

· 药剂学 ·

铁离子对奥硝唑氯化钠注射液稳定性的影响

刘茜英, 殷安凡, 牛志颖 (北京双鹤药业股份有限公司, 北京 100102)

[摘要] 目的 考察铁离子对奥硝唑氯化钠注射液稳定性的影响, 保证制剂临床用药安全。方法 分别制备不含铁离子及含微量铁离子的奥硝唑氯化钠注射液, 用 HPLC 方法测定两种奥硝唑氯化钠注射液在不同温度不同时间的奥硝唑含量, 研究奥硝唑在不同温度下的化学降解动力学, 运用 Arrhenius 方程, 预测两种奥硝唑氯化钠注射液在常温下的稳定性。结果 奥硝唑氯化钠注射液中奥硝唑的降解符合一级动力学模型, 25 ℃ 时, 不含铁离子的奥硝唑氯化钠注射液的 $t_{0.9}$ 为 1.71 年, 含微量铁离子的奥硝唑氯化钠注射液的 $t_{0.9}$ 为 1.11 年。结论 微量铁离子会加速奥硝唑分解, 致使奥硝唑氯化钠注射液贮存时间变短。

[关键词] 奥硝唑氯化钠注射液; 铁离子; 化学动力学; 稳定性

[中图分类号] R94 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)04-0302-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.04.017

Study on effects of Fe^{3+} on the stability of ornidazole and sodium chloride injection

LIU Qian-ying, YIN An-fan, NIU Zhi-ying (Beijing Double-crane Pharmaceutical Co., Ltd, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of Fe^{3+} on the stability of ornidazole and sodium chloride injection, and ensure the safety in clinical utility. **Methods** Two kinds of ornidazole and sodium chloride injection which contain no Fe^{3+} and trace Fe^{3+} were prepared respectively. The content of ornidazole was determined by HPLC at different temperatures and times, which was used to study chemical dynamics of ornidazole. According to Arrhenius equation, stability of two kinds of ornidazole and sodium chloride injection at room temperature were forecasted. **Results** The degradation of ornidazole followed the first-order reaction kinetics model. At 25 ℃, $t_{0.9}$ of ornidazole and sodium chloride injection which not containing Fe^{3+} and containing trace Fe^{3+} were 1.71 years and 1.11 years separately. **Conclusions** Trace Fe^{3+} could accelerate the degradation of ornidazole, which shortened storage period of ornidazole and sodium chloride injection.

[Key words] ornidazole and sodium chloride injection; Fe^{3+} ; chemical dynamics; stability

奥硝唑是继甲硝唑、替硝唑之后的第3代硝基咪唑类衍生物, 最早由美国 Hoffer 等研制成功, 于 1969 年 5 月 25 日获美国专利。随后 Hoffer 等将其转让给 Hoffmann-La Roche and Co (瑞士) 公司, 奥硝唑单方制剂先后在瑞士、阿根廷、法国、印度等 11 个国家上市。奥硝唑具有良好的抗厌氧菌和抗原虫感染作用, 在我国应用于治疗由敏感厌氧菌感染引起的多种疾病, 以及毛滴虫、阿米巴虫等引起的疾病。可通过口服、静脉、局部给药等多种方式给药, 静脉给药主要用于急症、重症, 以及无法口服给药的患者。

微量金属离子对自动氧化反应有明显的催化作用, 据文献报道, 当铁离子浓度达到 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 时, 甲硝唑注射液灭菌后就开始出现类白色浑浊, 浊度随铁离子浓度升高而增加, 且浑浊发生不是铁的水

解产物^[1], 而是由于铁离子对甲硝唑的催化作用^[2]。制剂过程中使用的配料罐、过滤器及管道等器具多数为不锈钢, 条件适宜会被侵蚀脱铁, 而一些原辅料如氯化钠及针用活性炭均不同程度含有微量铁盐^[3]。甲硝唑与奥硝唑都属于硝基咪唑类衍生物, 研究微量铁离子对奥硝唑氯化钠注射液质量的影响, 可以为奥硝唑氯化钠注射液的生产及贮存, 为保证其临床使用的安全性提供理论科学依据。本实验应用经典恒温加速法^[4], 分别制备不含铁离子(铁离子浓度小于 0.01 $\mu\text{g/ml}$)及含微量铁离子(铁离子浓度范围在 0.45 ~ 0.55 $\mu\text{g/ml}$)的奥硝唑氯化钠注射液, 采用 HPLC 法对奥硝唑进行定量分析, 研究奥硝唑在不同温度下的化学降解动力学, 应用 Arrhenius 公式, 预测奥硝唑氯化钠注射液中奥硝唑的稳定性及有效期, 探讨注射液中铁离子对奥硝唑稳定性的影响。

[作者简介] 刘茜英(1972-), 女, 硕士, 工程师. Tel: (010)64742227 x 209, E-mail: liuqianying@depc.com

1 药品与试剂

100 ml:奥硝唑 0.5 g 与氯化钠 0.83 g 规格的奥硝唑氯化钠注射液 (Fe^{3+} , 0.008 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 自制);
100 ml:奥硝唑 0.5 g 与氯化钠 0.83 g 规格的奥硝唑氯化钠注射液 (Fe^{3+} , 0.490 9 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 自制);
甲醇(色谱纯)。

2 方法与结果

2.1 HPLC 测定方法^[5]

2.1.1 色谱条件 仪器:Waters e2695-2489 HPLC 仪;色谱柱:Inertsil ODS-2 C_{18} , 150 mm \times 4.6 mm, 5 μm ;流动相:水-甲醇(80:20, v/v)的混合溶液;流速:1.0 ml/min;运行时间:20 min;检测波长:318 nm;进样量:20 μl 。

2.1.2 含量测定 精密量取本品适量,加流动相定量稀释成每 1 ml 中约含奥硝唑 100 μg 的溶液,精

密度量取 20 μl 注入液相色谱仪,记录色谱图;另取奥硝唑对照品适量,精密称定,加流动相溶解并定量稀释成每 1 ml 中约含 100 μg 的溶液,同法测定,按外标法以峰面积计算奥硝唑含量。

2.2 含铁量不同的二种注射液的有效预测

2.2.1 奥硝唑氯化钠注射液 (Fe^{3+} , 0.008 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 制备不含铁的奥硝唑氯化钠注射液,原子吸收光度法检测溶液的铁离子浓度为 0.008 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$,避光于不同温度下放置(60 $^{\circ}\text{C}$ 、70 $^{\circ}\text{C}$ 、80 $^{\circ}\text{C}$ 、90 $^{\circ}\text{C}$)。分别于不同的时间取样,立即置于冰箱终止反应。用 HPLC 法测定奥硝唑含量。

实验结果表明,温度对奥硝唑的稳定性有显著影响,温度越高,放置时间越长,奥硝唑的含量下降越快。对实验数据进行分析,以不同时间含量的自然对数对时间(t),进行线性回归和相关性检验,发现奥硝唑含量的下降基本符合一级动力学反应,结果见表 1。

表 1 奥硝唑氯化钠注射液 (Fe^{3+} , 0.008 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 在不同温度条件下的回归方程

温度($t/^{\circ}\text{C}$)	回归方程	r	$1/T \times 10^3$	$k \times 10^4/\text{h}^{-1}$	$\lg k$
60	$\lg C = 0.7079 - 1.0033 \times 10^{-4}t$	-0.997 6	3.003	2.310 6	-3.636 3
70	$\lg C = 0.708 2 - 3.1326 \times 10^{-4}t$	-0.995 5	2.915	7.214 4	-3.141 8
80	$\lg C = 0.707 2 - 5.9961 \times 10^{-4}t$	-0.999 6	2.833	13.809 0	-2.859 8
90	$\lg C = 0.706 8 - 1.3167 \times 10^{-4}t$	-0.998 5	2.755	30.322 8	-2.518 2

根据 Arrhenius 方程,以 $\lg k$ 对 $1/T$ 作图,得出回归方程:

$$\lg k = -4 411.04/T + 9.65$$

$$r = -0.995 2$$

从而可以预测奥硝唑氯化钠注射液 (Fe^{3+} , 0.008 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 在加速稳定性考察 ($t = 40$ $^{\circ}\text{C}$) 条件下,奥硝唑含量下降 10% 所需的时间为 4.0 月;在室温 ($t = 25$ $^{\circ}\text{C}$) 条件下,奥硝唑含量下降 10% 所需的时间为 1.71 年;在阴凉库 ($t \leq 20$ $^{\circ}\text{C}$, 以 20 $^{\circ}\text{C}$ 计) 条件下,奥硝唑含量下降 10% 所需的时间为 3.06 年。

2.2.2 奥硝唑氯化钠注射液 (Fe^{3+} , 0.490 9 $\mu\text{g}/$

ml) 的化学动力学研究及其有效期预测 制备奥硝唑氯化钠注射液,加入少量 Fe_2O_3 , 原子吸收光度法检测溶液的铁离子浓度为 0.490 9 $\mu\text{g}/\text{ml}$,避光于不同温度下放置(60 $^{\circ}\text{C}$ 、70 $^{\circ}\text{C}$ 、80 $^{\circ}\text{C}$ 、90 $^{\circ}\text{C}$)。分别于不同的时间取样,立即置于冰箱终止反应。用 HPLC 法测定奥硝唑含量。

实验结果表明,微量的铁离子的存在对奥硝唑的稳定性有显著影响,铁离子会加速奥硝唑的降解。对实验数据进行分析,以不同时间含量的自然对数对时间(t)进行线性回归和相关性检验,奥硝唑含量的下降也基本符合一级动力学反应,结果见表 2。

表 2 奥硝唑氯化钠注射液 (Fe^{3+} , 0.490 9 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 在不同温度条件下的回归方程

温度 $t/^{\circ}\text{C}$	回归方程	r	$1/T \times 10^3$	$k \times 10^4/\text{h}^{-1}$	$\lg k$
60	$\lg C = -1.503 8 \times 10^{-4}t + 0.708 2$	-0.998 7	3.003	3.463 2	-3.460 5
70	$\lg C = -5.022 8 \times 10^{-4}t + 0.709 8$	-0.992 8	2.915	11.567 4	-2.936 8
80	$\lg C = -7.795 8 \times 10^{-4}t + 0.708 3$	-0.998 4	2.833	17.953 7	-2.745 8
90	$\lg C = -2.074 1 \times 10^{-4}t + 0.708 9$	-0.996 7	2.755	47.767 2	-2.320 9

根据 Arrhenius 方程,以 $\lg k$ 对 $1/T$ 作图,得出回归方程:

$$\lg k = -4 375.89/T + 9.72$$

$$r = -0.987 7$$

从而可以预测含微量铁离子的奥硝唑氯化钠注射液 (Fe^{3+} , 0.490 9 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 在加速稳定性考察 ($t =$

40 ℃)条件下,奥硝唑含量下降 10% 所需的时间为 2.6 月;室温($t = 25\text{ ℃}$)条件下,奥硝唑含量下降 10% 所需的时间为 1.11 年;在阴凉库($t \leq 20\text{ ℃}$,以 20 ℃计)条件下,奥硝唑含量下降 10% 所需的时间为 1.97 年。

3 讨论

3.1 从本实验的结果可以看出,奥硝唑氯化钠注射液中奥硝唑的含量下降符合一级降解动力学模型,随着温度的升高,奥硝唑氯化钠注射液中奥硝唑的分解速率常数逐渐增大,药物的有效期也越来越短,温度对奥硝唑氯化钠注射液的稳定性有较大的影响,贮存时应特别注意温度对药物的影响,控制贮存温度,以保证制剂质量和临床用药安全。

3.2 微量的铁离子会影响奥硝唑氯化钠注射液中奥硝唑的稳定性,铁离子会加速奥硝唑分解,致使奥硝唑含量明显下降,贮存时间变短。奥硝唑氯化钠注射液加速试验($40\text{ ℃} \pm 2\text{ ℃}$)6 个月留样稳定性考察数据表明奥硝唑含量下降 10% 的时间与通过恒

温经典法预测的有效期基本相符(数据未列出),经典恒温法可以很好的预测奥硝唑氯化钠注射液的稳定性及有效期。

3.3 为保证奥硝唑氯化钠注射液生产及贮存中药物质量,应尽量降低铁离子浓度,生产中应采取防治措施,尽量减少铁离子的引入,同时改进工艺缩短配制时间,减少铁离子对药物的影响。

【参考文献】

- [1] 蒋林波. 甲硝唑注射液灭菌后浑浊原因探讨[J]. 中国医院药学杂志, 1993, 12(7): 314.
- [2] 胡宝顺. 甲硝唑注射液灭菌后沉淀的处理[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(4): 248.
- [3] 曾凡明. 甲硝唑注射液质量的影响因素及其控制方法[J]. 中国药业, 2007, 16(4): 63.
- [4] 崔福德. 药剂学[M]. 中国医药科技出版社. 2002: 238.
- [5] 国家药品标准[S]. WS1-(X-012)-2010Z-2010.

[收稿日期] 2011-12-27

[修回日期] 2012-02-27

(上接第 288 页)

高,不适合大规模工业化生产。文献^[4]在引入氨基时需先经混酸(硝酸/硫酸)硝化,然后再经催化氢化还原,增加了反应步数,且使用昂贵的 Pd/C 催化剂。文献^[3]脱乙酰基反应条件苛刻(需氮气保护, -25 ℃ 的低温条件)操作繁琐,且 *N,N*-二甲基苯胺、甲醇的用量较大^[5]。

本工艺在制备化合物(4)的过程中,首先是利用 2,5-二氯-2,5-二甲基己烷与乙酰苯胺进行烷基化成环得到化合物(3)。笔者优化了傅克反应的工艺:研究了原料配比、投料顺序、温度以及反应时间。以乙酰苯胺:2,5-二氯-2,5-二甲基己烷: $\text{AlCl}_3 = 1 : 2 : 2.5$ 的摩尔配比, -10 ℃ 滴加 2,5-二氯-2,5-二甲基己烷、滴毕升至室温反应 4 h,产物收率最高可达到 55%,且无需柱层析纯化,使得操作简化,损失减少。其次,化合物(3)在脱乙酰基保护时,笔者选用了浓盐酸/甲醇,避免了使用五氯化磷及 *N,N*-二甲基苯胺,降低了成本,并且简化了操作,制备的化合物(4)可直接用于后续反应。

目标产物(1)存在三种不同的晶型: mp 193 ℃ 的 I 晶型^[4]与 mp 233 ℃ 的 II 晶型^[3],以及 I 型和 II 型的混合晶型(简称 III 型 mp 206 ℃),研究表明 I 晶型在室温放置时不稳定,不宜作为质量可控的药用制剂原料,而 II 晶型非常稳定,适合作为上市药物晶型。本研究参考文献^[3]用甲醇-水混合溶剂重

结晶粗品,得到的目标产物为 II 晶型 (mp: $230 \sim 232\text{ ℃}$)。改进后化合物(1)总收率为 26.6%。

3 结论

本文对原工艺进行了优化,从而降低了成本,简化操作,总收率为 26.6%,比原工艺提高了 14%,(文献^[3-4] II 晶型收率 12.8%),且经过放大实验,适合工业生产。经本工艺合成的他米巴罗汀纯度可达 99.7% 以上,单个杂质含量不超过 0.1%,可用于医药制备。

【参考文献】

- [1] Takeuchi M. Clinical experience with a new synthetic retinoid, tamibarotene (Am-80) for relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2006, 33(3): 401.
- [2] Davies SL, Castaner J, Capdevila LG. Tamibarotene[J]. Drugs Future, 2005, 30(7): 688.
- [3] Kagechika H, Kawachi E, Hashimoto Y, et al. Retinobenzoic acids. I. structure-activity relationships of aromatic amides with retinoid activity[J]. J Med Chem. 1988, 31(11): 2182.
- [4] Yoshinori H, Isamu Y, Masaaki U, et al. Novel process for producing benzoic acid derivative: WO, 9114673[P]. 1991-03-10.
- [5] 肖健, 罗兰, 何舒澜. 抗白血病药他米巴罗汀的合成工艺改进[J]. 中国药物化学杂志, 2009, 19(4): 268.

[收稿日期] 2011-09-28

[修回日期] 2012-01-11