

氟尿嘧啶、肌苷、维生素B₆ 与葡萄糖注射液配伍的稳定性

韩保民* 陈月芬 陈 筠

(解放军第118医院药械科, 温州 325000)

凌树森

(南京军区南京总医院, 南京 210002)

摘要 对氟尿嘧啶、肌苷、维生素B₆与葡萄糖注射液配伍的稳定性作了观察和测定。pH值及含量测定和纸层析的结果表明, 在37℃、8h条件下四种注射液配伍是稳定的。

关键词 氟尿嘧啶 肌苷 维生素B₆ 葡萄糖 pH值 含量测定 纸层析 稳定性

氟尿嘧啶(5-FU)为常用抗肿瘤药物之一, 患者术后也常用本品维持治疗。临床上为保护患者的心、肝功能及防止胃肠道反应, 在实际应用时常将5-FU与肌苷、维生素B₆(VB₆)合并溶于葡萄糖(GS)注射液中静滴。其处方为: 5-FU 500 mg、肌苷400 mg、VB₆ 200 mg加入10% GS注射液500 ml中。在该配伍中, 四种药物间各自的pH值相差悬殊, 最高与最低限相差达7个pH值范围^[1-2]。它们之间配伍后有否禁忌, 在一定的时间内稳定性如何等, 作者未见国内报导。本实验对上述处方的配伍设定在37℃放置8h的稳定性及变化情况进行了观察和测定。现报告如下。

1 药品与仪器

1.1 药品 5-FU注射液(南通制药厂, 批号900113); 肌苷注射液(宁波第三制药厂, 批号891104); VB₆注射液(上海延安制药厂, 批号900106); 10% GS注射液(本院制剂室, 批号900609)。

1.2 仪器 25型酸度计(上海雷磁仪器厂); 两用紫外线分析仪(上海顾村电光仪器厂);

53W紫外—可见分光光度计(上海光学仪器厂); WZZ-1型自动指示旋光仪(上海光学仪器修理厂)。

2 方法与结果

2.1 药物配伍 按处方中各药物的浓度分别配成对照组及实验组药液。

2.1.1 对照组A: 5-FU 500 mg加10% GS注射液至500 ml。

2.1.2 对照组B: 肌苷400 mg加10% GS注射液至500 ml。

2.1.3 对照组C: VB₆ 200 mg加10% GS注射液至500 ml。

2.1.4 实验组D: 5-FU 500 mg、肌苷400 mg、VB₆ 200 mg加10% GS注射液至500 ml。

2.2 配伍外观变化的观察 将上述各组药液分别取出50 ml置纳氏比色管中, 密塞, 放入37℃水浴中, 于0、2、4、6、8h取出在澄明度灯下检视, 各组药液均澄明, 无变色、气泡、结晶或浑浊发生。

2.3 pH值的测定 上述各组药液分别于0、2、4、6、8h取出测定pH值, 结果见

*韩保民, 男, 37岁, 1978年毕业于第二军医大学、药理学系, 主管药师。

表 1。

表 1 各组药液的 pH 值

组 别	时间(h)				
	0	2	4	6	8
A	8.50	8.30	8.38	8.35	8.32
B	8.70	8.68	8.45	8.45	8.42
C	3.70	3.70	3.60	3.60	3.70
D	8.11	8.08	8.02	8.02	8.00

由表 1 可见, C 组药液的 pH 值为酸性, 且符合两个配伍组分的原 pH 值范围^[1]; A、B、D 组的 pH 值均为碱性, 其中, A、B 两组药液的 pH 值在零时相尚符合各配伍组分

的原 pH 值(除 GS)^[1,2], 但其余时相则不符合; 而 D 组药液的 pH 值则均不符合四种配伍组分的原 pH 值。但各组药液自身的 pH 值在 8 h 以内则变化很小。

2.4 药物含量测定 5-FU、肌苷、VB₆ 的含量测定均采用分光光度法^[1,2], 测定时取相应量的 GS 注射液用 0.1 mol/L 盐酸或蒸馏水稀释后作各组分的参比液, 以各组分零时相的吸收值 A 作为含量的 100%, 根据 $A_s/A_o \times 100\% = C_s\%$ 计算出各组分其它时相的含量变化; GS 的含量测定采用旋光法^[1], 计算方法同上, 结果见表 2。

表 2 对照组及实验组各药物于 37℃ 8 h 内的含量变化

药 物		时 间 (h)				
		0	2	4	6	8
FU	对照组	100	100.76	101.50	100.76	99.43
	实验组	100	99.86	100.54	101.36	100.14
肌苷	对照组	100	98.42	98.65	98.65	99.10
	实验组	100	100.71	99.53	100.59	100.47
VB ₆	对照组	100	100.00	97.36	98.08	99.76
	实验组	100	96.79	98.56	98.56	98.23
GS	实验组	100	100.22	100.22	100.37	100.22

表 2 显示, 无论对照组或实验组, 各药物的含量在 37℃ 放置 8 h 的时间内基本不变。

2.5 纸层析

2.5.1 样品制备

2.5.1.1 对照液 a: 5-FU 注射液 2 ml (50 mg) 加蒸馏水至 50 ml, 摇匀。

2.5.1.2 对照液 b: 肌苷注射液 0.8 ml (40 mg) 加蒸馏水至 50 ml, 摇匀。

2.5.1.3 对照液 c: VB₆ 注射液 0.4 ml (20 mg) 加蒸馏水至 50 ml, 摇匀。

2.5.1.4 对照液 d: 10% GS 注射液原液。

2.5.1.5 实验液 D: 即 37℃ 放置 8 h 的实验组药液。以上各样液同时点于层析滤纸上。

2.5.2 层析条件 层析滤纸: 国产新华 3

号, 剪成 12×18 cm。展开剂: 正丁醇—冰醋酸—水 (4:1:5), 饱和后取上层应用。

点样完毕后晾干, 将滤纸置层析缸中饱和 2 h, 上行法展开。完毕后取出滤纸先在自然光下观察, GS 呈白色亮光斑点 (此时溶剂尚未挥干, 干后白色即消失, 再喷洒氨制硝酸银试液, 105℃ 烘 5 min, 即呈棕黑色斑点), 待溶剂挥干后, 再将滤纸置紫外灯下检视, VB₆ 呈紫蓝色带较强荧光的斑点, 5-FU、肌苷均为暗棕色斑点。

层析结果表明, 实验液中各组分斑点的 R_f 值、颜色、大小与对照液各组分基本一致, 未检出其它杂点, 说明实验液中各药物未发生分解。见图 1。

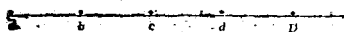


图1 5-Fu、肌苷、VB₆与GS注射液配伍后纸层析图

a, 5-Fu b, 肌苷 c, VB₆ d, GS D, 实验液

3 讨论

3.1 5-FU在酸性溶液中相当稳定,在强碱性溶液中可发生水解,但在pH9以下时仍能保持稳定^[3]。在本配伍中,实验液的pH值虽为8以上,但尚低于本品注射液pH值的下限^[1],故其在实验液中是稳定的。

3.2 肌苷在酸性下不稳定,可分解为次黄嘌呤和核糖,而在中性和碱性下比较稳定^[4]。本实验液的pH值略低于其注射液pH值的下限^[2],但仍在碱性范围,故本品在实验液中也是稳定的。

3.3 VB₆在酸性水溶液中极为稳定,可在120℃加热30 min不致破坏。但其分子中存在三个羟基,故在碱性条件下极易受空气的氧化作用,pH升高氧化加速,渐变为黄色^[5]。本品注射液的pH值为2.5~4.0^[1],当由3.3移至4.7时,即可发生浑浊^[6]。故本品与大多数碱性药物配伍后可产生变色、浑浊或沉淀^[7]。本实验液的pH值大大超过其注射液pH值的上限,虽经37℃放置8 h,但未见变色、浑浊等。其含量也未下降,层析未见杂

点出现。说明VB₆在实验液中未被破坏。是否为本配伍中某种药物(或成分)对VB₆有稳定作用或是其注射液自身的配方工艺较好而具有抗氧化能力等,尚待进一步分析研究。

3.4 GS在微酸性溶液比较稳定,在弱碱性条件下经长时间加热可发生水解、氧化、聚合等反应,使溶液变黄。在本配伍中,实验液的pH为8以上,但经测定GS含量并未下降,溶液颜色也未加深,纸层析未发现其它斑点,初步认为本品尚未分解或分解极微。其原因可能是,GS为五羟基醛,分子内可形成半缩醛式的六元氧环,性质比较稳定,且有较大的缓冲容量;再则,虽然实验液的pH值为8以上,但在37℃这样的温度下尚不致造成其分解,故GS也能保持稳定。

3.5 按处方量配制的对照组及实验组药液,经37℃8 h,外观检查未见变色、气泡、结晶或浑浊发生,经不同时间测定pH值稳定;实验液中各组分的含量变化甚微,纸层析表明各组分未发生分解。本实验表明,5-FU、肌苷、VB₆与GS注射液配伍静滴是可行的。

致谢:温州市医药局陈光表高级工程师。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典(二部). 北京: 人民卫生出版社, 1990.
- 2 浙江省药品标准. 1983.
- 3 周维书等译. 药物的化学稳定性. 北京: 人民卫生出版社, 1983. 200.
- 4 顾学裘主编. 药物制剂注解. 北京: 人民卫生出版社, 1981. 218.
- 5 南京药学院主编. 药物化学. 北京: 人民卫生出版社, 1978. 572.
- 6 张振方. pH值变化对60种注射剂的影响. 药学通报, 1980, 15(9):394.
- 7 玉文惠主编. 药物配合变化. 北京: 人民卫生出版社, 1981. 196.

Stability of Compounded Injection of Fluorouracil, Inosine, Vitamin B₆ and Glucose

Han Baomin, Chen Yuefen, Chen Yun

(118 Hospital, PLA, Wenzhou 325000)

Abstract The stability of compounded injection of fluorouracil, inosine, vitamin B₆ and glucose was studied by quantitative analysis and paper chromatography. The results showed that the compatibility of the four components is feasible and almost no change occurred in the mixture at 37°C in 8 hours.

Key words fluorouracil inosine vitamin B₆ glucose pH value quantitative analysis
paper chromatography stability

收稿日期: 1991—10—22