

复方利福平滴眼液处方工艺的改进

金大源

(浙江省中医院药剂科, 杭州 310006)

摘要: 利福平钠盐溶于水(1:20), 利用处方中的磺胺醋酰钠助溶利福平, 省去原处方中的无水乙醇和吐温-80。添加抗氧化剂维生素C增加利福平在滴眼液中的稳定性, 延长使用期。

关键词: 利福平; 维生素C 处方

利福平滴眼液为眼科常用的广谱、高效的抗菌药物。由于复方利福平滴眼液处方*中的利福平稳定性较差, 及处方中有无水乙醇和吐温-80, 而无水乙醇是一种刺激性药物。针对这二种情况我们对处方工艺作了改进。设计了4个处方, 并筛选出较为理想的处方。现报道如下:

1 仪器与药品

1.1 仪器 UV-754型可见紫外分光光度计(上海第三分析仪器厂); PHS-2C型酸度计(上海雷磁仪器厂); TG729C型分析天平(上海天平仪器厂, 读数精度0.05ml)。

1.2 药品 利福平粉(浙江新昌制药厂, 批

号910514); 磺胺醋酰钠粉(上海第二制药厂, 批号900803)。

2 方法与结果

2.1 处方设计 利福平几乎不溶于水, 其钠盐能溶于水(1:20), 故可用处方中的10%磺胺醋酰钠加以分散和助溶使利福平溶解。据报道, 维生素C和依地酸二钠可作为利福平滴眼液的抗氧化剂, 甘油可延缓利福平的分解作用, 尤其是维生素C: 一则可减少利福平的分解, 能在较长的时间内保持较高的浓度; 二则可使利福平的颜色保持鲜红。设计的4个处方和原处方见表1:

表1 复方利福平滴眼液

(单位: g, ml)

| 原 料 | 处 方 编 号 | | | | |
|-----------|---------|------|------|------|------|
| | 1(原处方) | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 利 福 平 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 磺胺醋酰钠 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 硫代硫酸钠 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 吐温-80 | 3 | | | | |
| 无水乙醇 | 2 | | | | |
| 维生素C钠10% | | 5 | 2.5 | 5 | 2.5 |
| 氢氧化钠0.1/M | | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| 甘 油 | | 1 | 1 | | |
| 依地酸二钠 | | 0.02 | 0.02 | | |
| 尼泊金乙醇 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 |
| 灭菌蒸馏水加至 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

* 《实用医院制剂》, 重庆市卫生局编, 1982年版

2.2 配制方法

取尼泊金乙酯置适量蒸馏水中,加热溶解,放冷,加硫代硫酸钠、氢氧化钠、维生素C或再加甘油和依地酸二钠,搅拌溶解、另取利福平粉和磺胺醋酸钠放置量杯中,加上述溶液适量,搅至磺胺醋酸钠和利福平均匀地混合在一起使利福平粉无粉状胶团为止,再加上上述溶液,搅拌溶解,过滤、自滤器上添加蒸馏水至全量,搅匀分装即得。

表2 38℃利福平含量

| 处方 | oh | 48 h | 96 h | 168 h |
|----|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 0.539 | 0.508 | 0.459 | 0.405 |
| 2 | 0.550 | 0.532 | 0.508 | 0.479 |
| 3 | 0.543 | 0.539 | 0.513 | 0.487 |
| 4 | 0.562 | 0.551 | 0.521 | 0.513 |
| 5 | 0.550 | 0.539 | 0.517 | 0.506 |

表4 21—14℃时利福平含量

| 处方 | oh | 336 h | 672 h | 1008 h | 1344 h |
|----|-------|-------|-------|--------|--------|
| 1 | 0.539 | 0.511 | 0.478 | 0.441 | 0.424 |
| 2 | 0.550 | 0.524 | 0.502 | 0.481 | 0.463 |
| 3 | 0.543 | 0.537 | 0.515 | 0.504 | 0.491 |
| 4 | 0.562 | 0.549 | 0.530 | 0.517 | 0.508 |
| 5 | 0.550 | 0.535 | 0.524 | 0.513 | 0.504 |

2.4.2 五种制剂在不同温度下避光贮存的磺胺醋酸钠含量几乎无变化。

2.4.3 局部刺激性试验:取家兔两只,右眼滴生理盐水作对照,左眼滴处方2和4,2滴/次,1次/0.5h,连滴10次,并在滴完最后一次的15min后,滴2%荧光素钠滴眼液,用放大镜检查双眼,结果左右眼均为正常。

3 讨论

3.1 原处方中加无水乙醇和吐温-80主要使利福平在滴眼中完全溶解,但处方中有10%磺胺醋酸钠,从实验配制中得出,可用磺胺醋酸钠加以分散和助溶,使利福平完全

2.3 含量测定

2.3.1 利福平:精密吸取供试液0.5ml于50ml容量瓶中,加溶媒至刻度,摇匀。以相应溶媒作空白,在474nm波长处测定吸收度。其吸收度值应在0.502—0.614之间。

2.3.2 磺胺醋酸钠:按90版中国药典二部855页操作。

2.4 结果

2.4.1 五种制剂在不同温度下避光贮存的利福平含量变化见下表2~5。

表3 28℃利福平含量

| 处方 | oh | 168 h | 336 h | 504 h |
|----|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 0.539 | 0.519 | 0.491 | 0.413 |
| 2 | 0.550 | 0.521 | 0.502 | 0.437 |
| 3 | 0.543 | 0.526 | 0.507 | 0.487 |
| 4 | 0.562 | 0.547 | 0.524 | 0.495 |
| 5 | 0.550 | 0.535 | 0.521 | 0.493 |

表5 4℃时利福平含量

| 处方 | oh | 672 h | 1344 h | 2016 h | 2688 h | 3360 h |
|----|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | 0.539 | 0.519 | 0.502 | 0.489 | 0.480 | 0.455 |
| 2 | 0.550 | 0.524 | 0.513 | 0.508 | 0.498 | 0.465 |
| 3 | 0.543 | 0.528 | 0.513 | 0.511 | 0.504 | 0.481 |
| 4 | 0.562 | 0.543 | 0.539 | 0.532 | 0.523 | 0.509 |
| 5 | 0.550 | 0.539 | 0.536 | 0.530 | 0.521 | 0.507 |

溶解,从而省去无水乙醇和吐温-80。

3.2 原处方未加抗氧剂从表中可以看出利福平稳定性最差。加甘油、依地酸二钠和维生素C,利福平稳定性也不理想。处方4和5仅加维生素C反而利福平稳定性最好。认为甘油和依地酸二钠在实验处方中,对利福平没有增加稳定性,反而降低。

3.3 稳定性测试结果表明:处方4和5比原处方中的利福平稳定性增加2.5倍的使用期(指在冰箱内贮存)。由于处方5加维生素C0.25%和处方4加维生素C0.5%对利福平稳定性无显著性差异,认为处方5选用较为合理,可推广使用。

收稿日期:1993-02-26