所肯定, 我院以顺铂为主药给晚期癌症作介入治疗的人次已经数以千计, 并取得了良好的成绩。中国科学院合成了顺铂的有机复合物^[1], 其微粒在我院用于 13 例合并咯血的肺癌, 疗效明显^[2]。

为了将顺铂制成靶向制剂, 提高靶组织周围的药物浓度, 延长在肿瘤附近的药物停留时间使它缓慢释放而增强效果, 又为了控

制血液中顺铂浓度减少身体其他部位的药量而降低其不良反应, 再结合上述微粒的优点, 我们研制了顺铂苯乙炔微囊。通过体外溶出度试验, 药代动力学研究以及对几种癌症的介入疗法和体腔灌注的初步临床观察, 笔者认为此制剂是颇有前途的。

一、微囊的骨架材料

由苯乙烯和二乙烯苯共聚而成的高分子聚合物大孔吸附树脂为骨架材料, 其基本化