

安心酮注射剂研制及其稳定性研究

刘建平 屠锡德 陈玉英¹ 杨清华¹ Sidera NM²

(中国药科大学药剂学教研室,¹分析化学教研室,南京 210009)

摘要 以正交设计筛选处方,研制了安心酮注射剂,考察了制剂的稳定性,有效期为 2.85 年。采用酸性染料比色法测定注射剂中安心酮的含量,平均回收率为 98.7% ($RSD=0.44\%$)。本品对离体灌流豚鼠心脏的作用与原药相似。

关键词 安心酮; 注射剂; 酸性染料; 比色法

安心酮(盐酸麻黄苯丙酮, oxyfedrine hydrochloride)系一种 β -肾上腺受体兴奋剂,临幊上用于治疗心功能不全、心绞痛、心肌梗塞等症。由于该药水溶性小,易氧化分解,目前临幊上所用剂型只有膜剂。为增加给药途径,提高安心酮的生物利用度,我们采用正交试验筛选处方,研制了安心酮注射剂,对其含量测定方法进行了探讨,考察了制剂的稳定性,并进行了药效学试验。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

安心酮(药用,东北制药总厂);安心酮对照品(自制);溴甲酚绿液(称取溴甲酚绿 0.1 g 于 250 ml 容量瓶中,加适量水溶解,加 0.1 mol/L NaOH 液 0.1 ml,加水至刻度,摇匀即得);721 型分光光度计(上海第三分析仪器厂);长江 I 型微型电子计算机(上海)。

1.2 注射剂的试制

1.2.1 处方筛选 安心酮水溶液极不稳定,空气中易氧化分解,因此,选择合适的溶媒和稳定剂,是处方组成的关键。经预筛试验后,确定溶媒种类、溶媒浓度及稳定剂用量为基本因子,每个因子三个水平,选用 $L_9(3^3)$ 正交表安排正交试验,以样品加热后 TLC 分析其稳定程度为指标进行筛选,得最佳处方如下:

安心酮 1 g,丙二醇 150 ml,亚硫酸氢钠 1.5 g,注射用水加至 500 ml。

TLC 条件:点样于硅胶 GF₂₅₄ 板,展开剂为氯仿-甲醇-水(85:6:0.5),于 254 nm 紫外灯下检视。

1.2.2 注射剂制备 取处方量约二分之一的新鲜注射用水,加入丙二醇混匀后,加安心酮及亚硫酸氢钠,搅拌,使其充分溶解,用 0.1% 盐酸调节 pH 2.5~3.5,然后加注射用水至足量,用垂熔漏斗过滤,待溶液澄明且经检验合格后,通氮气,灌封,100°C、30 min 灭菌即得。

1.3 含量测定

采用酸性染料比色法^[1]测定注射剂中安心酮的含量。

1.3.1 对照品溶液的配制 精密称取安心酮对照品 2.0 mg 置 100 ml 容量瓶中,加水定容至刻度,即得浓度为 0.02 mg/ml 的对照品溶液。

1.3.2 工作曲线制作 精密吸取对照品溶液 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 ml, 分别置分液漏斗中,加水至 9.0 ml, 加入溴甲酚绿液 3.0 ml 及 pH 3.6 缓冲液 10 ml, 混匀, 分次加入氯仿 10.0, 5.0, 5.0 ml, 用力振摇, 静置分层, 分取氯仿层, 合并氯仿液, 置 25 ml 容量瓶中, 加氯仿至刻度, 摆匀, 以氯仿为空白,

收稿日期 1994-09-05 ²本校 1986 级留学生

于 721 型分光光度计波长 415 nm 处测定吸收度, 得回归方程:

$$A = 4.6128C - 0.01265 \quad r = 0.9991$$

结果表明, 安心酮对照品溶液浓度在 0.02~0.12 mg/ml 线性关系良好。

1.3.3 回收率测定 精密称取安心酮对照品适量, 置 100 ml 容量瓶中, 按处方量加入各辅料, 摆匀, 吸取 2 ml 于分液漏斗中, 以下按工作曲线项下操作, 结果见表 1。

Tab 1. Result of the recovery of Oxyfedrine Injection

No.	Added, g	Found, g	Recovery, %	Mean, %	RSD, %
1	0.2010	0.1990	99.0	98.7	0.44
2	0.2026	0.1990	98.2		
3	0.2075	0.2052	98.9		

1.3.4 含量测定 精密吸取注射液 2 ml 于 100 ml 容量瓶中, 加水至刻度, 摆匀, 吸取 5 ml 于分液漏斗中, 以下按工作曲线项下操作。

1.4 稳定性试验

1.4.1 方法 以经典恒温法进行预测。将注射剂样品分别置于 62°C、72°C、82°C 和 92°C 恒温水浴中, 定时取样(取样时间见表 2), 样品以酸性染料比色法测定含量。

1.4.2 结果 由表 2 数据, 可求得 25°C 时反应速度常数 $K_{25} = 4.187 \times 10^{-6} \cdot h^{-1}$, 注射剂的有效期 $t_{0.9} = 2.85$ 年。注射剂色泽和澄明度无变化, TLC 分析表明无降解产物。

1.5 药效学试验

Tab 2. Stability result of Oxyfedrine Injection in accelerated test

Temp., °C	Time, h	Concentration		Reaction velocity constant, h ⁻¹
		C, %	log C	
62	0	100.00	2.000	2.087×10^{-3}
	16	99.17	1.996	
	32	95.83	1.982	
	48	90.83	1.959	
	64	88.33	1.946	
	72	100.00	2.000	
72	0	100.00	2.000	3.627×10^{-3}
	12	90.76	1.958	
	24	87.39	1.942	
	36	84.87	1.929	
	48	83.19	1.920	
	82	100.00	2.000	
82	0	100.00	2.000	4.431×10^{-2}
	10	75.00	1.875	
	20	60.00	1.778	
	30	29.17	1.465	
	40	17.50	1.243	
	92	100.00	2.000	
92	0	100.00	2.000	9.875×10^{-2}
	6	59.09	1.771	
	12	34.79	1.542	
	18	14.55	1.163	
	24	10.41	1.018	

取体重 300~400 g 豚鼠, 雌雄兼用, 按 Langendorff's^[2] 法灌流心脏, 台氏液通以 95% O₂ + 5% CO₂, 温度 37.0 ± 0.5°C, 通过张力换能器连于 RM-6000 多道生理记录仪描记心肌收缩力, 并通过心电图记录观察心脏的工作状态, 同时显示每分钟心率, 收集每分钟的冠脉流量。

以安心酮溶液作对照, 观察注射剂对上述各指标的影响。实验时, 将药液浓度均配成 50 μg/ml, 分别从侧管注入 10 μg(0.2 ml), 连续观察给药后 3, 5, 10, 15 min 时各项指标的变化, 结果见表 3。

Tab 3. Effect of oxyfedrine solution and Oxyfedrine Injection on the heart rates, coronary flow and myocardial contractility.
± s, n=5, ***P<0.01, **P<0.05, compared with control

Drug	Time after ad. min	Heart rate, beats/min	Coronary flow, ml/min	Myocardial contractility, mg
Oxyfedrine solution(10 μg)	Control	179.6 ± 39.0	6.26 ± 1.56	47.4 ± 22.3
	3	227.4 ± 49.2 ***	6.84 ± 4.33	70.5 ± 40.9 **
	5	231.0 ± 43.0 ***	7.30 ± 3.20 **	75.3 ± 36.9 **
	10	233.1 ± 38.9 ***	7.81 ± 2.10 **	73.3 ± 33.7 **
	15	221.6 ± 40.9 ***	7.70 ± 5.10	69.0 ± 32.6
	10	196.0 ± 12.5	4.31 ± 1.22	30.2 ± 6.5
Oxyfedrine Injection(10 μg)	Control	223.1 ± 8.3 **	5.30 ± 1.97 **	68.8 ± 11.8 ***
	3	233.6 ± 11.2 **	5.26 ± 1.10 **	65.8 ± 11.0 ***
	5	212.8 ± 21.9	4.70 ± 1.90	60.1 ± 14.2 **
	10	202.6 ± 19.0	4.02 ± 1.90	31.0 ± 7.8

注射安心酮后, 心率和冠脉流量明显增加, 心肌收缩力也显著增大, 其作用和原药一致。

2 讨 论

1) 安心酮在水中溶解度小, 稳定性差, 以30%丙二醇为溶媒, 可以增加药物的溶解度, 提高稳定性^[3]。

2) 本品的不稳定因素主要由氧化引起, 采用亚硫酸氢钠作抗氧剂。在处方筛选中, 曾比较了焦亚硫酸钠、半胱氨酸等, 效果均不如亚硫酸氢钠。

3) 由文献报道^[4], 安心酮含量可用非水滴定法测定, 但用于注射剂测定时, 丙二醇有干扰, 采用酸性染料比色法测定含量, 辅料无干扰, 操作简便, 结果可靠。

参 考 文 献

- 1 安登魁主编. 药物分析: 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1987. 147~148
- 2 徐叔云, 卞如濂, 陈修等主编. 药理实验方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1991. 863
- 3 Connors KA. *Chemical Stability of Pharmaceuticals*, N. 1981. 135, 580
- 4 *Analytical Abstracts*. 146(8~12)(11E37); 47, 7E68

Studies on Oxyfedrine Hydrochloride Injection and Its Stability

Liu Jianping, Tu Xide, Chen Yuying¹, Yang Qinghua¹, Sidera NM

Department of Pharmaceutics, ¹Department of Analytical Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Oxyfedrine Hydrochloride Injection was developed and its stability was studied. A quantitative analysis by acid dye colorimetry was used to measure the contents of oxyfedrine hydrochloride in the injection. The average recovery of oxyfedrine in oxyfedrine injection was 98.7% (*RSD* = 0.44%). This injection was able to increase apparently the heart rate, coronary flow, and myocardial contractility when the hearts of Guinea pig were tested *in vitro*. The effect of Oxyfedrine Hydrochloride Injection to heart was similar to that of oxyfedrine hydrochloride.

Key words oxyfedrine hydrochloride; injection; acid dye; colorimetry