

## 水杨酸毒扁豆碱滴眼液稳定性实验

绍兴市药品检验所(绍兴 312000) 张光华

绍兴市第二医院(绍兴 312000) 刘 蓬

水杨酸毒扁豆碱滴眼液是常用滴眼剂之一。由于水杨酸毒扁豆碱溶液很不稳定,遇光、氧、热及微量金属离子时会氧化水解变色,失去其药理作用,并增加对眼刺激性<sup>[1]</sup>。为了准确地考察水杨酸毒扁豆碱滴眼液的稳定性,我们设计用 TLC-UV 法测定水杨酸毒扁豆碱滴眼液的含量对其稳定性进行预测。现将实验结果报告如下:

### 仪器与药品

岛津 UV-260 分光光度计。

水杨酸毒扁豆碱(瑞士 Sandoz);硅胶 HF<sub>254</sub>(青岛海洋化工厂)。

0.5%水杨酸毒扁豆碱滴眼液(按《中国医院制剂规范》处方配制);其他试剂均为 AR 级。

### 实验方法与结果

#### 一、实验方法

精密吸取水杨酸毒扁豆碱滴眼液及 0.5%水杨酸毒扁豆碱标准溶液各 50 $\mu$ l,照中国药典薄层色谱法点于薄层板(取硅胶 HF<sub>254</sub> 4.5g 加 0.5%CMC 溶液适量,铺成 10 $\times$ 20cm 薄层板,经 110 $^{\circ}$ C 活化半小时,备用)。以环己烷—异丙醇—浓氨水(100:23:2)为展开剂,展开到溶剂前沿到达 17cm 处时,取出薄层板,晾干,置紫外光灯(254nm)下检视,找出毒扁豆碱斑点,将斑点刮入 25ml 量瓶中,另将相近大小的空白点

刮入另一 25ml 量瓶中,作空白对照。加盐酸溶液( $\rightarrow$ 1000)到刻度,充分振摇洗脱后,滤过,弃去初滤液,取续滤液,照中国药典分光光度法,在 246nm 波长处测定吸收度,按 C(Au/As)计算即得。

#### 二、吸收度与浓度的关系

分别配制 1,2,3,4,5,6mg/ml 的水杨酸毒扁豆碱标准溶液,按上法操作。结果计算得回归方程为  $A = 0.0305c - 0.0053$   $r = 0.9995$ 。实验结果表明水杨酸毒扁豆碱溶液浓度在 2-12 $\mu$ g/ml 范围内与吸收度呈良好线性关系,而且其吸收度至少保持 3h 不变。

#### 三、回收率试验

精密称取适量水杨酸毒扁豆碱按处方配制滴眼液,照样品含量测定方法操作,求得回收率为 99.27%( $n=5$ ), $CV=0.65\%$ 。

#### 四、重复性

取水杨酸毒扁豆碱溶液,按样品含量测定方法操作( $n=6$ )。结果表明 CV 为 0.93%。

#### 五、稳定性预测

取水杨酸毒扁豆碱滴眼液封装于 2ml 安瓿中,置 65 $^{\circ}$ C,75 $^{\circ}$ C,85 $^{\circ}$ C,95 $^{\circ}$ C 恒温水浴中,立即取样为 0 时刻浓度,以后每间隔一定时间取样,按上法分别在 246nm 波长处测定吸收度,代入标准曲线方程,得水杨酸毒扁豆碱含量。数据见表 1。

表1 水杨酸毒扁豆碱滴眼液不同温度和时间含量的含量

65℃		75℃		85℃		95℃	
t(h)	c(%)	t(h)	c(%)	t(h)	c(%)	t(h)	c(%)
0	100	0	100	0	100	0	100
24	99.25	12	99.33	6	99.30	3	97.46
48	98.15	24	98.65	12	97.55	6	95.65
72	97.93	36	97.31	18	96.15	9	94.20
96	96.30	48	95.96	24	95.10	12	92.75

将实验数据以  $\log C$  对  $t$  作图呈一直线(见附图),表明水杨酸毒扁豆碱分解反应符合一级反应。按经典恒温法<sup>[2]</sup>,经回归处理,结果见表2。

根据 Arrhenius 指数定律,对表2中  $\log k$  和  $\frac{1}{T}$  进行统计回归得直线方程  $\log k = 11.0561 - 4899.81 \frac{1}{T}$   $r = -0.9955$ ,由此求得活化能正值为  $22.422 \text{Kca. mol}^{-1}$  进一步估算出水杨酸毒扁豆碱滴眼液在  $25^\circ\text{C}$  ( $T = 298$ ) 时分解 10% 所需的时间为 2.85 年。

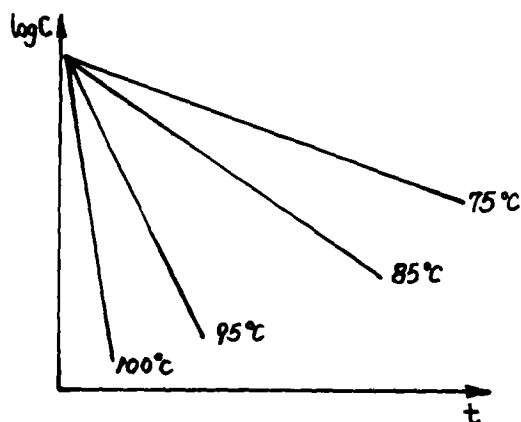
水杨酸毒扁豆碱滴眼液的  $\log C-t$  图

表2 不同温度下水杨酸毒扁豆碱滴眼液分解的速度常数

t(°C)	$\frac{1}{T} \times 10^3$	$K \times 10^3$	$\log k$	r
65	2.96	0.4085	-3.3888	-0.9970
75	2.87	0.8587	-3.0662	-0.9840
85	2.79	2.2109	-2.6554	-0.9932
95	2.72	6.1490	-2.2112	-0.9933

### 讨论

1. 文献报道水杨酸毒扁豆碱水溶液对光不稳定。我们将新鲜配制的水杨酸毒扁豆碱滴眼液置自然光下照射 24h 后,滴眼液明显变红色,含量下降 10% 以上。另置日光灯下<sup>[3]</sup>(3000lx)照射 10d 后滴眼液含量下降 3.3%。结果表明光线对本品的稳定性有较大影响,因此,在滴眼液的配制和贮存过程中应避免光。

2. 本实验结果提示焦亚硫酸钠与 ED-

TA-2Na 合用做稳定剂,可明显提高水杨酸毒扁豆碱滴眼液(pH5.0-5.5)的稳定性。我们曾试验  $100^\circ\text{C}$  加热 2h,含量仅损失 3.61% 且溶液未变色。

### 参考文献

- [1] 卫生部药政局. 中国医院制剂规范. 第1版. 天津科技翻译出版公司, 1981, 162
- [2] 鹿胎慧等. 药物稳定性预测方法. 北京: 人民卫生出版社, 1984, 35
- [3] 孙鲁远, 倪慕慈. 现代应用药学, 1992, 9(5): 233