

# 微波-超声法制备呋喃西林滴耳液

车珂科<sup>1\*</sup>,柯昌毅<sup>1#</sup>,谢剑锋<sup>1</sup>,陈伟峰<sup>1</sup>,王丽娟<sup>2</sup>(1.重庆市第三人民医院药学部,重庆 400014;2.重庆医药高等专科学校药学院,重庆 401331)

中图分类号 R987 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)04-0529-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.04.31

**摘要** 目的:改进医院制剂呋喃西林滴耳液的制备工艺,以缩短制备时间,提高呋喃西林滴耳液的稳定性。方法:采用微波-超声法制备呋喃西林滴耳液,其中丙三醇先用微波(输出功率:700 W,微波频率:2 450 Hz)加热80 s进行预处理;另以传统工艺制备为对照,比较两种制备方法的耗时。采用高效液相色谱法比较两种呋喃西林滴耳液24个月时的呋喃西林损失百分率,显微镜下观察其结晶情况。结果:微波-超声法和传统工艺制备耗时分别为12、140 min;24个月时呋喃西林损失百分率分别为0.9%、29.1%,传统方法所制制剂有肉眼可见黄棕色结晶析出,微波-超声法所制制剂无结晶析出。结论:微波-超声法制备具有耗时短、制剂含量均匀度好、稳定性高的特点,可为该制剂的工业化大生产提供技术参考。

**关键词** 呋喃西林滴耳液;微波;超声波;稳定性

## Preparation of Furacilin Ear Drops by Microwave-ultrasound Method

CHE Ke-ke<sup>1</sup>, KE Chang-yi<sup>1</sup>, XIE Jian-feng<sup>1</sup>, CHEN Wei-feng<sup>1</sup>, WANG Li-juan<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Chongqing Third People's Hospital, Chongqing 400014, China; 2.School of Pharmacy, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To improve the preparation technology of Furacilin ear drops (FED), and promote its stability by shortening the preparation time. METHODS: FED was prepared by microwave-ultrasound method with glycerol pretreated by heating 80 s with microwave (output power 700 W, microwave frequency 2 450 Hz). Using traditional technology as control, the time consumption of 2 methods were compared. HPLC method was adopted to compare the percentage of furacilin loss between 2 kinds of FED at 24th month. The crystallization of FED was observed with microscope. RESULTS: The time consumption of microwave-ultrasound method and traditional technology were 12 and 140 min. The loss of furacilin were 0.9% and 29.1% respectively in the 24 months. Yellowish-brown crystal was separated out from the drops prepared by traditional technology, and no crystal was found in the drops prepared by microwave-ultrasound method. CONCLUSIONS: The method is characterized with short time-consuming, good content uniformity and sound stability. It provides technical reference for industrial production.

**KEYWORDS** Furacilin ear drops; Microwave; Ultrasound; Stability

呋喃西林滴耳液(Furacilin ear drops, FED),是耳鼻喉科常用的自制外用制剂之一,治疗中耳炎及外耳道炎疗效确切<sup>[1]</sup>,已被载入1990年版《中国医院制剂规范》及2008年版《重庆市医疗机构制剂规范》<sup>[2]</sup>(以下简称《规范》)。但是《规范》中记载的传统制备方法需要加热(90~100℃)及长时间搅拌,所制得的产品质量稳定性较差,贮存期间颜色易变深;且易析出棕红色结晶(尤其在冬季),振摇无法使其溶解,形成结晶后制剂中呋喃西林的含量明显下降,严重影响临床疗效。为克服传统制备方法的缺点,笔者尝试采用自行设计的微波-超声法快速制备FED,缩短制备时间,提高其稳定性。

## 1 材料

### 1.1 仪器

超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,型号:KQ-500B,功率:500 W,频率:40 kHz);微波炉(广东格兰仕集团有限公司,型号:P70D20TP-C6);紫外-分光光度仪(日本岛

\*主管药师,博士研究生。研究方向:药物新剂型与新技术、临床药物治疗学。电话:023-63501082。E-mail:beayerchoe@163.com

#通信作者:主任药师。研究方向:医院制剂和药事管理。电话:023-63510273。E-mail:666666kecy@163.com

津公司,型号:UV-2450);显微镜(奥林巴斯显微镜公司,型号:CH-2);恒温磁力搅拌器(杭州仪表电机厂,型号:78HW-1型)。

### 1.2 药品与试剂

呋喃西林原料药(济南金达药业有限公司,批号:20101204,纯度:99.8%);乙醇(四川金山制药有限公司,批号:120702,体积分数:95%);丙三醇(南昌白云药业有限公司,批号:20120710);水为蒸馏水。

## 2 方法与结果

### 2.1 处方

《规范》记载的FED处方见表1。

表1 FED的处方

Tab 1 Prescription of FED

组成	用量
呋喃西林	2.0 g
乙醇(95%)	250 ml
丙三醇	750 ml
全量	1 000 ml

### 2.2 制备

#### 2.2.1 传统制备方法

精密称取处方量呋喃西林原料药 2.0 g 与乙醇 250 ml 混合均匀,缓慢加入到适量丙三醇中,充分搅拌使其溶解,必要时加热,待完全溶解后冷至室温,再添加丙三醇至全量 1 000 ml,混匀,即可。共制备 3 批,批号分别为 100830、110225、110607。

### 2.2.2 微波-超声法

精密称取处方量呋喃西林原料药 2.0 g,转入棕色具塞玻璃量瓶中,加乙醇 250 ml 混合均匀后置于超声清洗器中,超声(功率:500 W,工作频率:40 kHz)助溶 2 min。期间,将盛有 500 ml 丙三醇的烧杯放入微波炉中,用大火(微波输出功率:700 W,微波频率:2 450 Hz)加热 80 s。在超声条件下,缓慢将热丙三醇加入玻璃量瓶中,继续超声,期间水浴温度设置在 60 ℃。待呋喃西林全部溶解澄清后,记录超声的时间,加丙三醇至全量 1 000 ml,混匀,即可。全程避光操作,共制备 3 批,批号分别为 101013、110428、110722。

### 2.2.3 两种方法耗时比较

微波-超声法和传统工艺制备耗时分别为 12 min(其中超声占 8 min)、140 min(搅拌占 120 min),所得产品均为澄明黄色油状液体;微波-超声法在温度低于 78 ℃时,随着丙三醇温度的升高,耗时越短。

## 2.3 含量测定

2.3.1 《规范》记载的方法 精密量取 FED 5 ml,置于 50 ml 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀;取稀释液 2 ml,置于 50 ml 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀。照紫外-可见分光光度法,在 (375 ± 1) nm 波长处测定吸光度,按呋喃西林分子式  $C_6H_8N_2O_4$  的吸收系数 ( $E_{1\%}^{1cm}$ ) 为 810 计算,即得(FED 中含呋喃西林应为标示量的 90.0%~110.0%)。将传统方法和微波-超声法制得的 FED 样品按照上述方法测定。紫外检测图谱详见图 1。

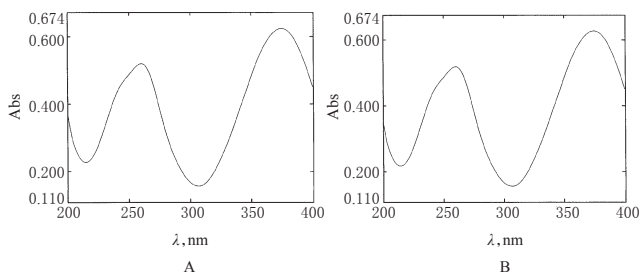


图 1 FED 紫外检测图谱

A. 传统方法; B. 超声-微波法

Fig 1 UV spectrum of FED

A. traditional method; B. microwave-ultrasound method

结果表明,微波-超声法与传统方法所制得的 FED 中呋喃西林的百分含量分别为 96.3%、96.8%,两种方法无明显差别。

### 2.3.2 HPLC 测定 FED 中呋喃西林的含量

(1) 色谱条件。色谱柱: Diamonsil- $C_{18}$  (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水-三乙胺-冰醋酸 (400:600:1.5:3, V/V/V/V), 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 375 nm; 柱温: 30 ℃; 进样量: 10 μl。

(2) 溶液配制。供试品溶液: 精密称取供试品(传统方法或超声微波法制备) 1 ml, 置于 100 ml 量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得。对照品溶液: 取呋喃西林原料药 0.02 g, 精密称定, 置于 100 ml 量瓶中, 加甲醇适量摇匀, 即得对照品贮备液; 精密量取对照品贮备液 5 ml, 置于 50 ml 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得。阴性对照溶液: 精密量取呋喃西林滴

耳液空白溶剂 1.0 ml, 按照供试品溶液的制备方法制成阴性对照溶液。

(3) 方法专属性。按“(1)”“(2)”项下方法处理和测定供试品, 结果供试品中的辅料对呋喃西林测定无干扰(分离度 > 1.5), 供试品中呋喃西林保留时间与对照品一致(约 7 min), 理论板数为 5 000, 峰形理想。色谱图见图 2。

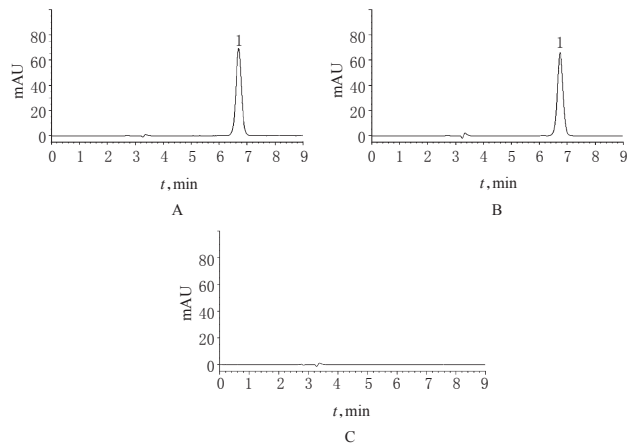


图 2 高效液相色谱图

A. 供试品; B. 对照品; C. 阴性对照; 1. 呋喃西林

Fig 2 HPLC chromatograms

A. sample; B. control; C. negative control; 1. furacilin

(4) 线性关系考察。取对照品贮备液, 配制成质量浓度分别为 2、6、10、16、20、40、80 μg/ml 的溶液, 按照“(1)”项下方法操作, 记录峰面积。以峰面积 ( $A$ ) 为纵坐标、质量浓度 ( $c$ ) 为横坐标进行线性回归, 得回归方程为  $A = 48\ 785.73c - 5.79$  ( $r = 0.999\ 98$ ,  $n = 7$ )。结果表明, 呋喃西林在 2~80 μg/ml 质量浓度范围内与峰面积呈良好线性关系。

(5) 精密度试验。分别精密量取 3 批 FED (批号: 101013、110428、110722) 各 1 ml, 按“(2)”项下方法处理, 室温下放置 5 d。分别于 0、1、2、4、6、8、12 h, 1、2、3、4、5 d, 按照“(1)”项下色谱条件连续进样测定, 计算峰面积的 RSD。结果 3 批供试品测得的日内 RSD 分别为 0.33%、0.33%、0.29% ( $n = 7$ ), 日间 RSD 分别为 0.23%、0.29%、0.20% ( $n = 5$ ), 符合方法学要求, 表明精密密度良好。

(6) 回收率试验。分别精密量取 3 批 FED (批号: 101013、110428、110722) 0.8、1.0、1.2 ml, 置于 100 ml 量瓶中, 加对照品贮备液 1 ml, 制成低、中、高 3 个浓度溶液 (80%、100%、120%), 按“(1)”项下色谱条件进样测定。结果 3 个浓度的供试品平均回收率分别为 99.50% ( $RSD = 1.60\%$ ,  $n = 3$ )、98.50% ( $RSD = 0.27\%$ ,  $n = 3$ )、98.59% ( $RSD = 0.27\%$ ,  $n = 3$ ), 总体平均回收率为 98.86% ( $RSD = 0.56\%$ ,  $n = 3$ )。

## 2.4 稳定性试验研究

分别取传统方法和微波-超声法制备的 FED 各 3 批(前者批号为: 100830、110225、110607, 后者批号为: 101013、110428、110722), 在制备当天和放置 1、6、12、24 个月时取样, 按照“(2)”项下方法处理, 再按“(1)”项下色谱条件测定呋喃西林浓度。分别计算呋喃西林的百分含量和第 24 个月时呋喃西林含量损失百分率。计算公式: 百分含量 (%) =  $c_s \times D \times$  每支容量 / ( $m \times S$ ) × 100%, 其中  $c_s$  是样品浓度,  $D$  是样品稀释倍数,  $m$  是样品取样量,  $S$  是样品标示量。第 24 个月时呋喃西林含量损

失百分率(%)=制备当天百分含量-第24个月百分含量。

结果,传统方法制备的FED在6个月内相对比较稳定,呋喃西林的百分含量符合《规范》的标准;在第12个月,其百分含量明显下降,超出《规范》规定的合格范围;在第24个月,含量损失百分率分别为27.4%、31.8%、28.2%,平均值为29.1%。微波-超声法制备的FED第24个月的内容量损失百分率分别为0.8%、0.9%、1.0%,平均值为0.9%,结果详见表2。

表2 传统方法与微波-超声法制备FED的含量稳定性考察结果  
Tab 2 Results of stability of FED prepared by traditional method and microwave-ultrasound method

方法	批号	制备当天, %	第1个月, %	第6个月, %	第12个月, %	第24个月, %	第24个月时呋喃西林的含量损失百分率, %
传统方法	100830	98.8	97.9	95.2	88.7	71.4	27.4
	110225	104.3	98.6	94.7	81.4	72.5	31.8
	110607	98.8	98.1	95.3	83.0	70.6	28.2
微波-超声法	101013	99.8	99.9	99.4	99.1	99.0	0.8
	110428	99.3	99.0	98.8	98.7	98.4	0.9
	110722	106.1	105.9	105.5	105.6	105.1	1.0

### 2.5 结晶情况考察

选取传统方法和微波-超声法制备的FED各3批(前者批号:100830、110225、110607,后者批号:101013、110428、110722),每批样品选3支,分别于第1、6、12、24个月于显微镜下( $\times 400$ )观察FED的微观性状,考察两种方法制备的FED的结晶情况。

结果,两种方法制备的FED在1个月时均未见结晶。6个月时,两者虽均无肉眼可见结晶,但在显微镜条件下可见,前者已有少量结晶析出,后者未见结晶析出。12个月时,前者已有大量肉眼可见的黄色结晶析出;后者无肉眼可见的结晶,且在显微镜条件下仍未见有结晶。24个月时,前者析出的结晶数量进一步增多,体积进一步增大,且结晶颜色逐渐变为黄棕色;而后者仍无肉眼可见的结晶,且在显微镜条件下仍未见有结晶。这表明微波-超声法制备的FED在长达24个月的贮存期内,性状稳定,显微镜图见图3(传统方法和微波-超声法制备的样品各选1组为代表,其余图略)。

### 3 讨论

目前传统制备方法存在两大缺点:一是磁力搅拌装置提供的剪切力有限,不能使呋喃西林快速溶解;且磁力搅拌装置不适合制备1 000 ml以上的FED,多次制备涉及到多批次的质量检测问题,给医疗机构制剂生产带来不便。二是该法为敞开体系,乙醇易挥发,受到搅拌中产生的涡流引入空气中的尘埃、氧分子、金属搅拌棒的金属离子、光照等因素的干扰,长期留样观察表明该法制备出的FED易氧化变色、形成结晶、含量下降,使稳定性差、疗效降低。而微波-超声法制备时不用搅拌,且密闭、避光操作避免了尘埃、氧分子、金属离子等干扰因素,说明此工艺设计合理,符合制剂稳定性的要求。

本法原理是呋喃西林乙醇混悬液在超声波产生的空化效应<sup>[9]</sup>及热效应<sup>[10]</sup>中形成的气泡破裂后的强大冲击波,使溶剂湍流加速,不停冲刷呋喃西林晶体表面,从而加速晶体的溶解。同时,利用微波对丙三醇分子结构中的3个羟基键产生电离极化,形成极化分子;极化分子在电场中产生定向的排列,并随着微波电磁场的变化高频率反复震荡,类似“摩擦”的运动,迅速、均匀地产生热量<sup>[9]</sup>。将经微波加热后的丙三醇缓慢加入呋喃西林乙醇混悬液中形成潜溶剂直至完全溶解。其中,丙三醇在加热时间与微波炉的功率和制备的量有关,具体时间需

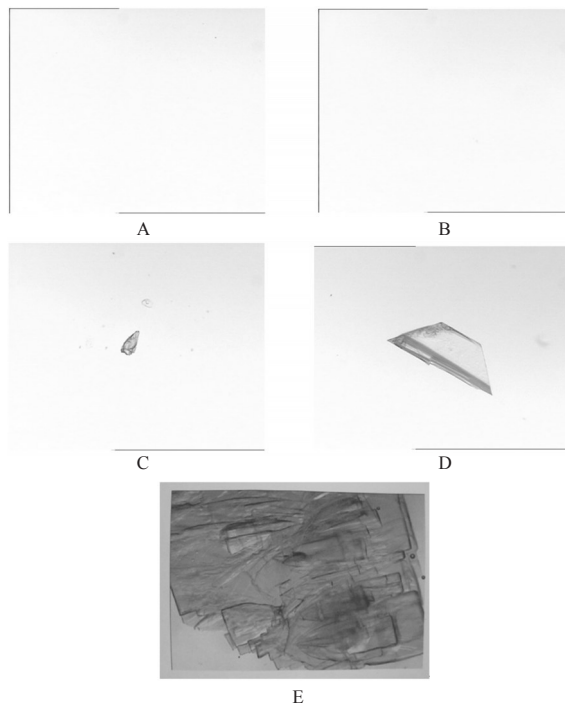


图3 传统方法与微波-超声法制备的FED的结晶显微镜图

A.样品(110428)第24个月;B.样品(100830)第1个月;C.样品(100830)第6个月;D.样品(100830)第12个月;E.样品(100830)第24个月

Fig 3 Crystal microscope of FED prepared by traditional method and microwave-ultrasound method

A. sample (110428) at 24th month; B. sample (100830) at 1st month; C. sample (100830) at 6th month; D. sample (100830) at 12th month; E. sample (100830) at 24th month

预试。

根据《规范》的相关规定,FED的有效期为12个月。微波-超声法制备的FED长期留样24个月的试验结果显示,各项指标基本稳定,达到《中国药典》中有关外用制剂的相关规定。结合考察结果,可将本品有效期延长为24个月。

本研究是在不改变国家现有法定处方的前提下,探寻一种能够显著提高产品稳定性,操作更简单、快速,并能减少污染的新工艺方法。为此,笔者对本法申请了发明专利,专利申请号:201310305870.5。

综上,微波-超声法制备FED具有耗时短、含量均匀度好、稳定性高的特点,同时为该药的工业化大生产提供了技术参考。

### 参考文献

- [1] 李大魁,金有豫,汤光,等.马丁代尔药物大典[M].北京:化学工业出版社,2008:241.
- [2] 重庆市食品药品监督管理局.重庆市医疗机构制剂规范[M].重庆:重庆市食品药品监督管理局,2008:159.
- [3] 肖燕,王宁,黄杨.超声处理在药物溶解中的作用探讨[J].中医药导报,2007,13(8):89.
- [4] 康永,郑莉,邵世全.超声波清洗技术研究进展[J].清洗世界,2012,28(4):12.
- [5] 陈燕清,何春林,姚贵明.关于微波原理及微波发展现状的探讨[J].广东化工,2011,38(11):58.

(收稿日期:2014-09-16 修回日期:2014-10-30)

(编辑:邹丽娟)