

盐酸川芎嗪氯化钠注射液处方和制备工艺改进

程亮*, 聂飞, 杨群慧, 胥勤, 熊晓明

(四川升和药业股份有限公司, 成都 611530)

[摘要] 目的:在避免使用助溶剂的情况下解决盐酸川芎嗪氯化钠注射液长期放置后易析出细小白点、白块等可见异物问题。方法:选择柠檬酸钠作为本品 pH 调节剂,调节药液 pH 至 4.0,使川芎嗪尽量以盐形式溶解于溶液中,对按改进处方制备的 3 批中试产品进行影响因素试验、长期稳定性和加速稳定性试验。结果:改进后处方为盐酸川芎嗪 0.8 g,氯化钠 9.0 g,加注射用水制成 1 L,加适量 10% 枸橼酸和 10% 枸橼酸钠调节药液 pH。3 批中试产品在室温(25±2)℃留样 24 个月、加速试验(40±2)℃6 个月及影响因素试验条件下,产品质量稳定,未出现细小白点、白块。结论:改进后处方与制备方法稳定可行。pH 调节剂的变更未使药物物质基础发生改变,不影响药品的质量可控性、安全性和有效性,且药物稳定性更好。

[关键词] 盐酸川芎嗪; 氯化钠; 注射液; 处方; 制备工艺; 可见异物

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)17-0030-05

[doi] 10.11653/syfy2013170030

Improvement of Formulation and Preparation Technology of Ligustrazine Hydrochloride and Sodium Chloride Injection

CHENG Liang*, NIE Fei, YANG Qun-hui, XU Qin, XIONG Xiao-ming
(Shenghe Pharmaceutical Co. Ltd, Chengdu 611530, China)

[收稿日期] 20130307(018)

[通讯作者] *程亮, 学士, 从事制药工程研究, Tel:15308206769, E-mail:15308206769@189.cn

降解仅改变了多糖的相对分子质量大小,较好地保留了其活性结构,是一种较好的制备低分子枸杞多糖的方法。

[参考文献]

- [1] 李贵荣. LBP 的提取及其对活性氧自由基的清除作用[J]. 中国现代应用药学杂志, 2002, 19(2):94.
- [2] LI X M, MA Y L, LIU X J. Effect of the *Lycium barbarum* polysaccharides on age-related oxidative stress in aged mice [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 111(3):504.
- [3] GAN L, ZHANG S H, LIU Q, et al. A polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum* up regulates cytokine expression in human peripheral blood mononuclear cells[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2003, 471(3):217.
- [4] 汪积德,李鸿梅. 枸杞多糖免疫调节作用的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2002, 23(11):1204.
- [5] 罗琼, 阎俊, 张声华. 枸杞多糖的分离纯化及抗疲劳作用[J]. 卫生研究, 2000, 29(2):115.

- [6] GAN L, ZHANG S H, YANG X L, et al. Immunomodulation and antitumor activity by a polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum* [J]. Int Immunopharmacol, 2004, 4(4):563.
- [7] 黄云兰, 梁耿, 韦凯东. 枸杞多糖对大鼠糖尿病的作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22):275.
- [8] 张一芳, 冯怡, 徐德生, 等. 枸杞多糖抗溃疡活性部位筛选研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12):209.
- [9] 何进, 张声华. 枸杞多糖的分离纯化及组成研究[J]. 中国药学杂志, 1996, 31(12):716.
- [10] 朱彩平, 张声华. 枸杞子水提取物中多糖含量的测定[J]. 食品与发酵工业, 2005, 31(2):111.
- [11] 袁振林. 枸杞多糖的提取及含量和分子量分布的测定[J]. 广东化工, 2003, 30(3):43.
- [12] 张民, 马茜, 王剑, 等. 枸杞多糖的纯化及相对分子质量研究[J]. 中国食品添加剂, 2012, 13(1):49.

[责任编辑 全燕]

[Abstract] Objective: To improve formulation and preparation technology of ligustrazine hydrochloride and sodium chloride injection. **Method:** With sodium citrate to adjust samples solution to pH 4.0, and try to make ligustrazine to form salt in injection, then long-term stability test, accelerated stability test and influencing factors test of three batches of pilot products was adopted, which were prepared by improving prescription. **Result:** Improved prescription was as following: ligustrazine hydrochloride 0.8 g, sodium chloride 9.0 g, added water for injection into 1 L, added a amount of 10% citric acid and 10% sodium citrate to adjust pH of samples solution. Under conditions of long-term stability test [24 months, room temperature of (25 ± 2) °C], accelerated stability test [6 months, (40 ± 2) °C] and influencing factors test, quality of three batches of test products was stable without tiny spots and white block. **Conclusion:** Improved formulation and preparation process were feasible and stable. Change of pH regulator was not change substance basis of drug and controllability, safety, efficacy of drug quality, and stability of samples got better.

[Key words] ligustrazine hydrochloride; sodium chloride; injection; formulation; preparation process; visible foreign matter

枸橼酸钠为无色或白色结晶颗粒或结晶性粉末,化学名 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸钠,无毒性,具有 pH 调节性能及良好稳定性,被广泛用于食品、医药等行业中。利用柠檬酸根与钙离子能形成可溶性络合物的特性,可用作抗凝血剂和输血剂,保存和加工血制品^[1-5]。柠檬酸钠作为防腐剂,用于保存糖浆等药物;注射时和钾盐一样,用于矫正血液、体液及尿液的酸度,作为利尿剂、化痰剂等;临床上也被用于治疗肺部疾病、角膜烧伤及胃扭转等^[6-8]。

盐酸川芎嗪氯化钠注射液在长期稳定性考察中和冬季低温条件下容易析出细小的白点、白块等沉淀物,致使产品的可见异物检查项不合格,影响了本品的生产和临床应用。经对该制剂中析出的细小白点、白块进行分析,确定沉淀物质可能为游离碱析晶,原因可能与溶液 pH 及 pH 调节剂所用碱的种类有关。本实验拟选用碱性较弱的枸橼酸钠替换 NaOH,调节适宜 pH 使川芎嗪尽量以盐形式存在,并避免使用其他助溶剂,为盐酸川芎嗪氯化钠注射液的处方工艺改进提供依据。

1 材料

Agilent 1200 系列高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司),PHS-3C 型 pH 调节仪(上海精密科学仪器有限公司),Startorius CP225D 型精密天平(赛多利斯科学仪器有限公司),DNP-9082 型电热恒温培养箱(上海精密实验设备有限公司),SPX-150-GB 型光照培养箱(上海跃进医疗器械厂),盐酸川芎嗪对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110817-200305),盐酸川芎嗪氯化钠注射液(自制),氯化钠、枸橼酸钠均为药用级,水为自制注射用水,甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 盐酸川芎嗪有关物质及含量测定 照盐酸川芎嗪氯化钠注射液《国家食品药品监督管理局》标准 WS₁-(X-113)-2003Z 有关物质及含量测定项进行检测。

2.1.1 对照品溶液的制备 精密称取经室温干燥至恒重的盐酸川芎嗪对照品 6.20 mg,置 50 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,即得。

2.1.2 供试品溶液的制备 精密量取本品适量,加流动相制成 0.12 g·L⁻¹ 的盐酸川芎嗪溶液,摇匀,即得。

2.1.3 色谱条件 迪马-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相甲醇-1% 乙酸钠溶液(45:55),流速 1 mL·min⁻¹,柱温 30 °C,检测波长 302 nm。理论板数按川芎嗪峰计算不低于 2 000。

2.1.4 标准曲线的绘制 分别精密量取对照品溶液 4, 8, 16, 24, 32, 40 μL,按上述色谱条件进样,以峰面积为纵坐标,盐酸川芎嗪进样量为横坐标,得回归方程 $Y = 1\,549.9X + 37.274$ ($r = 0.999\,8$),线性范围 0.496 ~ 4.96 μg。

2.2 新旧工艺对比 变更前本品处方为盐酸川芎嗪 0.8 g,氯化钠 9.0 g,加注射用水制成 1 L 本品,以适量 10% HCl 或 10% NaOH 调节药液 pH。通过对比 10% HCl 和 10% NaOH,10% 枸橼酸和 10% 枸橼酸钠调节盐酸川芎嗪氯化钠注射液 pH,以盐酸川芎嗪含量、有关物质、可见异物、pH 变化等为评价指标,确定变更后处方为盐酸川芎嗪 0.8 g,氯化钠 9.0 g,加注射用水制成 1 L 本品,以适量 10% 枸橼酸和 10% 枸橼酸钠调节药液 pH。变更处方前后分别按工艺规程生产盐酸川芎嗪氯化钠注射液各 3

批,样品批号及规格见表 1。

表 1 盐酸川芎嗪氯化钠注射液样品批号及规格

对比条件	批号	规格	批/瓶	成品量
原 pH 调节剂	091004	100 mL: 80 mg	5 000	4 522
	091005	100 mL: 80 mg	5 000	4 449
	091006	100 mL: 80 mg	5 000	4 499
变更 pH 调节剂后	091002-S1	100 mL: 80 mg	700	613
	091004-S1	100 mL: 80 mg	700	621
	091004-S2	100 mL: 40 mg	600	530

表 2 盐酸川芎嗪氯化钠注射液 60 °C 加速试验考察

批号	时间/d	性状	pH	不溶性微粒	可见异物	盐酸川芎嗪质量分数/%	有关物质数/个	有关物质/%
091002-S1	0	无色澄明药液	3.98	合格	无	99.504	2	0.019
	5	无色澄明药液	4.00	合格	无	98.877	2	0.066
	10	无色澄明药液	4.02	合格	无	98.760	2	0.121
091004	0	无色澄明药液	4.25	合格	无	98.551	2	0.268
	5	无色澄明药液	4.21	合格	无	98.226	4	0.457
	10	无色澄明药液	4.26	不合格	少量白点	97.133	4	0.465

10 d 时各取样检测性状、pH、可见异物、含量、有关物质,结果见表 3,表明 pH 调节剂变更前后无明显差异,经光照试验后,有关物质的量均明显增加,提示产品应避光保存。

2.3.3 低温试验 分别取盐酸川芎嗪氯化钠注射液变更处方前样品和变更处方后中试样品各 10 瓶,于 2~5 °C 考察 20 d,分别于 0,1,2,3,5,10,15,20 d 考察可见异物(析晶),比较各样品间差异,结果变更前样品 5 d 后有 1 或 2 瓶出现点块,其他均无变化,表明可见异物(析晶)与溶液 pH 调节剂有关,以 10% 枸橼酸钠调节 pH 明显优于用 10% NaOH 调节 pH 样品。

2.3.4 冻融试验 分别取盐酸川芎嗪氯化钠注射液变更处方前样品和变更处方后中试样品各 5 瓶,冷冻至完全结冰,室温放置自然解冻,不振摇,结果

2.3 影响因素试验

2.3.1 高温试验 分别取盐酸川芎嗪氯化钠注射液变更处方前样品和变更后中试生产的样品,在 60 °C 高温条件下保存 10 d,在第 0,5,10 d 时各取样检测性状、pH、可见异物、含量、有关物质,结果见表 2,表明变更后产品明显优于变更前。

2.3.2 光照试验 分别取盐酸川芎嗪氯化钠注射液变更处方前样品和变更后中试生产样品,在强光照(4500 ± 500) LX 条件下保存 10 d,在第 0,5,

各试验样品在冰块融化过程中,均有晶体析出,解冻完全后结晶均能自然溶解,但变更后样品的析晶量明显少于变更前样品。

2.4 稳定性试验 分别将变更处方后 3 批样品与变更处方前 1 批样品,按药物稳定性研究指导原则(《中国药典》2010 年版二部附录 XIX C)^[9] 项下有关规定进行稳定性研究,本品加速试验选择(40 ± 2) °C,长期稳定性试验选择(25 ± 2) °C。检测项目为性状、pH、有关物质、可见异物、含量等,结果性状均为无色澄明溶液,有关物质数 2 个,其他检查项目见表 4~5, HPLC 测定见图 1~2,结果表明变更处方后样品可见异物均合格,盐酸川芎嗪含量较稳定;而原处方生产的样品在考察过程中会出现少量白点,可见异物不合格,盐酸川芎嗪含量降低较为明显。

表 3 盐酸川芎嗪氯化钠注射液光照试验考察

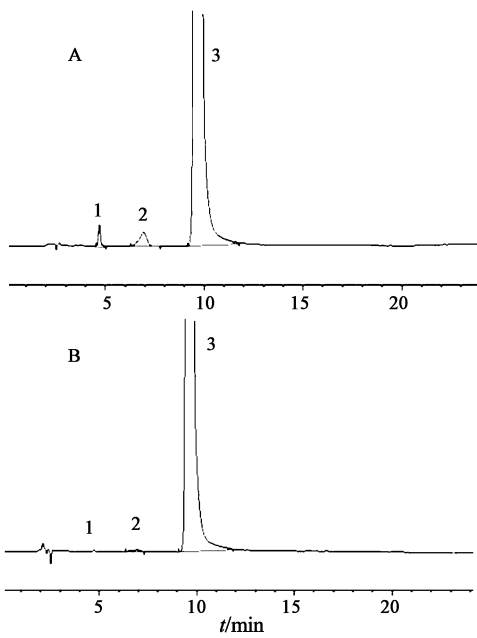
批号	t/d	性状	pH	不溶性微粒	可见异物	盐酸川芎嗪质量分数/%	有关物质数/个	有关物质/%
091002-S1	0	无色澄明药液	3.98	合格	无	99.504	2	0.019
	5	无色澄明药液	4.03	合格	无	98.198	2	0.206
	10	无色澄明药液	4.05	合格	无	97.388	2	0.444
091004	0	无色澄明药液	4.25	合格	无	98.551	2	0.268
	5	无色澄明药液	4.26	合格	无	97.869	3	0.326
	10	无色澄明药液	4.27	不合格	少量白点	95.962	4	0.482

表4 盐酸川芎嗪氯化钠注射液 40 °C加速试验考察

批号	t/月	pH	不溶性微粒	有关物质/%	可见异物	氯化钠质量分数/%	盐酸川芎嗪质量分数/%
091004	0	4.29	合格	0.23	无	97.59	98.78
	1	4.34	合格	0.28	无	97.66	97.37
	2	4.41	合格	0.25	无	97.42	96.70
	3	4.45	不合格	0.24	少量白点	97.59	95.85
	6	4.51	不合格	0.36	较多白点	97.46	95.41
091002-S1	0	4.06	合格	0.014	无	99.77	99.584
	1	4.10	合格	0.031	无	99.63	98.871
	2	4.06	合格	0.033	无	99.60	98.796
	3	4.07	合格	0.038	无	99.50	97.929
	6	4.02	合格	0.053	无	99.84	97.710
091004-S1	0	4.08	合格	0.019	无	100.41	98.976
	1	4.19	合格	0.027	无	100.25	98.015
	2	4.18	合格	0.034	无	100.25	97.834
	3	4.15	合格	0.033	无	100.18	97.819
	6	4.11	合格	0.060	无	100.11	97.262
091004-S2	0	4.00	合格	0.019	无	99.43	99.940
	1	4.20	合格	0.030	无	99.43	99.646
	2	4.14	合格	0.038	无	99.39	99.224
	3	4.17	合格	0.045	无	99.36	98.422
	6	4.12	合格	0.077	无	99.46	98.469

表5 盐酸川芎嗪氯化钠注射液 25 °C长期试验考察

批号	t/月	pH	不溶性微粒	有关物质/%	可见异物	氯化钠质量分数/%	盐酸川芎嗪质量分数/%
091004	0	4.29	合格	0.23	无	97.59	98.781
	3	4.33	合格	0.22	无	97.42	97.445
	6	4.40	合格	0.17	无	97.35	97.122
	9	4.38	不合格	0.33	少量白点	97.46	95.891
	12	4.23	不合格	0.37	少量白点	97.66	95.755
	18	4.25	不合格	0.36	少量白点	97.39	94.472
091002-S1	0	4.06	合格	0.014	无	99.77	99.584
	3	4.08	合格	0.014	无	99.70	98.978
	6	4.05	合格	0.029	无	99.63	98.781
	9	4.02	合格	0.048	无	99.56	98.758
	12	4.03	合格	0.051	无	99.53	98.618
	18	4.03	合格	0.059	无	99.53	97.149
091004-S1	0	4.08	合格	0.018	无	100.41	98.976
	3	4.18	合格	0.016	无	100.45	98.717
	6	4.13	合格	0.030	无	100.31	98.694
	9	4.10	合格	0.045	无	100.24	98.468
	12	4.13	合格	0.048	无	100.31	98.134
	18	4.15	合格	0.051	无	100.07	98.615
091004-S2	0	4.00	合格	0.019	无	99.43	99.940
	3	4.17	合格	0.022	无	99.63	98.467
	6	4.14	合格	0.042	无	99.43	98.111
	9	4.10	合格	0.045	无	99.46	97.808
	12	4.12	合格	0.065	无	99.53	97.937
	18	4.13	合格	0.066	无	99.43	97.074



A. 长期 18 月 091004 样品; B. 长期 18 月 091004-S2 样品
1, 2. 有关物质; 3. 盐酸川芎嗪

图 1 盐酸川芎嗪氯化钠注射液 HPLC

3 讨论

盐酸川芎嗪氯化钠注射液在长期稳定性考察中和冬季低温条件下容易析出细小白点、白块等沉淀物,原因可能是川芎嗪水溶解性差、在碱中稳定性差且易分解。如使用 NaOH 调节盐酸川芎嗪氯化钠溶液 pH,一方面可能会因为 NaOH 碱性太强,调节 pH 时溶液局部碱性过高致使川芎嗪降解;另一方面会使盐酸川芎嗪游离成川芎嗪而沉淀(沉淀物的主要成分)^[10-13]。采用 10% 枸橼酸钠调节盐酸川芎嗪氯化钠溶液 pH,既保证了产品质量的稳定,同时解决了产品在低温条件和长期稳定性考察中析出细小白点、白块状等沉淀的问题,说明变更后处方与制备方法可行。

[参考文献]

[1] 樊蓉,张纯,叶朝阳. 高浓度枸橼酸钠注射液在血液

透析应用的研究进展[J]. 中国血液净化, 2006, 5(4):208.

[2] 龚德华,季大玺,徐斌,等. 枸橼酸钠抗凝在重危患者连续性血液净化治疗中的应用[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(2):121.

[3] 胡蓬勃,姜海明,杜绪强,等. 枸橼酸钠局部抗凝在血液灌流中的应用[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2012, 10(2):32.

[4] 罗冰,熊明媚,周嘉敏,等. 两种枸橼酸钠置换液配方的抗凝效果比较[J]. 热带医学杂志, 2012, 12(2):172.

[5] 吴云生,徐慧. 枸橼酸钠溶液在血液透析抗凝中的应用[J]. 上海医药, 1998, 10(3):21.

[6] 蒋炜,陈国祥. 小剂量枸橼酸钠治疗慢性阻塞性肺部疾病、肺心病 48 例临床观察[J]. 福建医药杂志, 1996, 18(3):57.

[7] 赵东卿,孙秉基,贺炎,等. 枸橼酸钠滴眼剂治疗角膜烧伤的临床初步观察[J]. 眼科新进展, 1995, 15(2):22.

[8] 张云泉,乔清. 服碳酸氢钠和枸橼酸钠整复胃扭转 9 例[J]. 人民军医, 1998, 41(11):632.

[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:附录 199.

[10] 李婉晴,范俊婷,刘勇,等. HPLC 法同时测定抗眩晕颗粒中盐酸川芎嗪和阿魏酸[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6):59.

[11] 兰顺. 高效液相色谱法测定复方川芎胶囊中川芎嗪的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(5):1.

[12] 徐剑,张永萍,缪艳燕. 盐酸川芎嗪瓜环包合物的溶出度考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21):40.

[13] 夏赛忠. 高效液相色谱法测定盐酸川芎嗪氯化钠注射液的含量及有关物质[J]. 中国药业, 2010, 19(7):34.

[责任编辑 仝燕]