

呋喃苯胺酸注射液的工艺探讨

徐州第二制药厂 郑显荣 田亚民 张光新 许继贤

呋喃苯胺酸又名速尿(Furosemide),其注射液为呋喃苯胺酸的钠盐,《中国药典》85年版二部收载,其规格为2ml:2mg。

我厂参照药品制剂手册^[1]对其注射液进行了试制。第一批投料含量控制在100%,结果发现,成品的标示量只有投料计算量的87%,不符合药典规定应为标示量的90.0—110.0%的要求。为此,我们对呋喃苯胺酸注射液的工艺进行了探讨。

我厂原用的工艺如下:

处方	呋喃苯胺酸	100 g
	氯化钠	75 g
	亚硫酸氢钠	20 g
	10%氢氧化钠溶液	150 ml
	针用活性炭	10 g
	注射用水	加至 10000 ml

操作方法 将呋喃苯胺酸加至适量注射用水中,加入10%氢氧化钠溶液,搅拌使其溶解,再取稀盐酸在搅拌下慢慢滴加,调节药液的pH值为9.4左右,向药液中加入氯化钠和亚硫酸氢钠,添加注射用水至全量。搅匀,测pH值为9.1—9.4,加入活性炭,充分搅拌,滤过除炭,精滤至澄明,灌封充氮气,100℃流通蒸气灭菌30分钟即得。

试制情况比较如表1。

从表1可发现如下问题:

1. 使用0.1%(W/V)的活性炭用量,吸附药液含量达标量的5%以上。

2. 用稀盐酸调节pH值,对含量影响很大。用稀盐酸的量越多,含量下降越多。

表1

批号	622	625	626	627
调节pH需稀HCl用量	250ml	25ml	未加	未加
半成品加炭前测含量(%)	100.3	100.1	98.9	100.4
加炭后测含量	94.5%	95.1	91.9	95.3%
成品的含量(%)	87	93.7	98.3	95.2
加炭前后含量下降(%)	5.8	5	7	5.1
加炭后到成品含量下降(%)	7.5	6	0.5	0.1
药物全溶后pH值	10.10	10.08	10.02	10.07
半成品药液pH值	9.55	9.44	9.47	9.35
成品的pH值	9.40	9.30	9.35	9.18

注:1. 加亚硫酸氢钠后,药液pH值均下降到6—7之间,再用氢氧化钠液回调至9.4左右。

2. “622”完全照上面工艺试制,“625”开始未加稀盐酸回调,后测半成品药液pH值偏高,用25ml稀盐酸回调至9.44。“626”、“627”未加稀盐酸调pH值。

3. 半成品药液的pH值为加炭精滤后灌封前测得。

3. 用亚硫酸氢钠作抗氧剂,pH值下降幅度太大,需再加氢氧化钠液调节pH值较麻烦,而氢氧化钠液用量太大,又增加了药液的杂质。

针对上面发现的问题,我们修改后的工艺为:

处方	呋喃苯胺酸	100 g
	氯化钠	75 g
	10%氢氧化钠溶液	约 125 ml
	甲醛合次硫酸氢钠	10 g
	针用活性炭	2 g
	注射用水	加至 10000 ml

操作方法 把呋喃苯胺酸加入45℃左右的注射用水中，慢慢加入10%氢氧化钠液，充分搅拌使其溶解，控制pH值9.0—9.4。加入氯化钠及甲醛合次硫酸氢钠，搅拌溶解，添加注射用水至全量。加0.02% (W/V)的活性炭，滤过除炭，测半成品的pH值和含量，合格后，精滤至澄明，灌封充氮气，100℃流通蒸气30分钟灭菌即得。

依上述工艺试制情况比较如表 2。

表 2

批 号	704	705
半成品	98.9%	100.0%
的含量	96.9%	97.5%
(两小时)		
成品含量	96.4%	97.2%
加炭前后, 含量下降	2.0%	2.5%

从上表看出,采用 0.02%(W/V)的活性炭,吸附药液含量仍达 2—3%。将活性炭用量改成 0.01%(W/V),试制后含量情况如表 3。

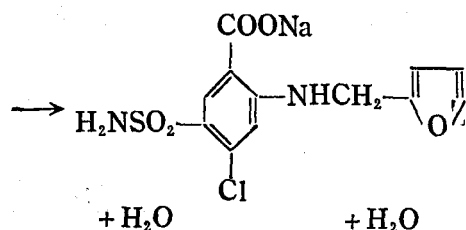
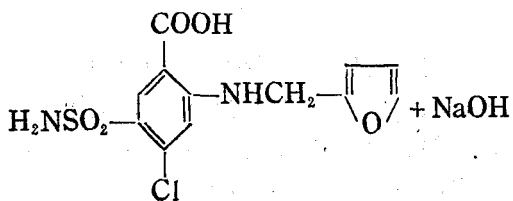
表 3

批 号	708	709	710	711
加炭后半成品含量 (%)	98.9	99.2	100.1	100.2
成 品 含 量 (%)	98.6	98.8	99.5	98.9

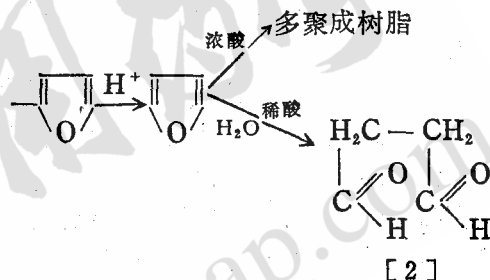
注：试制后的含量，pH值较为稳定、澄明度，色泽较好。

讨 论

1. 呋喃苯胺酸为无色或类白色结晶性粉末，不溶于水，可溶于乙醇(1:75)及碱性溶液中



本品是一含呋喃环的药物，因呋喃环上无强吸电子基，对氧化剂（甚至是空气中的氧）不稳定，呋喃可被破坏而成树脂状物质，呋喃对酸敏感，无机酸可使它们聚合成高分子（试制的“622”批灯检废品中，小的絮状物约占50%）。



咪喃苯胺酸注射液的含量测定 采用751型紫外分光光度计在波长 $271 \pm 1 \text{ nm}$ 时测定其吸收度(主要是对糠氨基部分进行测定)。因咪喃环易受盐酸破坏,故药液中加入盐酸后,其吸收度随咪喃环的破坏而降低,随着盐酸量的增加,含量降低的幅度也相应增大。所以在配制药液时,一定要控制好pH值,加碱量要适当,使药物全溶即可。适当提高水温以增加药物溶解速度,并一定要充分搅拌,防止用盐酸回调pH。

呋喃苯胺酸水溶液易氧化，迂酸甚至吸收空气中 CO_2 会析出沉淀，因此配制好的药液要尽快灌封，尽量避免药液与 CO_2 接触。在灌封中要注意往安瓿内充足氮气，药液不得与金属接触，操作时尽量避光^[3]以防氧化。

2. 呋喃苯胺酸注射液浓度为2%(W/V)、药液浓度较低,且试验证明取0.1%

(下转第29页)

(上接第23页)

(W/V)用量的活性炭对药物吸附较多,损失较大,故在不影响药液澄明度及色泽较好的前提下,采用0.01%(W/V)的活性炭用量为好。

3. 呋喃苯胺酸注射液的pH值,药典要求范围为8—10。亚硫酸氢钠为酸性抗氧剂^[6],用它使药液的pH值下降可达3以上,故在此碱性药液中,不宜用亚硫酸氢钠,而采用碱性的甲醛合次硫酸氢钠(又名吊白块)

为抗氧剂较妥^[3]。

通过多次试制与理论探讨,证明用改进过的工艺处方质量可靠,效果好。现我厂已把这个工艺应用于生产,产品质量稳定,生产正常,取得了一定的经济效益。

参 考 文 献

- [1] 上海市医药工业公司: 药品制剂手册 1972年302页
- [2] 南京药学院: 制药化学1976年中册7—10页。
- [3] 顾学裘著: 药物制剂注解1983年173页。
- [4] 南京药学院: 药剂学第二版1985年439页。