

复方利福平滴眼液的稳定性考察

蔡桂凤 (浙江省中医院药剂科, 杭州 310006)

摘要 利福平水溶液极不稳定, 因其分子中含1,4-萘二酚, 在碱性条件下, 易氧化成相应的醌型衍生物。

本文用加速试验法预测利福平滴眼液两张处方的贮存期, 为临床安全有效用药提供实验数据。

1 药品及仪器

1.1 药品 利福平粉(浙江新昌制药厂, 批号 910514)。

1.2 仪器 Cs 501型超级恒温器(重庆试验设备厂); 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)。

2 实验方法

2.1 配制: 处方1: 利福平0.3g、SA10g、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 0.1g 吐温 3 ml、无水乙醇 2 ml、尼泊金乙酯 0.03 g、灭菌蒸馏水加至 100 ml; 处方2: 利福平0.3 g、SA10g、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 0.1g、VC 针 0.25 g、NaOH 0.008g、尼泊金乙酯 0.03 g, 灭菌蒸馏水加至 100

ml。分别测得处方1, pH=7.6, 处方2 pH=7.9。

2.2 含量测定: 精密吸取供试液 1 ml, 置 100 ml 容量瓶中, 加溶媒至刻度, 摇匀。以相应的溶媒作空白, 在 474 ± 2 nm 波长处测定吸收度。由吸收度求得浓度。

2.3 实验方法: 利用恒温加速试验法进行实验。将两处方滴眼液同时放在超级恒温水浴中加热, 以零时作对照分别于 90°C 、 85°C 、 80°C 、 75°C 恒温 7 h, 每隔一定时间取样一次, 依次作含量测定, 测定零时吸收度为 100%, 计算实验温度下历时的相对含量百分 C%。数据见表 1:

表 1 实验测得利福平降解变化

t	处 方 1				处 方 2			
	75℃	80℃	85℃	90℃	75℃	80℃	85℃	90℃
0	100	100	100	100	100	100	100	100
1	99.27	98.70	98.69	97.82	99.37	99.16	99.23	98.82
2	98.69	97.81	97.74	96.55	98.72	98.97	98.02	97.65
3.5	97.94	96.88	96.48	96.18	98.39	98.82	97.11	96.98
5	97.19	95.96	95.74	95.27	98.01	98.16	96.03	95.63
7	96.26	94.90	95.01	93.82	97.74	97.46	95.32	93.95

3 实验结果

由实验温度下历时测得的相对含量 C 对时间 t 作线性回归, 呈良好的线性关系。利福平降解为一级反应。

4 有效期预测

依据 Arrhenius 指数定律: $K = Ae^{-E/RT}$, 作 $\lg K \sim 1/T$ 回归, 得回归方程见表 2:

依据 $\lg \frac{K_2}{K_1} = \frac{E}{2.303R} \times \frac{T_2 - T_1}{T_2 T_1}$ 计算 即得, 25°C 时两

处方滴眼液的有效 期分别为: 处方 1 $t_{0.9}^{25^\circ\text{C}} = 88(\text{h}) = 3 \frac{2}{3}(\text{b})$, 处方 2 $t_{0.9}^{25^\circ\text{C}} = 3096(\text{h}) = 129(\text{b})$ 。

5 讨论

5.1 实验结果说明 VC 加入制剂大大增加了利福平的稳定性。但 VC 在紫外中有吸收, 为了避免 VC 对主药含量测定的干扰, VC 不宜用于主药吸收波长在 243 nm 左右, 含量用紫外分光光度法测定的制剂。

表2 利福平降解变化LgK~1/T关系

t (℃)	1/T	处 方 1		处 方 2	
		LgK	LgK~1/T回归	LgK	LgK~1/T回归
75	2.8719×10^{-3}	-2.2716	A = 1.6347 B = -1351 r = 0.9083	-2.5917	A = 9.2747 B = -4117 r = 0.9426
80	2.8313×10^{-3}	-2.1433		-2.4828	
85	2.7917×10^{-3}	-2.1421		-2.1543	
90	2.7533×10^{-3}	-2.0947		-2.0680	

5.2 VC呈微酸性,加入制剂后为了防止制剂pH下降,SA析出,处方2中加入少量NaOH调节pH,故处方2pH高于处方1。

5.3 实验结果说明,温度愈高利福平降解愈快,故建议利福平滴眼液还是以冰箱保存为佳。

5.4 实验计算得出利福平滴眼液尽管加入VC能

增加稳定性,但仍只有129d有效期,故不适宜药厂生产其水溶液型滴眼剂。

5.5 通过实验证明VC的氧化产物在 $474 \pm 2\text{nm}$ 波长处对利福平无干扰,故认为本方法可取。

收稿日期:1995-01-06