

甲基强的松龙琥珀酸钠在5%葡萄糖和0.9%氯化钠注射液中的稳定性

Richard A. Pyter等 (美国, Abbott药厂药学研究开发部研究药师)

混浊的形成是供一般静脉注射用的甲基强的松龙琥珀酸钠 (MPSS) 稀释后所看到的现象。这种混浊的形成是由于MPSS水解生成游离甲基强的松龙的结果,是一种极难溶解的化合物。本文研究目的是为了进一步弄清混浊的形成,特别是由于下述变量对此现象的影响:开始配成品的pH、产物中最初游离甲基强的松龙的百分比和静脉注射稀释剂的类型等。Townsend等曾对小容量稀释剂将MPSS稀释成不同浓度的稳定性进行了评价。在研究中我们仔细地控制pH和MPSS配制瓶中的游离甲基强的松龙的最初百分比。尽量避免由于各种来源获得的产品中所存在的小而可能是重要的差异。在pH和游离甲基强的松龙最初百分比最坏的情况下,用两种静脉注射稀释配成不同浓度,对甲基强的松龙的稳定性加以研究。这些结果就作为以后建议MPSS溶液贮存法的基础。

方 法

研究设计:研究分两部分。首先进行了 2×3

析因的研究以确定MPSS溶液混浊形成有关变量的重要性。在研究混浊度单一变量的形成时,这是系统评价在二种不同水平上三种变量效果常用的方法。

在第一组试验中实验设计和选择的变量值见表1,因为pH值和游离甲基强的松龙最初百分比都在规定的界限之内,这样它们与商业产品中的条件相似。混浊度和pH是作为时间的函数来监测的。

第二组试验是在模拟实践中可能出现最差的环境设计的,以便确定维持MPSS稳定性的适当的稀释度和时间范围。这些试验选择的pH值和游离甲基强的松龙最初百分浓度分别是7.8和6,这些值分别接近《美国药典》产品合格规定的8和6.6%的界限。应强调指出由于选择这些极值,我们研究了逾常的条件。因为游离甲基强的松龙浓度百分比和pH在配制后实际上较低,所以绝大多数制成品应该较好。

表1 在甲基强的松龙琥珀酸钠溶液中用于评价混浊形成因素的研究设计

试验号	静脉注射 稀 释 剂	溶液中游离甲基强的松龙 (%)	p H
1	5%葡萄糖注射液	1	7.2
2	0.9%氯化钠注射液	1	7.2
3	5%葡萄糖注射液	5	7.2
4	0.9%氯化钠注射液	5	7.2
5	5%葡萄糖注射液	1	8.0
6	0.9%氯化钠注射液	1	8.0
7	5%葡萄糖注射液	5	8.0
8	0.9%氯化钠注射液	5	8.0

实验程序 全部研究都使用了甲基强的松龙琥珀酸钠、5%葡萄糖注射液和0.9%氯化钠注射。在混浊度研究中,所有的玻璃器皿都预先用注射用水(美国药典)洗,以免外部微粒物落入引起假混浊度。取适当数量的16ml小玻璃瓶内含抑菌剂的水稀释

剂,集中起来,并用滴定管配制几只1000mgMPSS小玻璃瓶,每瓶中添加16ml稀释剂。

药物溶解后,使全部瓶中内容物汇集一起。要获得理想的游离甲基强的松龙的百分浓度(W/W)(1%和5%供析因研究,6%供稳定性研究)需要

将配成品在80°C长时间的加热才能达到。因为酰基的转移,在21-酯水解的同时产生17-酯。然后将溶液冷却,用0.2~1 M氢氧化钠溶液滴定到预想的pH,这些溶液的各种数量最后用5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液配成200ml以制备各种浓度的甲基强的松龙(以琥珀酸钠盐)并准。在析因研究中,甲基强的松龙的最终浓度是10mg/ml。在稳定性研究中,甲基强的松龙的浓度范围0.3~30 mg/ml,因为这些浓度是药局业务实践中经常遇到的。

对混浊度读数、pH测量和稳定性的研究,以及随后用高效液相色谱法(HPLC)测定游离甲基强的松龙的浓度,都在选定的时间抽取样品的。在每一系列浊度测定前均用0.14浊度测量单位(NTU)的标准溶液加以标准化。表明三份样品浊度读数范围为0.2~4.4NTU,标准误为0.16NTU。在HPLC分析前,样品用因数为10~1000的0.1枸橼酸缓冲液(pH3)稀释,为了减少MPSS的水解,冷藏放置。

当用浊度计来测定混浊度时,每天肉眼观察浊度计读数是在荧光灯下进行。据信这在多数医院中是最准确的光源。据我们的判断,在荧光下观察浊度大于2.0NTU的溶液,其混浊是明显的。

结果和讨论

析因研究:溶液稀释后不同时间内混浊度差异与pH、游离甲基强的松龙的最初浓度和稀释剂类型等变量是有联系的。三者随着时间都对混浊的产生有影响。

结果表明静脉注射稀释剂在5%葡萄糖中的浊度值较之0.9%氯化钠要大。在本研究条件下,控制变量的重要性相对顺序是稀释剂、游离甲基强的松龙的最初百分比和pH。后两种变量在混浊形成中的重要性,是与游离甲基强的松龙成为溶液混浊基本原因是相符合的。

在本研究中,观察到混浊度的不同至少部份归因于两种稀释液的pH不同,在相同的游离甲基强的松龙最初百分比中,甲基强的松龙琥珀酸钠溶液在5%葡萄糖中的pH较MPSS溶液在0.9%氯化钠注射液中的pH始终是高于0.1~0.16单位。据认为MPSS的水解速率在5%葡萄糖注射液中会略快一些,这就部份说明稀释剂对混浊形成所观察到的影响。

最差条件下的稳定性 混浊度的研究:混浊度数据是在25度下不同时间内0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液获得的。稀释后在大多数浓度和时间5%葡萄糖注射液的混浊度实际比0.9%氯化钠注射液要高。这同析因研究的结果是一致的。

任何时候,5%葡萄糖的pH比0.9%氯化钠溶液的pH高0.12~0.13单位,结果就会使得游离甲基强的松龙形成的速率略有增高。在许多甲基强的松龙(以琥珀酸钠盐计)浓度,5%葡萄糖溶液的混浊度大于0.9%氯化钠溶液的2~4倍。值得注意的是在20mg/ml的两个稀释液中,整个研究期间实际上并未增加。

在两种稀释剂中混浊的发展有赖于浓度是一种有趣的趋势。一般情况下,混浊度读数在稀释后的大部分时间内,中等馏族化合物浓度(2.5~15 mg/ml)比低的(0.3mg/ml)和高的(20mg/ml)浓度要高些。同时用水化稀释剂的试验中,浊度值与在5%葡萄糖注射液取得的类似,而且在10mg/ml所观察到的高浊度读数与20mg/ml者相比是与5%葡萄糖和0.9%氯化钠的结果相一致。在0.9%氯化钠注射液中含有3%游离甲基强的松龙的平行试验中也观察到同样的规律。

游离甲基强的松龙的高速液相色谱分析:用高压液相色谱测量不同浓度的甲基强的松龙在0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液中的游离形式说明不同的稀释剂对一定浓度的甲基强的松龙(如琥珀酸钠盐)所形成的游离甲基强松龙量的差异,通常并不重要(±10%或更小)。pH略有不同可解释在某些时间区上5%葡萄糖较之0.9%氯化钠中的游离甲基强的松龙略有偏高的原因在10和20mg/ml水中形成的游离甲基强的松龙速率与使用的二种稀释剂所观察者相似。因此,可以说在一定的甲基强的松龙的浓度中(如琥珀酸钠盐)出现显著的混浊度差异以及不同浓度的顺序并不能归因于在稀释中的水解速率的不同。

溶解度趋向的可能解释:前述研究业已证明,虽然MPSS水解速率随着甲基强的松龙的浓度(如琥珀酸钠盐)增加而连续不断增加,但由于MPSS在溶液中处于聚集状态,因此,它在较高浓度中的速率变化较慢。显然,单纯的降解速率改变并不能解释前述的混浊度特性。下面的说明似乎是有道理的。

由于混浊大多来自不溶解的游离甲基强的松龙的光散射,同时在配制瓶内观察不到可见的微粒物

质，因此，必须考虑有MPSS存在稀释剂中游离甲基强的松龙的溶解度状态。已知增加表面活性剂的浓度可提高难溶性化合物的溶解度。胆酸钠的结构与MPSS类似就已证明此点。因此，可望随着甲基强的松龙浓度的增加，游离甲基强的松龙的溶解度可望增加。虽然，较高浓度增强的降解速率可能引起增溶剂(MPSS)的相对略减，但是混浊度数据提示增溶溶解能力的增加就会掩盖了浓度大于10mg/ml浓度的化学降解速率的增加。尽管游离甲基强的松龙形成了较高的浓度，但是聚集的MPSS显然能够增溶足够数量的游离甲基强的松龙防止沉淀或尽量减小沉淀并降低可被观察到的混浊度。5%葡萄糖(也有水)与0.9%氯化钠注射液之间混浊从

度差别很大，据信是由于有电解质(0.9%NaCl)的存在而改变了聚集的特性这些。改变可能影响增溶能力，并对聚集的酯的活性也有所降低。由于平衡的到达极慢，对游离甲基强的松龙这类高度难溶化合物测定其溶解度是困难的。

建议 根据我们的试验发现，在0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液中选择ZNTU作为最大允许混浊度，表2中列有我们对含有MPSS的静脉注射液的贮藏时间。如果混浊度接近于ZNTU，建议可用肉眼观察。虽然浊度数据表明在0.9%氯化钠中甲基强的松龙(如琥珀酸钠盐)的各种浓度可以维持较长的贮藏时间，但从无菌的角度上考虑建议贮藏时间以24小时为宜。

表2 甲基强的松龙琥珀酸钠在室温下(25℃)在静脉注射稀释剂中的稳定性

甲基强的松龙的 浓度(mg/ml) ^a	贮藏时间(小时) ^b	
	0.9%氯化钠注射液	5%葡萄糖注射液
0.5	24	24
0.83	24	24
1.0	24	24
1.25	24	12
2.00	24	8
2.5	24	8
3.33	24	8
4.	24	8
5	24	8
6.7	24	8
8	24	8
10	24	8
20	24	8
30	24	24

a.以琥珀酸钠盐计。在这个表内，报告的浓度是甲基强的松龙(以盐计)的数量添加到一定容量稀释剂。因为这是药局实际中常用的药物浓度表示法。

b.建议的贮藏时间是在最坏的条件下，稳定性研究得出的，因此有局限性。

应加重视的是表2中的浓度，仅仅依据加入一定容积静脉注射稀释剂甲基强的松龙(如琥珀酸钠盐)的数量。虽然，在实际场合这是通常的表达方式，不过由于MPSS稀释剂的容积没有被计算在内，故浓度只是一个近似值。例如，如果三只1克玻璃瓶的MPSS，每瓶加16ml稀释剂添加于100ml的静脉注射液中配制而成，那么甲基强的松龙的表现浓

度(如琥珀酸钠盐)是30mg/ml，而实际浓度约为20mg/ml。因此，在表2所列30mg/ml的MPSS为溶液放置达24小时乃是具有20mg/ml真实浓度的溶液研究结果。

应该强调我们的建议是根据游离甲基强的松龙的最初百分比中和pH值作出的，因为这是接近《美国药典》的限度，也反映了实践中可能遇到的

最坏情况。

结 论

各种浓度的甲基强的松龙琥珀酸钠稀释在0.9%氯化钠注射液，温度在25℃可存放24小时。在5%葡萄糖注射液中，温度在25℃建议贮藏时间为8~24小时，根据稀释后甲基强的松龙的浓度而定。对不同时间添加静脉注射稀释剂后的游离甲基强的松龙浓度测量比较就会发现5%葡萄糖注射液和0.9%氯

化钠注射液的混浊度差异，而且在中等浓度的甲基强的松龙（如琥珀酸钠盐）可看到相当高的混浊度，这是稀释剂对甲基强的松龙琥珀酸钠增溶甲基强的松龙能力影响的结果。

[American journal of Hospital Pharmacy《美国医院药学杂志》40(8),1329~1333,1983(英文)]

刘锡钧节译 张紫洞校

经皮吸收剂型简介

解放军55549部队药检室 管延臣

透皮治疗体系(Transdermal Therapeutic system TTS)是国外研制成的一种新剂型，1981年最初先应用的是东莨菪碱TTS用于预防晕动病(参阅本刊84年第二期49页一编者)。用时将其贴到皮肤表面即可达到治疗疾病的目的，因它与我国的剂型膏药相似，且经皮肤吸收后可呈现全身作用，故有人将其称为“膏药型”内用药，并且TTS能按确定的可控速率使药物经皮肤进入血液循环。血药浓度相当平稳，无明显峰起，故用TTS治疗血药浓度既无过高之危险，也无过低无益于疾病治疗之弊病。

有人曾于1982年报道了经皮给予甲溴东莨菪碱(HMB)治疗十二指肠溃疡患者夜间胃酸分泌的作用。结果证实，经应用HMB—TTS后，患者的胃酸分泌量由用安慰剂—TTS后的 $6.8 \pm 1.8 \text{ mmol/h}$ 下降到用HMB—TTS后的 $1.7 \pm 0.4 \text{ mmol/h}$ ，有75%的胃酸分泌被抑制，结果是显著的($p < 0.001$)。HMB—TTS可以稳态释药72小时。治疗期间患者除主诉口干外，无其他不良反应。

有人还研究了HMB—TTS预防晕动病的疗效结果证明其疗效优于口服晕海宁的疗效，副作用除口干外，其他如中枢神经系统障碍，腱状肌麻痹和嗜睡等一些用传统给药方法易发生的副作用均消失HMB—TTS的这一作用目前正受到一些航空药理学家的高度重视。1981年哥伦比亚号航天飞机的宇航员在宇宙航行中就使用TTS。在国外有的药厂已将HMB—TTS作为商品生产供应，称为Transterm V。

另外Miiller等研究了硝酸甘油—TTS(NTG—TTS)的药理及临床疗效。结果证实NTG—TTS有明显的防治心绞痛作用，用药第二周患者运动已不再发生心绞痛，尽管NTG—TTS能相应降低运动后的收缩及舒张压，但并不影响运动引起

的血压升高幅度，无论在用NTG—TTS期或对照期，运动后平均收缩压及舒张压升高的幅值分别为 22.0 mmHg 和 8.6 mmHg ，在应用NTG—TTS期间，血液学及血液化学参数均维持在正常范围内，未观察到有变性血红蛋白形成，副作用除有典型的硝酸酯类型头痛外，无其他不适反应。

国外对其他药物的这种剂型的研究报道也日益增多，1982年已有人着手研制用于更年期综合症、止痛、避孕以及抗癌等疾病的TTS。

关于TTS的结构，文献报道大同小异，唯其规格、面积、厚度和形状(圆形或方形)等不一。另据报道，无通透性背膜可用镀铝的聚酯薄膜制成(目的是防止药物受潮和外漏)，药物贮存层是将药物混悬或溶解于硅油中或封闭在硅橡胶的聚合物内而成；微孔膜用聚丙烯和乙烯树脂等制成；紧贴于皮肤上的粘着层则是用聚异丁烯等制成的。上述材料并非为制作TTS所必需，只要符合TTS特性及药物性质等要求的材料，都可以采用。如NTG—TTS的粘着层则是用医用硅酮压敏粘胶制成的，其控速膜为乙烯—醋酸乙烯共聚物。

HMB—TTS的应用部位是耳后皮肤，患者先将耳后皮肤洗净擦干，然后自行贴于其上即可，每三天更换一次。Rpwalt等及其他一些研究者报道，耳后皮肤对HMR的通透性最大。但Miiller等在研究NTG—TTS的药理及临床疗效时，却将其贴在胸部的腋下少毛区，每24小时更换一次。TTS的应用部位及更换时间间隔，可能与药物的性质、透皮能力、TTS的释药面积和释药速率以及药物贮存层中的药物含量有关。

(王景祥、周全审校)