

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, 临床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, 目前临床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 II 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℃、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, 摇匀, 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 处测定吸光度,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,摇匀,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,摇匀,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℃、72℃、82℃和 92℃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℃时反应速度常数 $K_{25}=4.187\times10^{-6}\cdot\text{h}^{-1}$,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., ℃	Time, h	Concentration		Reaction velocity constant, h ⁻¹
		C, %	logC	
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	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	0	100.00	2.000	4.431×10 ⁻³
	10	75.00	1.875	
	20	60.00	1.778	
	30	29.17	1.465	
	40	17.50	1.243	
92	0	100.00	2.000	9.875×10 ⁻³
	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℃,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.
 $\bar{x}\pm s, n=5, ***P<0.01, **P<0.05$, 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
Oxyfedrine Injection(10 μg)	Control	196.0±12.5	4.31±1.22	30.2±6.5
	3	223.1±8.3**	5.30±1.97**	68.8±11.8***
	5	233.6±11.2**	5.26±1.10**	65.8±11.0***
	10	212.8±21.9	4.70±1.90	60.1±14.2**
	15	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; injction; acid dye; colorimetry