

硝酸异山梨酯注射剂稳定性的研究

王磊 桑立红 周洪 于爱华(济南 250012 山东医科大学药学院)

摘要 目的:为硝酸异山梨酯注射剂建立稳定性分析方法,并以此方法对其稳定性进行研究。方法:高效液相色谱法。结果:65、75和85℃加速试验30d或光照5d后,其外观无明显变化,pH值及含量不变。结论:本法简便、灵敏、可靠、重复性好。硝酸异山梨酯注射剂对热和光相当稳定,暂定有效期为2年。

关键词 硝酸异山梨酯;注射剂;稳定性;预测;高效液相色谱法

Study on the stability of isosorbide dinitrate injection

Wang Lei(Wang L), Sang Lihong(Sang LH), Zhou Hong(Zhou H), *et al* (Pharmaceutical Department of Shandong Medical University, Jinan 250012)

ABSTRACT **OBJECTIVE**: To establish an analytical method for isosorbide dinitrate (ISDN) injection and to investigate the stability of ISDN. **METHOD**: High performance liquid chromatography. **RESULTS**: No changes were noted in description pH and content at 65, 75, 85 °C for 30d and under light for 5d. **CONCLUSION**: The analytical method was simple, sensitive, reliable and reproducible. ISDN injection was very stable to light and heat. The shelf-life could be tentatively given for two years.

KEY WORDS ISDN, injection, stability prediction, HPLC

硝酸异山梨酯(ISDN, I)是目前抗心绞痛的常用药物之一。临床上广泛用于冠心病的长期治疗及心肌梗塞后的治疗^[1, 2]。目前国内只有片剂和胶囊剂,注射剂也试制成功。作者试用高效液相色谱法对I注射剂稳定性进行了研究,报告如下。

1 仪器和试剂

1.1 仪器

Waters 204 高效液相色谱仪、Waters 703 积分仪、Waters 404 检测器(日本)。

1.2 试剂

I 标准品(山东医药工业研究所);I 注射剂(山东医科大学药剂教研室,规格为5ml安瓿);5-硝酸异山梨酯(5-ISMN)及2-硝酸异山梨酯(2-ISMN)标准品(山东医药工业研究所);其它试剂均为市售分析纯。

2 实验方法

2.1 色谱条件

固定相为 Nucleosil RpC₁₈ 色谱柱(250×4mm);流动相为50%甲醇水(v/v)溶液;流速为0.8ml/min;检测波长为254nm;灵敏度为0.02AUFS;室温测定。在此色谱条件下,完成了ISDN及其降解产物2-ISMN和5-ISMN

的分离,色谱分离图见图1。由图1可知,在此色谱条件下,ISDN和其降解产物2-ISMN和5-ISMN可完全分离。

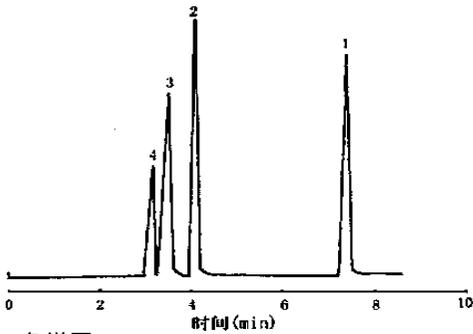


图1 色谱图

1 - ISDN, $t_{R1} = 7.33 \text{ min}$; 2 - caffeine (IS), $t_{R2} = 4.07 \text{ min}$; 3 - 5-ISMN, $t_{R3} = 3.50 \text{ min}$; 4 - 2-ISMN, $t_{R4} = 3.15 \text{ min}$

2.2 标准曲线绘制

精密称取咖啡因100mg,用流动相溶解并定容至100ml,从中精密吸取10.00ml于100ml量瓶中,以流动相定容,配成含咖啡因0.1mg/ml的内标液备用。精密称取I标准品100mg,用流动相定容至100ml,得1mg/ml的储备液备用。

分别吸取I储备液2.50,3.75,5.00,6.25,7.50和8.75ml置6个25ml量瓶中。同时分别加入内标液3.75ml,加流动相定容,配制成浓度为100,150,200,250,300和350 $\mu\text{g/ml}$ 的I标准系列,其中内标浓度均为15 $\mu\text{g/ml}$ 。室温进样10 μl ,每种浓度进样3次,以峰面积比浓度回归得回归方程: $Y = -0.0446 + 4.63 \times 10^{-3} X$, $r = 0.9999$ 。

2.3 I注射剂的含量测定

精密吸取I注射剂2.00ml置10ml量瓶中,精密加入1.5ml内标液,加流动相至刻度,摇匀。取10 μl 进样,将峰面积比Y代入回归方程求出含量。平均回收率为100.2%($RSD = 0.25\%$, $n = 6$)。

以下稳定性试验中,所有含量测定结果均采用该法得出。

2.4 I注射剂稳定性实验

2.4.1 热稳定性实验:采用恒温加速试验法,将I注射剂分别置65,75和85 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴中保温,间隔一定时间取样,测定含量和pH值,结果见表1。色谱图未见ISDN降解产物2-ISMN和5-ISMN的吸收峰,表明I注射剂加热没有降解产物产生。

2.4.2 I注射剂的光稳定性实验:将I注射剂置日光下照射5d,或以2500lx的光线照射10d,间隔一定时间取样,测定含量和pH值,结果见表2。色谱图未出现其降

表1 I注射剂热稳定性实验($n = 3$)

温度($^{\circ}\text{C}$)	取样间隔时间(d)	含量(%)	pH值
65	0	99.23	7.35
	6	99.47	7.35
	12	99.05	7.35
	18	99.61	7.35
	24	99.32	7.35
75	0	99.23	7.35
	5	99.58	7.35
	10	99.35	7.35
	15	99.17	7.34
	20	99.54	7.34
85	0	99.23	7.35
	3	99.12	7.35
	6	99.54	7.35
	10	99.37	7.35
	20	99.23	7.34
	30	99.35	7.34

解产物的吸收峰,表明I注射剂在光照下没有降解产物产生。

表2 I注射剂光稳定性实验($n = 3$)

时间(d)	含量(%)	pH值
0	100.5	7.35
1	100.6	7.35
3	99.84	7.35
5	99.95	7.35
10	100.2	7.35
5(日光)	100.8	7.35

3 讨论

由2.4可知,I注射剂于85 $^{\circ}\text{C}$ 保温30d,或以强烈日光照射5d,或以2500lx光线照射10d,其含量无明显变化,且未出现其降解产物5-ISMN和2-ISMN的吸收峰。色谱图见图2。故认为I注射剂对光和热相当稳定。

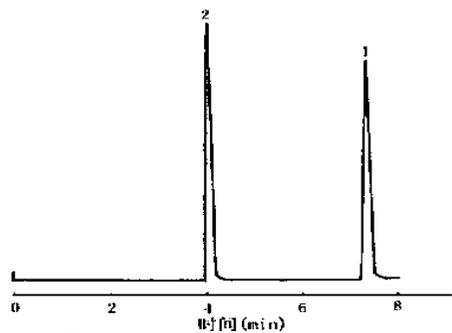


图2 色谱图

1 - ISDN, $t_{R1} = 7.33 \text{ min}$; 2 - caffeine (IS), $t_{R2} = 4.07 \text{ min}$

根据新药评审要求,将I注射剂置室温留样观察2年(3个批号)后,测定含量和pH值,结果均无明显变化,故暂定有效期为2年。

参考文献

- 1 戴德银,王曾礼,徐国利,等.实用新药特药手册.北京:人民军医出版社,1994:595.
- 2 陈新谦,金有豫.新编药理学.第12版.北京:人民卫生出版社,1985:323.

收稿日期:1998-04-27