

无味氯霉素的制剂、晶型与疗效

屠锡德 朱家璧 毛凤斐 陆明盛 李琳英* 曹仲斌** 张祥华***

The Effect of Formulations and Polymorphs of Chloramphenicol Palmitate

Tu Xide Zhu Jiabi Mau Fengfei Lu Mingsheng

Li Linying Cao Zhongbin Zhang Xianghua

提 要

无味氯霉素在人体内的吸收与原料晶型有关。晶型A、非晶型及晶型B的疗效有显著的不同。本文对国产单方混悬液、复方混悬液及原料进行了人和兔的血浓度、红外光谱及显微观察等的研究,证实:无味氯霉素单方混悬液中的无味氯霉素主要为B型,吸收较好,血浓度较高,而复方混悬液和原料主要为A型,吸收较差。对国产A型和试制B型原料与法国A型和意大利B型原料的吸收也作了比较研究,证实:意大利B型和试制B型原料出现血浓度峰较早较高、剂型对吸收也有影响,以混悬液吸收最好,胶囊次之,片剂最差。但在用B型原料制成的片剂中加少量表面活性剂吐温-80,可增加吸收。

无味氯霉素也称氯霉素棕榈酸酯,本身无抗菌作用,只有在十二指肠中被酶水解释放出氯霉素后才能发挥疗效^[1]。据文献报导^[2-12],无味氯霉素的晶型有A型(也称 β 型)、B型(也称 α 型)、C型及无定型等数种,A型为稳定型,B型为亚稳定型,C型为不稳定型,一形成瞬即转为A型。1952年Pauletta^[13]提到了氯霉素酯的分子结构影响水解速率。

1964年Menachemoff报导了^[14]无味氯霉素水解时间是影响吸收速率的主要因素,而棕榈酸酯的水解与多晶型有关。

1958年Glazko等^[15]研究了无味氯霉素的粒子大小与酶水解、吸收间的关系时发现,若将水不溶性的无味氯霉素制成高度分散的混悬液(粒子大小为 1μ)能立即吸收,而大结

* 上海延安制药厂

** 上海淮海制药厂

*** 上海市药品检验所

晶胶囊剂具有较小的表面积，水介较慢，血浓度低。

1966年澳大利亚坎培拉国家生物标准检验室鉴于临床上对无味氯霉素制剂的疗效不满意，对几种无味氯霉素制剂和原料用红外光谱作了抽样检查，于6种粉末中检出4种属于无生物活性的A型，于7种混悬液中检出其中一种主要含的是A型^[11]。

1967年Aguiar^[12]研究了多晶型A、B的人体吸收，测出混悬液中多晶型B型混悬液的血浓度和尿排泄速率高，随着A型含量的增高，血浓度和尿排泄速率按比例地下降。

在体内吸收试验中所用动物模型生物差异很大。Glazko报导^[15]给兔子口服无味氯霉素混悬液（相当于100mg/kg），在1—4小时内，血浓度只有5μg/ml；给狗口服相等的剂量，1、2、4小时的氯霉素血浓度相应地为80、94、91μg/ml；成人口服无味氯霉素混悬液（相当于1.5g氯霉素剂量），2小时的血浓度峰为19.0μg/ml。1971年印度人在小孩、恒河猴、猫身上研究了无味氯霉素无定型与A型的吸收^[16]。认为A型的吸收比无定型慢，但它能在较长时间内维持一定的血浓度；恒河猴口服A型后吸收很差。

1965年FDA规定了无味氯霉素混悬液中含A型不得超过10%，对粒子大小没有规定。澳大利亚政府、挪威药典1967年版增补本、B.P.C.1967年版都作了与FDA相应的规定。

二

我们在1972年调查了九个医疗单位及国产无味氯霉素原料、制剂生产单位，了解到无味氯霉素制剂在疗效上存在一些问题。这些制剂和原料远销国外，政治影响也较大。为了改进疗效，更好地为人民健康事业服务，我们在73—75年间，对无味氯霉素的一些制剂与原料，开展了一些项目的科研，取得了初步结果：

（一）血浓度测定

1. 兔血浓度测定：

选用雌雄约占各半的健康家兔，体重在1.9—2.8公斤，空腹灌胃、每兔口服无味氯霉素制剂或原料的剂量均相当于每公斤体重150mg氯霉素，分别定量抽取服药前及服药后0.5小时、1、2、4、6、7、8、10、12及24小时的兔血，测定各份血中的氯霉素浓度以了解被测样品的吸收情况。

（1）测定样品：

制剂：国产无味氯霉素单方混悬液

国产无味氯霉素复方混悬液

原料：国产无味氯霉素原料

科研协作组试制的B型无味氯霉素原料，见（四）。

意大利产无味氯霉素原料

法国产无味氯霉素原料

其中，国产无味氯霉素单方及复方混悬液的处方组成及生产工艺如下：

无味氯霉素单方混悬液		无味氯霉素复方混悬液	
无味氯霉素	21.73g	无味氯霉素	21.73g
吐温-80	22g	磺胺脒	6g
苯甲酸	1g	吐温-80	5g
山梨酸	0.5g	西黄芪胶	4g
糖精钠	0.25g	琼脂	2g
香荚醛	1g	偏重亚硫酸钠	0.5g
乙醇	5ml	苯甲酸	1g
桔子香精	1.25ml	苯甲酸钠	0.5g
85%糖浆	255ml	糖精钠	0.25g
水 加至	500ml	85%糖浆	100ml
制法：取无味氯霉素原料。吐温-80、苯甲酸及山梨酸于反应锅内，水浴（88.6~89℃）加热使熔融，搅拌15分钟，再加入热的糖精钠水溶液，搅拌均匀约15分钟，加糖浆溶液移去水浴（若冬天冷糖浆加后尚需过一会再移去水浴，以防结晶一下子析出）放入冷水浴中冷却，继续搅拌至30℃以下，加入香精及香荚醛的醇溶液，加水至全量。通过匀乳机轧4遍，即成。		香蕉香精	1.5g
		樱桃香精	1.5g
		1%柠檬黄溶液	7.5g
		水 加至	500ml
		制法：将琼脂加水加热溶化，将吐温-80，苯甲酸钠加入溶解；西黄芪胶加适量乙醇（先溶入苯甲酸），一次倒入上液，加入无味氯霉素，边加边搅，加入偏重亚硫酸钠，糖精钠及糖浆水溶液，最后加入香精、色素、加水至全量并通过匀乳机数遍即得。	
		注：“无味氯霉素复方混悬液”处方中原来有少量磺胺脒(S.G)，故名“复方”，后因用量太小，作用不大，已取消。	

(2) 测定方法

测定兔血中氯霉素浓度的方法基本上是按文献^[2]进行的，但在工作中，我们作了一些改进，具体如下：

① 原理：氯霉素 + 异菸肼 $\xrightarrow[\text{反应}]{\text{硷性下}}$ 淡黄色显色物

该显色物在一定条件下（主要为pH、反应温度及反应时间的控制，详见以下操作部分）符合郎伯—贝尔定律，即吸光度与显色物浓度成正比，故测定吸光度即能在标准曲线上找到相应的氯霉素浓度值。因血液本身带色，同时血液中某些成分以及氯霉素的一些体内代谢物与异菸肼亦有作用，故事先用醋酸异戊酯将氯霉素从血中提出后再进行测定，免除其它物质的干扰，保证测定结果的准确性。

② 操作：取服药前及服药后一定时间的家兔血液0.5ml（采血管预先撒入微量肝素粉末，防止凝血），置带塞试管中，加入1%皂素溶液0.5ml，放置约5分钟，使完全溶血，加入pH为7的磷酸盐缓冲液2ml及醋酸异戊酯3ml，置振荡器中振摇提取20分钟，使水层与有机溶媒层充分混匀，不立即分层，置2500~3000转/分离离心机中离心分离10分钟。取上层清液2ml，加入3%异菸肼及6%NaOH水溶液各1ml，置30℃恒温水浴中振摇，反应30分钟。小心吸取下层淡黄色水溶液，用72型分光光度计测定吸光度（选用波长为

420m μ), 操作应于10分钟内测完。所得数据与标准曲线对照, 求出血中氯霉素浓度。

③ 标准曲线的绘制: (i) 标准溶液的配制: 精密称取氯霉素标准品2.5mg, 于50ml容量瓶中加水稀释至刻度, 并振摇至完全溶解。精密吸取该水溶液使含标准品10 μ g、20 μ g、30 μ g、40 μ g及50 μ g, 顺次加入各盛有0.5ml兔血的带塞试管中, 然后在各管中顺次加水到2ml, 使各管体积相等, 如此, 则配成了每管内含氯霉素0、10、20、30、40、50 μ g氯霉素标准品的血溶液。(ii) 标准曲线的绘制: 取上述各血溶液试管, 完全按上述“操作”项下的步骤进行, 测出各管的吸光度, 绘出血浓度—吸光度的标准曲线。

(3) 测定结果

① 从两种国产无味氯霉素混悬液的测定情况对比, 单方混悬液吸收较好, 较快, 1小时血浓度达高峰, 为5.28 μ g/ml, (见图 I—I)。而复方混悬液的吸收较差, 2小时方出现一个弱的吸收峰, 为1.5 μ g/ml, 4小时后已测不出血浓度, (见图 I—II)。

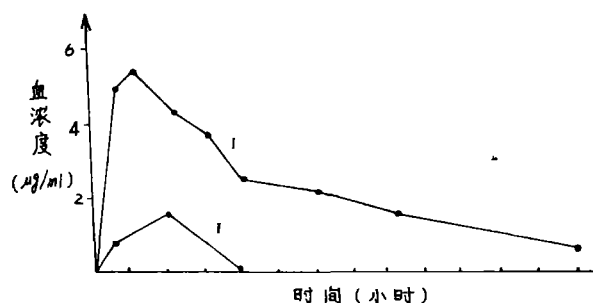


图 I—I 上海延安药厂产单方无味氯霉素混悬液的兔血浓度曲线 (17只兔平均值)

② 从几种无味氯霉素原料的测定情况对比, 国产无味氯霉素原料兔口服后吸收较差, 血浓度峰出现慢, 但

II 上海延安药厂产复方无味氯霉素混悬液的兔血浓度曲线 (10只兔平均值)

维持时间较长; 试制的B型原料吸收较快, 但浓度较高; ; 意大利产无味氯霉素原料吸收好, 血浓度峰出现快而高, 且维持时间长; 法国产无味氯霉素原料兔口服后吸收情况尚好,

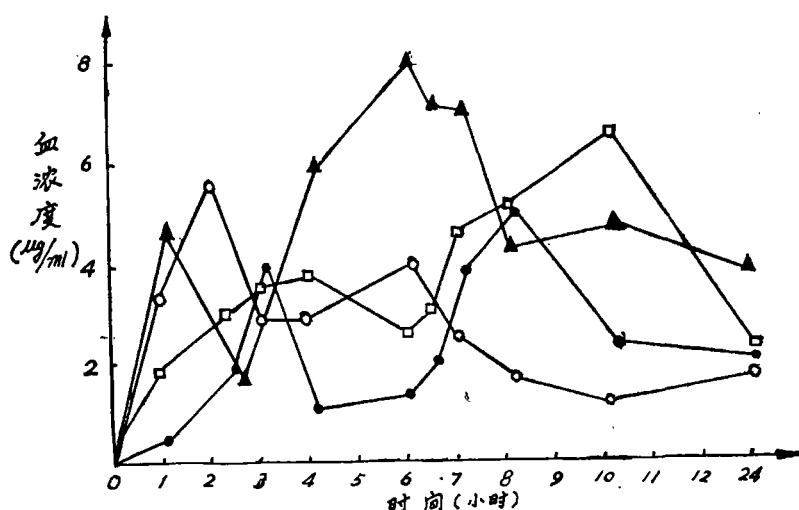


图 II

- 国产A型原料兔血浓度曲线 (8只兔平均值)
- 试制B型原料兔血浓度曲线 (11只兔平均值)
- ▲— 意大利B型原料兔血浓度曲线 (22只兔平均值)
- 法国A型原料兔血浓度曲线 (19只兔平均值)

血浓度持续、缓慢地上升,至服药10小时出现较高的浓度(见图Ⅱ)。

2. 人血浓度测定*

(1) 测定样品

A 胶囊: 上海淮海药厂产A型(无味氯霉素A型原料)

B 胶囊: (试制无味氯霉素B型原料)

混悬液: 上海延安药厂(无味氯霉素单方混悬液)

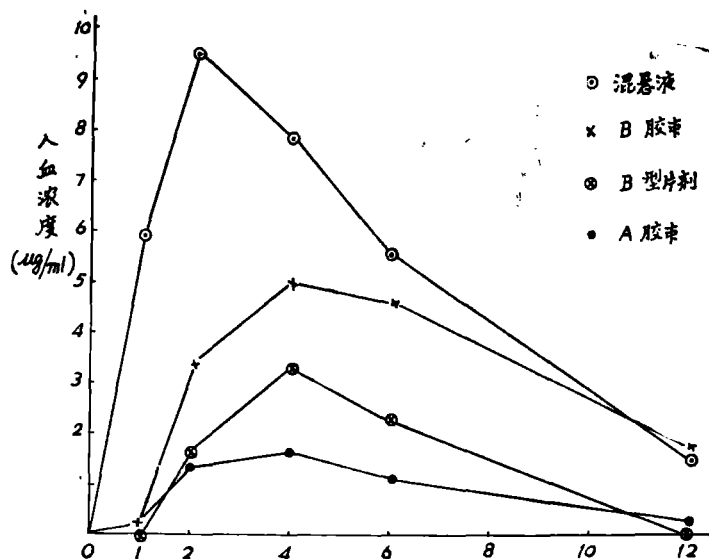
B 型片剂: (试制无味氯霉素B型原料)

(2) 测定方法

健康人十人,空腹服药约相当于氯霉素1克量,一小时后进餐,于服药后1、2、4、6、12小时抽血,以杯碟法测定血浓度。不同晶型与剂型的无味氯霉素口服后血浓度测定的考核采用自身对照。每次服药后间隔2~3周再调换样品。

(3) 测定结果

从图Ⅲ看出:不同晶型的无味氯霉素,B晶型的血浓度显著高于A晶型。不同剂型的B晶型无味氯霉素以单方混悬液血浓度最高,胶囊次之,片剂最差。血浓度高峰出现的时间,也以单方混悬液最早,为2小时,而B型胶囊和片剂为4小时。



图Ⅲ 人血浓度(10人的平均值)

(二) 红外光谱测定

1. 测定样品: 同“血浓度测定”中“测定样品”项下。

2. 测定方法:

(1) 标准品的制备: (i) 含20%(g/g)多晶A: 取1份氯霉素棕榈酸酯多晶A与4份氯霉素棕榈酸酯多晶B混合。(ii) 含10%(g/g)多晶B: 取1份氯霉素棕榈酸酯多晶B与9份氯霉素棕榈酸酯多晶A混合。

(2) 样品的制备:

无味氯霉素各种原料可直接供测。

混悬液中无味氯霉素需预先提纯。按B P C 1973的方法,系将无味氯霉素混悬液振摇均匀,取20ml,加水20ml,离心15分钟(18000转/分),弃去上层液;加2ml水洗涤沉淀,研磨成糊,加入18ml水,混匀,离心,弃去上层液,如法洗两遍以上,20℃真空干燥14小

* 上海市药品检验所提供的华山医院“关于无味氯霉素人血浓度”测定结果。

时,磨成细粉。

我们改用了4000转/分的国产800型离心沉淀器制得的样品并不影响测定的结果。

(3) 测定:

用石蜡糊法测定红外光谱,从光谱图计算A、B型含量〔6〕〔11〕〔23〕。

3. 测定结果:

(1) 单方混悬液中的无味氯霉素为B型,红外光谱测定结果同图V。

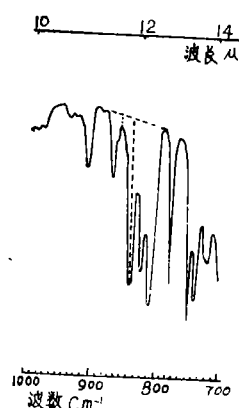
(2) 复方混悬液中的无味氯霉素为A型,红外光谱测定结果同图IV。

(3) 国产无味氯霉素原料中的无味氯霉素为A型,见红外光谱图IV。

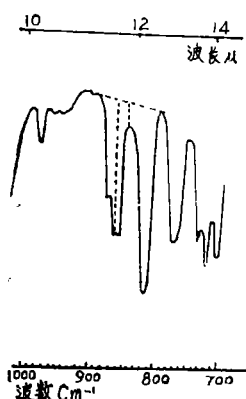
(4) 科研协作组试制品原料经红外光谱验证为B型,见红外光谱图V。

(5) 意大利产原料中的无味氯霉素为B型,见红外光谱图VII。

(6) 法国产原料中的无味氯霉素为A型,见红外光谱图VIII。



图IV 国产无味氯霉素原料红外光谱图



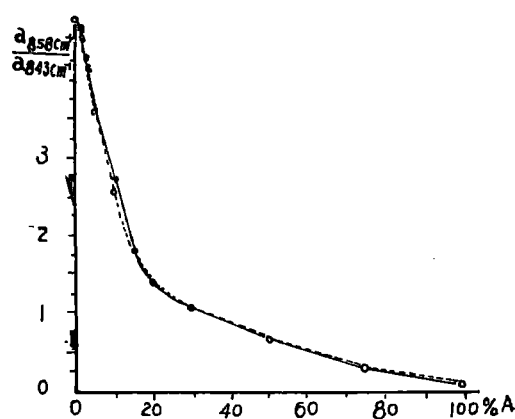
图V 试制B型原料红外光谱图

从图IV、V: $\frac{a_{858\text{cm}^{-1}}}{a_{843\text{cm}^{-1}}}$ (以mm为单位)的

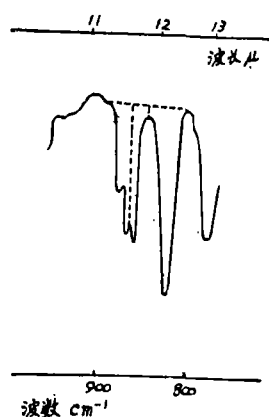
吸收比知:

$$\text{纯A: } \frac{0.37}{16} = 0.023; \text{纯B: } \frac{16}{3.37} = 4.75。$$

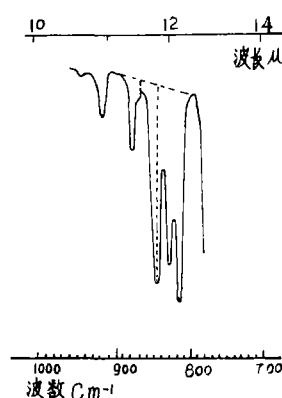
从吸收比对A型含量关系的标准曲线图(图VI)可知,图IV A型含量近100%;图VB型含量近100%。若A、B混合物,从标准曲线图中找出各自的含量。



图VI 关于无味氯霉素中A型与B型含量的标准曲线图〔11〕



图Ⅶ 意大利无味氯霉素原料B型
红外光谱图



图Ⅷ 法国无味氯霉素A型原料红外光谱

(三) 显微观察

1. 观察样品：同“血浓度测定”中“测定样品”项下。

2. 观察结果：

(1) 国产无味氯霉素单方混悬液中的无味氯霉素为扇状簇晶，结晶细小，平均直径为 $1 \sim 3 \mu$ （见图Ⅸ）。

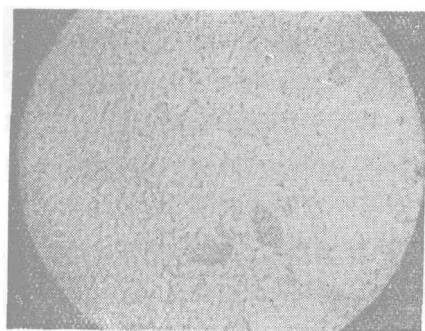
(2) 国产复方混悬液中的无味氯霉素为棱柱形长方结晶，平均直径为 $20 \sim 50 \mu$ 左右（见图Ⅹ。）

(3) 国产无味氯霉素原料晶形及大小与复方混悬液基本相同（见图Ⅹ）。

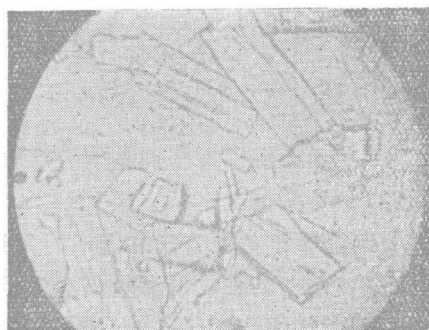
(4) 意大利产无味氯霉素原料显微镜下呈细小晶形，平均直径 $1 \sim 3 \mu$ ，（见图Ⅶ），另有少量柱状晶和方晶。

(5) 法国产无味氯霉素原料为细小无定形，平均直径 $1 \sim 3 \mu$ ，（见图Ⅷ）。

(6) 试制B型无味氯霉素原料为细小晶形，平均直径 $1 \sim 3 \mu$ ，（见图Ⅶ）。



图Ⅸ 国产单方无味氯霉素混悬液中
无味氯霉素显微图（上海
延安药厂产品）



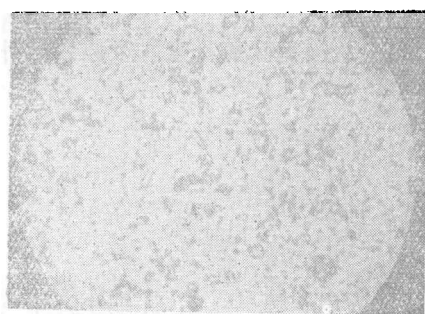
图Ⅹ 国产复方无味氯霉素混悬液中
无味氯霉素微显图（上海延安
药厂产品）



图Ⅱ 国产无味氯霉素原料显微图
(干粉)(上海淮海制药厂)



图Ⅲ 意大利无味氯霉素原料显微图
(干粉)



图Ⅳ 法国无味氯霉素原料显微图
(干粉)



图Ⅴ 试制B型无味氯霉素原料
显微图(干粉)

(四) 工艺改革〔18〕〔19〕〔20〕〔21〕

原料转型的方法一般有：(1)溶媒中快速冷冻结晶法；(2)成品溶液倾注于冷冻金属平板上进行急速结晶法；(3)改用不溶性溶媒析出结晶的方法。经过试验，从厂具体条件出发，我们采用了最后一方法，详见下一报。

所得成品外观色泽佳，物理性质如熔点为 $86\sim 89^{\circ}\text{C}$ ，红外光谱确证为B型(见图Ⅴ)，B型显微图片(见图Ⅴ)，血浓度(见图Ⅱ)。

三

通过以上对无味氯霉素制剂晶型与疗效关系的研究，从血浓度、红外光谱及显微观察结果可以看出以下一些情况：

1. 吸收与晶型：如单方混悬液中的无味氯霉素主要为B型，复方混悬液中的无味氯霉素主要为A型、前者的吸收情况明显地优于后者。

2. 晶型与制剂生产工艺：如：国产单方及复方两种混悬液均取国产无味氯霉素原料(A型)制备，但由于单方混悬液在生产过程中，无味氯霉素经过沸水浴熔融后，再加入大量水，此时A型已转变为有效的B型，而复方混悬液在生产过程中没有经过类似处理，故无味氯霉素仍保持原来的A型。

3. 吸收与粒子大小：如法国产的原料与国产原料中的无味氯霉素均为A型，但因法国

原料的粒子细,故吸收情况比国产品好。又如我们试制的B型原料,因当时粉碎工艺暂有一定困难,粒子较粗,故吸收情况比粒子细的意大利原料差;意大利原料由于既为B型,粒子又细,故吸收最佳。

4. 吸收与剂型:将B晶型无味氯霉素做成B胶囊、混悬液、B型片等剂型给10人服用,从人血浓度测定结果来看,以混悬液吸收最好,其次为B胶囊,片剂最差。据资料^[22]无味氯霉素B型微粒片(每片含:无味氯霉素微粒 70mg,吐温—80 5mg,氢氧化铝凝胶 9.31mg,淀粉,硬脂酸镁,淀粉浆适量)用杯碟法测定人血浓度最高时平均可达 $12 \mu\text{g/ml}$ 以上,超过有效血浓度 $5 \mu\text{g/ml}$ 的时间在四小时以上。

5. 我们对无味氯霉素原料转型工作也作了研究,详见下一报。

参 考 文 献

- [1] Glazko Anthory j, Edgerton W H, et al: Antibiot & Chemother 2:234 1952,
- [2] 田村千寻 桑野晴光: 药学杂志 (日) 81:755. 1961
- [3] 田村千寻 桑野晴光: 药学杂志 (日) 81:759. 1961
- [4] 桑野晴光 田村千寻: 药学杂志 (日) 81:764. 1961
- [5] Laszlo Borka et al: Acta pharm Suecica 5:525. 1968
- [6] Laszlo Borka et al: Acta pharm Suecica 5:271. 1968
- [7] Laszlo Borka et al: Acta pharm Suecica 7:1 1970
- [8] Laszlo Borka et al: Acta pharm Suecica 8:365. 1971
- [9] Aguiar Armando j: J Pharm Sci 58:963. 1969
- [10] Aguiar A j et al: J Pharm Sci 58:983. 1969
- [11] Anderson G M: Aust j Pharm 47:S44. 1966
- [12] Aguiar A j et al: J Pharm Sci 56:847. 1967
- [13] Pauletta G: Il.Farmaco 7:3. 1952
- [14] Menachemoff E: Harokeach Haivri 10:300. 1964
- [15] Glazko A j et al: J Antibiot & Chemother 8:516. 1958
- [16] Sachchidananda Banerjee et al: J Pharm Sci 60:153. 1971
- [17] 挂见喜一郎,大桥 贞: 药学杂志 (日) 82:338. 1962
- [18] 木村武: 昭和 35年—5798, 1970
- [19] 上田义雄: 昭和 45年—33199, 1970
- [20] 岗田隆三: 昭和 46年—16969, 1971
- [21] 河村成男、昭和 46年—17153, 1971
- [22] 上海市医药工业公司革委会: 关于《无味氯霉素继续生产问题》的报告。1976. 9 (内部资料)
- [23] 南京市革命委员会卫生局卫生教育馆: 医学学术资料 34: 3—4. 1976