

· 药剂学进展 ·

甲氧苄氨嘧啶非水制剂的稳定性

YU-HSING TU (美国俄克拉何马大学药学院研究助理)

苟奎斌节译 张紫洞校

甲氧苄氨嘧啶 (TMP) 常作为广谱抗菌药用于临床, 通过抑制二氢叶酸还原酶干扰叶酸代谢。

复方新诺明注射液为一市售静脉注射剂 (含TMP 16mg/ml、SMZ 80mg/ml、40%丙二醇、10%乙醇及1%苯甲醇)。关心的主要问题是使用溶液的物理和化学稳定性。厂家推荐此溶液要用5%葡萄糖注射液稀释, 于室温下贮藏不超过5小时, 考虑本制剂的溶解性能, 需要用大体积的5%葡萄糖注射液稀释。因此, 必须有足够量的液体才能达到所需要的血药浓度, 如果能使TMP成为小体积注射液, 对患者将大有益处。

一些非水注射用溶剂的效用已得到充分肯定。本文叙述由二甲基乙酰胺、丙二醇非水复合溶剂组成的TMP溶液 (50mg/ml) 的研讨, 并对未稀释制剂的稳定性加以研究。

方 法

TMP非水溶剂的配方: 有6种非水注射溶剂—乙醇、乳酸乙酯、N-羟基乙酰胺、丁二醇、丙二醇及N,N-二甲基乙酰胺选用于溶解TMP, 使浓度成为50mg/ml。初步数据表明, 只有N,N-二甲基乙酰胺有这种能力, 因此用它作为主要溶剂。为降低单一N,N-二甲基乙酰胺可能引起的毒性, 加入丙二醇为协溶剂。结果发现N,N-二甲基乙酰胺—丙二醇 (52%/48%) 非水溶剂系统具有希望的溶解度适合用于配制TMP注射液。

稳定性研究: 将1ml TMP溶液分别密

封在玻璃安瓶内, 于80℃、90℃及140℃贮藏。在80℃、90℃贮藏的安瓶样品经过10、20、30、45和60天以及140℃贮藏的样品经过7、14、21、28天, 到期后迅速从每一贮藏条件中取出。从外观检查样品的颜色变化及沉淀。然后将安瓶贮藏在-20℃中直至分析。样品由冷柜内取出放至室温, 分析前在涡旋搅拌器内混合。

TMP浓度测定样品三份, 使用逆相高压液相色谱仪进行分析。使用0.1M磷酸作适当稀释, 以便使浓度的检测成线性范围 (1—40μg/ml)。结果表明在-20℃贮藏的样品较新配制样品稳定。

HPLC 测定: 波长201nm, 流动相为40%甲醇和60%0.005M庚磺酸钠盐溶液 pH为3.06, 流速1.3ml/min, 标准曲线由每天标定的1—40μg/ml构成, 校正系数>0.99。TMP浓度用峰面积法并参照TMP外标准测定。TMP初浓度设为100%, 所有以后浓度以初浓度的百分率表示。

TMP于140℃贮藏28天后、作色谱层析检查, 证实选用HPLC法适用于稳定性。降解产物分别洗提并在没有母体重要峰干扰下检测。TMP及四种降解产物的相对保留时间分别测定为于4.73、1.78、2.06、2.51和3.12分钟。

结果与结论: TMP于N,N-二甲基乙酰胺—丙二醇非水溶液中的初浓度及贮藏后不同时间的药物保留百分率成线性关系。无沉淀发生, 但在所有贮藏温度中均可见颜

色的改变,溶液的颜色由开始的无色变成黄色或棕色。颜色改变的深度与TMP降解程度有关。

结论:TMP溶液(50mg/ml)的配制,可以使用52%N,N-二甲基乙酰胺和48%丙二醇组成的非水协溶剂系统。该制剂在

25°C中贮藏是稳定的,TMP的 t_{90} 为885天。该制剂可以用于静脉注射并能以小液体容量给予大剂量的TMP。

[AJHP《美国医院药学杂志》,46(2):301-304,1989(英文)]

表面活性剂存在下的溶出试验

金昌淑译

张紫洞校

FDA对含有水不溶性药物(溶解度<0.001%)固体制剂的溶出试验的意见业已明确。

实际上,测定含有水不溶性药物制剂在体外的溶出试验所需的溶出液应与含有水溶性药物制剂有所不同。直到目前为止,对此种制剂所能采用过的有机溶媒的方法,一方面与药物溶解的生理环境无任何关系,再者由于以崩解试验来代替,对于生物利用度的预测是不可能的,因此谈不上是一种优良的质量控制的方法。

本文以研究作为保证这种制剂每批之间的生物等效性的质量控制手段的溶出试验法为目的,选用了市售的灰黄霉素片剂、卡马西平片剂、醋酸可的松片剂、安妥明胶囊、醋酸安宫黄体酮片剂做溶出试验,对采用旋浆法(美国药典21版仪器2)添加表面活性剂的效果进行了探讨。

关于灰黄霉素片剂,对许多表面活性剂进行了研讨,认为SLS(十二烷基硫酸钠)最合适。溶出速度依赖于SLS的浓度而定,在含有4%SLS的1000ml溶液中,市售的全部制剂在60分钟内溶出75%以上(100rpm)。据此结果,今后美国药典将采纳4%SLS的

溶出液。

卡马西平片剂(4家公司)的溶出速度也依赖于SLS的浓度。在含有1%SLS的900ml溶出液中,全部片剂于60分钟内均溶出75%以上(75rpm)。

安妥明胶囊(2家公司)、醋酸安宫黄体酮片剂(3家公司)的溶出速率也依赖于SLS的浓度。

醋酸可的松片剂(8家公司的9种制剂),使用含5%SLS作溶出试验后,所得溶出结果与现行美国药典法(30%*i*-PrOH/0.01NHC1900ml作为溶出液的转篮法)相比,呈现良好的相关性。考虑到在消化道内本身亦存在表面活性剂(胆汁酸等),用SLS法比美国药典更具有生理意义。

今后,对其它含有水不溶性药物制剂将使用表面活性剂继续进行溶出试验的研究。

再者,对于灰黄霉素片剂和卡马西平片剂,美国药典22版(1990年版)根据本结果已收录了叙述使用SLS的溶出试验法(美国药典21版无此记载)。

[《月刊药事》,32(1):122,1990(日文)]