

呋喃西林溶液制备方法改进及稳定性比较

栗志远, 王新红, 刘桂刚, 闫 琼 (解放军第 22 医院, 青海 格尔木 816000)

[摘要] 目的 改进呋喃西林溶液制备方法, 观察其稳定性。方法 对原处方的制备工艺加以改进, 并通过留样观察对呋喃西林溶液进行定性分析和紫外分光光度法定量测定。结果 改进法配制的呋喃西林溶液稳定性好, 4个月内未析出沉淀, 含量合格; 原法配制的呋喃西林溶液 2个月后析出红棕色沉淀, 含量不合格。结论 改进后的配制方法操作简单, 溶液的稳定性提高, 贮存期延长。

[关键词] 呋喃西林溶液; 制备方法; 稳定性

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)05-0366-03

Improvement of preparation and the stability of furacillin solution

LI Zhiyuan, WANG Xin-hong, LIU Guigang, YAN Qiong (The 22nd Hospital of PLA, Golmud 816000 China)

[Abstract] **Objective** To improve the preparation method for furacillin solution and observe the stability of the solution. **Methods** The original preparation technique was modified. The furacillin solution was qualitatively analyzed by observation and quantitatively determined by UV spectrophotometry. **Results** The furacillin solution prepared in new method was proved to be stable in quality without separating sediments in 4 months. However, sediment of furacillin solution prepared in old method was observed, color of the solution became deeper and content was out of quality 2 months later. **Conclusion** Improved method is convenient and feasible, which could increase the stability and ensure the safety and efficacy of furacillin solution in clinical use.

[Key words] furacillin solution; preparation method; stability

呋喃西林溶液 (furacillin solution) 具有局部抗菌作用, 对组织刺激性小且不易产生耐药性, 临床常用于烧伤、皮肤感染、化脓性皮炎、化脓性中耳炎等疾病以及膀胱或腔道冲洗。由于呋喃西林溶液配制简易、疗效确切, 故《中国医院制剂规范》^[1] 西药制剂第二版 (以下简称《制剂规范》) 收载并规定需遮光密封保存, 而有效期以及是否灭菌没有明确规定^[1]。

呋喃西林溶液对光和热都不稳定, 其降解速率由光照强度和温度决定^[2]。在实际使用过程中, 由于呋喃西林溶解度小, 贮存时间稍长, 易析出棕红色沉淀或结晶, 从而影响制剂质量和疗效。医院自制或市售的呋喃西林溶液有效期一般为 6 个月。而且, 若用于伤口感染或腔道冲洗等, 其溶液应进行流通蒸汽灭菌^[3]。

本院地处青藏高原, 高寒缺氧、紫外线强和昼夜温差较大等气候特点对呋喃西林溶液的稳定性影响较大。而且, 呋喃西林溶液在本院多用于伤口或腔道冲洗, 需流通蒸汽灭菌。因此不能按部就班, 需因地制宜, 制订适合本院条件的呋喃西林

溶液配制方法和质量控制标准。

1 药品和仪器

UV-754型紫外可见分光光度计 (上海分析仪器总厂); 呋喃西林 (武汉久安药业有限公司, 批号 080108); 氯化钠 (自贡鸿鹤制药有限责任公司, 批号 070433); 苯甲酸钠 (武汉有机实业, 批号 070203)。

2 处方及配制方法

2.1 处方 呋喃西林 0.2 g 氯化钠 8.5 g 苯甲酸钠 1.0 g 蒸馏水加至 1 000 mL

2.2 原制备法 取呋喃西林、氯化钠、苯甲酸钠溶解于适量的热蒸馏水中, 过滤, 自过滤器上加蒸馏水使成 1 000 mL 搅匀, 即得^[1]。

2.3 改进的制备法 取氯化钠溶于适量水中, 并倒入盛有总量 1/2 蒸馏水的储液罐中; 将苯甲酸钠溶于适量蒸馏水中, 再加入呋喃西林, 并加水至总量 1/4 加热至沸腾使呋喃西林完全溶解, 在剧烈搅拌下将溶液加入储液罐中, 加水至全量, 混匀, 采用大输液生产线终端微孔滤膜过滤后灌封, 100 °C 流通蒸汽灭菌 30 min 即得。

2.4 含量测定 精密量取上述呋喃西林溶液 2

[作者简介] 栗志远 (1976-), 男, 主管药师。Tel 13877185365, E-mail 65895155@qq.com.

ml 置 50 ml 量瓶中,加水至刻度,摇匀,以分光光度法在 375 nm 波长处测定吸收度,按呋喃西林 ($C_6H_6N_4O_4$) 的吸收系数 ($E_{1cm}^{1\%}$) 为 790 计算浓度。对已析出结晶的溶液取其上清液测定。

3 稳定性考察及结果

3.1 澄明度比较 取 2.2 和改 2.3 法制备的样品各 3 批,室温放置 6 个月,室温跨度为 8~16℃。每隔 10 d 观察溶液的澄明度和颜色变化,结果见表 1。结果显示,按 2.2 法配制的呋喃西林溶液较不稳定,20 d 内溶液澄清,颜色没有明显变化;30 d 时溶液有微量沉淀析出,60 d 时红棕色沉淀析出明显且颜色加深。按 2.3 法配制的呋喃西林溶液较稳定,120 d 内溶液澄清,颜色没有明显变化;第 130 d 时有微量沉淀析出,150 d 后红棕色沉淀析出明显且颜色加深。

表 1 2 种方法配制的呋喃西林溶液澄明度变化比较 (8~16℃)

方法	放置时间 (d)						
	10	20	30	60	90	120	150
原方法	-	-	+	++	++	++	++
改进法	-	-	-	-	-	-	+

注: - 示澄清, + 示有微量沉淀析出, ++ 示沉淀析出明显

3.2 有效期比较 取 2 种方法制备的样品各 3 批,室温放置 6 个月,室温跨度为 8~16℃。分别于 0 时、1 个月、2 个月、3 个月和 4 个月时取样测定呋喃西林溶液的含量,结果见表 2。可见,原方法配制的溶液在贮存 2 个月时,含量均略高于标示量的 90%,而第 3 个月时,含量低于标示量的 90%。改进法配制的呋喃西林溶液在贮存 4 个月时,含量均略高于标示量的 90%。

表 2 两种方法配制的呋喃西林溶液含量变化结果 ($n=4, \bar{x} \pm s, \%$)

批号	放置时间 (月)				
	放置前	1	2	3	4
原方法					
091011	100.4 ± 0.13	95.5 ± 0.42	91.0 ± 0.33	83.0 ± 0.37	76.7 ± 0.45
091016	100.1 ± 0.17	95.9 ± 0.51	90.4 ± 0.29	82.2 ± 0.45	75.9 ± 0.54
091019	100.0 ± 0.10	96.1 ± 0.37	90.1 ± 0.15	82.0 ± 0.25	75.4 ± 0.72
改进法					
091021	100.4 ± 0.43	99.1 ± 0.37	96.0 ± 0.54	94.3 ± 0.42	90.6 ± 0.42
091025	100.3 ± 0.46	99.2 ± 0.50	96.3 ± 0.10	94.7 ± 0.57	90.4 ± 0.40
091029	100.0 ± 0.13	99.0 ± 0.45	96.1 ± 0.71	94.5 ± 0.39	90.5 ± 0.33

3.3 苯甲酸钠或氯化钠对稳定性的影响 处方中不加苯甲酸钠或氯化钠按 2.3 法制备样品各 3 批,室温放置 6 个月,分别观察其澄明度和有效期变化,结果依次见表 3 和表 4。表 3 显示,处方中不加苯甲酸钠时,溶液于 20 d 析出微量沉淀,60 d 后沉淀析出明显;而氯化钠在 150 d 内对呋喃西林溶液的澄明度无明显影响。

表 3 处方中不添加苯甲酸钠或氯化钠对呋喃西林溶液澄明度的影响

	时间 (d)						
	10	20	30	60	90	120	150
无苯甲酸钠	-	+	+	++	++	++	++
无氯化钠	-	-	-	-	-	+	+

注: - 示澄清, + 示有微量沉淀析出, ++ 示沉淀析出明显

由表 4 可知,苯甲酸钠对呋喃西林溶液有效期有明显影响,而氯化钠无明显影响。不加苯甲酸钠的呋喃西林溶液在贮存 3 个月时,含量均高于标示量的 90%,而第 4 个月时,含量明显低于标示

量的 90%。

综上所述,苯甲酸钠对溶液稳定性影响较大,而氯化钠几乎无影响。

4 讨论

呋喃西林在水中溶解度为 0.024%,属极微溶,在热水中溶解也很慢,0.02% 呋喃西林溶液已近饱和,配制中需加入具有防腐和助溶作用的苯甲酸钠来提高稳定性^[1]。但在实际配制中仍很容易析出结晶而影响外观和澄明度。笔者按《制剂规范》要求配制的呋喃西林溶液贮存 30 d 时就有结晶析出,2 个月后含量测定不符合规定。在同一批号原料和相同贮存条件下,改进法配制的呋喃西林溶液放置 4 个月各项指标均符合有关规定。可见,改进法有助于提高溶液的稳定性。

难溶性药物加入助溶剂因形成络合物、复合物等而增加溶解度。呋喃西林溶液中加入助溶剂苯甲酸钠,可增加呋喃西林在水中的溶解度 (1:3000)^[4,5]。呋喃西林在苯甲酸钠浓溶液中

溶解度增加,改进的配制法选择较高浓度的苯甲酸钠使哌喃西林充分溶解并形成稳定的溶液,使溶液充分混匀再加入氯化钠溶液中,可使药物溶解充分而不易析出沉淀。另外,不加苯甲酸钠的

该溶液的澄明度和有效期明显降低。可见,苯甲酸钠对本制剂的稳定性有显著影响。而氯化钠对溶液稳定性无影响,加入主要目的是调节本制剂的渗透压。

表 4 处方中不添加苯甲酸钠或氯化钠对哌喃西林溶液含量的影响 ($n=3, \bar{x} \pm s, \%$)

批号	放置时间(月)				
	放置前	1	2	3	4
无苯甲酸钠					
091026	101.1 ± 0.38	98.9 ± 0.60	95.1 ± 0.90	91.1 ± 0.80	82.7 ± 0.38
091102	100.6 ± 0.70	98.2 ± 0.21	94.3 ± 0.35	90.1 ± 0.61	81.5 ± 0.55
091104	100.0 ± 0.12	96.0 ± 0.44	93.8 ± 0.40	90.1 ± 0.17	80.6 ± 0.31
无氯化钠					
091028	100.9 ± 0.61	99.4 ± 0.46	96.6 ± 0.67	94.8 ± 0.60	91.0 ± 0.55
091103	100.7 ± 0.44	99.8 ± 0.10	96.7 ± 0.31	94.4 ± 0.64	90.8 ± 0.67
091105	100.7 ± 0.46	99.7 ± 0.17	96.6 ± 0.74	94.3 ± 0.70	90.7 ± 0.53

哌喃西林溶液产生结晶与微粒或晶粒有直接关系^[2-6]。微孔滤膜可以过滤溶液中微量或肉眼看不见的晶核(构晶离子),从而减少了这些构晶离子作为晶核可能诱导哌喃西林溶液析出沉淀的机会。改进法中,洁消精处理后的输液瓶经过三道自来水和四道蒸馏水冲洗后,哌喃西林溶液经大输液生产终端微孔滤膜过滤后灌封。这样,不仅提高了生产效率,减少了污染机会,还提高了哌喃西林溶液的稳定性。

哌喃西林溶液临床常用于局部创伤和腔道冲洗,为确保药品质量,在实际配制工艺上宜采用灭菌制剂工艺,将哌喃西林溶液经 100℃ 流通蒸汽 30 min 灭菌,杀灭细菌增殖体和芽孢,防止霉菌生长^[7]。哌喃西林对光和热不稳定,受热时间长可使哌喃西林溶液的颜色变深,所以灭菌后及时冷却,尽可能减少溶液的受热时间,以提高溶液的稳定性。而且,在灭菌过程中,哌喃西林易分解致使浓度有所下降,在配制时应考虑哌喃西林原料的追加量。

有研究改进了哌喃西林溶液的配制方法,制得的哌喃西林溶液遮光放置 6 个月各项指标均符合有关规定^[8-9]。笔者亦尝试了其配制方法,遮光放置 3 个月结晶析出明显,含量不在合格范围,这可能与高原高寒和紫外线强烈等气候因素有关。而笔者改进

方法后配制的哌喃西林溶液稳定性较好,遮光放置 4 个月各项指标均符合有关规定。

可见,改进后配制的哌喃西林溶液稳定性较好,室温 8~16℃ 遮光密闭贮存条件下,有效期可暂定为 4 个月。

【参考文献】

- [1] 中国医院制剂规范·西药制剂[S]. 1995 19
- [2] 李志毅,詹先成,李琳丽,等. 光和热对哌喃西林水溶液稳定性的影响[J]. 药学学报, 2002, 37(2): 148.
- [3] 中国药典 2005 年版二部[S]. 2005 867.
- [4] 盛国荣. 苯甲酸钠对哌喃西林的助溶作用[J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(6): 264.
- [5] 郭随章. 增加哌喃西林溶解度方法的研究[J]. 西北药学杂志, 1999, 14(2): 67.
- [6] 许强,徐雪荣,陈辉. 澄明度对哌喃西林溶液稳定性的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2006, 29(8): 756
- [7] 陆小燕,李庆欣,赵勤,等. 哌喃西林溶液的无菌检查方法验证[J]. 抗感染药学, 2009, 6(1): 29
- [8] 江建兵. 哌喃西林溶液处方和制备方法的改进及稳定性观察[J]. 实用药物与临床, 2008, 11(5): 319
- [9] 高黎黎,高玉松,魏贺梅,等. 哌喃西林溶液的制备及稳定性考察[J]. 实用药物与临床, 2009, 12(4): 259.

[收稿日期] 2010-05-20

[修回日期] 2010-06-12

(上接第 365 页)

- [5] 王建国,刘欣. 丁香提取物结肠定位包衣片在家兔体内的药物动力学研究[J]. 中医药信息, 2009, 26(5): 38.
- [6] 沈熊. 5-氟尿嘧啶口服结肠定位释药系统[D]. 上海: 复旦大学, 2004.

- [7] 程刚,肖云彩,吴寿荣,等. 新型茶碱口服结肠靶向给药系统的体内动力学[J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(1): 3.

[收稿日期] 2010-04-26

[修回日期] 2010-06-18