

β -环糊精对依沙吡啶溶液稳定性的影响

龚燕波 (宁波市第二医院, 浙江 宁波 315010)

摘要:目的 探讨 β -环糊精对依沙吡啶溶液的稳定性。方法 采用避光条件下恒温加速试验和恒温条件下光照试验方法。

结果 β -环糊精对依沙吡啶溶液稳定性具有一定的保护作用。结论 β -环糊精可作为依沙吡啶溶液的稳定剂。

关键词: β -环糊精; 依沙吡啶溶液; 稳定性; 测定

中图分类号: R944.1 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2008)02-0125-03

Effect of β -cyclodextrin on the Stability of Ethacridine Lactate Solution

GONG Yan-bo (Ningbo No. 2 Hospital, Ningbo 315010, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effect of β -cyclodextrin on the stability of ethacridine lactate solution. **METHODS** The isothermal accelerated test was employed in the dark and the isothermal test was employed by exposing to the natural or ultraviolet light. **RESULTS** β -cyclodextrin can protect ethacridine lactate solution. **CONCLUSION** β -cyclodextrin is a good stabilizer for ethacridine lactate solution.

KEY WORDS: β -cyclodextrin; ethacridine lactate solution; stability; assay

依沙吡啶溶液由于稳定性较差,颜色容易变深,因此配制处方中常加入硫代硫酸钠作为稳定剂,但有文献报道认为硫代硫酸钠与依沙吡啶存在配伍禁忌,两者之间可生成沉

淀^[1]。由于该溶液是医院常用的消毒防腐剂,临床常用于各种创伤、黏膜和化脓性皮肤病的消毒,具有较强的抗菌作用,而且溶液的毒性和刺激性相对均较小,因此为了提高依沙吡

作者简介:龚燕波,女,主管药师

Tel: (0574) 83870303

E-mail: fcbgyb@126.com

淀溶液的稳定性,笔者以 β -环糊精作稳定剂,制备的依沙吖啶溶液稳定性有明显提高,颜色变深时间延长,不产生沉淀物质,并且配制操作方便,结果比较满意。

1 仪器与试剂

MJ-160型培养箱(上海跃进医疗器械厂),101A-2型干燥箱(上海实验仪器总厂),UV-2401PC紫外分光光度计(岛津),168型挂式酒精喷灯(上海南汇泥成金属器械厂),乳酸依沙吖啶(厦门市东风制药厂), β -环糊精(广东郁南环状糊精厂)。

试验菌种金黄色葡萄球菌 6538(*Staphylococcus aureus* 6538)、绿脓杆菌 TCC27553 (*Bacterium pyocyanum* ATCC27553)、大肠志贺菌 51302(*Shigella dysenteriae* 51302)由宁波市疾病预防控制中心提供,营养肉汤和营养琼脂由中国药品生物制品检定所提供。

2 处方与制备

根据实验需要设计不同处方: R_1 (依沙吖啶 1.0 g); R_2 (依沙吖啶 1.0 g+硫代硫酸钠 0.1 g); R_3 (依沙吖啶 1.0 g+ β -环糊精 1.0 g); R_4 (依沙吖啶 1.0 g+ β -环糊精 2.0 g); R_5 (依沙吖啶 1.0 g+ β -环糊精 4.0 g); R_6 (依沙吖啶 1.0 g+ β -环糊精 6.0 g)。

制备方法:将不同处方用热水溶解,放冷后定量至 1000 mL,然后分装于 5 mL 的安瓿中,熔封后供实验使用。

3 测定波长的选择

将处方 R_1 和 R_6 的溶液各取 2.0 mL 置于 100 mL 量瓶中,用 $0.05\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的硫酸溶液定容,分别在 190~500 nm 的波长范围内进行紫外扫描,结果二者的紫外吸收光谱相同,均在 362 nm 波长处有最大吸收,见图 1,2 说明 β -环糊精对依沙吖啶的包合未发生化学变化,并且 β -环糊精在扫描范围内无吸收,因此 β -环糊精对溶液的测定无影响。

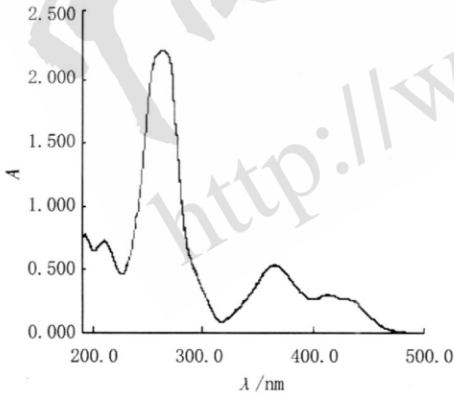


图 1 处方 R_1 的紫外吸收图谱

Fig 1 UV absorption spectrum of formula R_1

4 稳定性试验

4.1 光线对依沙吖啶溶液的影响

取不同处方溶液的安瓿各 10 支二批,分别放在紫外光下(25℃,125 W,20 cm)和自然光下(室温,620 k),按一定的时间间隔取样,在 362 nm 波长处测定吸光度 A 值,以 0 时的吸光度为 100%,计算其他取样时间的吸收度比值,并以百

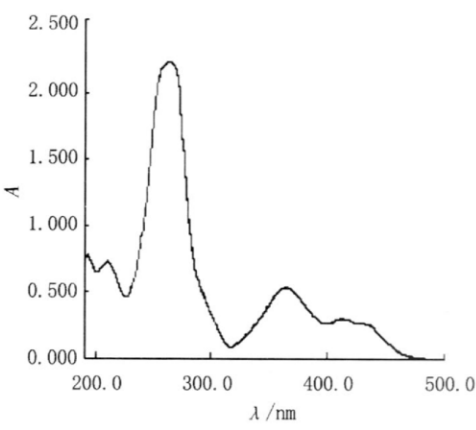


图 2 处方 R_6 的紫外吸收图谱

Fig 2 UV absorption spectrum of formula R_6

分比表示。

4.2 热对依沙吖啶溶液的影响

取不同处方溶液的安瓿各 10 支一批,放在避光干燥箱内,以 80℃为测试条件,按一定的时间间隔取样,在 362 nm 波长处测定吸光度 A 值,以 0 时的吸光度为 100%,计算其他取样时间的吸收度比值,并以百分比表示。

5 抑菌试验

用灭菌生理盐水分别将各原菌液配制成含菌数 $104\sim 105\text{ CFU}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的菌悬液备用,将厚度为 1.5 mm 的滤纸用打孔机打成直径为 6 mm 的纸片,并将滤纸片灭菌、烘干,置于处方 R_1 , R_2 , R_6 溶液中,浸泡 2 h 留用。将各种待试菌液各取 0.2 mL 在固体培养基上涂布制得含菌平板,用无菌镊子将浸透各种浓度滤纸片贴在含菌平板上,每个平板等距离放 3 片(每个处方各 1 片)。每个处理做 6 次重复,把每个处理过的培养皿放到 37℃培养箱中倒置培养 24 h。测定抑菌圈直径的大小。

6 结果

6.1 光线的影响

自然光下溶液的色泽变化见表 1,吸光度变化见图 3。紫外光下溶液的色泽变化见表 2 吸光度变化见图 4。

表 1 自然光下溶液的色泽变化

Tab 1 Color changes of the solution in natural light

样品溶液	放置时间不同天数 (d) 的色泽变化				
	0	15	30	45	60
R_1	-	+	++	+++	++++
R_2	-	-↓	+↓↓	++↓↓	+++↓↓
R_3	-	-	+	++	++
R_4	-	-	+	++	++
R_5	-	-	-	+	++
R_6	-	-	-	+	++

注: - 表示淡黄色, + 表示色泽加深, ↓ 表示沉淀

Note - as show primrose yellow, + as show deepen color ↓ as show sediment

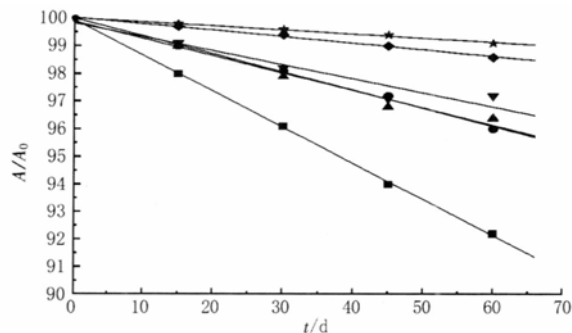


图3 自然光下各处方溶液的吸光度变化

■ R₁ ● R₂ ▲ R₃ ▼ R₄ ◆ R₅ ★ R₆

Fig 3 UV absorption changes of the solution in natural light

■ R₁ ● R₂ ▲ R₃ ▼ R₄ ◆ R₅ ★ R₆

表2 紫外光下溶液的色泽变化

Tab 2 Color changes of the solution in ultraviolet light

样品溶液	放置时间不同天数 (d) 的色泽变化				
	0	2	4	6	8
R ₁	-	+	++	+++	++++
R ₂	-	+↓	+↓ ↓ ↓	++↓ ↓ ↓	+++↓ ↓ ↓
R ₃	-	+	+	++	++
R ₄	-	+	+	++	++
R ₅	-	-	+	+	++
R ₆	-	-	+	+	++

注: - 表示淡黄色, + 表示色泽加深, ↓ 表示沉淀

Note: - as show prim rose yellow, + as show deepen color, ↓ as show sediment

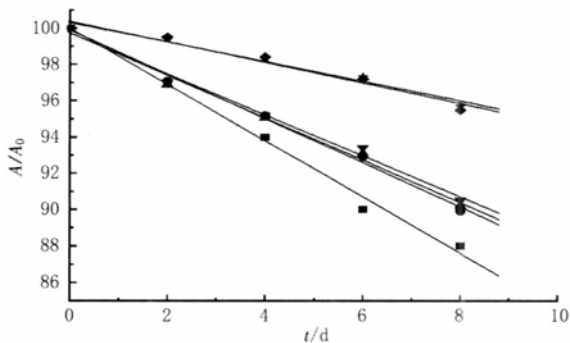


图4 紫外光下各处方溶液的吸光度变化

■ R₁ ● R₂ ▲ R₃ ▼ R₄ ◆ R₅ ★ R₆

Fig 4 UV absorption changes of the solution in ultraviolet light

■ R₁ ● R₂ ▲ R₃ ▼ R₄ ◆ R₅ ★ R₆

6.2 温度的影响

在 80 ℃ 的温度下避光保存,各处方溶液的色泽变化见表 3,吸光度变化见图 5。

6.3 抑菌试验

抑菌环的宽度按 (总直径 - 纸片直径) / 2 计算,3 种处方的抑菌效果无显著性差异。

7 讨论

由于依沙吖啶具有芳环和氨基结构,因此对光和温度都比较敏感,特别是紫外光对其影响更大。实验结果显示,紫

表 3 80 ℃ 的温度下溶液的色泽变化

Tab 3 Color changes of the solution under 80 ℃

样品溶液	放置时间不同天数 (d) 的色泽变化				
	0	7	14	21	28
R ₁	-	+	++	+++	++++
R ₂	-	-	+	++↓	+++↓
R ₃	-	-	+	+	++
R ₄	-	-	+	+	++
R ₅	-	-	-	+	+
R ₆	-	-	-	+	+

注: - 表示淡黄色, + 表示色泽加深, ↓ 表示沉淀

Note: - as show prim rose yellow, + as show deepen color, ↓ as show sediment

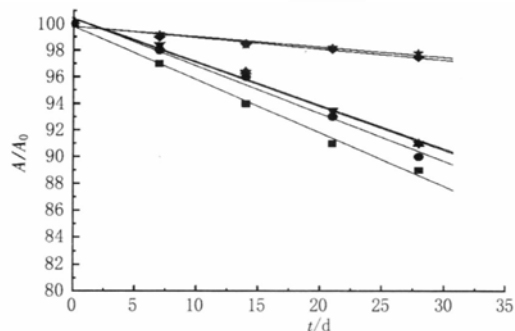


图5 80 ℃ 避光条件下各处方溶液的吸光度变化

■ R₁ ● R₂ ▲ R₃ ▼ R₄ ◆ R₅ ★ R₆

Fig 5 UV absorption changes of the solution under 80 ℃

■ R₁ ● R₂ ▲ R₃ ▼ R₄ ◆ R₅ ★ R₆

外光的照射短时间内能使依沙吖啶溶液色泽出现变化,同时温度对依沙吖啶溶液的影响与光线相比要小。因此该溶液还需避光保存。

从表或图的数据来分析可以看出 β 环糊精对依沙吖啶溶液稳定性具有一定的保护作用,与未加保护剂的溶液相比稳定性都有不同程度的提高。这是因为 β 环糊精具有桶状结构,能将药物分子笼纳在内,起到保护作用。

β 环糊精与依沙吖啶溶液之间不存在配伍禁忌,在溶液放置过程中始终未发现沉淀产生,与硫代硫酸钠相比效果非常明显。

依沙吖啶与 β 环糊精的比例决定了溶液稳定性好坏,比例小于 2 时与硫代硫酸钠效果基本相似,而比例大于 4 时,效果则明显好于硫代硫酸钠,因此我们一般采取的比例以 1:6 为宜。

抑菌试验结果表明,加入环糊精的处方对细菌的抑制效果和原处方没有显著差别。说明环糊精的加入不会影响依沙吖啶对细菌的作用。

REFERENCES

- [1] ZHANG Y C, CHENG Y L, YU Z. Study on the stability of ethacridine lactate solution[J]. Chin Pharm (中国药师), 2003, 6 (2): 88-88.

收稿日期: 2006-09-25