

呋喃西林的助溶剂及制剂稳定性预测

吴文飞 刘明忠 杨兆燕(上海 200433 上海市肺科医院药剂科)

摘要 目的:寻找一种助溶剂,克服呋喃西林在较低温度下易从溶液中析出的问题,并初步预测制剂的稳定性。方法:配制各种复方溶液,于低温保存,筛选出最佳助溶剂及其使用浓度,然后采用初均速法预测溶液的稳定性。结果:硼酸对呋喃西林有助溶作用,有效浓度为 1.2%~2.0%,20℃以下环境保存,有效期可达 3 年。结论:与苯甲酸钠等物质比,硼酸的助溶效果好,尤其适宜于低温环境,所配制剂稳定。

关键词 呋喃西林;硼酸;助溶;稳定性

The dissolving assistant for furacilin and estimation for the stability of preparations

Wu Wenfei (Wu WF), Liu Mingzhong (Liu MZ), Yang Zhaoyan (Yang ZY) (*Department of Pharmacology, Shanghai Hospital of Pneumology, Shanghai 200433*)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To find a dissolving assistant to conquer the problem which furacilin is separated out of water easily in lower temperature and then to preliminary estimate the stability of the preparation. **METHODS:** Various compound solutions were prepared and kept at low temperature to sift out a fine dissolving assistant and its concentration. Then initial

average rate method was applied to determine the stability. **RESULTS:** Boric acid ($\geq 1.2\%$) can assist furacilin to dissolve in water without precipitating. The solutions would keep for 3 years if stored at temperature below $+20^{\circ}\text{C}$. **CONCLUSION:** The dissolving aid effect of boric acid is better than that of sodium benzoate and others. It is especially suitable in low temperature and the preparation is stable.

KEY WORDS furacilin, boric acid, dissolving aid, stability

呋喃西林溶液为常用抗菌制剂,主要用于创伤、溃疡及手术前后的局部消毒。在晚秋至早春时节里,呋喃西林极易析出,从而影响疗效。曾报道苯甲酸钠和氯化钠等对其有助溶作用^[1,2],在《中国医院制剂规范》和《上海市医院制剂手册》记载的呋喃西林(灭菌)溶液中均含有苯甲酸钠^[3,4],但是实际效果都不佳。因此有必要寻找其它的助溶剂,用以防止低温环境下,呋喃西林自溶液中析出。根据呋麻滴鼻液中的呋喃西林溶解性好^[5],笔者推测弱酸性溶液有助于增加呋喃西林的溶解度。试添加硼酸,结果当用量在 1.2% 以上时,经 3℃ 放置半年以上,呋喃西林浓度仍无减损,其稳定性考查结果良好。

1 仪器与试药

1.1 仪器 UV-2401 分光光度计(日本岛津);756 紫外一可见分光光度计(中国宜兴县分析仪器厂);热空气消毒箱(德国贺利氏,本文作加热恒温箱);DG-1 多功能恒温箱(上海医用仪表厂),pHS-3C 型数字酸度计(上海雷磁仪器厂)。

1.2 试药 呋喃西林(江苏省苏州第五制药厂,批号 830713,9106001);硼酸(上海云岭化工厂,批号 941106,

表 1 16℃ 以下放置供试品含量变化(%)

温度/℃	放置时间/d	I	II	III	A	B	C	D
3	0	100	100	100	100	100	100	100
	18	59	55	70	100	100	100	97
	30			62	100	100	100	74
	60				100	100	100	
≤16℃ *	0	100	100	100	100	100	100	100
	30	64	69	73	100	100	100	95
	60				100	100	99	75

* 指自然放置

由表 1 可知,硼酸对呋喃西林有助溶作用,当浓度达 1.2% 以上时,即可获得理想的助溶效果。

2.4 初步稳定性预测试验 取各种供试品,用初均速法^[6]做热稳定性试验。

分别取供试品分装于 25ml 量瓶中,置于不同温度的恒温箱中,定时取出检品,迅速冷却,补充水至刻度后与零时刻的检品一起测定吸收度 A 和 A₀,根据初均速法,初速度 V₀ = $\frac{A_0 - A}{A_0 t}$,以 lg(V₀ × 10⁴) 对 (1/T × 10³) 回归,求得回归方程,再根据 V₀ = $\frac{10\%}{t_{0.9}}$,求得有效期。结果见表 2,表 3。

表 2 初均速法测定硼酸呋喃西林溶液稳定性实验数据

温度/℃	1/T × 10 ³	时间(t)/h	A ₀		A		V ₀ × 10 ⁴	
			A 方	C 方	A 方	C 方	A 方	C 方
55	3.047	18	0.492	0.496	0.491	0.493	2.254	3.360
60	3.001	15	0.493	0.496	0.490	0.492	4.057	5.376
65	2.957	12	0.493	0.496	0.489	0.491	6.761	8.401
70	2.914	10	0.492	0.497	0.487	0.490	10.16	14.08
75	2.872	9	0.493	0.496	0.485	0.483	18.03	29.12
80	2.831	8	0.493	0.505	0.482	0.487	27.89	44.55
85	2.792	7	0.478	0.504	0.477	0.478	46.36	73.70
90	2.753	6	0.493	0.505	0.472	0.469	70.99	118.8

表 3 各种呋喃西林溶液稳定性测定结果

供试品	回归方程	r	$t_{0.9}^{40^{\circ}\text{C}}/\text{d}$	$t_{0.9}^{25^{\circ}\text{C}}/\text{mon}$	$t_{0.9}^{20^{\circ}\text{C}}/\text{y}$
A 方	$\lg(V_0 \times 10^4) = 15.82 - 5073/T$	0.9996	99.5	21.5	3.47
C 方	$\lg(V_0 \times 10^4) = 16.91 - 5392/T$	0.9981	84.4	20.6	3.46
I 方	$\lg(V_0 \times 10^4) = 14.43 - 4628/T$	0.9888	92.6	17.0	2.59
Ⅰ 方	$\lg(V_0 \times 10^4) = 13.46 - 43.81/T$	0.9941	140.7	23.5	3.47

2.5 留样观测结果 其结果与初均速法测得的结果基本一致(见表 4)

表 4 留样观测呋喃西林相对含量变化(%) *

温度/℃	放置时间/mon	I	Ⅰ	A	B	C
40℃	1	97.13	97.64	97.40	96.47	96.16
	2	92.34	94.96	94.36	93.72	92.36
	3	90.02	92.91	91.96	91.63	89.90
20℃	6	97.38	97.67	98.18	96.99	96.28

* 设 0 时刻含量为 100%

3 讨论

3.1 呋喃西林的溶解度和稳定性与溶液的 pH 值有一定关系。在呋喃西林单方溶液(pH 约为 6.4)中滴加稀盐酸,低温下的溶解性有所增加,但热稳定性较差,且易析出无色晶粒,这些不良现象随 pH 值的降低而增加。若在硼酸(1.2%)呋喃西林溶液中加入 0.12% 的硼砂,溶液 pH 值达 7.2,加热配制时溶液颜色易变深,成品经放置会析出深红棕色沉淀。据文献报道,呋喃西林的溶解度为 1:4200,其饱和水溶液的 pH 值为 5.0~7.5^[2],笔者配制的 0.02% 溶液 pH 值为 6.45,若加入苯甲酸钠 0.1%,溶液 pH 值升至 6.55,制剂稳定性略有增加,但两者低温时易析出沉淀,而硼酸制剂(1.2%~2.0%)的 pH 值为 4.9~5.5,则无呋喃西林析出。笔者曾配制的硼酸制剂(1.2%)可使浓度为 0.0263% 的呋喃西林溶液于 3℃ 放置半年,含量仍几乎不变,该浓度超过了呋喃西林的饱

和浓度(0.0238%)。

3.2 硼酸呋喃西林溶液在较低温度下是稳定的且呋喃西林溶解度好,因此硼酸制剂特别适合于寒冷季节里配制使用。

3.3 处方中的硼酸能协同呋喃西林发挥抗菌作用。各供试品开瓶使用和放置一段时间后,对照组制剂都会出现霉变,而硼酸组制剂无霉变。

3.4 笔者曾试用吐温作呋喃西林溶液的增溶剂,但成品出现乳光且颜色加深。因此,就笔者的研究表明,硼酸是呋喃西林良好的助溶剂。

参考文献

- 1 盛国荣. 苯甲酸钠对呋喃西林的助溶作用. 中国医院药杂志, 1997, 17(6): 264.
- 2 顾学裘. 药物制剂注解. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1981: 959.
- 3 中华人民共和国卫生部药政局编. 中国医院制剂规范. 西药制剂. 第 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 19.
- 4 章国钧, 邱在峰, 边友珍. 上海市医院制剂手册. 第 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1995: 431
- 5 章国钧, 邱在峰, 边友珍主编. 上海市医院制剂手册. 第 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1995: 337.
- 6 徐继尧. 药物稳定性预测方法计算. 中国医院药杂志, 1989, 9(1): 42.

收稿日期: 1999-11-30