

四环素可的松溶液的稳定性与临床应用探讨

药剂科 于西全 康普平

南京白下福州总院(福州 350001)

检验科 姜国强

四环素可的松溶液是我院常用的一种外用制剂。临床主要用于雾化喷喉治疗咽炎、急性扁桃腺炎和保留灌肠治疗慢性结肠炎、肠功能紊乱等症,临床应用多年,效果较好,据 300 多例观察,其中显效 80%、有效 15%、不明显或无效占 5%,总有效率达 95% 以上,但由于四环素可的松溶液中的四环素不稳定,易生成无活性的脱水四环素或发生异构化反应生成异构化合物失去活性^[1],为了确保临床用药安全有效,我们对其稳定性、抑菌情况、pH 值等进行了实验和比较,对四环素可的松溶液的临床使用和保存期限提供了理论依据,现报道如下。

一、材料与仪器

盐酸四环素(上海新亚制药厂,批号 890301—06);氯化可的松(江苏扬州制药厂,批号 880307),pHB—4 酸度计(上海雷磁仪器厂);7539 型分光光度计(上海分析仪器厂)。

二、处方及制备

1. 处方

盐酸四环素	1g
氯化可的松	0.05g
蒸馏水	加至 1000ml

2. 制备:取适量蒸馏水加入盐酸四环素、氯化可的松,搅拌溶解,过滤,然后自滤器上添加蒸馏水至全量即得。

三、方法与结果

取四环素可的松溶液适量,在配制后(常温)1、3、5、7、10、13、15d,分别测定其抑菌性、含量、pH 值等。

1. 抑菌试验

采用 Kirby—Bauer 纸碟法^[2],对四环素

可的松溶液进行实验。

培养基:将水解酪蛋白琼脂加热溶解后,在 9 cm 平板倾注 25 ml (15cm 平板则倾注 70ml),使培养基的深度达 4—6 mm,制就的平板保存于 4℃ 冰箱,用前取平板孵育于 35℃ 30min,使表面干燥。若接种链球菌:水解酪蛋白琼脂需加 5% 脱纤维血。

接种物准备:取 5—10 个已分纯的菌株接种于适合细菌生长的肉汤管或血液肉汤管,35℃ 孵育 4—6 h 后,校正浓度使与标准麦氏比浊管相同备用。

试验步骤:以无菌棉拭蘸已纠正浓度菌液涂布于水解酪蛋白琼脂表面,划动 3 次,每次划动时平板转动 60° 角,最后拭子绕平板一周,盖上皿盖,在室温中干燥数分钟,以无菌镊子将药物纸片(含药量相当 30μg)贴于含菌琼脂表面,1 片位于中心,6 片在周围,距平板边缘 15mm,放于 35℃ 孵育箱,过一夜后,用 mm 尺量取抑菌圈直径,结果见表 1

表 1 四环素可的松溶液抑菌圈*(φmm)

菌类	时间(d)					
	1	3	5	7	10	13
金黄色葡萄球菌	27	21	18	17	12	
A 群链球菌 (化脓链球菌)	30	23	19	16	13	
大肠埃希氏菌	18	17	15	14	10	
乙酸钙不动杆菌	20	18	18	17	12	
肺炎克雷伯氏菌	<6	<6	<6	<6	<6	
铜绿菌假单胞菌	<6	<6	<6	<6	<6	

*上表中抑菌圈直径 <14mm 证明对细菌已不敏感

2. 含量测定

精密称取注射用盐酸四环素,用水溶解并稀释成含四环素 12.49 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的溶液。精密吸取氢化可的松注射液稀释成 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 溶液。用 7530 型分光光度计在 210.0nm—450.0 nm 范围扫描,氢化可的松液在 248.0nm 处有最大吸收,盐酸四环素溶液在 275.0nm、357.0nm 处有最大吸收,结果表明氢化可的松在 357.0nm 处无吸收,不会干扰四环素的测定,所以我们选择 357.0nm 处测定四环素的含量。

标准曲线的制作:精密称取注射用盐酸四环素用水溶解稀释成 6.2464 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、9.3696 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、12.4928 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、15.6160 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、31.2320 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的系列溶液,以水为空白,用 7530 型分光光度计根据线性回归方程制作标准曲线。

$C(\mu\text{g}/\text{ml}) = 46.4208 A - 1.8687 (r = 0.9999)$ 分别按处方比例精密称取盐酸四环素和氢化可的松适量,配制成四环素可的松溶液。按上法稀释后,在 357.0 nm 处测 A 值,代入以上公式计算,回收率为 99.50% ($n = 5, cv = 0.61\%$)

3. 稳定性测定

按处方比例配制四环素可的松溶液,精密吸取供试液 1.0ml 置 100ml 量瓶中,用水稀释至刻度,在 357.0nm 处测定吸收度 A,代入直线方程计算含量,以第 1 天的含量为 100%,以后每隔 2d 测定含量进行比较,观察其稳定性。结果见表 2

4. pH 值测定

取四环素可的松溶液适量,用 pHB—4 酸度计测定其 pH 值,结果见表 2

表 2 四环素可的松溶液含量和 pH 值的变化

天数	A	含量($\mu\text{g}/\text{ml}$)	相当标示量(%)	pH	颜色
1	0.346	14.19	100.00	3.09	淡黄
3	0.337	13.77	97.04	3.12	淡黄
5	0.325	13.22	93.14	3.12	黄
7	0.320	12.99	91.51	3.10	黄
10	0.314	12.72	89.66	3.13	深黄

注:含量下降至标示量 90% 或升高至标示量 110% 为不合格(失效)

四、讨论

通过上述结果,我们可看到四环素可的松溶液除了 pH 值变化不大外,其稳定性很差。抑菌圈直径、含量、颜色随时间延长变化很大,这主要是盐酸四环素不够稳定,与易发生脱水反应生成无活性脱水四环素有关。由表 1 可看到其抑菌圈直径随放置时间延长逐渐缩小,各种细菌的抑菌圈直径至第 10 天均小于 14mm, (抑菌圈 <14mm 对细菌已不敏感)。由表 2 可见,其含药量由第 1 天 100% 至第 10 天降为 89.66% (含量下降至

标示量 90% 或升高至为 110% 为不合格),颜色从第 1 天至第 10 天分别由淡黄——黄——深黄。上述结果提示:为了确保临床用药安全有效,临床在用使四环素可的松溶液时最好在一周(7 天)内应用,否则达不到临床治疗效果。

参考文献

- [1] 南京药学院. 药物化学. 1978. 681
- [2] Bauer AW Kirby WMM et al. Am J clinpathol, 1966, 45: 493