

雷尼替丁注射液的简便稳定性试验

浙江省卫生厅药品审评办公室(杭州, 310009) 孙晋远

杭州民生制药厂(杭州, 310011) 杨志新

为保证新药的安全、有效、稳定, 卫生部颁布的《新药审批办法》中规定, 1—4类新药在申请临床研究和生产时, 需报送稳定性试验资料。目前, 在新药稳定性研究中, 均采取加速试验法, 来预测药物的稳定性。由于经典(恒温)法实验工作量大、费时, 数据处理繁琐, 而升温(变温)法的适用面又有一定限制。因此, 在新药研制中, 希望有一种快速、简便的加速试验法。根据化学动力学原理, 采用简便的加速试验法^[1]。对雷尼替丁注射液(卫生部已于1989年批准)的稳定性进行了考察。

一、仪器和药品

1. 仪器: 岛津 UV250 分光光度计, 电热恒温水浴锅(上海医疗器械三厂)。

2. 药品: 雷尼替丁注射液(批号860312、860305、860419), 杭州民生药厂生产。

二、实验与结果

1. 取本品(批号860312)分为两组, 一组于100℃恒温水浴放置3小时, 另一组于80℃恒温水浴放置8小时。取出后立即冷却, 用卫生部批准的测定方法测定各组含量。结果: 前者96.54%(标示量, 下同), 后者98.89%(均以 T = 0 时, C = 100% 计)。

2. 另取本品3批(860312、860305、860419), 在室温条件下放置。分别于0、12、26、33个月测定其含量(结果见表)。

表 室温留样考察结果*

批号	时 间 (月)				
	0	5	12	26	33
860305	102.5	—	101.3	100.8	99.60
860312	99.03	—	98.39	97.28	96.16
860419	—	94.75	95.15	—	93.74

* 表内数据为含量(%)

三、计算

1. 计算公式:

$$t_a^{T_2}/t_a^{T_1} = r^{0.1(T_2-T_1)}$$

$$(T_2 > T_1)$$

$t_a^{T_1}$ 及 $t_a^{T_2}$ 分别为温度 T_1 及 T_2 时分解同一百分率所需时间。r: 为化学反应的温度系数。

r 值可以通过两个温度 T_1 和 T_2 的加速实验数据 $t_a^{T_1}$ 及 $t_a^{T_2}$ 代入计算公式求得, 较为简便。只是实验直接得到不同温度时, 分解恰好为同一百分率的 $t_a^{T_1}$ 及 $t_a^{T_2}$ 比较困难, 可借助于作图外推法或用回归计算解决。^[2]

2. 计算结果:

(1) 求 r 值: 将 (T = 0, C = 100%) 点分别与 A 点 (t = 3, C = 96.54%)、B 点 (t = 8, C = 98.89%) 连接, 得两条直线(见图), 由直线查得(或回归计算)100℃和80℃分解7%所需的时间分别为6.07小时和50.25小时, 即 $t_{0.93}^{100^\circ\text{C}} = 6.07$ 小时, $t_{0.93}^{80^\circ\text{C}} = 50.25$ 小

时。

将此结果代入计算公式得：

$$t_{0.95}^{80^{\circ}\text{C}}/t_{0.95}^{100^{\circ}\text{C}} = r^{0.1(100-80)}$$

$$r = 2.88$$

(2) 计算20℃贮存期：

$$t_{0.95}^{20^{\circ}\text{C}}/t_{0.95}^{80^{\circ}\text{C}} = 2.88^{0.1(80-20)}$$

$$t_{0.95}^{20^{\circ}\text{C}} = 28495 \text{小时} = 3.3 \text{年}$$

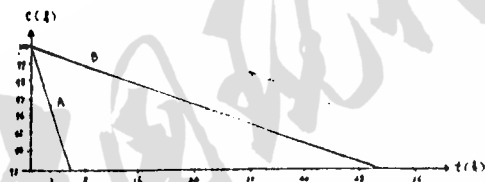


图 不同温度下药物含量与加热时间的关系

A 100℃ (t = 3, C = 96.54%)

B 80℃ (t = 8, C = 98.89%)

四、讨论

1. 根据实验结果，我们认为此简便法与室温留样考察结果基本符合。

2. 本法可适用于任何反应级数的药物

分解反应，不必求反应级数及速度常数，只需由实验得知两个温度下某药物分解同一百分率的时间，可按 Arrhenius 规律求出 r 值，进而得知室温下的贮存期。

3. 与其它动力学方法一样，本法只适用于热分解反应，如果药物分解是由于微生物污染等，则不能以此法作贮存期推算。再者，在加速温度外推至室温温度范围内，反应机制必须不变。

4. 由于本法只作 2 个温度点的试验，若实验中有误差，则作图外推(或回归计算)引入的误差将会更大。因此，每个温度试验的样本数应不少于 3 个。

本法与其它方法相比，有快速，简便等优点，有一定的实用价值。

参考文献

[1] 吴念朱等主编：药剂学，第二版，人民卫生出版社，1987年，126页。

[2] 庞贻薰等：北京医药工业，1978；(4)，1。

本文承蒙浙江省医院陈国神副研究员、省卫生厅药审办倪慕慈主任药师审阅，特此致谢。