

奥沙利铂静脉输液处方工艺优化及其稳定性考察

苏晨霞^{1*}, 李健和^{2#}, 易利丹², 彭六保²(1.湖南新化县孟公镇中心卫生院, 湖南 娄底 417605; 2.中南大学湘雅二医院药学部, 长沙 410011)

中图分类号 R943;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)13-1201-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.13.17

摘要 目的:制备奥沙利铂静脉输液,并考察其稳定性。方法:分别以葡萄糖和甘露醇为等渗调节剂,优化处方中奥沙利铂和甘露醇的用量、pH值调节剂类型及药液的pH值;确定制备工艺并进行质量考察;采用高效液相色谱法测定奥沙利铂和有关物质含量,氧化还原滴定法测定甘露醇含量;影响因素试验、加速试验和长期试验考察其稳定性。结果:以甘露醇调节等渗的奥沙利铂静脉输液稳定性良好,最佳处方为:奥沙利铂1.0 g,甘露醇51 g,5%草酸溶液适量调节药液pH值至3.0~4.5,灭菌条件为116℃热压灭菌40 min;质量考察pH值、渗透压、热原、无菌等均符合规定,奥沙利铂、甘露醇含量分别为99.85%、100.48%,有关物质含量为0.23%;恒温加速试验6个月和长期留样试验12个月,除在光照、高温60℃条件下pH值略有升高、有关物质有所增加(但仍在<1.0%的合格范围内),以及高温60℃条件下颜色略有加深外,其他指标均无明显变化。结论:该制剂处方合理,制备工艺简便可行,质量可控,稳定性良好。

关键词 奥沙利铂静脉输液;处方;工艺;优化;有关物质;含量测定;稳定性

Optimization of Formulation and Technology of Oxaliplatin Intravenous Infusion and Its Stability Study

SU Chen-xia¹, LI Jian-he², YI Li-dan², PENG Liu-bao²(1.Meng Gong Township Center Hospital of Xinhua County of Hunan Province, Hunan Loudi 417605, China; 2.Dept. of Pharmacy, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Oxaliplatin intravenous infusion, and to investigate its stability. METHODS: Using glucose and mannitol as isoosmotic adjusting agents, the amount of oxaliplatin and mannitol, types of pH adjusting agent and pH value of infusion were optimized. Preparation technology was determined and the quality of preparation was investigated. The contents of oxaliplatin and related substances were determined by HPLC, and the content of mannitol was determined by oxidation-reduction titration. The stability of preparations was investigated by using influence factors test, accelerated test and long-term test. RESULTS: Adjusted with mannitol, isoosmotic Oxaliplatin intravenous infusion was stable. Optimal formulation was as follows: oxaliplatin 1.0 g, mannitol 51 g, pH value adjusted to 3.0-4.5 using 5% oxalic acid, hot pressing sterilization at 116℃ for 40 min. pH value, osmotic pressure, pyrogen and sterilization were all in line with the standard, content of oxaliplatin and mannitol were 99.85% and 100.48%; content of related substance was 0.23%. In 6 months of constant temperature accelerated test and 12 months of long-term test, the detection indicators had no significant change basically; except that pH value and the content of related substances increased slightly under light condition at 60℃, but the content was still less than 1.0%, which was in acceptable range; the color of samples deepened under 60℃. CONCLUSIONS: The formulation of the preparation is reasonable and preparation technology is simple and feasible with controllable quality and good stability.

KEY WORDS Oxaliplatin intravenous infusion; Formulation; Technology; Optimization; Related substances; Content determination; Stability

奥沙利铂(Oxaliplatin)是继顺铂和卡铂之后,由瑞士德彪药物公司和法国赛诺菲公司相继研制开发的第3代铂类抗癌药。其抗癌谱与顺铂不同,与顺铂无交叉耐药性,适用于经过氟尿嘧啶治疗失效之后结直肠癌转移的患者,可单用或联合氟尿嘧啶使用^[1-3]。目前国内外已开发上市50 mg和100 mg的注射剂,国外有20 ml:100 mg安瓿装注射液专利报道^[4],国内也已进行了其安瓿装注射液的研制开发。上述制剂临床应用前均需进行其溶液的重新配制,然后再静脉滴注。鉴于注射

用无菌粉末制备过程相对复杂,成本较高,灭菌效果相对过滤法或热力法灭菌的溶液剂差,须重新配制溶解的注射用无菌粉末较不需再溶解稀释的无菌产品增加了被微生物、微粒等污染的可能性;其次,注射用无菌粉末和安瓿装注射液临用时需重新配制,这就有可能为错选配制液提供机会,奥沙利铂和氯化物包括各种浓度的氯化钠有配伍禁忌,如选用0.9%氯化钠注射液配制,则不仅造成有效成分丢失,还会产生沉淀物;此外,同类产品顺铂已开发上市了规格为50 ml:25 mg、100 ml:50 mg和100 ml:100 mg的静脉输液。据此,笔者在参考相关文献和专利^[6-7]的基础上研制开发了奥沙利铂静脉输液,并获得了新药证书,技术转让药厂。现将在研制开发过程中进行的处方工艺研究以及稳定性考察的方法与结果报告如下。

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0738-3621217。E-mail:xcxhmgz@126.com

通信作者:副主任药师,硕士研究生导师。研究方向:药物新技术与新剂型。电话:0731-85292093。E-mail:lijianhexy@126.com

1 材料

Waters 2010 高效液相色谱仪及 486 紫外检测器(美国 Waters 公司);AE200 电子分析天平(瑞士 Mettler-Toledo 仪器上海有限公司);pHS-3C 型酸度计(上海雷磁仪器厂);STY-2 渗透压摩尔浓度检测仪(北京汉柏科创仪器技术开发公司)。

奥沙利铂原料药及其对照品(长沙华美医药科技开发有限公司,原料药批号:20110113,纯度:99.7%;对照品批号:20110127,纯度:99.9%);葡萄糖(潍坊盛泰药业有限公司,批号:20110112,纯度:99.8%);甘露醇(广西南宁化学制药有限责任公司,批号:20110210,纯度:99.90%);活性炭(溧阳竹溪活性炭有限公司,批号:20110915);奥沙利铂静脉输液(中南大学湘雅二医院药学部,批号:20110315、20110327、20110328、20110329);甲醇为色谱纯,盐酸、氢氧化钠、高碘酸钠、硫酸、硫代硫酸钠等试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 处方工艺优化

在参考相关文献和专利^[6-7]的基础上,考虑到静脉输液常用的等渗调节剂为葡萄糖、氯化钠、甘露醇等,而奥沙利铂和氯化物包括各种浓度的氯化钠有配伍禁忌,故不采用氯化钠。在确定奥沙利铂静脉输液规格为 100 ml:100 mg 的基础上进行如下处方与工艺的优化。

处方 1:奥沙利铂 1.0 g,葡萄糖 50 g,5% 草酸溶液适量分别调节药液 pH 值至 2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 及未调整,注射用水加至 1 000 ml。工艺 1:将 50 g 葡萄糖投入煮沸的约 100 ml 注射用水中,不断搅拌使溶解后,加入相当于浓溶液 0.1% 的活性炭即 0.1 g,煮沸 15 min 后,抽滤脱炭。另将奥沙利铂 1.0 g 加入 40 ℃ 约 500 ml 注射用水中,不断搅拌使溶解后,将上述溶液过葡萄糖溶液的炭层,混匀后,补加注射用水至 950 ml,用 5% 草酸溶液适量分别调节药液 pH 值至 2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 及未调整,再补加注射用水至 1 000 ml。测 pH 值和含量,合格后,精滤,灌装,116 ℃ 热压灭菌 40 min,即可。

处方 2:奥沙利铂 1.0 g,以甘露醇 51 g 代替处方 1 中的葡萄糖,其余同处方 1。工艺 2:取甘露醇 51 g,加入 70~80 ℃ 约 600 ml 的注射用水中,不断搅拌使溶解后,加入 0.5% 活性炭即 0.3 g,搅拌,静置 15 min 后,抽滤脱炭。取奥沙利铂 1.0 g 加入 40 ℃ 约 300 ml 注射用水中,不断搅拌使溶解后,将上述溶液过甘露醇溶液的炭层,混匀后,补加注射用水至 950 ml,用 5% 草酸溶液适量分别调节 pH 值至 2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 及未调整,再补加注射用水至 1 000 ml。测 pH 值和含量,合格后,精滤,灌装,116 ℃ 热压灭菌 40 min,即可。

处方 3:奥沙利铂 3.0 g,甘露醇 153 g,5% 草酸溶液适量调节药液 pH 值至 4.0,注射用水加至 3 000 ml。工艺 2:取甘露醇 153 g,加入 70~80 ℃ 约 1 800 ml 的注射用水中,不断搅拌使溶解后,加入 0.5% 活性炭即 0.9 g,搅拌,静置 15 min 后,抽滤脱炭。取奥沙利铂 3.0 g 加入 40 ℃ 约 1 200 ml 注射用水中,不断搅拌使溶解后,将上述溶液过甘露醇溶液的炭层,混匀后,补加注射用水至 2 850 ml,用 5% 草酸溶液适量调节 pH 值至 4.0,再补加注射用水至 3 000 ml。测 pH 值和含量,合格后,精滤,灌装,样品等分成 3 份,然后分别在 116 ℃ 热压灭菌 40 min、121 ℃ 热压灭菌 15 min、121 ℃ 热压灭菌 30 min,即可。

2.2 质量考察

2.2.1 pH 值。按 2010 年版《中国药典》(二部)附录 VI H pH 值测定法测定。

2.2.2 渗透压。按 2010 年版《中国药典》(二部)附录 IX G 渗透压摩尔浓度测定法测定。

2.2.3 有关物质。取本品,作为供试品溶液;精密量取 1 ml,置于 100 ml 量瓶中,加流动相稀释至刻度,作为对照溶液。照含量测定项下的色谱条件,量取对照溶液 20 μ l,注入液相色谱仪,调节检测器灵敏度,使主成分峰峰高为满量程的 20%~25%;再取供试品溶液 20 μ l,注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍,供试品溶液如显杂质峰,量取各杂质峰面积之和,不得大于对照溶液的主峰峰面积(1.0%)。

2.2.4 热原。取本品,按 2010 年版《中国药典》(二部)附录 XI D 检查,剂量按家兔体重质量每 1 kg 注射 10 ml,应符合规定。

2.2.5 无菌。取本品,按 2010 年版《中国药典》(二部)附录 XI H 检查,应符合规定。

2.2.6 含量测定。①奥沙利铂:按 2010 年版《中国药典》(二部)附录 V D,采用高效液相色谱法测定。色谱条件与系统适用性试验:色谱柱为 Polaris C₁₈-A(200 mm×4.6 mm,5 μ m);流动相为甲醇-水(10:90,V/V),流速为 0.8 ml/min;检测波长为 249 nm;进样量为 20 μ l;柱温为 25 ℃。理论板数按奥沙利铂峰计不低于 2 000。测定法:精密量取本品 5 ml,置于 10 ml 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液;另精密称取经 105 ℃ 干燥至恒质量的奥沙利铂对照品适量,加流动相溶解并定量稀释制成每 1 ml 中含 0.5 mg 的溶液,作为对照品溶液。取上述 2 种溶液各 10 μ l,注入液相色谱仪,按外标法以峰面积计算,即得。②葡萄糖:精密量取本品 2.0 ml,置于 250 ml 碘量瓶中,精密加入碘液(0.1 mol/L)25 ml,缓缓滴加 1 mol/L 氢氧化钠溶液 4 ml,摇匀,在暗处放置 15 min 后加稀硫酸溶液 4 ml,用硫代硫酸钠滴定液(0.1 mol/L)滴定,近终点时加淀粉指示液 1 ml,继续滴定至蓝色消失,并同时滴定的结果用空白试验校正。每 1 ml 的硫代硫酸钠滴定液(0.1 mol/L)相当于 9.909 mg 的 C₆H₁₂O₆·H₂O。③甘露醇:精密量取本品 3 ml,置于 200 ml 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀;精密量取 10 ml,置碘量瓶中,精密加入高碘酸钠溶液[取硫酸溶液(1→20)90 ml 与高碘酸钠溶液(2.3→1 000)110 ml 混合制成]50 ml,置水浴上加热 15 min,放冷,加碘化钾试液 10 ml,密塞,放置 5 min,用硫代硫酸钠滴定液(0.05 mol/L)滴定,至近终点时,加淀粉指示液 1 ml,继续滴定至蓝色消失,并将滴定的结果用空白试验校正。每 1 ml 硫代硫酸钠滴定液(0.05 mol/L)相当于 0.910 9 mg 的 C₆H₁₄O₆。

2.3 稳定性考察

2.3.1 影响因素试验。取批号 20110315 的奥沙利铂静脉输液置高温[(40±2)、(60±2) ℃],低温 0~5 ℃ 以及光照(4 500±500) lx 条件下,于第 0、5、10 天取样,考察性状、pH 值、溶液颜色、有关物质、可见异物及含量,并与 0 d 的数据进行比较分析。

2.3.2 加速试验。取模拟上市包装的奥沙利铂静脉输液 3 批,在温度(40±2) ℃、相对湿度(75±5)% 的条件下,于第 0、1、2、3、6 个月取样,考察性状、pH 值、溶液颜色、有关物质、可见异物及含量,并与 0 个月的数据进行比较分析。

2.3.3 长期试验。取模拟上市包装的奥沙利铂静脉输液3批,在温度(25±2)℃、相对湿度(60±10)%的条件下,于第0、3、6、9、12个月取样,考察性状、pH值、溶液颜色、有关物质、可见异物及含量,并与0个月的数据进行比较分析。12个月后仍须继续考察,以便确定药品的有效期。

3 结果

3.1 处方工艺优化的考察

各处方工艺优化的考察结果分别见表1、表2、表3。

表1 以葡萄糖为等渗调节剂的样品质量考察结果

Tab 1 Results of quality inspection of samples with glucose as the isotonic regulator

项目	理论pH调整值						
	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	未调整
灭菌前性状	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明
灭菌后性状	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明
灭菌前实测pH值	2.49	3.03	3.54	4.02	4.50	5.02	5.28
灭菌后实测pH值	2.50	3.04	3.55	4.00	4.48	5.00	5.24
灭菌前可见异物	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
灭菌后可见异物	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
灭菌前渗透压,mOsmol/kg	286	282	285	283	286	282	287
灭菌后渗透压,mOsmol/kg	282	284	287	283	284	281	285
灭菌前有关物质含量,%	0.08	0.29	0.11	0.08	0.41	0.02	0.17
灭菌后有关物质含量,%	3.29	2.12	2.57	4.29	3.04	3.03	3.28
灭菌前葡萄糖含量,%	102.89	101.28	101.08	100.98	99.87	101.98	100.57
灭菌后葡萄糖含量,%	101.58	101.28	99.77	98.76	98.56	98.66	98.96
灭菌前奥沙利铂含量,%	99.92	99.71	99.89	99.92	99.59	99.88	99.83
灭菌后奥沙利铂含量,%	96.71	97.88	97.43	95.71	96.96	96.97	96.72

表2 以甘露醇为等渗调节剂的样品质量考察结果

Tab 2 Results of quality inspection of samples with mannitol as the isotonic regulator

项目	理论pH调整值						
	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	未调整
灭菌前性状	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明
灭菌后性状	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明	无色澄明
灭菌前实测pH值	2.48	3.04	3.57	3.95	4.54	5.07	5.30
灭菌后实测pH值	2.48	3.05	3.58	3.95	4.50	4.82	4.80
灭菌前可见异物	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
灭菌后可见异物	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
灭菌前渗透压,mOsmol/kg	299	295	293	298	292	300	295
灭菌后渗透压,mOsmol/kg	298	293	294	296	290	301	298
灭菌前有关物质含量,%	2.20	0.37	0.18	0.12	0.07	0.07	0.09
灭菌后有关物质含量,%	2.39	0.35	0.20	0.29	0.36	0.36	0.23
灭菌前甘露醇含量,%	100.21	100.50	100.35	100.46	100.87	100.33	100.46
灭菌后甘露醇含量,%	100.23	100.48	100.30	100.47	100.65	100.37	100.49
灭菌前奥沙利铂含量,%	99.60	99.63	99.82	99.88	99.93	99.93	99.91
灭菌后奥沙利铂含量,%	97.61	99.65	99.80	99.71	99.64	99.64	99.67

由表1可见,以葡萄糖调节等渗的奥沙利铂静脉输液在统一灭菌条件不同pH值范围内,药液灭菌前后性状、pH值、可见异物、渗透压等基本上无明显变化;灭菌前有关物质检查均符合规定,但灭菌后所有药液有关物质含量均在1%以上;灭菌后奥沙利铂含量较灭菌前有所降低。故以葡萄糖调节奥沙利铂静脉输液渗透压的系列处方均不符合规定,应予淘汰。

由表2可见,以甘露醇调节等渗的奥沙利铂静脉输液在统一灭菌条件不同pH值范围内,除pH值未用5%草酸溶液调节

表3 同一pH值不同灭菌条件下的样品质量考察结果

Tab 3 Results of quality inspection of samples with same pH value under different sterilization conditions

项目	灭菌条件		
	116℃热压40 min	121℃热压15 min	121℃热压30 min
灭菌前性状	无色澄明	无色澄明	无色澄明
灭菌后性状	无色澄明	无色澄明	无色澄明
灭菌前实测pH值	4.00	4.00	4.00
灭菌后实测pH值	3.98	3.97	3.95
灭菌前可见异物	合格	合格	合格
灭菌后可见异物	合格	合格	合格
灭菌前渗透压,mOsmol/kg	300	300	300
灭菌后渗透压,mOsmol/kg	299	298	299
灭菌前有关物质含量,%	0.12	0.12	0.12
灭菌后有关物质含量,%	0.23	0.20	0.30
灭菌后热原检查	合格	合格	合格
灭菌后无菌检查	合格	合格	合格
灭菌前甘露醇含量,%	104.46	104.46	104.46
灭菌后甘露醇含量,%	100.48	104.44	104.46
灭菌前奥沙利铂含量,%	99.88	99.88	99.88
灭菌后奥沙利铂含量,%	99.85	99.80	99.70

的药液pH值下降幅度较大,以及pH 2.5条件下灭菌前后有关物质含量超过2%且灭菌后奥沙利铂含量较灭菌前下降外,其余进行了pH值调节的药液在不同pH值范围内灭菌前后各项检查均符合规定。表明以甘露醇调节等渗的奥沙利铂静脉输液稳定性良好,灭菌前后的渗透压在人体正常的生理范围(280~310 mOsmol/kg)内。在此基础上,并参考国外专利^[6]的报道结果,确定本研制开发的奥沙利铂静脉输液以甘露醇为等渗调节剂,pH值范围为3.0~4.5,生产中一般控制pH值在4.0左右。

由表3可见,在同一pH值不同灭菌条件下奥沙利铂静脉输液灭菌前后各项考察指标均无明显变化,并且各项检查均符合规定。考虑到国内外输液制剂中的灭菌条件多采用116℃热压灭菌40 min,故确定本研究开发的奥沙利铂静脉输液的灭菌条件也为116℃热压灭菌40 min。

3.2 最佳处方工艺确定

综上所述,得奥沙利铂静脉输液的最佳处方为:奥沙利铂1.0 g,甘露醇51 g,5%草酸溶液适量调节药液pH值至3.0~4.5(生产中一般控制pH值在4.0左右),注射用水加至1 000 ml。最佳工艺为:取甘露醇51 g,加入70~80℃注射用水约600 ml中,不断搅拌使溶解后,加入0.5%活性炭约0.3 g,搅拌,静置15 min后,抽滤脱炭;另将奥沙利铂1.0 g加入40℃约300 ml注射用水中,不断搅拌使溶解后,将上述溶液过甘露醇溶液的炭层,混匀后,补加注射用水至950 ml,用5%草酸溶液适量调pH值至3.0~4.5(生产中一般控制pH值在4.0左右),补加注射用水至1 000 ml,混匀。测pH值和含量,合格后,精滤,灌封于100 ml玻璃瓶中,116℃热压灭菌40 min,即得。

3.3 稳定性考察

影响因素试验中除在光照、高温(60±2)℃条件下pH值略有升高、有关物质有所增加,以及高温(60±2)℃条件下颜色略有加深外,其他各项考察指标均无明显变化。pH值、有关物质及含量的测定结果见表4。

加速试验中除有关物质有呈上升的趋势,但仍在<1.0%

表4 影响因素试验考察结果

Tab 4 Results of influencing factor tests

考察项目	0 d	光照		高温(60±2)℃		高温(40±2)℃		低温	
		5 d	10 d	5 d	10 d	5 d	10 d	5 d	10 d
pH值	4.20	4.40	4.49	4.38	4.39	4.19	4.23	4.22	4.17
有关物质含量,%	0.39	0.61	0.74	0.89	0.95	0.45	0.42	0.40	0.38
奥沙利铂含量,%	103.7	102.4	102.5	102.6	102.3	103.9	103.4	103.6	104.0
甘露醇含量,%	100.3	100.1	100.5	100.6	99.8	99.7	100.0	100.3	99.6

的合格范围内外,其他各项考察指标基本无明显变化;加速试验6个月无菌和热原检查仍合格。pH值、有关物质及含量的测定结果见表5,表明本品在本加速试验条件下放置6个月较为稳定。

表5 加速试验和长期试验考察结果

Tab 5 Results of accelerated test and long-term test

考察项目	批号	加速试验					长期试验				
		0个月	1个月	2个月	3个月	6个月	3个月	6个月	9个月	12个月	
pH值	20110327	4.20	4.17	4.26	4.28	4.13	4.15	4.28	4.17	4.23	
	20110328	4.18	4.22	4.11	4.19	4.25	4.14	4.25	4.24	4.21	
	20110329	4.24	4.28	4.25	4.17	4.15	4.19	4.33	4.24	4.27	
有关物质含量,%	20110327	0.39	0.38	0.43	0.45	0.53	0.42	0.44	0.42	0.41	
	20110328	0.37	0.40	0.44	0.47	0.48	0.41	0.40	0.43	0.44	
	20110329	0.38	0.40	0.42	0.45	0.54	0.43	0.40	0.40	0.43	
奥沙利铂含量,%	20110327	103.7	103.1	102.5	102.0	103.2	102.3	101.7	102.2	103.4	
	20110328	100.4	100.8	101.4	99.4	100.7	100.0	100.6	99.8	99.7	
	20110329	101.5	101.7	100.1	100.6	101.4	101.5	100.4	100.5	101.4	
甘露醇含量,%	20110327	100.3	100.6	99.7	100.5	100.6	100.0	99.6	100.4	100.9	
	20110328	98.9	99.1	98.7	99.2	99.7	99.6	98.4	99.3	99.4	
	20110329	101.0	101.2	100.7	101.1	101.6	101.7	100.8	101.4	102.0	

长期试验12个月,各项考察指标与0个月比较均基本上无变化,且无菌和热原检查仍合格。pH值、有关物质及含量的测定结果见表5,表明本品在长期试验条件下放置12个月较为稳定。有效期暂定为12个月,贮存条件为:遮光、密闭保存。

4 讨论

国外专利^[6]报道规格为20 ml:100 mg的奥沙利铂注射液的研究结果如下:(1)奥沙利铂注射液的浓度范围为1~7 mg/ml,较好浓度范围为1~5 mg/ml,最佳浓度范围为2~5 mg/ml。(2)奥沙利铂注射液在一般常用的枸橼酸、醋酸、甘氨酸和磷酸等缓冲溶液中不稳定,pH值调节剂一般采用草酸、草酸钠或二者的混合溶液,且以草酸为最佳。在药液中草酸的浓度范围一般为 $5 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-2}$ mol/L,较好的浓度范围为 $5 \times 10^{-5} \sim 2 \times 10^{-3}$ mol/L,最佳浓度范围为 $2 \times 10^{-4} \sim 4 \times 10^{-4}$ mol/L。(3)奥沙利铂注射液pH值范围一般为2~6,较好范围为2~5,最佳范围为3.0~4.5。(4)溶解奥沙利铂的最佳温度为40℃。(5)奥沙利铂注射液制备过程中,灌封的容器中充或不充惰性气体如氮气对其质量无影响。(6)奥沙利铂注射液在充或不充氮气的条件下于121℃分别热压灭菌15、30、45、120 min对其质量

无影响。(7)溶媒一般采用注射用水、糖溶液(如葡萄糖、甘露醇等)。本研究所得结果与上述专利报道的结果有相似之处,进一步证明本处方及工艺合理、可行。

处方中奥沙利铂为主药;甘露醇为等渗调节剂,调节输液的渗透压至人体正常的生理范围;草酸为pH值调节剂,调节输液的pH值至3.0~4.5,达最佳pH值范围;注射用水作为溶媒;活性炭起吸附热原、助滤脱色的作用。

在参考相关文献^[8-11]的基础上,采用高效液相色谱法测定奥沙利铂的有关物质及含量。奥沙利铂为手性药物,具有旋光性,故质量考察中不能采用旋光法测定葡萄糖的含量,而是采用碘量法测定葡萄糖含量。

奥沙利铂水溶液放置时间过长,会不同程度地产生3种降解产物,使其制剂的毒副作用增加。故研制开发一种不产生上述降解产物、稳定性良好且方便临床应用的奥沙利铂静脉输液是十分必要的。

参考文献

- [1] 郭德嵩,陈世铭.第三代铂类抗癌药物奥沙利铂的研究进展[J].国外医学药学分册,1999,10(1):4.
- [2] 靖士侠,柳月安.奥沙利铂的药理作用与临床应用[J].中国医院药学杂志,2002,22(3):171.
- [3] Ibrahim A, Hirschfeld S, Cohen MH. FDA drug approval summaries: oxaliplatin[J]. *Oncologist*, 2004, 9(1):8.
- [4] 董虹亮,梁建群.奥沙利铂联合紫杉醇、5-氟尿嘧啶治疗中晚期大肠癌的临床观察[J].中国药房,2008,19(20):1568.
- [5] 胡远强,张永波,李欣,等.奥沙利铂联合化疗治疗晚期结肠癌的近期疗效及安全性观察[J].中国药房,2011,22(4):331.
- [6] Anderson NH, Blundell R, Brown S, et al. Formulations: WO 99/43355[P].1999-09-02.
- [7] 乌桑·易卜拉欣,朗朗·伊夫·莫维耐.一种药学上稳定的奥沙利铂制剂:瑞士,CN95194443.6[P].1997-07-16.
- [8] 闫占宽,李语如,宋晓光,等.高效液相色谱法测定奥沙利铂注射液中奥沙利铂的含量和有关物质[J].东华理工大学学报:自然科学版,2010,33(3):290.
- [9] 黄毅岚,张丹.HPLC法测定奥沙利铂中有关物质的含量[J].中国药房,2008,19(1):50.
- [10] 李军依,韩加怡.反相高效液相色谱法测定奥沙利铂含量及相关杂质[J].医药导报,2008,27(5):597.
- [11] 赵静,赵华,蒋心惠.HPLC法测定奥沙利铂脂质体中奥沙利铂的含量[J].中国药房,2010,21(32):3058.

(收稿日期:2012-05-09 修回日期:2012-09-28)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅