

参考文献

[1]陈新谦,金有豫主编.新编药理学.第13版,北京:人民卫生出版社,1992:164

[2]Drugs. 1988;35:244~8

[3]张光杰主编.药用辅料应用技术.第1版,北京:中国医药科技出版社,1991:134

## 复方新诺明体外溶出度的测定

朱在贞

(南京医科大学附属第一人民医院 南京 210029)

**摘要** 复方新诺明中磺胺甲基异噁唑溶出度以 pH6.8 磷酸盐缓冲液为介质,用双波长紫外分光光度法测定,标准曲线相关性为 0.9994,平均回收率为 101.76%,CV% 为 1.80%,SMZ 溶出速率 A 药(江浦药厂)为 0.0275/min、B 药(光华药业公司)为 0.0487/min, Td:A 药为 27.8min、B 药为 16.5min, T<sub>80</sub>:A 药为 50.8min、B 药为 28.2min。

**关键词** 溶出度;磺胺甲基异噁唑;双波长紫外分光光度法

复方新诺明是抗菌谱广的临床常用药,鉴于中国药典对其溶出度尚未作出规定,且有报道本药可引起白细胞减少、肾功能损伤以及过敏等不良反应。为确保安全用药,提高药品质量,本文对复方新诺明中的主药磺胺甲基异噁唑进行溶出度测定。

### 一、仪器与材料

溶出试验仪 RC-IA 型(上海黄海药检仪器厂),紫外分光光度计 752 型(上海第三分析仪器厂)。

磺胺甲基异噁唑(SMZ)标准品和甲氧苄氨嘧啶(TMP)标准品(南京市药品检验所提供);复方新诺明片批号 910519(南京江浦制药厂,简称:A 药)、批号 9404003(广州光华药业公司,简称:B 药);pH6.8 磷酸盐缓冲液。

### 二、标准溶液的制备

SMZ 标准溶液:0.195mg/ml 的 pH6.8 磷酸盐溶液, TMP 标准溶液:0.154mg/ml 的 pH6.8 磷酸盐溶液。

### 三、实验方法与结果

参照中国药典 1990 版二部复方新诺明片的磺胺甲基异噁唑含量测定方法测定 A 药含量为标示量的 99.3%、B 药含量为标示量的 98.6%。

(一)pH6.8 磷酸盐缓冲液中 SMZ 的标准曲线制备

1. 等吸收点波长选择 按表 1 分别精密吸取各规定量,置 10ml 容量瓶中,各加 0.4% 氢氧化钠溶液至刻度,摇匀,为 TMP 标准测定溶液。以 257nm 为测定波长( $\lambda_2$ ),在 304nm 附近(每隔 0.5nm)选择等吸收点在 304.5nm 处,作为参比波长( $\lambda_1$ ),见表 1。

表 1 等吸收点波长选择

	TMP 标准溶液(ml)	PH6.8 磷酸盐缓冲液(ml)	A <sub>257nm</sub>	$\Delta A$ (nm)			
				303.5	304.0	304.5	305.0
1	0.2	1.8	0.025	-0.004	0.001	0.000	0.002
2	0.3	1.7	0.036	-0.004	0.000	0.002	0.004
3	0.4	1.6	0.046	-0.013	0.004	0.000	0.003
4	0.5	1.5	0.051	-0.013	0.008	-0.001	-0.003
5	0.6	1.4	0.061	-0.015	0.009	-0.001	0.002
空白	0	2.0					

2. 标准曲线制备 按照表 2 分别精密吸取规定量置 10ml 容量瓶中,加 0.4% 氢氧化钠溶液至刻度,摇匀,分别在 257nm 和 304.5nm 波长处测吸收度,空白校正。结果见表 2。

表 2 磺胺甲基异噁唑标准曲线

	1	2	3	4	5	6	7
SMZ 标准液 (ml)	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.8	1.0
TMP 标准液 (ml)	0.1	0.2	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5
pH6.8 磷酸盐缓冲液 (ml)	1.7	1.5	1.4	1.25	1.1	0.8	0.5
$\Delta A$	0.234	0.350	0.477	0.586	0.704	0.947	1.226

回归得直线方程  $\Delta A = 6.2951C - 0.0201$ ,  $\gamma = 0.9994$  氧化钠溶液至刻度,摇匀,在 257nm 和 304.5nm 波长处分别测吸收度,空白校正。

(二) 回收率测定 按照表 3 分别精密吸取各规定量,置 10ml 容量瓶中,加 0.4% 氢

表 3 磺胺甲基异噁唑回收率

	1	2	3	4	5
SMZ 标准液 (ml)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
TMP 标准液 (ml)	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6
pH6.8 磷酸盐缓冲液 (ml)	1.3	1.2	1.1	1.0	0.9
$\Delta A$	0.594	0.616	0.594	0.617	0.601
回收率 %	100.1	103.6	100.1	103.8	101.2
$\bar{X} \pm SD$	101.76 $\pm$ 1.83				
CV %	1.80				

(三) 溶出度测定 分别精密称重 A、B 两药各 6 片置 1000ml pH6.8 的磷酸盐缓冲液(温度  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ )于溶出测定仪转篮中,转速为 100r/min,分别在 5、10、20、30、40、50、60min 时各取样 10ml,过滤、精密吸取 0.5ml 置 10ml 容量瓶中,加 pH6.8 缓冲液 1.5ml,加 0.4% 氢氧化钠液至刻度,混匀,分别在 257nm、304.5nm 处测定吸收度,空白校正。由  $\Delta A = A_{257\text{nm}} - A_{304.5\text{nm}}$  得差示吸收,计算累积溶出百分率,结果见表 4。

表 4 SMZ 在 pH6.8 磷酸盐缓冲液中平均累积溶出百分率(n=6)

		5	10	20	30	40	50	60 (min)
$F_{(t)}$ %	A 药	21.45	35.68	55.25	66.14	74.23	79.13	82.65
	B 药	28.89	45.34	71.66	81.88	90.58	93.43	94.37

将表 4 所得数据,在威布尔概率纸上作  $F_{(t)}$  % 关于 t 散点图,近似一直线,故认为服从威布尔分布,在  $\tau = 0$  时 A 药和 B 药的 R

值分别为 0.9987、0.9974,所得各参数见表 5。

表 5 SMZ 在 pH6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出参数

	$K_y \pm SD$ $\text{min}^{-1}$	$m \pm SD$ min	$T_{50} \pm SD$ min	$T_d \pm SD$ min	$T_{80} \pm SD$ min
A 药	0.0273 $\pm 0.0019$	0.8006 $\pm 0.0434$	17.73 $\pm 1.8690$	27.81 $\pm 2.4343$	50.8 $\pm 3.9085$
B 药	0.0487 $\pm 0.0031$	0.8950 $\pm 0.0537$	11.00 $\pm 1.0890$	16.46 $\pm 1.3662$	28.19 $\pm 2.2552$
显著性	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$

#### 四、讨论

根据表 2、表 3、表 4 中统计数据,认为复方新诺明中磺胺甲基异噁唑可用中国药典 1990 版二部规定有关复方新诺明的含量测定方法测定,其介质可选用 pH6.8 磷酸盐缓冲液。因我们在初试时曾用 0.1mol/L 盐酸为介质,测定结果:A 厂生产的药溶出速率为 0.0119/min、B 厂产品为 0.0176/min,远小

于在 pH6.8 磷酸盐中的溶出率,且在溶出过程中,在转篮周围产生气泡,影响溶出。

由表 5 可知,A 厂和 B 厂所生产的药,其  $K_y$ 、 $m$ 、 $T_{50}$ 、 $T_d$ 、 $T_{80}$  均有极显著差异,故本文建议药典应对复方新诺明溶出度加以质量控制,从而确保物美价廉的老药充盈市场,发挥更大的效应。

## 鲎试剂检测乳酸环丙沙星注射中内毒素的研究

程 宓 徐世清 马晓华

(解放军第 479 医院药械科 丹东 118008)

**摘要** 本文用鲎试剂对乳酸环丙沙星注射液的细菌内毒素进行检测,经过抑制/增强试验表明,乳酸环丙沙星注射液按 1:8 的稀释液对标定值为 0.5EU/ml 的 TAL 无抑制增强作用。实验结果表明,将原液按 1:8 稀释后可标定值为 0.5EU/ml 的 TAL 进行检测乳酸环丙沙星注射液中的细菌内毒素。

**关键词** 乳酸环丙沙星注射液;鲎试剂;细菌内毒素试验;抑制/增强试验;热原

细菌内毒素检查法是用鲎试剂(TAL)测定各物品的样品中或其表面可能存在的细菌内毒素浓度的试验。鲎试验法的灵敏度高于家兔法热原试验,极微量的内毒素就能使 TAL 产生坚固的凝胶。因此, TAL 为内毒素检测提供了一种简单、快速、灵敏、准确的方法。美国药典九五年版收载用细菌内毒素法检查的药品有 471 种,其中仅有 40 种保留热原检查。我国药典九五年版才正式收载了“细菌内毒素检查法”,但用该方法检测细菌内毒素的品种数量甚少<sup>[1]</sup>。用 TAL 检测乳酸环丙沙星注射液的细菌内毒素尚未见报道。本文根据该法采用“凝胶法”研究制订了乳酸环丙沙星注射液的细菌内毒素检查方案,并观察了检查结果,现将其报告如下。

#### 一、试剂与器材

##### (一)试剂

细菌内毒素工作标准品(批号:960205, 10EU/支,厦门鲎试剂厂);鲎试剂(批号:

960302,厦门鲎试剂厂);鲎试剂溶解水,即超纯水(批号:960305,厦门鲎试剂厂);乳酸环丙沙星注射液(批号:9608061、9608062、9608063,100ml/瓶,本院制剂室)。

##### (二)仪器

IB801 型超级恒温器(辽阳恒温仪器厂);WZR-D941 型药用电子振荡器(苏州市东吴医用电子仪器厂);所用玻璃器皿和其它用具均除热原。

#### 二、原理

鲎血变形细胞中含有一种称为凝固蛋白原的可凝性蛋白质及一种大分子的酶原,此酶原被内毒素(热原质)激活后能作用于凝固蛋白原,促其变成一种不溶性的肽,称为凝固蛋白,最后此肽聚合生成坚固的凝胶。即细菌内毒素法的判断依据。

#### 三、实验方法与结果

##### (一)细菌内毒素理论限值计算

按部颁标准<sup>[2]</sup>该药项下热原注射剂量