

阿昔洛韦输液剂的研究

毛世瑞, 刘进伟, 蔡翠芳, 毕殿洲

(沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 目的 研制阿昔洛韦输液剂。方法 采用 HPLC 法测定药物含量, 考察影响因素, 并采用恒温加速实验进行稳定性考察及安全性评价。结果 当阿昔洛韦与氯化钠配伍, 溶液 pH 值为 11.0 时, 该制剂稳定安全。结论 阿昔洛韦输液剂安全稳定, 可供临床使用。

关键词: 药剂学; 输液剂; 处方设计; 阿昔洛韦

中图分类号: R944 **文献标识码:** A

阿昔洛韦 (acyclovir, ACV) 是人工合成的无环鸟嘌呤核苷抗病毒药, 是治疗单纯性疱疹和带状疱疹的首选药^[1], 1982 年由英国 Wellcome 公司研制生产, 并获专利, 商品名为钙维疗 (Zovirax)。目前已有片剂、粉针、滴眼剂等上市。阿昔洛韦的生物半衰期为 2.9 h, 口服后吸收既慢又差, 生物利用度只有 10%~20%, 口服 200 mg 其血浆浓度只有 1~3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 而试验表明只有当血浆浓度达到 5.05 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 才能有效抑制病毒。对于病情严重的病人需要注射给药, 但由于此药只能缓慢滴注, 不能皮下注射、静脉推注或肌肉注射^[2], 所以临床上应用前需由人工配制大容量注射剂, 应用十分不便, 且易发生热原反应等问题, 所以研制阿昔洛韦输液非常必要。阿昔洛韦输液剂已被 1998 年《英国药典》所收载。作者在处方前研究的基础上, 以阿昔洛韦钠盐与氯化钠制成等渗等张的输液剂 (ACV-IP), 并分别建立了药物、辅料含量测定方法, 进行了稳定性考察及安全性评价, 为临床应用及工业大生产奠定基础。

1 仪器与材料

紫外可见分光光度计 UV-9100 (北京瑞利分析仪器公司), 25 酸度计 (上海电冰箱厂), LC-6A 高效液相色谱仪 (日本岛津公司), 80-2 离心机 (上海手术器械厂), 日本大耳白兔 (沈阳药科大学实验动物中心, 合格证号: 辽实动质字(2002-008)), 注射用阿昔洛韦钠盐 (河南新乡制药厂, 批号: A020103), 注射用氯化钠 (沈阳第一制药厂, 批号: 010604), 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 输液剂浓度确定

收稿日期: 2003-09-18

作者简介: 毛世瑞 (1968-), 女 (汉族), 天津人, 讲师, 主要从事药剂学研究, Tel (024) 23843711-3785。

参照临床应用^[2],成人每次 500 mg,质量浓度若大于 $7 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,可引起静脉炎和外渗处的炎症,药物也可能在肾脏内结晶而引起可逆性肾功能障碍^[1],且随药物浓度增大稳定性较差。药物质量浓度太低如 $0.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,有可能达不到有效血药浓度,参考《英国药典》1998年版^[3]、《新编药理学》^[2],作者将药物质量浓度定为 $1.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.2 影响药物溶解度的因素考察

ACV 为白色或近白色晶状粉末,微溶于水,约为 $2.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。ACV 钠盐为白色晶状粉末,溶于水, $33.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.2.1 pH 值

取 ACV 250 mg,精密称量,用 $0.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 NaOH 约 2.5 mL 溶解,全部转入 250 mL 量瓶中,蒸馏水稀释至刻度,即制成 $1.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ACV 钠盐溶液。用 $1.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 HCl 调 pH 分别为 8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5,各约 30 mL,过滤,密封,灭菌后,常温下放置,观察其外观变化。结果见表 1。

Table 1 Influence of pH on the solubility

pH	t/d				
	0.5	1	1.5	2	10
8.0	+	+	+	+++	+++
8.5	+	+	+	++	++
9.0	+	+	+	+	+
9.5	+	+	+	+	+
10.0	+	+	+	+	+
10.5	+	+	+	+	+
11.0	+	+	+	+	+
11.5	+	+	+	+	+

+ — Clear ; ++ — Slightly cloudy ; +++ — Cloudy

由于药物是强碱弱酸盐, pH 值越低溶解度越小。研究表明,在此浓度下, pH 值至少应大于 9.0。

2.2.2 温度

取 ACV 150 mg,精密称量,用 $0.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 NaOH 约 1.5 mL 溶解,全部转入 150 mL 量瓶中,蒸馏水稀释至刻度,即制成 ACV 钠盐 $1.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。用 $1.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 HCl 调 pH 分别为 9.5、10.0、10.5、11.0、11.5,各约 30 mL,过滤,密封,灭菌,放置 4°C 的环境中。观察现象,结果见表 2。

研究表明, pH 值为 10.5、11.0、11.5 时,温度对澄明度影响不大。《英国药典》中记载此输液剂 pH 值为 10.7~11.7,所以作者将此制剂 pH 值定为 11.0。

2.3 ACV-IP 处方研究

2.3.1 等渗调节剂的相容性^[3,4]

分别取 ACV 50 mg 精密称定,用 $0.5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 NaOH 约 0.5 mL 溶解,转入 50 mL 的量瓶中,用 0.9% NaCl 注射液 () 5% 葡萄糖注射液 () 10% 葡萄糖注射液 () 5% NaHCO_3 注射液 () 稀释至刻度。用 $1.0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 HCl 调 pH 为 11.0, 过滤, 密封, 灭菌, 室温冷却, 考察 pH 值、澄明度及颜色变化。结果见表 3。

Table 2 Influence of temperature on the solubility

pH	t/d	
	2	10
9.5	+++	+++
10.0	++	++
10.5	+	+
11.0	+	+
11.5	+	+

+ — Clear ; ++ — Slightly crystallization ; +++ — A few crystallization

Table 3 Influence of isotonic regulations on the properties of the infusion

Properties	t/h				
pH	12	10.5	10.5	10.6	10.7
	24	10.6	10.6	10.5	10.6
	48	10.6	10.6	10.4	10.5
Clarity	48	clear	clear	clear	clear
Color	24	achromaticity	light yellow	light yellow	achromaticity
	48	achromaticity	light yellow	light yellow	achromaticity

研究表明, ACV 钠盐与上述输液配伍时, pH 值、澄明度无明显问题, 与含有葡萄糖的输液配伍时有颜色改变。所以从这个角度考虑, 可选择 0.9% NaCl 或 0.5% NaHCO_3 , 但 NaCl 常用, 故作者选择生理盐水作为等渗调节剂。

2.3.2 冰点的测定

按《中华人民共和国药典》规定安好装置, 为防止测量误差, 测蒸馏水、生理盐水的冰点。测得蒸馏水、生理盐水、药物水溶液、所配注射剂冰点分别为 0°C 、 -0.52°C 、 0°C 、 -0.52°C 。测得的蒸馏水、生理盐水的冰点准确, 说明测量方法无误。药物水溶液的浓度较低, 所以冰点与蒸馏水相同。所配注射剂与生理盐水的冰点相同, 说明注射剂与血浆等渗。

2.3.3 ACV-IP 制备

取 ACV 约 250 mg, 精密称定, 加入 $0.5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 NaOH 约 2.5 mL, 转入 250 mL 量瓶中, 将 NaCl 2.25 g 同样转入瓶中, 用注射用水稀释至刻度, 摇匀。用 $1.0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 HCl 调 pH 为 11.0, 过滤, 灭菌, 即得。

2.4 药物分析方法建立

参考文献[5], 采用 HPLC 法测定输液剂含量。

色谱条件：色谱柱 Sphersorb ODS C₁₈ 柱；流动相为甲醇-水（体积比 10：90）；柱温 25℃；流速 0.8 mL·min⁻¹；检测波长 254 nm；进样量 20 μL。

2.4.1 标准曲线制备

取 ACV 约 100 mg，精密称定，加入 0.5 mol·L⁻¹ 的 NaOH 约 1 mL，转入 100 mL 量瓶中，用蒸馏水稀释至刻度，摇匀，即得 ACV 钠盐的溶液 1g·L⁻¹。分别精密吸入 0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0 mL 于 25 mL 量瓶中，加蒸馏水稀释至刻度，各进样 20 μL，得峰面积。

峰面积与浓度线性回归得： $S=2120.2\rho+63.417$ ， $r=0.9998$ （ $n=7$ ）。

结果表明：在 16~40 mg·L⁻¹ 内峰面积与质量浓度线性关系良好。

2.4.2 回收率实验

分别取 ACV 约 40、50、60 mg，精密称定，加入 0.5 mol·L⁻¹ 的 NaOH 约 0.5 mL，转入 50 mL 量瓶中，0.45 g NaCl 也分别转入量瓶中，用蒸馏水稀释至刻度，摇匀，即制备 0.8、1.0、1.2 g·L⁻¹ ACV 钠盐氯化钠注射剂。分别精密吸入 0.5 mL 于 25 mL 量瓶中，加蒸馏水稀释至刻度。进样，将峰面积代入方程计算药物浓度。结果见表 4，平均回收率为 100.0%±0.8%。

Table 4 Result of recovery test ($n=3$)

ρ' (mg·L ⁻¹)	Recovery/%	RSD/%
0.8	100.0±1.8	
1.0	100.1±0.5	1.2
1.2	99.9±0.1	

2.4.3 辅料氯化钠测定

按照《中华人民共和国药典》方法，分别取 3 份 ACV 约 50 mg，精密称定，加入 0.5 mol·L⁻¹ 的 NaOH 约 0.5 mL，后转入 50 mL 量瓶中，将 NaCl 0.45 g 同样转入瓶中，用蒸馏水稀释至刻度，摇匀。用 1.0 mol·L⁻¹ 的 HCl 调 pH 为 11.0，过滤，灭菌。测定 3 份溶液，每份测 3 次。并做空白实验。回收率为 100%±1.1%。

2.5 ACV-IP 的稳定性考察

采用经典 40℃ 恒温加速法、光照法、25 留样法，考察输液剂的稳定性。结果表明该输液剂药物含量、pH 值及澄明度在该条件下均无较大变化，表明输液剂中主药较稳定。

2.6 ACV-IP 安全性评价

作者考察了 ACV-IP 对兔眼结膜的刺激性、溶血性、热原反应、血管刺激性等，为其安全性评价提供依据。结果表明此药剂对粘膜无刺激性，无热原反应、溶血反应，血管刺激性实验证明注射剂对血管无明显刺激性。

3 讨论

研究过程中发现,药液灭菌后 pH 值降低 0.2 ~ 0.3,可能是因为此药为弱酸盐,灭菌后有一部分药物水解。

采用紫外分光光度法测定含量时,分解产物有干扰,故采用高效液相色谱法测定含量。

参考文献:

- [1] 虞瑞尧. 化学抗病毒治疗带状疱疹及有关问题[J]. The Journal of Pharmaceutical Practice (药学实践杂志), 1996, 14(1): 3.
- [2] 陈新谦, 金有豫. 新编药理学[M]. 第14版. 北京:人民卫生出版社, 1999.113-114.
- [3] 商国美, 杨继明. 阿昔洛韦与8种输液的配伍观察[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy(中国医院药学杂志), 1995, 15(12): 561-562.
- [4] 闫惠琴, 马力. 用正交法考察阿昔洛韦在输液中的稳定性[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacy(中国临床药学杂志), 1999, 8(3): 176-177.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[Z]. 北京:化学工业出版社, 2000.332.

Studies on the preparation of acyclovir infusion

MAO Shi-rui , LIU Jin-wei , CAI Cui-fang , BI Dian-zhou

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: **Objective** To develop acyclovir infusion. **Methods** On the base of preformulation, the compatibility of acyclovir with several excipients was studied, and the content determination method of acyclovir and sodium chloride was established. Furthermore the stability of the formulation was investigated. **Results** When acyclovir and sodium chloride were made up together, the pH of the infusion was 11.0. The stability and quality of infusions were good. **Conclusions** The acyclovir infusion preparation is safe, stable and could be used in clinic.

Key words: pharmaceutics; infusion; formulation design; acyclovir