

氯霉素滴耳液的稳定性预测

丽水地区药品检验所(浙江丽水, 323000) 胡清宇* 周家胜

提要 将氯霉素制成10 ml:0.25 g的滴耳液, 采用经典的恒温加速试验法预测其稳定性, 应用微生物法(二剂量法)测定氯霉素的效价。结果表明10 ml:0.25 g的氯霉素滴耳液的降解反应为一级反应, 其在室温(25℃)条件下的有效期为37.5天, 活化能为 $14.35 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, 冷藏(5℃)条件下的有效期为213.7天。

关键词 氯霉素; 滴耳液; 稳定性; 微生物法测定

氯霉素滴耳液一般用于耳部化脓性疾病, 如中耳炎、外耳道炎等^[1,2]。关于氯霉素滴耳液在室温条件下的稳定性尚未见报导, 且中国药典亦未对其有效期作出规定。为了了解氯霉素滴耳液的稳定性, 笔者利用微生物效价测定法, 通过经典的恒温加速试验, 对其稳定性和有效期进行初探, 现报道如下。

仪器与材料

氯霉素: 新昌制药厂, 批号: 890915; 甘油(特级纯): 杭州叶绿素厂, 批号: 890604。

试验菌种: 藤黄八叠球菌(28001)。

培养基配制: 胨6 g, 牛肉浸膏1.5 g, 酵母浸膏6 g, 葡萄糖1 g, 琼脂粉13.5 g, 加蒸馏水1000 ml, 调节pH值使灭菌后为6.5~6.6。

磷酸缓冲液(pH6.0): 磷酸氢二钾(CP)2 g, 磷酸二氢钾(CP)8 g, 加蒸馏水至1000 ml, 灭菌。

电子控温水温箱: 上海医用仪表厂。
Fx-702P计算机。

实验方法

一、氯霉素滴耳液配制^[2]

取氯霉素2.5 g加入热甘油(约80℃)中, 搅拌使溶解, 最后加甘油适量至100 ml, 混匀, 用纱布过滤, 即得。

二、含量测定^[3]

分别将氯霉素滴耳液分装于具塞试管中, 密塞、避光, 并分别置于40℃、55℃、70℃、85℃和100℃的恒温水浴中, 定时取样。

每间隔一定的时间从各水浴中取出试管, 迅速冷却后分别精密吸取2.00 ml置于50 ml容量瓶中, 用蒸馏水稀释至刻度, 摇匀后再分别吸取4.00 ml, 分别置于50 ml和100 ml的容量瓶中, 用pH6.0灭菌缓冲液稀释至刻度, 使高低剂量分别为80 u/ml和40 u/ml, 以0时刻的含量为100%, 每只样品用8只碟子测定。以CASIO Fx-702P计算机设计程序^[4]进行可靠性测验及含量计算。

结 果

一、分别于40℃、55℃、70℃、85℃和100℃在不同的时间取样, 其浓度随着温度升高、时间的增加而下降, 结果见表1。

经 $\lg C - t$ 回归求得相关系数 r 值和反应速度常数 K 值(见表2)。

二、有效期预测, 将表2数据以 $\lg K$ 对 $1/T$ 作直线回归, 得Arrhenius方程:
 $\lg K = 6.7820 - 3136.5326/T, r = -0.9953$ 。

* 胡清宇 1986年浙江医科大学药理学毕业, 现任浙江省丽水地区药品检验所药师。

表1 10ml : 0.25g 氯霉素滴耳液不同温度和时间含量(C%)变化

温度 (℃)	取 样 时 间 (h)										
(℃)	0	4	8	12	16	24	36	48	72	120	168
100	100	90.27	83.65	77.85	72.75	61.50	48.62				
85	100			80.50	78.00	69.19	60.41	56.53	37.46		
70	100					85.29	82.83	77.13	67.97	54.44	47.27
55	100					94.84	93.65	91.37	86.46	80.29	75.00
40	100					97.59	97.37	96.83	95.68	92.70	91.23

表2 温度与K值关系

温度 (℃)	斜 率	K(h ⁻¹)	lgK	r
100	-8.5496×10^{-3}	1.9688×10^{-2}	-1.7058	-0.9994
85	-5.5542×10^{-3}	1.2789×10^{-2}	-1.8932	-0.9919
70	-1.9424×10^{-3}	4.4724×10^{-3}	-2.3495	-0.9938
55	-7.4527×10^{-4}	1.7160×10^{-3}	-2.7655	-0.9967
40	-2.3079×10^{-4}	5.3141×10^{-4}	-3.2746	-0.9898

根据所求得Arrhenius方程,得氯霉素滴耳液在室温(25℃)下的 $K_{25^{\circ}\text{C}}$ 为 $1.8059 \times 10^{-4}(\text{h}^{-1})$, $t_{0.85}^{25^{\circ}\text{C}}$ 为37.5天, $t_{0.5}^{25^{\circ}\text{C}}$ 为160天,活化能为 $14.35 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。亦可求得各常见贮存温度下的K值及贮存期($t_{0.85}$)见表3。

表3 氯霉素滴耳液在各种常见温度的K值及有效期

温度(℃)	K(h ⁻¹)	$t_{0.85}(\text{d})$
35	3.9690×10^{-4}	17.1
30	2.7061×10^{-4}	25.0
25	1.8063×10^{-4}	37.5
20	1.1968×10^{-4}	56.6
15	7.8155×10^{-5}	86.6
10	4.9945×10^{-5}	135.6
5	3.1688×10^{-5}	213.7

讨 论

1. 用二剂量法测定 10 ml:0.25 g 氯霉素滴耳液在室温(25℃)下的稳定性。根据稳定性预测数据,五个不同温度的 lg C 对 t 经线性回归均为一 直线,符合一级反应。按 Arrhenius 公式,lg K 对 1/T 的线性回归,

求得 $K_{25^{\circ}\text{C}} = 1.8059 \times 10^{-4} \text{ h}^{-1}$, 相关系数 $r = -0.9953$ 。

2. 按中国药典规定^[1]氯霉素滴耳液含氯霉素不得少于标示量的85.0%。故以 $t_{0.85}$ 为其有效期。由 $t_{0.85} = \frac{2.303}{K} \lg \frac{100}{85}$ 得 $t_{0.85}^{25^{\circ}\text{C}} = 37.5$ 天,说明其在室温下有效期为37天左右,在冷藏(5℃)条件下 $t_{0.85}^{5^{\circ}\text{C}}$ 为213.7天,建议氯霉素滴耳液应避光^[6]、冷藏保存。

3. 氯霉素滴耳液色泽加深与效价下降有关,随着温度增加及受热时间的延长,其效价下降,色泽也由微黄色变为黄色甚至棕黄色而加深。

4. 根据实验结果,在室温下氯霉素滴耳液的有效期为37.5天,比氯霉素滴眼液的有效期($t_{0.9}$ 为4个月)^[6]要短得多,也就是说在室温下氯霉素滴耳液的反应速度常数比其滴眼液的反应速度常数要大。这是由于氯霉素降解反应为离子与偶极分子之间的反应,其反应速度随着溶剂介电常数的减小而增大^[7]。至于如何延长氯霉素滴耳液的有效期,尚有待于进一步探索。

5. 氯霉素除水解反应外,其水溶液也能产生光解反应^[8],故实验设计中要注意避光。

致谢 本实验得到本所朱美云同志和丽水市人民医院王如伟同志的协助。

参 考 文 献

- [1] 中国药典(二部)1985:574。
- [2] 顾学泰主编:药物制剂注解,第一版,北京:人民

民卫生出版社 1983:819.

北京:人民卫生出版社 1985:304.

[3] 中国药典(二部)1985:附录95~97页。

[7] 南京药学院药剂学教研组编:药剂学;第二版,

[4] 王金鼎:中国医院药学杂志 1987; 7(1):23
~25.

北京:人民卫生出版社 1985:289.

[5] British Pharmacopoeia 1980: 550.

[8] Armando J. et al: J. Pharm. Sci, 1967;
56(7):847.

[6] 南京药学院药剂学教研组编:药剂学;第二版,

The Stability Prediction of Chloramphenicol in Chloramphenicol Drops For Ear

Hu Qingyu Zhou Jiasheng

(Li Shui Institute For Drug Control, Zhejiang 323000)

Abstract

The stability of chloramphenicol in chloramphenicol drops for ear with conventional isothermal kinetic and the effect of chloramphenicol by using microbiological assay were studied. The results indicated that the degradation reaction of chloramphenicol was the first order reaction and the following results were obtained: $E = 14.35 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$; $K_{25}^{\circ}\text{C} = 1.8059 \times 10^{-4} (\text{h}^{-1})$; $t_{0.85}^{25^{\circ}\text{C}} = 37.5 \text{ days}$, $t_{0.85}^{5^{\circ}\text{C}} = 213.7 \text{ days}$.

Key words Chloramphenicol, Drops for ear, Stability, Microbiological assay.