

部分药物在输液中的稳定性考察

王锦秋 丰艳梅 林长征 朱海燕¹ (西安 710004 西安交通大学第二医院药剂科;¹ 西安交通大学药学院 98 级毕业生)

摘要 目的:研究几种临床常用输液配伍后的稳定性。方法:用紫外分光光度法测定含量,并观察配伍后输液的外观、pH 值、微粒的变化。结果:药物加入输液后其微粒数明显增加。结论:一次性输液器的终端滤过装置对减少不溶性微粒进入体内起重要作用。

关键词 大输液;稳定性;微粒

Study on the stability of some drugs in intravenous solutions

Wang Jinqu(Wang JQ) ,Feng Yanmei(Feng YM) ,Lin Changzheng(Lin CZ) , *et al* (The Second Hospital of Xi'an Jiaotong University , Xi'an 710004)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To study the stability of some drugs in intravenous solutions. **METHOD:**The content was determined by UV spectrophotometry and the changes in appearance, the pH and particles were observed. **RESULTS:**The particles increased significantly when drugs decrease in intravenous solutions. **CONCLUSION:**The terminal filtrators of injection syringes(single-use) have an important role to decrease insoluble particles.

KEY WORDS intravenous solution, stability, particle

在药品制剂生产过程中,对各种剂型药品质量都有严格要求。但在临床上单独使用一种药物的很少,特别是输液剂。在药物配伍使用时,既要考虑临床疗效,还要考虑到配伍后药物间是否会发生理化等方面的变化,配伍后的输液制剂是否还符合药典对输液剂的要求。本文从外观、pH 值、含量、微粒等方面讨论输液配伍变化,以便正确指导临床合理用药。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

UV - 2201 型紫外分光光度计(日本岛津);PHs - 2 型酸

度计(上海第二分析仪器厂);ZWF - 4D II 型注射液微粒分析仪(天津天河医疗仪器研制中心);Szk - 202 型工作净化台(中国蚌埠净化设备厂)。

1.2 药品

10 %葡萄糖注射液(四平巨能药业有限公司,批号 981017);氨茶碱注射液(常州市第二制药厂,批号 981012);地塞米松磷酸钠注射液(湖北襄樊恒生药业有限公司,批号 990108);氯化钾注射液(陕西省西安制药厂,批号 980808);维生素 C 注射液(江苏兴化制药厂,批号 980522 21);维生素 B₆ 注射液(山西晋新制药总厂,批号 981205 - 3);甲氧咪呱注射

液(上海第一制药厂,批号 981101);能量合剂(上海生物化学制药厂,批号 980307);门冬氨酸钾镁注射液(杭州民生药厂,批号 981211-3)。

1.3 试剂

0.01 mol/L 氢氧化钠溶液的配制:称取氢氧化钠(分析纯)2g,加蒸馏水溶解至 50 ml;再取上液 5 ml,加蒸馏水稀释至 500 ml 即得。

2 处方筛选

我们共查阅门诊、住院处方一百多份,从十几份有意义处方中筛选了 3 个典型处方进行输液配伍后外观、pH 值、主药含量、微粒等方面的研究。

处方 1:10%葡萄糖注射液(或 5%葡萄糖注射液,或生理盐水)500 ml,10%氯化钾注射液 10 ml,氨茶碱注射液 0.25 g × 2,地塞米松磷酸钠注射液 5 mg。

处方 2:10%葡萄糖注射液 500 ml,维生素 C 注射液 0.5 g × 6,维生素 B₆ 注射液 0.05 g × 4,甲氧咪呱注射液 0.2 g × 3,能量合剂 2 支。

处方 3:10%葡萄糖注射液 500 ml,10%氯化钾注射液 10 ml,维生素 C 注射液 0.5 g × 6,维生素 B₆ 注射液 0.05 g × 4,门冬氨酸钾镁注射液 10 ml × 3,能量合剂 2 支。

3 实验部分

3.1 外观及 pH 值测定

3.1.1 外观 模拟临床配制处方 1,并在室温下观察外观变化。8h 内无沉淀、气体产生,但在 0.5h 左右溶液变黄。而将 10%葡萄糖注射液换成 5%葡萄糖注射液或生理盐水时,5%葡萄糖注射液略有变色,生理盐水无变化。

3.1.2 pH 值测定 模拟临床配制处方 1,室温下测定处方 1 在 10%葡萄糖注射液、5%葡萄糖注射液、生理盐水 3 个输液中,加药前(空白)和加药以后 3h 内 pH 值变化。结果见表 1。

表 1 处方 1 不同时间 pH 值变化/ n = 3

	空白	时间/h					
		0	0.5	1	2	2.5	3
10%GS	3.80	8.88	8.88	8.84	8.80	8.78	8.82
pH	5%GS	4.44	8.86	8.86	8.84	8.84	8.84
	NS	5.43	9.00	9.00	9.00	9.00	9.00

3.2 含量测定

3.2.1 紫外吸收光谱扫描 将氨茶碱注射液用 0.01 mol/L 氢氧化钠溶液稀释至约 10 μg/ml,于 200 ~ 400 nm 范围内扫描,结果在 275 nm 处有最大吸收峰(处方 1 中其它成分在 275 nm 无吸收)。

3.2.2 含量测定 按处方 1 配好药液后,于 0、1、2、3、5 和 7h 分别取药液 0.5 ml 于 50 ml 量瓶中,以 0.01 mol/L 氢氧化钠溶液稀释至刻度,在 275 nm 处测吸收度 A。以 0 时间含量为 100%,计算不同时间药液中氨茶碱的含量。结果见表 2。

3.3 微粒检查

模拟临床方法配制处方 2、处方 3,充分混合后,分别取样,用 ZWF-4DII 型微粒分析仪于 0、1、2 和 3h 测药液中的

表 2 处方 1 在不同时间氨茶碱浓度的变化/ n = 3

时间/h	A	C/ %·g·ml ⁻¹
0	0.544	100.00
1	0.562	103.31
2	0.562	103.31
3	0.534	100.55
5	0.525	98.16
7	0.547	96.15

微粒数(取同一批号的 10%葡萄糖注射液作空白)。每个处方配两份,一份直接测微粒数,另一份通过有微孔滤膜的一次性输液器。结果见表 3。

表 3 处方 2、处方 3 在不同时间微粒检测结果/ n = 3

项 目	无微孔滤膜过滤		有微孔滤膜过滤	
	处方 2	处方 3	处方 2	处方 3
≥2 μm 空白	807.5			
0h	7275.5	4977.5	2455.0	2469.0
1h	4884.5	4245.5	2280.0	2491.5
2h	4146.0	4057.0	2129.0	2042.0
3h	4077.5	4056.0	1768.5	1538.5
≥5 μm 空白	34.0			
0h	601.5	270.0	95.5	85.0
1h	286.0	270.5	79.5	85.0
2h	170.5	241.5	67.0	62.5
3h	119.0	206.0	29.0	44.5
≥10 μm 空白	4.0			
0h	72.0	22.5	10.0	6.0
1h	22.0	17.0	9.5	4.0
2h	10.5	15.5	2.5	3.0
3h	8.0	8.5	3.0	1.0
≥25 μm 空白	0.0			
0h	0.0	0.0	0.0	0.0
1h	0.0	0.0	0.0	0.0
2h	1.0	0.0	0.5	0.0
3h	0.5	0.0	0.0	0.0

4 结果与讨论

4.1 处方 1 溶液在放置过程中,颜色变黄的原因可能是氨茶碱吸收空气中的二氧化碳后,分解成茶碱和乙二胺;也可能是在弱碱性溶液中,葡萄糖脱水形成 5-羟甲基糖醛(5-HMF),5-HMF 再分解为乙酰丙酸和甲酸,同时生成一种有色物。

4.2 我国药典对 100 ml 以下注射液的微粒数没有规定。而临床经常在大输液中同时加入几种小针剂,有时能加入三、四十毫升。所以必须注意微粒数的累加。本实验显示,加药后输液的总微粒数比加药前明显增加,其中 10 μm 以上的微

粒数已超过药典规定的范围。但经过一次性输液器的微孔滤膜过滤后,整体微粒水平数减少一半左右。 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒数过滤后合格,说明使用有微孔滤膜的一次性输液器对保证临床用药安全是很重要的。

4.3 随着放置时间的延长,微粒数在减少。这可能是相互配伍产生的一些难溶性物质,随着时间的增长慢慢溶解。另外,由表 3 中还可以看出,微孔滤膜开始过滤时效果特别明显,大量的微粒被截留,而在以后的时间里,微粒数目变化却不大,可能是微孔滤膜已饱和的结果。

5 结 论

在输液中混合多种药物将使药液的微粒数目明显增加。

一次性输液器因具有终端滤过装置,使得进入机体内的不溶性微粒数大大减少。从而减少了不溶性微粒对人体的危害。

参考文献

- 1 陈新谦,金有豫主编.新编药理学.第 14 版.1998:426.
- 2 安登魁主编.药物分析.1992:1301.
- 3 杨文昌,李素民,樊德厚等.注射药物配伍实验方法研究概况.中国医院药学杂志,1998,18(5):225.
- 4 吴定国,梁英男,祝和中.输液器对氨苄青霉素输液微粒的影响.中国药房,1995,6(1):15.

收稿日期:2000-01-04