

· 医院药学 ·

吡嘧旺钠的制备及处方设计

常志初 蒋 勤 (解放军第一〇二医院, 常州 213003)

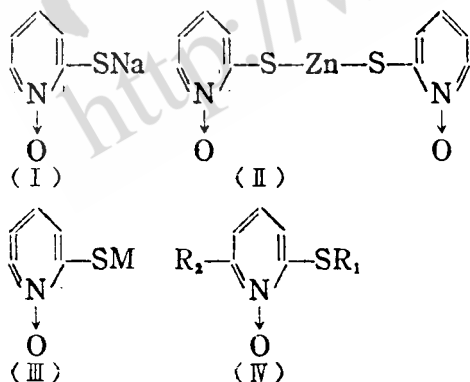
徐炳祥 (第二军医大学药学院, 上海 200433)

马振赢 (上海工业微生物研究所, 上海 200071)

摘要 合成了吡嘧旺钠, 并将其配成1%的稀醇液, 考察了其在该溶液中的稳定性, 测得该处方中吡嘧旺钠的 $t_{0.5}$ 为1.81a。

关键词 吡嘧旺钠 制备 稳定性

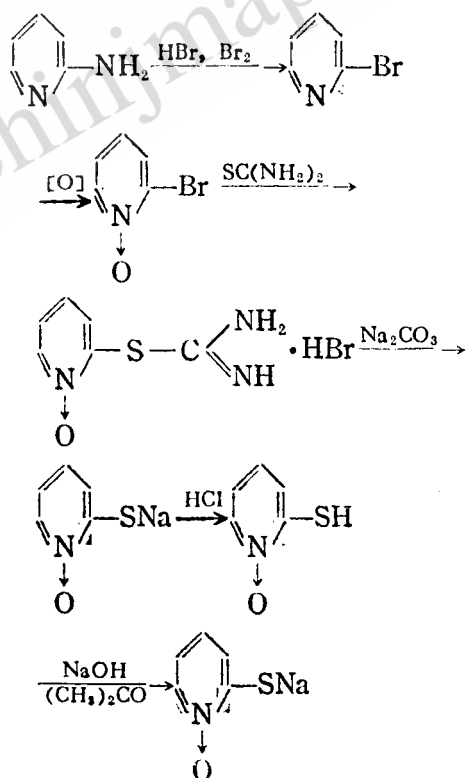
Shaw 等^[1]在对曲霉酸结构改造中首次得到其结构简化物—吡嘧旺钠(2-mercaptopyridina¹ 1-oxide sodium, I)。Pansy 等^[2]报道吡嘧旺钠有较强的抗菌作用, 其结构类似物吡嘧旺锌(Ⅰ)曾用于治疗花斑癣^[3], 国外及国内近期主要将此类化合物应用于工业及日用化工产品的防霉防腐^[4], 日本一公司将结构式为Ⅱ的系列化合物申请了专利, 用途为工业抗菌剂^[5]。徐炳祥等^[6]对结构为Ⅲ的化合物的合成和应用作了较全面的研究, 在文物保护, 纺织品防霉等方面取得了较满意的结果。关于吡嘧旺钠的临床及稳定性研究报道较少。



M = H, Alkali metal

为进一步研究吡嘧旺钠的抗菌活性及对其进行

处方设计, 作者以2-氨基吡啶为起始原料, 经溴化, 氧化等步骤合成了吡嘧旺钠, mp: 250—253°C, 总收率为37.6%, 与文献报道一致。合成路线见图1。



实验部分

熔点用 Yamato model-2 测定, 温度计未经校正, 含量测定用 752 c 分光光度计测定, 电热恒温水浴锅为上海医疗器械三厂生产。实验用试剂为化学纯。

1 合成⁽⁷⁾

取 2-溴吡啶-N-氧化物 312 g, 加入溶于丙酮中的 182 g 硫脲中, 于 50°C 回流, 冷却后过滤, 得 2-吡啶基-N-氧化物异硫脲氢溴酸盐(a) 169.3 g, 取 a 100 g, 碳酸钠 80 g, 于 1000 ml 水中搅拌 3 h, 滤除不溶性杂质, 以 20% HCl 酸化后过滤, 得 2-巯基吡啶-N-氧化物(b) 38.4 g, 收率为 75.3%, 取 b 20.4 g 溶于丙酮中, 再加入 6.25 g 氢氧化钠, 边加边搅拌, 过滤, 以丙酮洗涤, 减压干燥, 得吡嘧旺钠 16.3 g, 收率为 86.7%

2 处方设计及稳定性试验

吡嘧旺钠为一水溶性化合物, 鉴于目前临床使用的外用抗真菌药大多为霜剂, 有时使用不太方便, 故将吡嘧旺钠配成 1% 的稀醇液, 临床试用时, 该溶液对常见癣症的有效率达 94.5%。因该化合物为巯基钠, 易氧化, 温度较低状态下性质基本不变, 而在较高温度下, 当 pH < 7 时被氧化成二硫化合物, 当 pH > 7 时则变成亚硫酸盐, 故在拟定处方时加入亚硫酸钠作为抗氧化剂, 处方如下:

吡嘧旺钠 10g

亚硫酸钠 3g

40% 乙醇 适量 加至 1000 ml

含量测定方法: 自待测样品中精密吸取 0.5 ml 置 100 ml 容量瓶中, 加入 1 mol 盐酸 50 ml 及 2% 硫酸铁铵液 4 ml, 再加 1 mol 盐酸至刻度后摇匀, 以 1 mol 盐酸为空白对照, 于 610 nm 处测定溶液的吸收度, 该化合物浓度在 100—500 μg/ml 内吸收度与浓度呈线性关系; $C(\mu\text{g/ml}) = 1103A + 2.59$, $r = 0.9997$, 其氧化产物与硫酸铁铵不显色, 对测定结果几无影响。

稳定性试验: 将吡嘧旺钠 1% 的稀醇液分装于 10 ml 安瓿中, 分别于 70°C, 80°C, 90°C 和 98°C 水

浴中恒温加热, 于指定时间每次取出两支, 照上述方法测定吡嘧旺钠的含量, 取测定结果的均值计算参数, 结果见表 1。

表 1 吡嘧旺钠的动力学参数

t (°C)	1/T × 10 ³	K × 10 ⁴	logK
70	2.914	2.644	-3.5778
80	2.831	4.635	-3.3334
90	2.753	8.694	-3.0601
98	2.694	16.78	-2.7752

$$\log K = 6.8976 - 3604.1/T \quad (|r| = 0.9943)$$

$$K_{25} = 6.48 \times 10^{-11} \text{h}^{-1} \quad t_{0.9} = 15895 \text{h} = 1.81 \text{y}$$

实验结果表明: 吡嘧旺钠的氧化过程为一级反应, 其 $t_{0.9}$ 为 1.81 a, 基本可满足临床的使用, 配制好的溶液宜分装于棕色瓶中避光保存, 这样有利于延长其溶液的贮存期。

参考文献

- 1 Shaw E. Analogs of aspergillie acid. The tautomerism of the hydroxypyridine-N-oxides. J Am Chem Soc 1947; 71: 67
- 2 Pansy FH. In vitro studies with 1-hydroxy-(1H) pyridinethinone. Proc Soc Exp Biol Med, 1953; 82: 122
- 3 Faergemann J. Some new aspect on etiology pathogenesis treatment. Int J Dermatol, 1982; 21: 8
- 4 徐寿香, 黄巧玲, 章胜东. 国产吡嘧旺钠体外抗真菌作用的初步观察. 现代应用药学, 1995; 2: 39
- 5 Sumitomo Chemical Co Ltd. Pyridine N-oxide derivative as fungicides. JP 45562 Mar 12, 1985. CA 1986, 103: 123359
- 6 徐炳祥, 印木泉, 李万亥等. PM 防腐剂的研制, 化学世界, 1990; 31: 167
- 7 常志初, 蒋勤, 徐炳祥等. S-(2-吡啶基-N-氧化物)-N,N'-乙撑硫脲氢溴酸盐的合成及抗菌作用 现代应用药学, 1994; 6: 4

收稿日期: 1996-07-23

The Prescription Design and Clinical Trall of MPO-Na

Chang zhi-chun et al

(PLA 102 Hospital, Changzhou 213003)

Abstract To obtain more potent and wide-spectrum agent, 2-mercaptopyridinal 1-oxide sodium (MPO-Na, I) was synthesized, the minimum inhibitory concentrations of this compound against 12 mycotic strains were 0.25--10 ppm. The $t_{0.9}$ of MPO-Na (1%) in the solution of al-

cohol (40%) was 1.81 year. 56 patients were involved in the trail of MPO-Na (1%) solution, the total effective rate was 94. 64%.

Key words MPO-Na, stability, MIC, effective rate

(on page 46)