

鹽酸配西汀注射液在不同安瓿中之安定性研究

賴秋蓉 陳方祥 簡俊生 李志恆

行政院衛生署麻醉藥品經理處

摘 要

鹽酸配西汀長久以來被廣用為止痛劑，並具有良好的安定性。但由於其化學結構中含有酯鍵，在水溶液中會進行水解反應，產生meperidinic acid分解物，使溶液之含量及pH值受到影響，因而鹽酸配西汀製備成注射液的安定性頗值得探討。基於此，本研究將鹽酸配西汀注射液充填至無色與琥珀色透明安瓿中，熔封後進行40°C，60°C，80°C加速試驗與儲存試驗，以評估其在兩種不同安瓿中的安定性情形。結果顯示鹽酸配西汀注射液在兩種安瓿中經40°C加速試驗與儲存六個月樣品之外觀、透光率、pH值和含量均未呈明顯變化；加速試驗60°C者於15週開始pH值有明顯下降，此外，外觀、透光率與含量均未呈明顯變化；而加速試驗80°C者於15週之外觀與透光率雖未呈明顯變化，但其含量與pH值均明顯下降，表示有分解反應發生。然而貯於兩種安瓿之降解反應變化程度經評估並無顯著差異，此結果顯示鹽酸配西汀注射液在兩種安瓿中的安定性無顯著差異。

關鍵詞：安定性，鹽酸配西汀注射液，安瓿。

前 言

鹽酸配西汀具有良好的鎮痛效果，常用為手術後的止痛劑，而有關本品安定性研究，曾有報告⁽¹⁾指出在pH7.0~7.5和pH3.5~4.0含緩衝劑之本品水溶液具最佳安定性，H. Kema等⁽²⁾亦曾報告本品含與不含緩衝劑水溶液在90°C和100°C高溫下的安定性情形，然有關本品注射液在不同安瓿容器中的安定性研究尚未見諸報告，鑑此，乃將本品製備成注射液充填於無色與琥珀色透明安瓿內，進行40°C，60°C，80°C之加速試驗，以考量本品注射液在無色透明安瓿與材質含鐵之琥珀色安瓿中經加速試驗的安定性是否有差異，做為本品注射液安瓿材質之選擇參考，因應市場對安瓿容器需求之走向，並藉以訂定此兩種安瓿之架儲期。

材料與方法

一、材料

本研究所使用之鹽酸配西汀係由英國Macfarlam藥廠輸入經檢驗合格批號3132-7909-02之原料，而酚、磷酸與三乙基胺均為試藥級分別購自Merck與Janssen，氬甲烷為HPLC級購自BDH，無色透明與琥珀色安瓿（1mL）均購自台灣容器公司。

二、儀器設備

本研究使用Taichy之恆溫恆濕箱，Socorex數字型之微量自動滴管，Sartorius之微量天平，Mettler delta 320之pH meter，高效液相層析儀之配備為Shimadzu LC-6A幫浦，Shimadzu SCL-6B系統控制器，Shimadzu Sil-6B自動注射儀，Shimadzu SPD-6AV紫外光檢測器，Shimadzu C-R4A熱感應積分儀。

三、鹽酸配西汀注射液之製備

將檢驗合格之鹽酸配西汀調製成50mg / mL，經0.45 μ m濾紙過濾，充填於無色透明與琥珀色安瓿，熔封後，於121 $^{\circ}$ C，20分鐘高壓滅菌，做為加速與儲存試驗之用。

四、鹽酸配西汀酸之製備

本品之合成與確認乃依據發表之論文(3)。

五、HPLC分析條件

本分析使用之層析管柱為Vercopak

Nucleosil 10 μ m C18 (4.0mm I.D.x 300 mm)，移動相為0.5% H_3PO_4 內含0.7%之三乙基胺與 CH_3CN (3:1)之混合溶液，以1mL / min.之流速在254nm波長檢測之，注射量為10 μ l，樣品分析濃度為1mg / mL，所使用之內部標準品為phenol (濃度約為0.1mg / mL)。

六、鹽酸配西汀注射液加速試驗

貯於無色透明安瓿與琥珀色安瓿之鹽酸配西汀注射液，分別以40 $^{\circ}$ C，60 $^{\circ}$ C，80 $^{\circ}$ C行加速試驗。80 $^{\circ}$ C者於第0,3,6,9,15週取樣；40 $^{\circ}$ C與60 $^{\circ}$ C

Table 1. Appearance and transparency of Meperidine HCl injections in accelerated tests

Temperature	Weeks	Appearance (Transparency,%)	
		Colorless ampule	Amber ampule
40 $^{\circ}$ C	0	(99.50 $\pm$ 0.25)	(99.82 $\pm$ 0.27)
	5	(99.03 $\pm$ 0.04)	(99.23 $\pm$ 0.17)
	10	(98.50 $\pm$ 0.32)	(99.06 $\pm$ 0.39)
	15	(99.73 $\pm$ 0.11)	(99.30 $\pm$ 0.50)
	24	(99.36 $\pm$ 0.31)	(99.83 $\pm$ 0.07)
60 $^{\circ}$ C	5	(99.26 $\pm$ 0.39)	(99.47 $\pm$ 0.13)
	10	(99.32 $\pm$ 0.14)	(99.62 $\pm$ 0.31)
	15	(100.18 $\pm$ 0.37)	(99.84 $\pm$ 0.85)
	24	(100.11 $\pm$ 0.53)	(99.78 $\pm$ 0.46)
80 $^{\circ}$ C	3	(99.20 $\pm$ 0.45)	(99.39 $\pm$ 0.14)
	6	(99.14 $\pm$ 0.31)	(98.90 $\pm$ 0.30)
	9	(99.03 $\pm$ 0.02)	(98.80 $\pm$ 0.48)
	15	(99.67 $\pm$ 0.80)	(99.62 $\pm$ 0.31)

—:Clarity, colorless

Table 2. pH of Meperidine HCl injections in accelerated tests

Temperature	Weeks	pH (n=3)	
		Colorless ampule	Amber ampule
40°C	0	5.59±0.58	5.56±0.52
	5	5.45±0.68	5.43±0.15
	10	5.35±0.77	5.29±0.41
	15	5.26±1.06	5.24±0.32
	24	5.04±1.04	5.05±1.08
60°C	5	5.06±1.54	4.87±0.68
	10	4.21±0.40	3.82±0.12
	15	3.85±0.53	3.74±0.33
	24	3.50±0.75	3.34±0.56
80°C	3	3.86±1.29	3.87±0.12
	6	3.31±0.62	3.22±0.15
	9	3.06±0.15	2.99±0.32
	15	2.75±0.30	2.69±0.81

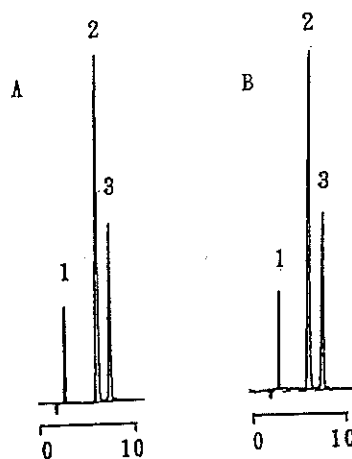


Figure 1. HPLC chromatograms of meperidine HC1 injection stored at 80°C for 15 weeks. A: colorless ampule; B: amber ampule; 1: meperidinic acid; 2: meperidine; 3: phenol, internal standard

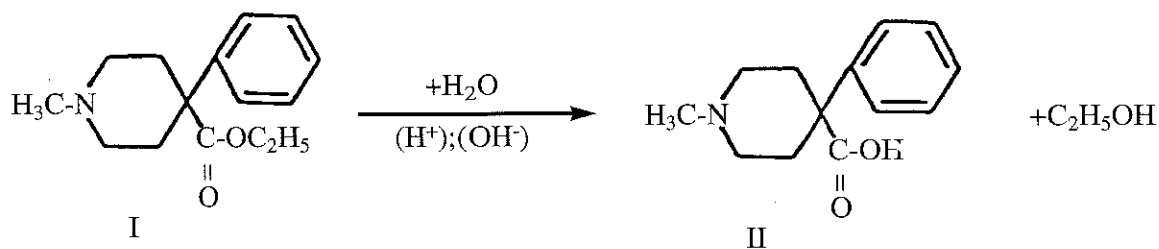


Figure 2. Hydrolysis of meperidine.

I:meperidine II:meperidinic acid

Table 3. Assay of Meperidine HCl injections in accelerated tests

Temperature	Weeks	Assay (%, n=3)	
		Colorless ampule	Amber ampule
40°C	0	99.81 ± 0.83	99.90 ± 0.34
	5	100.03 ± 0.36	99.20 ± 1.27
	10	100.06 ± 1.37	98.89 ± 0.61
	15	99.52 ± 0.75	99.26 ± 0.19
	24	99.35 ± 0.78	99.17 ± 0.80
60°C	5	98.94 ± 0.46	98.13 ± 0.36
	10	99.66 ± 1.31	99.55 ± 1.53
	15	99.86 ± 1.44	99.90 ± 0.78
	24	100.08 ± 0.07	98.96 ± 0.67
80°C	3	100.14 ± 1.05	99.20 ± 0.93
	6	99.09 ± 1.49	100.69 ± 0.59
	9	96.60 ± 1.50	96.71 ± 0.97
	15	93.29 ± 1.28	92.39 ± 1.68

Table 4. Appearance and transparency, pH and assay of Meperidine HCl injections in storage tests

Time (Months)	Appearance (transparency, %)		pH (n=3)		Assay (%, n=3)	
	Colorless ampule	Amber ampule	Colorless ampule	Amber ampule	Colorless ampule	Amber ampule
0	— (99.50±0.25)	— (99.82±0.27)	5.59±0.58	5.56±0.52	99.81±0.83	99.90±0.34
3	— (99.55±0.59)	— (100.05±0.19)	5.45±0.57	5.44±1.29	101.65±0.42	100.06±0.19
6	— (99.76±0.23)	— (100.02±0.40)	5.47±0.52	5.43±0.54	99.41±1.31	100.71±0.63

—: Clarity, colorless

者於第0,5,10,15,24週取樣，所取樣品檢測其外觀與透光率（424nm），pH值與含量的變化。

七、鹽酸配西汀注射液儲存試驗

無色透明安瓿與琥珀色安瓿之鹽酸配西汀注射液於室溫貯存，並分別於0,3,6,12,18,24,36及48個月取樣，所取樣品檢測其外觀與透光率（424nm），pH值與含量的變化。

結果與討論

採購之無色透明安瓿與琥珀色安瓿，依中華藥典第三版規格檢驗，其結果均符合規定，因而各充填一批無色透明安瓿與琥珀色安瓿鹽酸配西汀注射液進行加速與儲存試驗。經40°C, 60°C, 80°C加速試驗之結果，外觀與透光率列於表一，pH值列於表二，含量變化列於表三。於室溫儲存3個月、6個月之外觀與透光率、pH

值及含量變化則列於表四。

鹽酸配西汀注射液熔封於無色透明與琥珀色安瓿經加速試驗之外觀與透光率如表一所示，各別三個溫度之透光率經成對平均數差異 t 檢定得 $t_{40^{\circ}\text{C}}=-0.89$ ， $t_{60^{\circ}\text{C}}=0.23$ ， $t_{80^{\circ}\text{C}}=0.82$ ，其絕對值均小於 $t_{(3, 0.05)}=5.84$ ，表示本品注射液熔封於無色透明與琥珀色安瓿經 40°C ， 60°C ， 80°C 加速試驗後之透光率變化程度並無顯著差異。

如表二所示，鹽酸配西汀注射液熔封於無色透明與琥珀色安瓿，經加速試驗於 80°C 加熱15週之pH值兩者均約降3個單位值，此時，將此注射液經HPLC分析，如圖一所示，並經注射鹽酸配西汀酸比較其滯留時間（Retention Time），顯示圖一之波峰1（Peak 1）為meperidinic acid⁽³⁾，可知鹽酸配西汀水解後主要產生配西汀酸（meperidinic acid），其反應式如圖二所示。因而推論本品pH值下降約3個單位值與降解物meperidinic acid結構中的 $-\text{COOH}$ 基會解釋釋出氫離子有關。由於兩種安瓿各取樣點之pH值變化相似，因而將各別三溫度之pH值做成對平均數差異 t 檢定，結果得 $t_{40^{\circ}\text{C}}=1.57$ ， $t_{60^{\circ}\text{C}}=3.46$ ， $t_{80^{\circ}\text{C}}=2.41$ ，均小於 $t_{(3, 0.05)}=5.84$ ，表示本品注射液熔封於無色透明與琥珀色安瓿，經 40°C ， 60°C ， 80°C 加速試驗後之pH值變化的程度並無顯著差異。

鹽酸配西汀注射液熔封於無色透明與琥珀色安瓿經加速試驗之含量變化如表三所示，雖兩者於 80°C ，15週含量均明顯下降，然各別三個溫度之含量經成對平均數差異 t 檢定得 $t_{40^{\circ}\text{C}}=2.14$ ， $t_{60^{\circ}\text{C}}=1.80$ ， $t_{80^{\circ}\text{C}}=0.05$ ，其值均小於 $t_{(3, 0.05)}=5.84$ ，表示本注射液於兩種安瓿之含量變化的程度並無顯著差異。而有關其各別架儲期的推論，因兩者於 40°C 和 60°C 經24週後的含量均未降解變低，所以無法求得可靠的反應速率常數，進而藉Arrhenius方程式求得架儲期。然日本厚生省昭和55年3月31日藥發第406號及5月30日藥審第718號公佈的安定性基準註釋指出“散劑、錠劑、膠囊劑於 40°C ，75% RH試驗至少六個月，若殘餘量仍為標誌量的

90%以上時，則可接受常溫下儲存有三年之架儲期”，文中雖未指明注射液，但因一般而言，同一化合物液劑之安定性原本即較錠劑差，而本注射液於無色透明與琥珀色安瓿經 40°C 加速六個月的殘餘量分別為標誌量的99.35%與99.17%，而 60°C 者為100.08%與98.96%，均能維持於標誌量的95%以上，因此可推論本注射液於兩種安瓿中均至少有三年之架儲期。

由表四可知本注射液熔封於無色透明與琥珀色安瓿經室溫儲存六個月後，其各檢驗項目均未有顯著變化，仍符合中華藥典第三版之規定，且兩者之外觀與透光率檢測，pH值檢測及含量分析結果均無顯著差異。另有關儲存六個月以後之取樣分析工作亦將繼續進行，以做為儲存試驗之資料。

綜合上述實驗結果得知鹽酸配西汀注射液熔封於無色透明與琥珀色安瓿經加速與儲存試驗，不論於 80°C 加熱15週或室溫儲存6個月，其外觀與透光率，pH值及含量變化之程度，兩者均未呈明顯差異，因此可推知，不同安瓿材質，避光或不避光，對鹽酸配西汀注射液的安定性並無多大影響。

參考文獻

1. Patel, R.M., Chin, T.-F. and Lach, J.L. 1968. Kinetic Study of the Acid Hydrolysis of Meperidine Hydrochloride. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 25:256-261.
2. Kempa, H., Brockelt, G. and Pohloudek-Fabini, R. 1970. Qualitative und Quantitative Erfassung von Pethidin und seiner Zersetzungsprodukte mit Hilfe der Dunnschichtchromatographie. *Pharmazie*. 25:326-330.
3. Lai, C.J., Li, J. H., Chen, F. S. and Liao, C. H. 1993. The HPLC Stability Indicating Method of Meperidine Hydrochloride. *Chin. Pharm. J.* 45 (2) :147-156.

The Stability Study of Meperidine Hydrochloride Injection from Different Ampules

CHIU-JUNG LAI, FANG-SHANG CHEN, CHUN-SHENG CHIEN, JIH-HENG LI

Narcotics Bureau, Department of Health, Taipei, Taiwan, R.O.C.

ABSTRACT

Meperidine hydrochloride is used extensively as an analgesic agent. Although it is generally stable, it is not uncommon that the hydrolysis to meperidinic acid rendered this ester drug to a decrease in pH value. Therefore the stability of Meperidine HCl injection is of pharmaceutical concern. The object of the present research is to assess the decomposition of Meperidine HCl in sealed injection packaged in colorless or in amber ampules. Accelerated tests as well as storage tests were executed at 40°C, 60°C and 80°C for both ampule types. No differences in transparency, pH change or quantity of meperidine were observed

either in accelerated tests at 40°C or storage test for six months. Nevertheless, a decrease in pH value without significant changes of transparency and meperidine content was observed in accelerated tests at 60°C after storage for 15 weeks. The pH value and meperidine content decrease significantly in both types of ampules when subjected to accelerated tests at 80°C for 15 weeks. Since the decreases of meperidine content were found to be similar for both types of ampules, the stability of meperidine is not correlated with ampule type.

Key words: Stability, Meperidine HCl injection, ampule.