

葡萄糖氯化钠钾注射液与 4 种儿童常用药物配伍的稳定性

王艳红¹, 陈晓辉¹, 钱忠直², 毕开顺^{1*} (1. 沈阳药科大学药物分析教研室, 沈阳 110016; 2. 国家药典委员会, 北京 100061)

摘要:目的 研究在室温下葡萄糖氯化钠钾注射液分别与林可霉素、氨茶碱、氟康唑、奥硝唑配伍后的稳定性。方法 采用 HPLC 法分别测定配伍后 4 种药物的含量变化, 同时考察配伍溶液的外观、pH 值和不溶性微粒的变化。结果 在室温下配伍溶液 8 h 内澄清, pH 值、不溶性微粒和含量均无明显变化。结论 葡萄糖氯化钠钾注射液与林可霉素、氨茶碱、氟康唑、奥硝唑配伍后 8 h 稳定, 在 8 h 内可安全应用于临床。

关键词: 配伍稳定性; 葡萄糖氯化钠钾注射液; 林可霉素; 氨茶碱; 氟康唑; 奥硝唑

中图分类号: R969.2; R977.7 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2008)07-0665-03

Compatible Stabilities of Glucose and Sodium Chloride Potassium Chloride Injection Mixing with Four Kinds of Medicine that Children Commonly Used

WANG Yan-hong¹, CHEN Xiao-hui¹, QIAN Zhong-zhi², BI Kai-shun^{1*} (1. Department of pharmaceutical Analysis, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. China pharmacopoeia committee, Beijing 100061, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the stabilities of glucose and sodium chloride potassium chloride injection mixing with lincomycin, aminophylline, fluconazole, omidazole respectively at 25 °C. **METHODS** RP-HPLC was used to observe the content changes of four kinds of medicine in 8 h. The pH, non-soluble particulate and appearance of mixtures were also observed. **RESULTS** The mixtures were all clear and produced neither gas nor sediment. The pH, non-soluble particulate and contents hardly changed in 8 h at room temperature. **CONCLUSION** The mixtures of the glucose and sodium chloride potassium chloride injection mixing with lincomycin, aminophylline, fluconazole, omidazole respectively are stable in 8 h, and can be mixed in the clinic.

KEY WORDS: compatible stabilities; glucose and sodium chloride potassium chloride injection; lincomycin; aminophylline; fluconazole; omidazole

葡萄糖氯化钠钾注射液(下称 GNK)是临床上常用的注射液之一,用于补充体液、维持体内电解质平衡,并提供糖类,临床上多用于小儿补液。林可霉素是链霉素 4-1024 发酵制取,结构比较稳定,适合于治疗葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎球菌引起皮肤软组织感染、上下呼吸道感染等^[2]。氨茶碱是茶碱和乙二胺的缩合物,分子中的乙二胺的存在能增强支气管扩张作用。主要用于各种哮喘及急性心功能不全^[1]。氟康唑是一个水溶性的三唑类广谱抗真菌药物,它具有与血浆蛋白结合率低、高生物利用度及透入脑脊髓的特点,适用于由敏感真菌株感染引起的脑膜炎^[2]。奥硝唑为硝基咪唑类衍生物,广泛应用于抗厌氧菌及抗原虫感染,是继甲硝唑、替硝唑后新研制成的疗效更高、疗程更短、耐受性更好,体内分布更广的药物^[5]。GNK 能否与以上 4 种儿童常用药物安全有效的配伍使用,尚未见到其配伍稳定性的研究。我们对 GNK 与以上 4 种药物配伍的稳定性进行了研究,旨在为临床合理用药提供理论依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

LC-10AVP 型高效液相色谱仪(日本岛津公司); Agilent 1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 科技公司); GWJ-4 型智能微粒测定仪(天津大学精密仪器厂); OLIRON-818 型酸度计(上海精密科学仪器有限公司); AB135-S 型分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司)

1.2 药品与试剂

GNK(规格:200 mL 含葡萄糖 8.0%、氯化钠 0.18%、氯化钾 0.15%,中国大冢制药有限公司);盐酸林可霉素注射液(规格:2 mL:0.6 g,成都海普平原药业有限公司);氨茶碱注射液(规格:2 mL:0.25 g,山东益健药业有限公司);氟康唑氯化钠注射液(规格:100 mL 含 0.2 g 氟康唑、0.9 g 氯化钠,江苏长江药业有限公司);奥硝唑氯化钠注射液(规格:100 mL 含 0.5 g 奥硝唑、0.85 g 氯化钠,西安万隆制药有限公司);林可霉素对照品(批号:130432-200407,中国药品生物制品检定所);氟康唑对照品(批号:100314-200402,中国药品生物制品检定所);奥硝唑对照品(批号:100608-200301,

中国药品生物制品检定所);氨茶碱原料药;甲醇、乙腈(色谱纯);水为二次蒸馏水;其他试剂均为分析纯。

2 实验方法与结果

2.1 配伍溶液制备

模拟临床输液浓度,200 mL GNK与2 mL盐酸林可霉素注射液、200 mL GNK与2 mL氨茶碱注射液、100 mL GNK与100 mL氟康唑氯化钠注射液、100 mL GNK与100 mL奥硝唑氯化钠注射液配伍,室温放置,配伍溶液存于原输液塑料瓶中。

2.2 配伍溶液外观

取上述配伍溶液分别于0、1、2、4、6、8 h考察其颜色变化,有无气体或沉淀产生。观察结果显示氨茶碱配伍溶液呈淡黄色,其他3种均呈无色,在8 h内外观均无明显变化。

2.3 pH值测定

测定0 h的GNK的pH值,测定结果为4.52。取适量配伍溶液分别于0、1、2、4、6、8 h测定其pH值,林可霉素pH值的变化范围为 4.46 ± 0.05 ,氨茶碱0 h的pH值为8.96,随着时间的变化pH值略有降低,到8 h时pH值为8.69。氟康唑、奥硝唑pH值的变化范围分别为 4.79 ± 0.05 、 3.73 ± 0.02 。结果显示4种药物在8 h内pH值均无显著变化。

2.4 不溶性微粒

测定0 h GNK的不溶性微粒数,测定结果为:粒径 $>10 \mu\text{m}$ 的微粒为 $0.4 \text{粒} \cdot \text{mL}^{-1}$; $>25 \mu\text{m}$ 的微粒为 $0 \text{粒} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。配伍后分别于0、1、2、4、6、8 h用微粒测定仪测定其微粒数。林可霉素、氨茶碱、氟康唑、奥硝唑配伍溶液粒径大于 $10 \mu\text{m}$ 的微粒数分别小于8.6、5.7、2.5、5.0 $\text{粒} \cdot \text{mL}^{-1}$;大于 $25 \mu\text{m}$ 的微粒数分别小于0.7、0.1、0.0、0.4 $\text{粒} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。按药典规定,标示装量为100 mL以上的静脉用注射液,除另有规定外,每1 mL中含 $10 \mu\text{m}$ 以上的微粒不得过25粒,含 $25 \mu\text{m}$ 以上的微粒不得过3粒。测定结果显示8 h内4种药物配伍溶液中不溶性微粒数均无明显变化,符合中国药典2005年版规定。

2.5 含量测定

2.5.1 色谱条件

测定林可霉素含量的色谱条件 仪器:Agilent 1100型高效液相色谱仪;色谱柱:大连中汇达 Kromasil C_{18} ($4.6 \text{ mm} \times 150 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$);流动相:0.05 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 硼砂溶液(用85%磷酸液调pH值到5.0)-甲醇-乙腈(60:30:10);检测波长:214 nm;进样量:10 μL ;流速:1.0 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

测定氨茶碱含量的色谱条件 仪器:岛津 LC-10AVP型高效液相色谱仪;色谱柱:大连依利特 Hypersil ODS_2 ($4.6 \text{ mm} \times 200 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$);流动相:乙腈-水(10:90)用磷酸调pH值至3.10。检测波长:275 nm;进样量:10 μL ;流速:1.0 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$;

测定氟康唑含量的色谱条件 仪器:岛津 LC-10AVP型高效液相色谱仪;色谱柱:大连依利特 Hypersil ODS_2 ($4.6 \text{ mm} \times 200 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$);流动相:0.05 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钾溶液(用0.1 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH溶液调pH值到7.0)-甲醇(60:40);检测

波长:260 nm;进样量:20 μL ;流速:1.0 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

测定奥硝唑含量的色谱条件 仪器:岛津 LC-10AVP型高效液相色谱仪;色谱柱:大连依利特 Hypersil ODS_2 ($4.6 \text{ mm} \times 200 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$);流动相:甲醇-水(30:70);检测波长:318 nm;进样量:20 μL ;流速:0.8 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

2.5.2 供试品溶液制备 供试品溶液 I:分别精密量取林可霉素注射液、氨茶碱注射液、氟康唑氯化钠注射液、奥硝唑氯化钠注射液适量,用水稀释制成浓度为300、25、50、10 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液。供试品溶液 II:同法分别精密量取4种药物适量,用GNK定量稀释制成浓度为300、25、50、10 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液。

2.5.3 对照品溶液制备 称取4种药物对照品适量,精密称定。分别用水溶解制成浓度为300、25、50、10 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液,作为对照品溶液。

2.5.4 专属性试验 在上述色谱条件下,分别取4种药物对照品溶液和GNK适量进样分析,记录色谱图。结果显示GNK在4种药物对照品色谱峰相应的位置处无干扰,专属性均良好。

2.5.5 线性关系的考察 分别称取4种药物对照品适量,精密称定。用水稀释制成6个不同浓度的标准系列溶液,在上述色谱条件下进样测定。以进样浓度($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)为横坐标(X),以峰面积(Y)为纵坐标,绘制标准曲线,4种药物回归方程分别为: $Y = 1.65X + 13.0$ ($r = 0.9997$); $Y = 5.28 \times 10^4 X + 2.09 \times 10^4$ ($r = 0.9999$); $Y = 3.32 \times 10^3 X - 9.67 \times 10^4$ ($r = 0.9997$); $Y = 1.28 \times 10^5 X - 1.40 \times 10^4$ ($r = 0.9996$)。线性范围分别为120~420、10~35、200~700、2.5~15.0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,4种药物在此范围内线性关系均良好。

2.5.6 仪器精密度试验 在上述色谱条件下,分别取4种药物供试品溶液 II 适量,连续进样5次,记录峰面积,计算RSD分别为1.1%、0.3%、0.3%、0.4%。

2.5.7 稳定性考察 分别于0、1、2、4、6、8 h精密吸取4种药物的对照品溶液适量,在上述色谱条件下进样分析,4种药物峰面积的RSD分别为1.6%、0.9%、1.0%、1.4%。表明4种药物对照品溶液在8 h内稳定。

2.5.8 重复性试验 分别精密量取4种药物各5份,依“2.5.2”项下供试品溶液 II 方法制备,在上述色谱条件下进样分析,4种药物含量的RSD分别为2.3%、1.7%、1.7%、1.2%。

2.5.9 样品测定 在上述色谱条件下,分别精密吸取4种药物供试品溶液 I 适量进样,记录峰面积,按外标法计算含量,结果分别为305.9、25.7、500.9、10.3 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。于配伍后0、1、2、4、6、8 h分别精密吸取4种药物供试品溶液 II 适量进样分析,4种药物含量的结果见表1。结果表明4种药物配伍溶液在8 h内含量无明显变化。

3 讨论

根据物质的结构特点,选择合适的色谱柱和流动相,通过改变流动相的比例调节被测物质的保留时间,从而避免杂质峰对被测药物的干扰;通过在流动相中加入有机弱酸、弱

表 1 配伍溶液的含量测定结果

Tab 1 The result of the mixtures assaying

配伍溶液	不同时间配伍溶液的含量 /mg·L ⁻¹						含量变化 /%
	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	
林可霉素	300.5	298.5	300.8	308.8	294.2	306.7	-3.8~0.9
氨茶碱	25.8	25.8	25.8	25.7	25.3	25.4	-1.6~0.4
氟康唑	495.2	504.7	506.4	500.4	496.8	488.5	-2.5~1.1
奥硝唑	10.1	10.1	10.1	9.96	10.3	10.4	-3.3~1.0

碱调节 pH 值的方法来改善被测物质的峰形,从而确定最佳的色谱条件;测定氨茶碱药物含量时,流动相采用乙腈-水(10:90)时峰形较差^[4],经用磷酸调节 pH 值至 3.10,峰形得到改善。我们采用 HPLC 法^[3],方法简便,专属性好,灵敏度高,可用于林可霉素、氨茶碱、氟康唑、奥硝唑的含量测定。

通过对 GNK 与林可霉素、氨茶碱、氟康唑、奥硝唑配伍

后外观、pH 值、不溶性微粒和含量的考察,证明配伍溶液 8 h 内的物理化学性质都没有明显变化,GNK 和林可霉素、氨茶碱、氟康唑、奥硝唑配伍后 8 h 稳定,可安全应用于临床。

参考文献

- [1] 李端.药理学[M].第 5 版.北京:人民卫生出版社,2003:266.
- [2] 仇文升,李安良.药物化学[M].第 1 版.北京:高等教育出版社,1999:568;627.
- [3] 中华人民共和国药典委员会.中华人民共和国药典[S].2005 年版(二部).北京:化学工业出版社,2005:400-402;531-532.
- [4] 李太平.高效液相色谱法测定制银灵片中氨茶碱的含量[J].丹东医药,2002,2:70-71.
- [5] 梁小庆,石涛.奥硝唑注射液的 HPLC 测定[J].中国医药工业杂志,2002,33(2):93.

收稿日期:2007-03-27