

# 左卡尼汀注射液的制备及质量控制

王丽君<sup>1</sup>, 王静<sup>1</sup>, 王一奇<sup>2</sup>

(1. 东北制药集团股份有限公司, 辽宁 沈阳 110027;

2. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016)

**[摘要]** 目的: 制备左卡尼汀注射液, 并对该制剂进行质量控制。方法: 拟定处方组成与制备工艺, 进行性状、鉴别、pH、含量测定等质量研究, 加速实验考察其稳定性。结果: 按照优化的处方工艺, 制备三批中试验样品, 并对质量进行检测, 结果均合格; 三批样品经6个月加速试验考察, 该方法制备的左卡尼汀质量无明显变化。结论: 本品处方设计合理, 工艺可行, 质量稳定。

**[关键词]** 左卡尼汀; 注射剂; 药物稳定性

**[中图分类号]** R927.2; R917 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-3593(2013)05-0269-02

## Preparation and Quality Control of Levocarnitine Injection

WANG Li-jun<sup>1</sup>, WANG Jing<sup>1</sup>, WANG Yi-qi<sup>2</sup>

(1. Northeast Pharmaceutical Group Co., Ltd., Liaoning Shenyang 110027, China;

2. Shenyang Pharmaceutical University, Liaoning Shenyang 110016, China)

**[Abstract]** **Objective:** The purpose of this study was to prepare levocarnitine injection and control its quality. **Methods:** A study of the formulation and preparation technology of levocarnitine injection was developed; Quality research such as character, identification, pH and assaying was investigated; The stability was studied by accelerated test. **Results:** According to the optimized formula and preparation technique, the 3 batches of levocarnitine injection were prepared and the quality of the products was investigated. They were qualified. The levocarnitine injection was stable in the 6-month accelerated test. **Conclusion:** The preparation method of levocarnitine injection is rational, practicable and reliable for manufacture and quality control.

**[Key Words]** Levocarnitine; Injection; Drug stability

左卡尼汀(L-carnitine)是一种广泛存在于机体组织内的特殊氨基酸,为脂肪酸代谢的必需辅助因子,能促进脂肪酸经 $\alpha$ -氧化进入三羧酸循环,产生能量,与机体的器官、组织代谢密切相关。左卡尼汀的缺乏会导致能量供应障碍及脂肪酸代谢的各种中间产物累积酸中毒,出现心肌病变、心律失常、机体疲劳等症状<sup>[1-4]</sup>。现拟对左卡尼汀注射液的制备及质量控制进行实验研究。

### 1 仪器与药品

美国 PE-NELSON 液相色谱仪,785A 紫外可见检测器,200 型色谱泵; PHS-3C 型 pH 计(上海雷磁仪器厂)。左卡尼汀(东北制药总厂,批号: DY00070);左卡尼汀注射液(批号: 080401、080402、080403);盐酸、磷酸、氢氧化钠、庚烷磺酸钠(化学

纯);甲醇(色谱纯);注射用水(自制)。

### 2 处方筛选

溶剂的选择:左卡尼汀易溶于水,且注射用水无毒,无生理活性,故选择注射用水为左卡尼汀的溶媒。

pH 值的选择:参照左卡尼汀注射液质量标准 WS<sub>1</sub>-(X-023)-2005Z<sup>[5]</sup>,将 pH 范围定为 5.5~6.5。

### 3 工艺筛选

药用炭的用量:从注射液的颜色、澄明度和热原等方面考虑,在粗滤前的药液中加入针用药用炭,使其浓度分别为 0、0.05%、0.1% 和 0.2% (w/v),搅拌、脱色、过滤。测得左卡尼汀含量分别为 99.76%、99.32%、99.66% 和 97.69%。从结果可看出,活性炭的用量对主药含量无影响。考虑到大生产时,活性炭加入量较大会影响过滤速度,故选择活性炭的用量为 0.1%。

**[作者简介]** 王丽君,女,硕士,研究方向:药物制剂。

E-mail: ljwang\_1981@163.com

灭菌条件: 采用 121 °C 热压灭菌 20 min 能达到灭菌效果, 左卡尼汀注射液的各项质量指标无明显变化。

#### 4 优化处方与制备工艺

处方: 左卡尼汀 200 g, 加入适量注射用水溶解, 采用 10% 盐酸溶液(v/v) 调 pH 值至 5.5 ~ 6.5, 注射用水定容至 1000 mL。

工艺: 按处方称取左卡尼汀, 溶于适量注射用水中浓配, 加入药用炭脱色、过滤, 滤液加入注射用水至全量, 调节 pH 值至 5.5 ~ 6.5, 半成品化验后用 0.22 μm 微孔滤柱过滤, 澄明度检验合格后灌装于 5mL 安瓿中, 熔封, 121 °C 热压灭菌 20 min。

#### 5 质量控制

##### 5.1 性状

无色澄明液体。

##### 5.2 鉴别

(1) 取左卡尼汀注射液适量(约相当于左卡尼汀 0.2 g) 加水 3 mL, 再加 1 mol/L 的盐酸溶液 1 mL, 摇匀, 加硫氰酸铬铵试液 2 滴, 即生成紫红色的沉淀。

(2) 在含量测定项下记录的色谱图中, 供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

##### 5.3 检查

5.3.1 pH 值 pH 值应为 5.5 ~ 6.5。

5.3.2 相关物质测定 色谱条件与系统适应性实验用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 以庚烷磺酸钠 0.6 g, 加入 0.05 mol/L 磷酸盐缓冲液 [取磷酸 11.5 mL、氢氧化钠溶液(1 mol/L) 100 mL 加水稀释至 2000 mL, 调 pH 值至 2.4] 900 mL 使溶解, 加入甲醇 100 mL 为流动相; 检测波长为 225 nm, 理论板数

按左卡尼汀峰计算, 应不得低于 700。

取本制剂, 加流动相制成每 1 mL 中约含 10 mg 的溶液, 作为供试品溶液; 精密量取供试品溶液适量, 加流动相制成每 1 mL 中约含 0.1 mg 的溶液, 作为对照溶液。取对照溶液 20 μL 注入液相色谱仪, 调节仪器检测灵敏度, 记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍, 供试品溶液色谱图中如含杂质峰(扣除溶剂峰面积), 各杂质峰面积之和不得大于对照溶液主峰面积(1.0%), 其中最大单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 1/2(0.5%)。

##### 5.4 含量测定

5.4.1 色谱条件 色谱条件与系统适用性实验同“5.3.2”项下色谱条件。

5.4.2 样品的含量测定 精密称取对照品 100 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。精密量取本品 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。在上述的液相色谱条件下, 取供试品溶液 20 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图。另取上述的对照品溶液, 同法测定, 按外标法以峰面积计算, 即得。测定结果表明, 080401、080402 和 080403 这 3 个批号的左卡尼汀注射液样品中, 标示量分别为 98.76%、98.44% 和 98.48%。

#### 6 稳定性考察

在确定的处方、工艺、包装条件下, 将样品密闭保存, 参照药物稳定性实验指导原则的要求, 进行加速试验, 温度为(40 ± 2) °C, RH 为(75 ± 5)%, 以本品的性状、pH、含量测定等项目为指标, 分别于 0、1、2、3、6 月取样, 观察其外观、pH 值、含量和有关物质, 并与 0 月的结果进行比较。结果见表 1。

表 1 左卡尼汀注射液加速稳定性试验结果

项目	0 月			1 月			2 月			3 月			6 月		
	080401	080402	080403	080401	080402	080403	080401	080402	080403	080401	080402	080403	080401	080402	080403
外观	无色 澄明														
pH	6.40	6.41	6.32	6.41	6.37	6.29	6.45	6.40	6.34	6.43	6.38	6.28	6.45	6.42	6.30
含量	98.76	98.44	98.48	98.64	98.48	98.02	98.46	98.09	98.21	98.36	97.86	97.95	98.19	98.16	98.24
有关物质	0.46	0.58	0.50	0.56	0.68	0.55	0.54	0.65	0.60	0.55	0.73	0.61	0.61	0.70	0.60

试验表明经加速试验 6 个月, 三批左卡尼汀注射液各项检验指标均无明显变化, 质量稳定可控。

#### 7 讨论

本文通过试验, 优化出的左卡尼汀注射液的处方工艺合理, 质量可控, 稳定性良好, 用药安全。根

据中国药典 2010 年版二部附录对注射剂的要求, 对本品的性状、鉴别、pH、有关物质、含量等各项指标进行研究, 建立了本品的质量控制方法。其中自制剂的质量标准在原标准 [WS<sub>1</sub>-(X-023)-2005Z] 的基

(下转第 277 页)

- Journal of Cellular Biochemistry, 2012, 113: 13-18.
- [18] Xian min Bu, Zhao C, Wang W, et al. GRIM-19 inhibits the STAT3 signaling pathway and sensitizes gastric cancer cells to radiation[J]. Gene, 2013, 512: 198-205.
- [19] Hu YY, Zheng MH, Zhang R, et al. Notch signaling pathway and cancer metastasis[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2012, 727: 186-98.
- [20] Hsin-Shan Yu, Tien-Huang, Chih-Hsin Tan, et al. Bradykinin enhances cell migration in human prostate cancer cells through B2 Receptor/PKCδ/c-Src dependent signaling pathway[J]. The Prostate, 2013, 73: 89-100.
- [21] Qiru Xiong, Ju Xia, Li Xiang Li, et al. Effects of lipoxigenase inhibitors on the proliferation of human hepatoma cell line HepG2 and MEK/ERK signal pathway[J]. Chinese Journal of clinical pharmacology and therapeutics, 2012, 1.
- [22] Yuqi Guo, Xu F, Lu T, et al. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer[J]. Cancer Treatment Reviews, 2012, 38: 904-910.
- [23] Brenda L Petrella, David A Armstrong, Matthew P Vincenti. Interleukin-1 beta and transforming growth factor-beta 3 cooperate to activate matrix metalloproteinase expression and invasiveness in A549 lung adenocarcinoma cells[J]. Cancer Letters, 2012, 325: 220-226.
- [24] Diana Perez-Madrigal, Finegan KG, Paramo B, et al. The extracellular-regulated protein kinase 5 (ERK5) promotes cell proliferation through the down-regulation of inhibitors of cyclin dependent protein kinases (CDKs) [J]. Cellular Signalling, 2012, 24: 2360-2368.
- [25] Kai Yao, Youn H, Gao X, et al. Casein Kinase 2 Inhibition Attenuates Androgen Receptor Function and Cell Proliferation in Prostate Cancer Cells[J]. The Prostate, 2012, 72: 1423-1430.
- [26] Clare Davies, Cathy Tournier. Exploring the function of the JNK (c-Jun N-terminal kinase) signalling pathway in physiological and pathological processes to design novel therapeutic strategies[J]. Biochemical Society Transactions, 2012, 40: 85-89.
- [27] Anja Torsvik, Rolf Bjerkgvig. Mesenchymal stem cell signaling in cancer progression[J]. Cancer Treatment Reviews, 2013, 39: 180-188.
- [28] Qiuwen Li, Xiao Wen-hua, Saren Gaowa, et al. Histone deacetylase inhibitor MS-275 significantly altered immune related molecular species and contents of exosome in hepatoma HepG2 cells[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2012, 20(3): 231-234.
- [29] Suqing He, Chaohua Zhang, Ayesha A Shafi, et al. Potent activity of the Hsp90 inhibitor ganetespib in prostate cancer cells irrespective of androgen receptor status or variant receptor expression[J]. International Journal of Oncology, 2013, 42: 35-43.
- [30] Rohinton S, Tarapore, Siddiqui IA, Mukhtar H et al. Modulation of Wnt/β-catenin signaling pathway by bioactive food components[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(3): 483-491.

(上接第 270 页)

础上增加了“有关物质”项,并对原料进行了内控,使产品质量能够得到保证,增加了产品的安全性。稳定性实验结果证明所研制的左卡尼汀注射液稳定性良好,可供静脉用药。

#### 参考文献

- [1] 赵习玲, 孟立军, 王文英. 左卡尼汀的临床应用进展[J]. 实用心脑血管

病杂志 2008, 16(10): 75-76.

- [2] 唐瑞康. 左卡尼汀治疗心血管疾病的临床应用[J]. 当代医学 2012, 18(18): 22-24.
- [3] 陈静, 尹定丛. 左卡尼汀的临床应用进展[J]. 中国医药导报 2010, 7(22): 9-11.
- [4] 张伦. 左卡尼汀市场看好[J]. 中国制药信息 2010, 26(6): 33-36.
- [5] 左卡尼汀注射液质量标准[S]. WS1-(X-023)-2005Z. 新药转正标准第 61 册.

• 药 讯 •

## FDA 告知对乙酰氨基酚的严重皮肤反应风险

2013 年 8 月 1 日 FDA 发布消息,告知医疗保健专业人士和患者对乙酰氨基酚可导致罕见但严重的皮肤反应风险。

对乙酰氨基酚是一种常用的治疗疼痛和发热的药物,很多处方药和非处方药(OTC)中包含对乙酰氨基酚。与对乙酰氨基酚相关的皮肤反应名称为 Stevens-Johnson 综合征(SJS)、中毒性表皮坏死松解症(TEN)和急性全身性发疹性脓疱病(AGEP),这些反应都可能是致命的。上述反应可发生于首次使用对乙酰氨基酚时,或使用期间的任何时候。其他用于治疗发热和疼痛的药物(如布洛芬和萘普生等非甾体抗炎药)也可能导致严重皮肤反应,详细描述见这些药物说明书的警告部分。

FDA 对不良事件报告系统(FAERS)数据库和医学文献进行审核,评估与对乙酰氨基酚相关的严重皮肤反应病例。由于对乙酰氨基酚使用广泛、不同个体间的应用差异(如偶尔使用或长期使用)以及较长的上市时间,故很难确定使用中严重皮肤反应发生的频率,但很可能这些事件(即 SJS、TEN 和 AGEP)罕有发生。

建议:医疗保健专业人员应了解这种罕见的风险,并且在评估可能为药物诱导皮肤反应的患者时,考虑对乙酰氨基酚以及其他已知有此类关联的药物。患者如在使用对乙酰氨基酚或任何其他解热镇痛药物时发生皮疹或皮肤反应,应立即停药,并寻求医疗救助。任何患者如发生对乙酰氨基酚引起的严重皮肤反应,应不再使用这种药物,并联系医疗保健专业人员,讨论改用其他解热镇痛药物。

FDA 将要求在含对乙酰氨基酚的处方药物说明书中增加一项警告,强调严重皮肤反应的风险。FDA 还将要求生产商在对乙酰氨基酚的 OTC 产品说明书中增加关于严重皮肤反应的警告。

(来源:FDA 网站)

• 277 •