

· 研究报告 ·

正交设计优选依沙吡啶溶液的处方及制备工艺

王芳芳(解放军175医院/厦门大学附属东南医院药学科,福建漳州363000)

[摘要] 目的 比较依沙吡啶溶液在pH值、抗氧化剂和惰性气体三因素共同影响下的稳定性,并结合经济效益,为医院配制依沙吡啶溶液最经济有效的方案提供途径。方法 采用分光光度法测定依沙吡啶的含量,用初匀速法预测其室温储存期,按正交设计选择最优条件组合。结果 在pH值4.0,0.10%对乙氧基苯胺+氮气2 min的条件下依沙吡啶稳定性最好;在pH 4.5,0.00%对乙氧基苯胺+氮气2 min的条件下依沙吡啶的稳定性次之。结论 综合考虑依沙吡啶溶液的刺激性、生产成本和操作难度等问题,选择pH 4.5+氮气2 min作为最优选择,后期还应补充试验,以寻找最优生产方案。

[关键词] 依沙吡啶溶液;稳定性;室温有效贮存期;正交设计

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)01-0049-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.01.012

Optimization of preparation formulation of ethacridine solution by orthogonal design

WANG Fangfang (Department of Pharmacy, No. 175th Hospital of PLA/South-East Hospital Affiliated to Xiamen University, Zhangzhou 363000, China)

[Abstract] **Objective** To compare the stability of ethacridine solution influenced by three factors; pH value, antioxidants and inert gas, to find out the most economical and effective production of ethacridine solution for the hospital with the consideration of economic benefits. **Methods** The content of ethacridine solution was determined by UV spectrophotometry, and the room-temperature storage period was predicted with the initial uniform rate method. Finally, the optimal conditions for producing the ethacridine solution was selected by orthogonal design. **Results** Ethacridine solution was the most stable under the condition of pH4.0, 0.10% *p*-phenetidine and nitrogen of 2 minutes. Ethacridine solution was the second most stable under the condition of pH4.5, 0.00% *p*-phenetidine and nitrogen of 2 minutes. **Conclusion** The condition of pH4.5 and nitrogen of 2 minutes was the optimal choice by considering the irritation of ethacridine solution, the cost of production and operation difficulty. However, more tests should be done to find out the optimal plan of production.

[Key words] ethacridine solution; stability; room-temperature storage period; orthogonal design

依沙吡啶(商品名:利凡诺)溶液外用于杀菌防腐,对G⁺菌及少数G⁻菌有较强的杀灭作用^[1],对球菌尤其是链球菌的抗菌作用较强,可用于创伤、黏膜感染及急性、亚急性皮炎、湿疹等皮肤病糜烂渗出期的治疗,也可用于含漱。本品刺激性小,在临床上使用较广,但因其稳定性差,遇高温、高压、光照会逐渐变质,产生黄棕色沉淀,所以配制后应避免光、密闭保存。在临床使用中,常因质量下降或变质而给医院造成经济损失。

按照《中国医院制剂规范》配制的依沙吡啶溶液以硫代硫酸钠作为抗氧化剂^[2]。但有文献报道称,硫代硫酸钠与依沙吡啶存在配伍禁忌^[3]。对乙氧基苯胺是一种被国内外广泛研究的抗氧化剂^[4],可用

于生产解热镇痛药非那西丁、安痛息和消毒防腐药依沙吡啶,虽然一定量的对乙氧基苯胺具有急剧毒性,但充当外用溶液的抗氧化剂时浓度极低,远未达到中毒量,具有一定的生物安全性。故本实验将以对乙氧基苯胺为抗氧化剂,探索其对依沙吡啶稳定性的影响。

笔者应用正交设计试验对依沙吡啶溶液进行稳定性考察和处方优选,以为医院配制依沙吡啶溶液提供更经济有效的方案。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 RHS-3C精密酸度计(厦门分析仪器厂);2550型紫外分光光度计(Shimadzu公司);HH-W420恒温水浴箱(金坛市科析仪器有限公司);KQ-300DE型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);氮气(林德气体)。

[作者简介] 王芳芳,女,药师。Tel: 15259696382, E-mail: ffyy0824@hotmail.com.

1.2 试药与试剂 乳酸依沙吡啶(药用,辽源市迪康药业有限责任公司);对乙氧基苯胺(Sigma Aldrich Corp,批号:33943);乳酸和乙醇(化学纯,西陇化工股份有限公司);浓硫酸(化学纯,三明市三元化学试剂厂);纯化水(解放军 175 医院自制)。

2 方法与结果

2.1 正交表设计及因素水平试验 拟定影响依沙吡啶溶液稳定性的 3 个因素,即 pH 值、抗氧化剂和惰性气体,其因素水平见表 1。

表 1 处方因素水平表

水平	pH 值 (因素 A)	对乙氧基苯胺浓度(%) (因素 B)	通氮气的时 间(min) (因素 C)
1	4.0	0.00	0
2	4.5	0.05	1
3	5.5	0.10	2

2.2 依沙吡啶溶液的配制及加速试验 在 100 ml 棕色容量瓶中加入现配的 1% 依沙吡啶溶液,按表 1

正交实验表 L₉(3³) 设计,以适量乳酸调节 pH 值后,加入定量现配的 5% 对乙氧基苯胺母液,再用 1% 依沙吡啶溶液定容,混合均匀,最后通氮气,密封即得。每组方案做 3 个平行实验。

采用初匀速法^[5],将已配制好的依沙吡啶溶液分装于 30 ml 的棕色塑料瓶,分别置于 40、45、50、55、60、65 和 70℃ 恒温水浴锅中,依次分别用水温维持 6.0、5.5、5.0、4.5、4.0、3.5 和 3.0 h。然后精密量取水浴前后的依沙吡啶溶液各 2 ml,置于 100 ml 容量瓶中,再用 0.05 mol/L 硫酸液稀释配得供试品溶液。

2.3 紫外分光光度法测定含量并计算残存率 以 0.05 mol/L 硫酸液为空白,供试品溶液在波长 362 nm 处有最大吸收,故本实验选在此处测得溶液置水浴前、后的吸光度 A_0 及 A 。

按下式计算水浴后供试品中依沙吡啶的浓度:

$$C = (A/A_0)C_0$$

再以 C_0 为 100% 将 C 换算成残存率(%)。数据处理列于表 2。

表 2 依沙吡啶溶液加速实验后的残存率(%)

绝对温度(T/K)	反应时间(t/h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
313.2	6.0	98.08	98.06	98.00	98.41	98.25	97.93	99.30	98.99	98.42
318.2	5.5	97.81	97.87	97.63	98.24	98.00	97.88	99.26	98.82	98.27
323.2	5.0	97.74	97.63	97.59	98.16	97.92	97.67	99.30	98.77	98.02
328.2	4.5	97.47	97.40	97.37	97.83	97.65	97.52	99.28	98.58	97.88
333.2	4.0	97.57	97.50	97.47	97.89	97.32	97.58	99.31	98.75	97.81
338.2	3.5	97.16	97.45	97.54	97.79	97.21	97.43	99.34	98.36	97.56
343.2	3.0	97.38	97.38	97.49	97.65	97.21	97.36	99.39	98.48	97.66

2.4 室温贮存有效期预测 分别以依沙吡啶溶液在不同条件下分解初速度的对数 $\lg[(100 - C)\% / t]$ 对温度的倒数 $1/T$ 回归,得出 9 种组合条件的直线方程,再将 $T = 298.2\text{K}$ 代入方程,分别推算室温 25℃ 的贮存期(表 3)。

表 3 不同条件下的依沙吡啶溶液的室温贮存期

方案	直线方程	r	贮存期 (个月)
1	$\lg V_0 = -1.552.8/T + 2.472.0$	0.993.4	7.6
2	$\lg V_0 = -1.505.5/T + 2.324.8$	0.996.4	7.3
3	$\lg V_0 = -1.339.6/T + 1.824.9$	0.991.2	6.4
4	$\lg V_0 = -1.657.2/T + 2.710.6$	0.996.4	9.8
5	$\lg V_0 = -1.845.8/T + 3.351.8$	0.997.5	9.6
6	$\lg V_0 = -1.453.3/T + 2.164.4$	0.996.2	7.1
7	$\lg V_0 = -858.74/T - 0.185.6$	0.996.6	16.1
8	$\lg V_0 = -1.751.6/T + 2.824.7$	0.995.8	15.6
9	$\lg V_0 = -1.727.3/T + 2.934.0$	0.998.2	10.0

2.5 正交试验结果分析 正交试验及方差分析结果见表 4、表 5。

表 4 正交试验 L₉(3⁴) 及结果

方案	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D (空白)	贮存期 (个月)
1	1	1	1	1	7.6
2	2	2	1	2	7.3
3	3	3	1	3	6.4
4	1	2	2	3	9.8
5	2	3	2	1	9.6
6	3	1	2	2	7.1
7	1	3	3	2	16.1
8	2	1	3	3	15.6
9	3	2	3	1	10.0
K ₁	11.150.9	10.071.4	7.120.1	9.046.4	
K ₂	10.824.5	9.045.9	8.811.1	10.202.4	
K ₃	7.864.0	10.722.0	13.908.1	10.590.6	
R	3.286.9	1.676.1	6.788.1	1.544.2	

根据分析结果可知,惰性气体对试验结果有显著影响,pH 值对结果也有较大影响,而抗氧化剂对乙氧基苯胺对结果的影响相对较小。优化处方为 A₁B₃C₃,即在 pH4.0,0.10% 对乙氧基苯胺 + 通氮

(下转第 64 页)

bat extensively drug resistant tuberculosis: recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force[J]. MMWR Recomm Rep, 2009, 58(RR-3):1-43.

[4] Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights[J]. Clin Microbiol Rev, 1995, 8(2): 495-514.

[5] 何国钧. 多重耐药性结核病及其治疗[J]. 中国防痨杂志, 1997, 19(增刊):30-32.

[6] 曾正国. 现代实用结核病学[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2003:228-235.

[7] Fattorini L, Tan D, Iona E, et al. Activity of moxifloxacin alone and in combination with other antimicrobial agents multidrug-re-

sistant mycobacterium tuberculosis infection in BALB/c mice [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(1):360-362.

[8] Nuernberger EL, Yoshimatsu T. Moxifloxacin-containing regimens of reduced duration produce a stable cure in murine tuberculosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(10):1131-1134.

[9] Johnson JL, Hadad DJ. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2006, 10(6):605-612.

[10] 梁雨丽, 刘欣. 联合应用莫西沙星或左氧氟沙星治疗耐药多药肺结核疗效研究[J]. 中国全科医学, 2011, 13:1451-1453.

[收稿日期] 2013-04-23 [修回日期] 2013-09-06
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 50 页)

气 2 min 时, 依沙吡啶溶液的稳定性最好, 贮存期最长达 16.1 个月。

表 5 正交试验方差分析

误差来源	SS	f	MS	F	P
A	19.674	2	9.837	5.082	>0.05
B	4.285	2	2.142	1.107	>0.05
C	74.917	2	37.459	19.351	<0.05
误差	9.872	2	1.936		

$F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

进一步分析发现, 处方 A₂B₁C₃ 依沙吡啶溶液的稳定性仅次于处方 A₁B₃C₃, 贮存期为 15.6 个月。而且处方 A₂B₁C₃ 未添加抗氧化剂, pH 值更接近人体, 溶液刺激性较小, 同时考虑到生产成本及操作难易等问题, 处方 A₂B₁C₃ 最佳, 即维持在 pH 4.5 + 通氮气 2 min。

3 讨论

本试验数据显示, 抗氧化剂对实验结果的影响较小, 但不能否定其作用。因为, 惰性气体已将溶液中的部分氧除去, 相对于未通氮气的情况, 抗氧化剂的抗氧化优势不易体现。

对乙氧基苯胺极易氧化, 实验中本品母液需做特殊处理, 如通氮气去氧、现配现用等。

本试验采用乳酸调节溶液的 pH 值, 为避免每次配制溶液都调节酸碱度, 操作烦琐导致依沙吡啶溶液及抗氧化剂对乙氧基苯胺迅速氧化变质。笔者通过预实验确定依沙吡啶溶液达到指定 pH 值所需的乳酸量基本稳定。在实际操作中, 直接量取预定量的乳酸加入混匀, 调节 pH 值后再加抗氧化剂, 可简化操作程序, 提高贮存的稳定性和重现性, 降低因抗氧化剂造成的系统误差。

影响依沙吡啶溶液稳定性的还有许多其他因素。王劲等^[6]认为, 依沙吡啶的不稳定现象与生产所用水质有极大关系。注射用水制备的依沙吡啶溶液稳定性优于纯化水。张又才、王之训等^[7,8]的实

验结果显示, 光线对依沙吡啶溶液的分解有很大影响。光照时间越长, 含量下降越多, 故要注意避光贮存, 且棕色玻璃瓶的遮光效果及密闭性优于棕色塑料瓶。同时, 温度对依沙吡啶溶液的影响也较大^[13], 温度越高, 分解反应速度越快, 故应将药品贮存在阴凉处。

综上所述, pH 值、抗氧化剂及惰性气体对依沙吡啶溶液稳定性都有增强作用, 3 种因素对依沙吡啶溶液稳定性的影响程度为惰性气体 > pH 值 > 抗氧化剂。为了继续发挥依沙吡啶溶液刺激性小的优势, 并且综合考虑医院制剂生产成本等经济效益问题, 选择只通氮气、不添加抗氧化剂、呈酸性而较为缓和的处方 A₂B₁C₃ 作为本实验得出的最优选择。实验后期还应设计补充性实验, 寻找医院配制依沙吡啶溶液的最优方案。

【参考文献】

[1] 白瑞芝. 利凡诺在外科换药中的应用[J]. 临床合理用药, 2009, 2(9):13.

[2] 中华人民共和国卫生部药政局. 中国医院制剂规范[M]. 2 版. 北京:中国医药科技出版社, 1995:23-24.

[3] 胡晓波, 饶丹. 依沙吡啶溶液处方中加入硫代硫酸钠的合理性的考察[J]. 贵州医药, 2007, 31(8):736.

[4] Pambor MA. p-phenetidine containing antioxidant as an occupational eczematogenic agent in the manufacturing of special feed mixtures[J]. Berufsdermatosen, 1971, 19(6):285-291.

[5] 任飞宇, 赵常青. 利凡诺溶液的稳定性考察[J]. 西北药学杂志, 2009, 24(6):485-486.

[6] 王劲, 杨天燕, 张靖贤. 不同水质对依沙吡啶溶液稳定性的影响[J]. 医药导报, 2003, 22(9):642.

[7] 张又才, 程义琳. 依沙吡啶溶液稳定性考察[J]. 中国药师, 2003, 6(2):88.

[8] 黄之训, 张惠芳. 不同载体及配方的乳酸依沙吡啶溶液稳定性考察[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(8):1023-1024.

[9] 颜宏生, 杨艺华. 乳酸依沙吡啶溶液沉淀原因探讨[J]. 临床合理用药, 2009, 2(13):112.

[收稿日期] 2013-01-29 [修回日期] 2013-09-02

[本文编辑] 李睿旻