

文章编号: (2007)06-0312-05

pH 值对匹多莫德氯化钠注射液稳定性的影响

尚海巍, 孙英华, 何仲贵

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 考察匹多莫德氯化钠注射液在不同 pH 值条件下的稳定性。方法 配制不同 pH 值的匹多莫德氯化钠注射液, 于 115 °C、30 min 条件下灭菌, 采用 HPLC 法测定匹多莫德及有关物质的含量。结果 pH 值为 3.5、4.5、5.2 的样品在灭菌后匹多莫德含量均有不同程度的降低, 有关物质含量均明显增加; pH 值为 6.0、7.1、8.0 的样品灭菌前后匹多莫德及有关物质含量没有明显差别。结论 pH 值对匹多莫德氯化钠注射液的稳定性有显著影响, 输液的 pH 值应控制在 6.0~8.0 之间。

关键词: 药剂学; 稳定性; 高效液相色谱法; 匹多莫德; pH 值

中图分类号: R94 **文献标志码:** A

匹多莫德是由焦谷氨酸和四氢噻唑羧酸两个氨基酸组成的二肽, 其化学名为(*R*)-3-[(*S*)-(5-氧代-2-吡咯烷基)羰基]-四氢噻唑-4-羧酸^[1]。匹多莫德为免疫促进剂, 既能促进非特异性免疫反应又能促进特异性免疫反应, 虽无直接的抗菌及抗病毒活性, 但通过促进机体的免疫功能对细菌(肺炎链球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、变形杆菌等)和病毒(流感病毒、单纯疱疹病毒、鼠脑心肌炎病毒及门果病毒等)感染发挥显著的疗效^[2]。1993年, 匹多莫德以商品名 Polimod 在意大利首次上市, 用作抑制肿瘤生长及反复呼吸道和泌尿道感染等^[3]。匹多莫德安全性高, 临床应用范围广^[4], 因此开发其新剂型以满足临床的多种需求十分必要。

匹多莫德原料药比较稳定, 但其水溶液的稳定性受 pH 值影响较大。因此, 作者制备了不同 pH 值的匹多莫德氯化钠注射液, 于 115 °C、30 min 条件下灭菌, 考察匹多莫德氯化钠注射液在不同 pH 值条件下的稳定性, 以确定最优的生产工艺。

1 仪器与材料

高效液相色谱仪(Jasco UV-2075 检测器、Jasco PU-2080 泵、ChromPass 色谱工作站, 日本分光公司), pH S-3C 精密 pH 计(上海雷磁仪器厂), Adventurer 电子分析天平(奥豪斯国际贸易上海有限公司), CS101-A 电热鼓风干燥箱(重庆试验设备厂), 光照加速实验箱(照度: (4 500±500) lx, 自制), CRDX-280 不锈钢电热手提消毒器(上海申安医疗器械厂)。

匹多莫德原料(江苏吴中实业有限公司苏州长征制药厂, 批号 040401), 匹多莫德氯化钠注射液(自制), 其他试剂(分析纯, 市售)。

2 方法与结果

收稿日期: 2007-04-16

作者简介: 尚海巍(1971-), 女(汉族), 辽宁本溪人, 讲师, 现在辽宁科技学院从事药物剂型的研究工作, Tel. 024-23986320, E-mail shw711006@163.com; 何仲贵(1965-), 男(汉族), 宁夏盐池人, 教授, 博士, 主要从事药物新剂型和生物药剂学的研究, Tel. 024-23986320, E-mail hezhonggui@gmail.com。

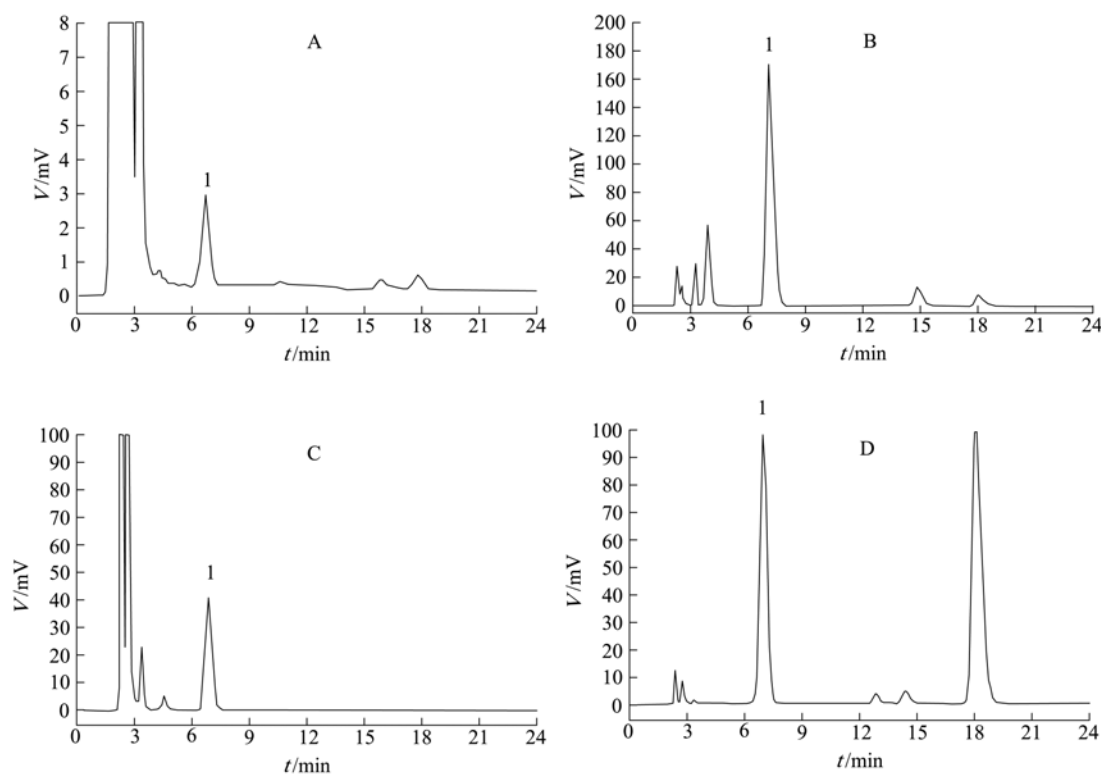
2.1 匹多莫德氯化钠注射液的制备

称取处方量氯化钠,加入适量注射用水,搅拌溶解后,加入处方量匹多莫德,搅拌。滴加 $4 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的氢氧化钠溶液至药品完全溶解并调节 pH 值至 3.5、4.5、5.2、6.0、7.1、8.0,加入活性炭($1 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$),保持 30 min,过滤除炭。补加注射用水至规定体积。分装于 100 mL 安瓿中,封口,115 °C 灭菌 30 min,即得。

2.2 HPLC 方法的确证

2.2.1 专属性考察

匹多莫德经过 $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸、 $4 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钠、质量分数为 30% 的过氧化氢溶液和直火加热破坏后进样,色谱图如图 1 所示。匹多莫德在 7 min 左右出峰,匹多莫德和各破坏产物峰能够得到有效地分离,理论塔板数大于 400。



A—Basic destruction ; B—Acidic destruction ; C—Oxydic destruction ; D—Heated destruction ; 1—Pidotimod

Fig. 1 Chromatograms of destruction tests

2.2.2 标准曲线的制备

精密称取匹多莫德对照品 1.238 8 g,置 50 mL 量瓶中,用流动相溶解并稀释至刻度制成贮备液。精密量取贮备液 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 mL,置 100 mL 量瓶中,分别用流动相稀释,配成质量浓度为 0.124、0.247、0.372、0.495、0.619、0.743 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液,分别精密量取 5 μL ,注入液相色谱仪,记录峰面积,以峰面积(A)对质量浓度(ρ)进行线性回归,得标准曲线方程 $A=7.87 \times 10^2 \rho - 0.159 5$ $r=0.999 9$ 。线性范围为 0.124 ~ 0.743 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.2.3 回收率及精密度试验

精密称取匹多莫德对照品适量,加入处方比例量的辅料,用流动相稀释至匹多莫德质量浓度约为 $0.5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液,摇匀,测定含量,平均回收率为 99.6%。RSD 为 0.39%。

取匹多莫德对照品适量,精密称定,加入适量流动相,超声溶解,并用流动相稀释成质量浓度约为 $0.5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液,制备 6 份,各进样 $5 \mu\text{L}$,记录色谱图及峰面积。平均含量的质量分数为 100.3%,RSD 为 0.20%。

2.3 匹多莫德及有关物质含量测定

2.3.1 HPLC 色谱条件选择

色谱柱: Diamonsil C_{18} 柱 ($4.6 \text{ mm}\times 200 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$); 流动相: $0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钠-甲醇-异丙醇 (体积比 97:2:1); 检测波长: 210 nm ; 柱温: $30 \text{ }^\circ\text{C}$; 流速: $1.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

2.3.2 匹多莫德含量测定

精密量取样品适量 (相当于匹多莫德 100 mg), 置 200 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 $5 \mu\text{L}$ 注入液相色谱仪, 记录色谱图; 另取匹多莫德对照品, 加流动相制成 $0.5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液, 同法测定。按外标法按峰面积计算供试品中匹多莫德的含量。不同 pH 值条件的输液样品经过 115、30 min 蒸汽灭菌后, 输液样品中匹多莫德的质量浓度(ρ)测定结果见表 1。可以看出, 经过 115、30 min 蒸汽灭菌后, 输液在 pH 值 3.5、4.5、5.2 时, 含量分别下降 5.36%、5.29%、2.71%; 输液 pH 值在 6.0、7.1、8.0 时, 含量变化分别是 -1.00%、1.31%、-0.50%,

Table 1 Stability of pidotimod sodium chloride injection in different pH

pH of sample different	Before sterilization			After sterilization		
	w(related substance) /%	w (pidotimod) / %	pH	w(related substance) /%	w(pidotimod) / %	pH
3.5	0.230	100.8	3.5	1.254	95.4	3.2
4.5	0.238	100.1	4.5	1.036	94.8	4.4
5.2	0.232	99.4	5.2	1.027	96.7	5.3
6.0	0.231	99.8	6.0	0.544	98.8	6.1
7.1	0.286	99.0	7.1	0.557	100.3	7.0
8.0	0.257	99.6	8.0	0.687	99.1	7.6

2.3.3 有关物质含量测定

精密量取样品适量 (相当于匹多莫德 100 mg), 置 100 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液; 精密量取供试品溶液 1 mL 置 100 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为对照溶液。取对照溶液 $5 \mu\text{L}$, 注入液相色谱仪, 调节仪器检测灵敏度, 使主成分色谱峰的峰高约为记录仪满量程的 25%; 再精密量取供试品溶液、对照溶液各 $5 \mu\text{L}$, 注入液相色谱仪, 记录色谱图至主成分峰保留时间的 3 倍, 供试品溶液色谱图中, 排除辅料峰后, 各杂质峰面积的总和不得大于对照溶液主峰面积。有关物质含量的质量分数测定结果见表 1。经过 115、30 min 蒸汽灭菌后, 输液在 pH 值 3.5、4.5、5.2 时, 有关物质分别增加 4.45、3.35、3.42 倍, 含量质量分数都超过了 1%;

输液 pH 值在 6.0、7.1、8.0 时，有关物质增加较少。

2.4 影响因素试验

根据以上结果，配制 pH 值为 7.0 的输液样品，分别于高温 60℃、光照强度（4 500±500）lx 条件下放置 10 d，分别于试验的第 5 天和第 10 天取样检查，与 0 d 样品比较，各项指标均未发生明显变化。结果见表 2。

Table 2 Result of pidotimod sodium chloride injection in all kinds of influencing factor

Condition	t/d	Appearance and characte	w(related substance) /%	w (pidotimod) / %	Foreign body	pH
	0	Colorless and bright liquid	0.433	100.8	Up to standard	6.67
60	5	Colorless and bright liquid	0.828	100.7	Up to standard	6.47
	10	Colorless and bright liquid	1.357	99.5	Up to standard	6.43
	0	Colorless and bright liquid	0.433	100.8	Up to standard	6.67
Light	5	Colorless and bright liquid	0.881	99.9	Up to standard	6.52
	10	Colorless and bright liquid	1.282	100.2	Up to standard	6.53

可以看出，pH 7.0 的匹多莫德氯化钠注射液在高温 60℃、光照强度（4 500±500）lx 条件下放置 10 d 含量没有明显变化，在高温 60℃、光照强度（4 500±500）lx、放置 10 d 时样品中有关物质含量有所增加。

3 讨论

a. pH 值是影响匹多莫德氯化钠注射液稳定性的重要因素。在低 pH 值条件下，经过灭菌后匹多莫德含量下降，有关物质含量增加。匹多莫德在中性溶液条件下稳定性良好，因此制备的过程中要将溶液的 pH 值控制在 6.0~8.0 之间，以确保制剂质量的稳定。在影响因素实验中，高温 60℃、光照强度（4 500±500）lx、放置 10 d 时样品中有关物质的含量有所增加，提示匹多莫德氯化钠注射液应该在阴凉、避光的条件下储存。

b. 匹多莫德是由焦谷氨酸和四氢噻唑羧酸 2 个氨基酸组成的二肽，其水溶液的 pH 值为 2.0~3.0，酸性较强，用氢氧化钠调节其 pH 值至 6.0~8.0 后，避免了二肽在强酸条件下的水解而增加了它的稳定性，其机制有待于进一步研究。

c. 静脉注射液的 pH 值通常在 4.0~9.0 之间，以减少对人体的刺激。匹多莫德水溶液的 pH 值在 2.5 左右，因此调整匹多莫德氯化钠注射液的 pH 值在 6.0~8.0 之间，可以增加受药者的顺应性。

4 结论

pH 值对匹多莫德氯化钠注射液的稳定性有显著影响，因此输液的 pH 值应控制在 6.0~8.0 之间，以确保制剂质量的稳定。

参考文献：

- [1] CRIMELLA T, ORLANDI R, BOCCHIOLA G, et al. Analytical and chemical profile of pidotimod [J]. *Arzneim Forsch/Drug Res*, 1994, 44(2): 1405-1410.
- [2] 安鲁凡, 单世明, 余书勤. 匹多替莫[J]. *中国新药杂志*, 1997, 6(2): 110-111.
- [3] 徐小军, 赵志刚, 徐建中. 匹多莫德(万适宁)的药理作用及其临床应用[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2003, 3(2): 115-117.
- [4] 单世明, 余书勤, 安鲁凡. 免疫促进剂匹多莫德的合成[J]. *中国新药杂志*, 2000, 9(11): 764-765.

Effects of pH on stability of pidotimod sodium chloride injection

SHANG Hai-wei, SUN Ying-hua, HE Zhong-gui

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

Abstract : Objective To study the stability of pitotimod sodium chloride injection at different pH.

Methods Pitotimod sodium chloride injection at different pH was prepared, and sterilized at 115 for 30 min. An HPLC method was preformed to determine pidotimod and its related substances. **Results** The content of the samples at pH 3.5, 4.5 and 5.2 decreased at different level and the related substance increased obviously after sterilizing, but the changes of samples at pH 6.0, 7.1 and 8.0 was not obvious.

Conclusion The pH has significant effect on the stability of pitotimod sodium chloride injection, so the pH value of the injection should be controlled between 6.0 and 8.0.

Key words: pharmaceutics; stability; HPLC; pidotimod; pH value

(本篇责任编辑 高 明)