

末的影响不大,它的水溶性比较稳定,但其稳定性受 pH 和温度的影响较大,其硫酸盐水溶液在 pH4—7 间最稳定。当溶液加热则分解破坏^[1]。

由于链霉素水溶液比较稳定,所以医院常用其制成滴眼液、滴鼻液等用于临床。我们上海市嘉定区也有好几个区级医院自制硫酸链霉素滴眼液,但无质检条件,又无冷藏设备,一次配制量又很多,所以贮存时间较长,特别是夏天气温较高,有些滴眼液的颜色已呈现黄色了,但有时还在临床使用,究竟在常温下能放置多少时间,药典、上海市医院制剂手册均无规定,为了能得到有效的数据,笔者用微生物效价测定的方法,对不同温度贮存后的变化进行了分析计算。

材料和仪器

一、硫酸链霉素滴眼液配方(上海市嘉定区中医医院)

硫酸链霉素	1000万u
氯化钠	8g
硫代硫酸钠	2g
尼泊金乙酯	0.2g
注射用水	加至 1000ml

二、原药与试剂

硫酸链霉素标准品(中国药品生物制品检定所),批号800811,1mg相当于721u。枯草芽孢杆菌(上海市药品检验所提供)、蛋白胨、牛肉膏、琼脂、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、硫代硫酸钠、氯化钠等均为药用和分析纯。

三、仪器

烘箱、冰箱、水浴箱、恒温水浴箱、多功能培养箱、PHS-3C型酸度计、精密 PH 比色器、万分之一分析天平、卡尺、容量瓶、双碟、陶瓦盖、试管、标准刻度吸管、滴管等。

实验方法

一、标准液、试液的制备

1. 硫酸链霉素标准液的制备

取标准品约 40mg,精密称定,加注射用水于 100ml 容量瓶加至刻度,取适量稀

液,用 PH7.8 磷酸盐缓冲液稀释至 1.4u/ml 和 0.7u/ml。

2. 硫酸链霉素供试品液的制备

精密吸取供试品液 1ml,加注射用水于 100ml 容量瓶加至刻度,取适量稀释液,用 PH7.8 磷酸盐缓冲液稀释至 1.4u/ml 和 0.7u/ml。

3. I 号培养基的制备

取蛋白胨 5g,牛肉膏 3g,琼脂 19g,磷酸氢二钾 3g,重蒸馏水加至 1000ml,调节 PH 7.8~8.0 过滤分装,15 磅 30 分钟灭菌。

4. 磷酸盐缓冲液(PH7.8)的制备

取磷酸二氢钾 1.3g,磷酸氢二钾 29.36g,蒸馏水加至 400ml,过滤,15 磅 30min 灭菌成 10 倍浓液,临用时稀释。

二、操作步骤

取 I 号培养基 20ml 铺在双碟底层至水平台上冷却,加 5ml (0.2% 枯草芽孢杆菌) 菌液培养基铺菌层至水平台上,冷却 20 分钟,加小钢管,依次滴注高剂量标准品,高剂量供试品,低剂量标准品,低剂量供试品入小钢管中,加盖陶瓦盖,室温放置 3 小时,经 35°C 16 小时培养后,选 5 只双碟,测量抑菌圈直径,照药典生物检定统计法中的 (2·2) 法进行效价计算。

实验结果

一、不同温度,不同时间放置后链霉素滴眼液的效价变化见表 1

将表 1 中实验数据用回归法处理,得到不同温度下的 $\log c-t$ 回归方程,各直线的斜率乘以 2.303 得到 K,列于表 2。

将表 2 中 $\log k$ 对 $\frac{1}{T}$ 的数据回归,得

回归方程

$$\log k = -4343.176 \frac{1}{T} + 10.209$$

$$(r) = 0.9886$$

$$\log k^{25^\circ\text{C}} = -4.2654$$

$$k^{25^\circ\text{C}} = 5.4275 \times 10^{-5}$$

表1

硫酸链霉素滴眼液分解数据

温度	时间(h)	测得效价(c%)	logc	回归后logc	颜色
60°C	0	106.11	2.0258	2.0234	无色
	48	97.06	1.9870	1.9902	微黄
	72	93.44	1.9705	1.9737	淡黄
	96	91.44	1.9611	1.9571	淡黄
70°C	0	106.11	2.0258	2.0206	无色
	24	91.61	1.9619	1.9629	淡黄
	48	77.91	1.8916	1.9052	深黄
	72	71.93	1.8569	1.8475	深黄
80°C	0	106.11	2.0258	2.0191	无色
	5.3	97.33	1.9882	1.9952	微黄
	10	92.83	1.9677	1.9742	淡黄
	15	90.88	1.9585	1.9517	黄
90°C	0	106.11	2.0258	2.0182	无色
	2.5	97.97	1.9911	1.9964	微黄
	5	92.05	1.9640	1.9746	淡黄
	8	90.53	1.9568	1.9485	黄

表2

回归方程式和分解速度常数

t°C	$\frac{1}{T} \times 10^3$	回归方程式	K	logk
60°C	3.003	$\log c = -6.905 \times 10^{-4}t + 2.023$	$1.5902 \times 10^{-3}/h$	-2.7985
70°C	2.915	$\log c = -2.404 \times 10^{-3}t + 2.021$	$5.5368 \times 10^{-3}/h$	-2.2567
80°C	2.833	$\log c = -4.497 \times 10^{-3}t + 2.019$	$1.0355 \times 10^{-2}/h$	-1.9848
90°C	2.755	$\log c = -8.709 \times 10^{-3}t + 2.018$	$2.0056 \times 10^{-2}/h$	-1.6978

已知链霉素分解反应是一级反应^{[3][4]}

$$t_{0.9}^{25^\circ\text{C}} = \frac{0.1054}{5.4275 \times 10^{-5}}$$

$$= 1942(\text{小时}) = 80.9\text{天}$$

二、硫酸链霉素滴眼液在加速实验和室温放置过程中 pH 值的测定结果 (配制时测

得的 pH=5.79)见表3、表4

表3 60°C时不同时间pH值

时间(天)	1	2	3	4	5
pH值	6.13	6.13	6.13	6.10	6.07

表4

不同温度不同时间 pH 值

温度(°C)	2	25	80	90	2	25
时间(天)	55	59	0.5	0.5	82	71
pH值	5.96	6.12	6.04	6.09	6.06	6.09

结果与讨论

一、硫磷链霉素滴眼液的稳定性与温度有很大的关系,温度越高,稳定性越差,药物的有效期(以效价下降10%计)越短。以上实验推算出,在25℃时,它的有效期为80d,在冰箱冷藏室(2℃)可保存1339天,而在大热天37℃时只能保存22天,所以我们认为医院自制硫磷链霉素滴眼液,一次配置量不宜过多,而且配好后应放在2—5℃冷藏室保存为好,配药给病人时应嘱咐病人,放置时间不宜过长。

二、本次实验中,发现供试品在放置过程中颜色变黄,从无色→微黄→淡黄→黄→深黄,特别是温度越高,颜色变得越快,颜色变化程度与分解程度成正比。当颜色成淡黄色时,效价下降10%以上,不可再使用。仅变为微黄色则仍可使用,它的效价下降不到10%,仍在90—95%之间。据报道^[5]出现颜色是因为其水解产物与Fe³⁺或其它金属离子络合之故。

三、从表3表4数据可看出,供试品在加速实验或室温放置过程中pH值虽有些变化,但变化不大,不至于导致硫磷链霉素滴眼液对眼粘膜有刺激。

四、据报道^{[4][6]}用分光光度法测5%硫酸链霉素溶液的有效期,我们认为分光光度

法虽操作比较简单,重现性好,但硫酸链霉素的分解产物对微生物有什么影响,现在还不十分清楚,用分光光度法预测有效期可能有较大的误差,而微生物效价测定虽较麻烦,但能直接反映硫酸链霉素的效价,有现实意义,所以我们选用微生物效价测定的方法来考察硫酸链霉素滴眼液的变化情况。

五、加速实验得出的有效期只是一种预测,我们还把硫酸链霉素滴眼液在25℃进行留样观察,结果为,初始浓度为106.11%,59天为100.38%,71天为99.39%,与预测值(下降10%81天)相近。

六、根据上述情况,1%硫酸链霉素滴眼液的保质期,夏天为21天,其他季节可稍延长,但不宜超过3个月。如颜色变为淡黄色则不可再使用。

参 考 文 献

- [1] 安登魁等编. 药物分析, 1988, 220
- [2] 山东省卫生局编. 药品检验, 1979, 21¹
- [3] 湖南省药政局编. 医院制剂规范, 1985, 49
- [4] 国家医药管理局上海医药工业研究所编. 药物稳定性和测试方法, 1986, 33
- [5] 湖南医学院附二院陈孝治等编. 5%硫酸链霉素滴鼻液的色泽变化探讨及稳定性预测。
- [6] 药学通报, 1988(4): 132
- [7] 中国药典, 1990

《国外医学》药学分册1995年征订启事

《国外医学》药学分册为药学综合性信息刊物。主要报道国外在天然药、合成药等的药理学、药剂学、药物分析、临床药理和毒理等方面的新进展、新技术和新成果。读者对象主要是从事药学的科技人员、临床医师和药师、制药工程技术人员、医药院校师生等。本刊通过邮局公开发行人, 双月刊, 64页, 每期订价0.00元。邮发代号82—135。欢迎广大读者到当地邮局订阅。