

## pH对注射用盐酸地尔硫䓚稳定性的影响

杨世霆, 栾福成, 倪伟磊 (上海实业联合集团药物研究有限公司, 上海 201707)

**摘要** 目的: 确定注射用盐酸地尔硫䓚的制备工艺并考察稳定性影响因素。方法: 采用 HPLC 测定注射用盐酸地尔硫䓚的含量及有关物质, 考察制剂在强光、高热、高湿条件下的稳定性。结果: 溶液状态时盐酸地尔硫䓚最适 pH 为 4, pH 为 5 时冻干成品稳定性较好。注射用盐酸地尔硫䓚对强光、高热条件下稳定性较差, 在高湿条件下易吸潮塌陷。结论: 本工艺条件能有效降低冻干成品有关物质, 提高稳定性。

**关键词:** 盐酸地尔硫䓚; pH; 稳定性

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 1006 - 0111 (2007) 03 - 0154 - 03

## Effect of pH to the stability of diltiazem hydrochloride for injection

YANG Shi-ting, LUAN Fu-cheng, NI Wei-lei ( Shanghai Industrial United Holdings Pharmaceutical Research Co., Ltd., Shanghai 201707, China)

**ABSTRACT Objective:** To confirm the preparative technology of diltiazem hydrochloride for injection and the effect factor of stability. **Methods:** HPLC method was used for the determination of content and related substances of diltiazem hydrochloride, and study of the stability of the preparation at high temperature, high humidity and strong illumination. **Results:** Optimum pH of diltiazem hydrochloride solution was 4. Optimum pH of diltiazem hydrochloride for injection was 5. Diltiazem hydrochloride for injection was unstable at high temperature and strong illumination. The preparation would dent at high humidity. **Conclusions:** This preparation procedure can reduce related substances available and improve the stability of the preparation.

**KEY WORDS** diltiazem hydrochloride; pH; stability

盐酸地尔硫䓚 (diltiazem hydrochloride) 是一种钙离子通道阻滞剂, 对周围血管、冠脉血管、脑血管及末梢血管均有较强的扩张作用, 降低外周血管阻力产生降压作用, 解除冠脉痉挛, 显著增加冠脉血流量, 改善心肌能量代谢。1974 年先后在美国、日本、法国、西班牙等国上市, 《马氏大药典》以及《美国药典》、《日本药局方》等均有收载。国外多采用注射治疗, 我国对地尔硫䓚的研制起步较晚, 于 1985 年试制成功并投产, 地尔硫䓚在我国的心血管病治疗中广泛采用。盐酸地尔硫䓚对光不稳定, 对高温不稳定, 同时易水解, 在溶液状态下很快就会发生降解, 导致有关物质超标。

为了保证注射用盐酸地尔硫䓚的顺利生产, 本文对盐酸地尔硫䓚的稳定性进行了研究, 确定了最佳生产条件。

### 1 仪器与试药

Agilent 1100 型高效液相色谱仪。盐酸地尔硫䓚对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号: 10161

- 0102); 盐酸地尔硫䓚 (Divis Laboratories Limited, 批号: 20050701); 乙腈、甲醇为色谱纯, 其它试剂皆为分析纯。

### 2 方法与结果

**2.1 处方** 盐酸地尔硫䓚 10 g, 甘露醇 75 g, 注射用水加至 2 000 mL, 用 0.2 mol/L 的 NaOH 或 HCL 调节 pH 分别为 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0。

**2.2 制备工艺** 称取 75 g 甘露醇加入 1 600 mL 注射用水, 搅拌使溶解, 加入 107 g 盐酸地尔硫䓚, 搅拌至完全溶解后, 缓缓加入用注射用水润湿的针用活性炭 20 g, 维持搅拌, 用注射用水定容至终体积, 保持搅拌 15 min 除去热原, 除炭初滤, 调节 pH, 在 100 级洁净条件下用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 灌装, 冻干。

#### 2.3 含量测定

**2.3.1 色谱条件及系统适用性试验**<sup>[1,2]</sup> 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 以缓冲液 (取 D-樟脑磺酸 1.16 g, 用 0.1 mol/L 醋酸钠溶液溶解并稀释至 1 000 mL, 用 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 6.2) 乙腈-甲醇 (31:44:25) 为流动相; 检测波长为 240 nm。理论板数按盐酸地尔硫䓚峰计算应不低于 2 000。

**2.3.2 专属性试验** 使用酸、碱、氧及高温、高湿、

光照等方法对原料进行破坏性试验,按含量测定项下方法制成每 1 mL 中含 0.1 mg 的溶液,作为供试品溶液。分别取 20  $\mu$ L 注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍,结果表明本品在酸、碱、氧化及高温、高湿、光照破坏试验中均有降解产物产生,在本色谱条件下主要降解产物成分均能有效分离,甘露醇在本色谱条件下没有峰出现对研究没有干扰。

**2.3.3 线性试验** 精密称取盐酸地尔硫卓对照品适量,用流动相配成浓度分别为 20、40、80、120、160、200  $\mu$ g/mL 的溶液,摇匀,取 20  $\mu$ L 注入液相色谱仪,记录色谱图。以峰面积 A 与浓度 C ( $\mu$ g/mL) 进行线性回归,得回归方程:  $A = 2.9032C +$

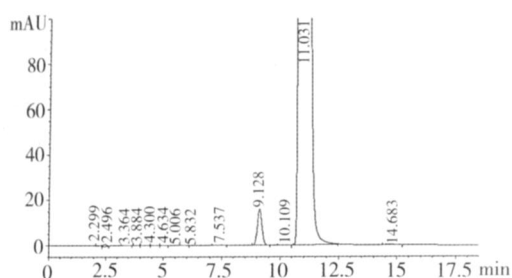


图 1 盐酸地尔硫卓供试品溶液 HPLC 图谱

**2.3.6 含量测定** 精密称取样品适量(约相当于盐酸地尔硫卓 10 mg),置于 100 mL 量瓶中,加流动相适量,充分振摇,使溶解,加流动相稀释至刻度,摇匀,为供试品溶液。另精密称取经 105  $^{\circ}$ C 干燥 2 h 的盐酸地尔硫卓对照品适量加流动相溶解并稀释至刻度制成每 1 mL 中含 0.1 mg 的溶液。作为对照品溶液,分别取 20  $\mu$ L 注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法以峰面积计算,即得。5 份样品含量分别为 100.04%, 99.31%, 100.66%, 99.42%, 99.76%。

**2.3.7 有关物质** 取本品制成每 1 mL 中含 0.1 mg 的溶液,作为供试品溶液。量取适量制成每 1 mL 中含 0.5  $\mu$ g 的溶液,作为对照品溶液。分别取 20  $\mu$ L 注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍,供试品溶液色谱图中如显杂质峰,各杂质峰面积之和与对照品溶液主峰面积的比值乘以 0.5% 即得。5 份样品有关物质分别为 0.21%, 0.16%, 0.09%, 0.15%, 0.19%。

**2.4 溶液中间体的稳定性** 将不同 pH 的盐酸地尔硫卓中间体分别置于 80  $^{\circ}$ C 恒温水浴锅内于 0、1、3 h 取样,测定有关物质,结果见表 1。

**2.5 影响因素试验**

**2.5.1 强光照射试验** 将本品在照度为 (4 500  $\pm$

8 390 7,  $r = 0.9999$ )。结果表明,盐酸地尔硫卓在 20 ~ 200  $\mu$ g/mL 浓度范围内呈现良好的线性关系。

**2.3.4 精密度试验** 取本品同一份样品溶液,在 6 h 内每隔 1 h 测定一次,  $RSD = 0.67\%$  ( $n = 6$ )。

**2.3.5 回收率试验** 按标示量的 80%、100%、120% 称取盐酸地尔硫卓对照品,按处方量加入辅料,加流动相稀释成 80、100、120  $\mu$ g/mL 的供试品溶液,各 3 份。另取盐酸地尔硫卓对照品加流动相稀释成 100  $\mu$ g/mL 的对照品溶液,分别取供试品溶液和对照品溶液各 20  $\mu$ L 注入液相色谱仪,记录色谱图,以外标法计算,平均回收率为 100.70%,  $RSD = 0.89\%$  ( $n = 9$ )。

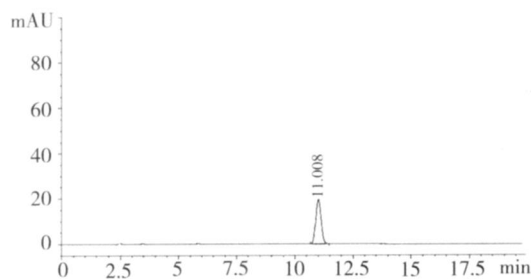


图 2 盐酸地尔硫卓对照品溶液 HPLC 图谱

500) Lx 条件下放置 10 d,于 5、10 d 取样观察性状、pH、干燥失重、含量、有关物质等指标,结果见表 2。

表 1 不同 pH 的盐酸地尔硫卓中间体稳定性考察 (%)

80 水浴	pH2	pH3	pH4	pH5	pH6
0 h	0.11	0.07	0.04	0.08	0.10
1 h	1.29	0.25	0.19	0.34	1.22
3 h	5.08	1.11	0.61	1.09	3.53

表 2 盐酸地尔硫卓强光照射 (4 500  $\pm$ 500)LX 试验结果

时间 (d)	样品	pH	干燥失重 (%)	含量 (%)	有关物质 (%)
0	pH2	3.14	1.62	100.04	0.21
		4.26	1.55	99.31	0.16
		5.43	1.52	100.66	0.09
		6.19	1.31	99.42	0.15
		6.56	1.05	99.76	0.19
		5	pH2	3.44	1.61
4.17	1.53			99.26	0.62
5.35	1.51			100.37	0.51
5.98	1.33			99.31	0.42
6.31	1.04			99.51	0.58
10	pH2			3.52	1.63
		4.45	1.57	99.12	1.34
		5.37	1.49	100.18	1.13
		5.81	1.30	99.27	0.95
		6.42	1.03	99.24	1.81

注:本品性状均为白色冻干疏松块状物。

**2.5.2 高温试验** 将本品在 60 温度条件下放置 10 d,于 5、10 d 取样观察性状、pH、干燥失重、含量、有关物质等指标,结果见表 3。

表 3 高温试验结果

时间(d)	样品	pH	干燥失重(%)	含量(%)	有关物质(%)
0	pH2	3.14	1.62	100.04	0.21
	pH3	4.26	1.55	99.31	0.16
	pH4	5.43	1.52	100.66	0.09
	pH5	6.19	1.31	99.42	0.15
	pH6	6.56	1.05	99.76	0.19
	5	pH2	3.47	1.61	99.74
pH3		4.15	1.53	99.23	1.72
pH4		5.32	1.51	100.02	1.51
pH5		5.92	1.33	99.37	1.24
pH6		6.38	1.04	99.44	1.58
10		pH2	3.57	1.63	99.14
	pH3	4.42	1.57	98.89	2.53
	pH4	5.34	1.49	99.62	2.28
	pH5	5.89	1.30	99.28	1.76
	pH6	6.48	1.03	99.27	2.80

注:本品性状均为白色冻干疏松块状物。

**2.5.3 高湿试验** 本品在高湿条件下极易吸湿塌陷。

### 3 讨论

研究表明盐酸地尔硫<sub>䄚</sub>对光不稳定,高温下不稳定,溶液状态时在不同 pH 条件下盐酸地尔硫<sub>䄚</sub>降解速度不同,pH4 时较稳定。冻干后的成品在高温试验和强光照试验中表现出来的稳定性和溶液状态有所不同,最后 pH 调节为 5 的溶液,冻干成品稳定性较好。因此最终确定本品工艺为在 pH4 条件下投料,冻干前最后调节 pH 为 5。结果表明该工艺有效降低了成品中有关物质含量,提高了产品的稳定性。

### 参考文献:

- [1] 注射用盐酸地尔硫<sub>䄚</sub> 标准(试行) [S]. 国家食品药品监督管理局. 标准号 YBH01532004.
- [2] 刘志欣,李俊德,蒋苏平,等. HPLC 法测定盐酸地尔硫<sub>䄚</sub> 注射液的含量 [J]. 中国药事, 1997, 11(2): 117.

收稿日期: 2006 - 07 - 10

## 中药袋装煎煮液的微生物限度检查

李虹<sup>1</sup>,唐雯<sup>2</sup> (1. 广西壮族自治区南溪山医院药剂科,广西 桂林 541002; 2. 桂林医学院,广西 桂林 541002)

**摘要** 目的:考察中药袋装煎煮液的卫生学情况和 pH 值对中药汤剂储存的影响,为确定其保存期提供依据。方法:筛选本院的常用中草药协定处方,分成 A、B、C、D 4 类,按《中国药典》2005 年版(二部)进行微生物限度检查。结果:A、B、C 3 类煎煮液包装严密,在 (25 ± 5) 下保存期为 30 d,在 2 ~ 8 下保存期为 45 d; D 类煎煮液包装严密,在 (25 ± 5) 下保存期为 10 d,在 2 ~ 8 下保存期为 15 d。结论:为保证患者服药的安全有效,要注意中药煎煮液的保存期。

**关键词** 煎煮液;微生物限度检查; pH 值; 保存期

**中图分类号:** R283.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006 - 0111(2007)03 - 0156 - 03

中药汤剂是中草药处方煎服的常用剂型,几千年的应用一直对人类健康和保健事业发挥了巨大作用,随着科技水平的不断提高,患者对于中药水煎液的煎煮及携带不便,并且煎煮的方法不易掌握,而不能很好地发挥汤剂的疗效及给患者带来服药的麻烦提出了更高的要求。近年来,越来越多的医院采用中药灌装包装机煎制一系列的中药处方,制成袋装煎煮液,既提高了疗效,又方便了病人,深受患者的欢迎。但是该袋装中药煎煮液目前还没有制定出相应的质量控制标准,特别是在贮存过程中的在不添加任何防腐剂情况下其卫生学状况的报道较少。为

了给临床提供有效中药袋装液关于贮存上的质量控制标准第一手资料,为病人提供确切的保存条件和保存期,我们选取医院的中药协定处方中较典型和常用的 4 类处方制成煎煮液在 (25 ± 5) 和在 2 ~ 8 两种贮存情况下,以时间为单位进行微生物限度检查,对中药袋装液的 pH 值大小能否影响其在贮存过程中质量的稳定性,对以上结果加以分析,并确定保存期。

### 1 仪器和药品

**1.1 仪器和设备** SW - CJ - B 标准型净化工作台(苏州净化设备厂),LRH - 1508 型生化培养箱(广东省医疗器械厂),隔水式电热恒温培养箱(湖