

盐酸乌拉地尔注射液的稳定性研究

赵立平,刘玉真,袁丽华,冯敬肖,田竹(河北省药物研究所,河北 石家庄 050061)

摘要:目的 研究盐酸乌拉地尔注射液的稳定性及有效期。方法 采用不同条件下的加速试验和室温留样观察法进行试验。

结果 活化能估算法得出,在不同温度下加速试验后,主药含量仍在标示量的 90% 以上。温度 40℃,湿度 75% 条件下放置 3 个月后,含量无明显变化,有关物质等指标均符合规定。室温留样观察试验 2 年,含量不变,其他各项指标均无明显变化。

结论 盐酸乌拉地尔注射液稳定性较好,有效期可暂定为 2 年。

关键词:盐酸乌拉地尔;注射液;稳定性

Study on the stability of urapidil hydrochloride injection

ZHAO Li-ping, LIU Yu-zhen, YUAN Li-hua, FENG Jing-xiao, TIAN Zhu (*Hebei Pharmaceutical Research Institute, Hebei Shijiazhuang 050061, China*)

ABSTRACT:OBJECTIVE To study the stability and expiration of urapidil hydrochloride injection. **METHOD** The samples were tested by accelerating experiment under different conditions and room temperature storage experiment. **RESULTS** The content of urapidil hydrochloride was still over 90% of marker content at different accelerating conditions with Kennon's accelerating test model. No obvious changes were noted in content at 40℃ and humidity 75% for 3 months, and related substances meets requirements. Its content and other requirements remained unchanged for 2 years under room temperature storage. **CONCLUSION** The stability of urapidil hydrochloride injection is better and its useful life can be arranged for the time being for 2 years.

KEY WORDS: Urapidil hydroride; injection; stability

乌拉地尔(Urapidil)为一咪啉啶衍生物,属 α_1 受体阻滞剂,兼有中枢和外周扩血管作用,是一种新型的心血管病治疗药物,临床主要用于高血压危象、围手术期高血压的治疗,具有疗效确切,不良反应少等特点。我们采用加速试验法和

室温留样考察法,对我所研制的新药盐酸乌拉地尔注射液进行了稳定性研究,以确定其有效期。现将试验方法及结果报告如下:

1 试验仪器与条件

1.1 仪器与试剂

UV-265 紫外可见分光光度计(岛津)

盐酸乌拉地尔注射液(5mL:25mg,批号 991204 991210 991217,自制);压宁定注射剂(5mL:25mg,批号 396581,德国 Byk Gulden 药厂)

1.2 检测方法

1.2.1 含量测定方法:紫外分光光度法

精密量取本品 2mL,加水定量稀释成 8μg/mL 的测定溶液,照《中国药典》95 版二部附录分光光度法测定在 269nm 处的吸收度,按 C₂₀H₂₉N₅O₃ 的吸收系数 E_{1cm}^{1%} 为 650 计算,即得。

1.2.2 有关物质检查方法:薄层色谱法

取本品 2mL 于 50mL 蒸发皿中,于约 90℃ 水浴上蒸干,放置至室温,加乙醇-氨水(10:1)1mL 溶解,作为供试品溶液;精密量取该液适量加乙醇制成每 1mL 中含 150μg 的溶液作为对照溶液。取上述两种溶液各 20μL 点于同一 GF254 薄层板上,以乙酸乙酯-甲醇-二乙胺(10:7:0.6)为展开剂,展开后,晾干,置紫外灯(254nm)下检视,供试品溶液如显杂质斑点,与对照溶液的主斑点比较,不得更深。

2 试验方法与结果

2.1 简便法(活化能估算法):

根据 Kennon 提出的简便的稳定性试验研究模型进行药物有效期估算。其基本原理为考虑到大多数药物降解反应的活化能在 41.8~83.6KJ/mol,所以依据下述公式选择活化能 41.8KJ/mol 和 83.6KJ/mol 作为计算的上下限值,计算出在某温度下加速试验所需时间。

$$\lg \frac{t_{0.9}^1}{t_{0.9}^2} = \frac{E(T_2 - T_1)}{2.303RT_1T_2}$$

其中 T₁:室温(25+273.2);T₂:采用的加速温度;t¹0.9:室温下的有效期(2 年);t²0.9:加速试验所需时间;E:活化能;R:气体常数。当以加速试验温度 70℃,活化能 83.6KJ/mol 代入公式中时,计算得 t²0.9 为 8.6d,就是说,若药物制剂在 70℃ 加速试验 8.6d,其含量仍在标示量 90% 以上则该制剂在室温下的有效期很可能为 2 年。同理,计算得当试验温度为 80℃、90℃ 时,所需时间分别为 3.7d 和 41.2h。因此,我们将样品分别以 70℃,9d;80℃,4d;90℃,42h 进行加速试验后进行质量检测,结果其含量仍在标示量的 90% 以上(表 1),有关物质未超过规定限度,其它各项指标亦符合质量要求,说明该制剂较为稳定,有效期可暂定 2 年。

表 1 不同加速试验条件下盐酸乌拉地尔含量测定结果(批号 991217)

Tab 1 The contents of urapidil hydrochloride under different conditions

试验条件	相对含量 / %		
	加速试验前	加速试验后	加速后为加速前
70℃ 9d	98.81	94.75	95.9
80℃ 4d	98.81	94.07	95.2
90℃ 42h	98.81	94.36	95.5

2.2 40℃ 条件下加速试验 3 个月

将样品置上市包装中,与国外品压宁定注射剂同时置于 40℃ 恒温 and 相对湿度 75% 条件下放置 3 个月,于第 1、2、3 个月定时取样进行检测,与 0 月数据比较,结果外观色泽、PH 值、澄明度、含量(表 2)均无明显变化,有关物质未超过规定限度,且与国外品无明显差异,则该制剂有效期可暂定 2 年。

表 2 温度 40℃,湿度 75% 条件下加速试验 3 个月含量测定结果

Tab 2 The contents of urapidil hydrochloride at 40℃ and the humidity 75% for 3 months

样品批号	相对含量 / %(月)			
	0	1	2	3
991204	100.63	99.95	100.34	99.19
991210	99.10	100.52	101.50	99.00
991217	98.81	99.12	98.27	98.23
压宁定注射剂 396581	96.50	—	96.69	96.30

在本品的加速试验及影响因素试验中,发现有关物质随温度升高,时间延长而增多,说明本品对热不稳定,需较低温度下保存。我们参考国外品贮存条件为低于 25℃,暂将自然留样样品置 25℃ 条件下保存,定时考察。

2.3 室温留样观察试验

将本品在 25℃ 恒温箱中放置,分别于 0、3、6、12、18 和 24 个月进行检测,结果各项质量指标均无明显变化,符合质量要求(含量测定结果见表 3),说明该制剂在贮存温度下较为稳定,有效期可达 2 年。

表 3 室温留样观察试验含量测定结果

Tab 3 The contents of urapidil hydrochloride at room temperature storage

样品批号	相对含量 / %(月)					
	0	3	6	12	18	24
991204	98.93	99.19	100.15	100.03	99.13	99.02
991210	99.10	99.02	99.76	99.49	98.55	98.79
991217	98.81	99.03	99.50	99.16	98.74	99.11

3 讨论

3.1 采用紫外分光光度法测定盐酸乌拉地尔注射液含量,快速简便,精密度高,同时配合薄层色谱有关物质检查,测定结果准确可靠。

3.2 本试验采用 3 种方法对盐酸乌拉地尔注射液稳定性进行了考察,结果均表明该制剂稳定性较好,室温(25℃ 以下)保存的有效期可暂定为 2 年。

3.3 加速试验及 25℃ 条件下保存二年的自然留样稳定性试验表明,本所研制的盐酸乌拉地尔注射液与国外品各项检测指标无明显差异,本品的实际有效期有待进一步试验观察,确定。

收稿日期:2003-05-30