

盐酸氨溴索注射液在果糖注射液中的配伍稳定性研究

叶华^a, 熊建华^b, 李笑慧^b (温州医学院温州市第三临床学院温州市第三人民医院, a.神经内科, b.药剂科, 浙江 温州 325000)

摘要: 目的 考察 25 ℃和 37 ℃下盐酸氨溴索注射液在果糖注射液中配伍的稳定性。方法 采用高效液相色谱法测定氨溴索与果糖注射液配伍一定时间后的含量,同时观察外观变化并测定其 pH 值。结果 药物在 25 ℃和 37 ℃果糖注射液中配伍后, 0~8 h 内其外观、pH 值及含量均无明显变化。结论 两药液配伍后在 8 h 内稳定, 可配伍使用。

关键词: 氨溴索; 果糖注射液; 稳定性; 高效液相色谱法; 配伍

中图分类号: R942

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)05-0468-03

Investigation of the Compatible Stability of Ambroxol Hydrochloride Injection in 5% Fructose Injection

YE Hua^a, XIONG Jianhua^b, LI Xiaohui^b (Wenzhou 3rd Clinical College of Wenzhou Medical College, The Third People's

作者简介: 叶华, 男, 主治医师 Tel: (0577)88059912 E-mail: kikihaibote@gmail.com

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the compatible stability of ambroxol hydrochloride in 5% fructose injection at 25 °C and 37 °C for 8 hours respectively. **METHODS** Ambroxol hydrochloride in fructose injection was assayed with HPLC at different time points after being mixed, and the appearance and pH values of the mixed solutions were observed as well. **RESULTS** The content, appearance and pH values of ambroxol hydrochloride mixed with fructose injection were stable at 25 °C and 37 °C within 8 hours. **CONCLUSION** Ambroxol hydrochloride can be mixed with fructose injection for clinical use.

KEY WORDS: ambroxol; fructose injection; stability; HPLC; compatibility

盐酸氨溴索属黏液调节剂,为溴己新的活性代谢产物,能促进肺表面活性物质的分泌及气道液体分泌,促进黏痰溶解,显著降低痰黏度,增强支气管黏膜纤毛运动,促进痰液的排出。改善通气功能和呼吸困难状况。主要用于急、慢性支气管哮喘、支气管扩张、肺气肿、肺结核、尘肺、手术后的咳痰困难^[1]。果糖注射液的pH值为3.5~5.5,在体内的代谢无需胰岛素的参与,临床上常用于糖尿病患者供给能量和补充体液的代用品^[2]。本试验模拟临床应用浓度,研究不同温度下盐酸氨溴索注射液与果糖注射液的配伍稳定性,为糖尿病患者祛痰治疗时的输液配伍方面提供参考。

1 材料

1.1 仪器

JASCO 1500 系列四元梯度高效液相色谱仪(日本分光公司); BS210S型电子天平(AB204-A, 梅特勒-托利多仪器公司, d=0.000 1 mg); TU-1201 型紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司); pHs-3 C型精密pH计(上海雷磁仪器厂)。

1.2 试剂与试药

甲醇、乙腈为色谱纯;其他试剂为分析纯;氨溴索对照品(江苏恒瑞医药股份有限公司,纯度:99.9%,批号:20081124);盐酸氨溴索注射液(沐舒坦,Boehringer Ingelheim Espana, S.A,批号:827381,规格:2 mL:15 mg);果糖注射液(江苏正大丰海制药有限公司,批号:0812013);水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 氨溴索对照品溶液的配制

将氨溴索对照品于干燥器干燥至恒重。用灵敏度为0.1 mg的电子分析天平精密称取氨溴索对照品7.5 mg于50 mL量瓶中,用水溶解并定容,得浓度为150 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 氨溴索对照品储备液,于4 °C储存备用。

2.2 测定波长的选择

精密量取对照品储备液5 mL,置25 mL量瓶中

加水稀释到刻度得浓度为30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的氨溴索对照品溶液,以水为空白,在200~400 nm内进行紫外扫描,氨溴索在248 nm 处有最大吸收。

2.3 色谱条件及系统适应性

色谱柱: Hypersil-ODS2 (150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水相(含0.5%三乙胺和0.5%冰醋酸)(45:55); 流速: 1.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 检测波长: 248 nm; 进样量: 20 μL ; 柱温: 25 °C。在上述色谱条件下,杂质及溶剂峰无干扰,氨溴索保留时间为6.736 min,理论板数为4 053,对称性为1.03,重复性为1.08%。色谱图见图1。

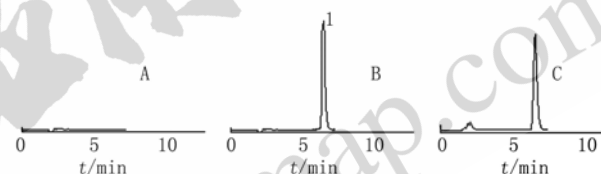


图1 氨溴索高效液相色谱图

A-果糖注射液; B-对照品溶液; C-样品37 °C水浴8 h后; 1-氨溴索

Fig 1 HPLC chromatogram of ambroxol

A-5% fructose injection; B-control; C-sample at 8 hour after preparation at 37 °C; 1-ambroxol

2.4 标准曲线的制备

精密量取储备液适量,用水稀释成浓度5.0, 10.0, 20.0, 25.0, 30.0, 45.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列对照品溶液。分别进样20 μL ,以峰面积(A)为纵坐标,浓度(C)为横坐标进行线性回归,回归方程为: $A=31\,494\,C-13\,703$, $r=0.999\,3$ 。结果显示,氨溴索在5.0~45.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内有良好的线性关系。

2.5 精密度和回收率试验

精密量取氨溴索注射液0.1 mL到10 mL量瓶中,共15份,分别加入氨溴索对照品0.25, 1.25, 1.75 mg,每样各5份,再加入果糖输液定容,摇匀。测定时分别取混合液1.0 mL至10 mL量瓶,加果糖定容,摇匀后进样20 μL 依法测定峰面积,计算加样回收率,结果见表1。

表 1 氨溴索在果糖输液中的回收率(n=5)

Tab 1 Results of recovery test of ambroxol (n=5)

加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
0.25	0.24±0.01	95.12	99.74	3.06
1.25	1.27±0.04	103.66		
1.75	1.75±0.04	100.43		

2.6 对照品稳定性试验

取氨溴索浓度分别为5.0, 20.0, 30.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液, 在同日内依法测定5次, 每次间隔2 h, 3种浓度的RSD分别为0.92%, 1.04%和0.72%, 表明对照品溶液在10 h内稳定。

2.7 配伍稳定性试验

模拟氨溴索临床用药浓度(15 mg稀释至100 mL), 取盐酸氨溴索注射液0.5 mL 2份分别置25 mL

量瓶中用果糖定容到刻度, 摇匀, 即得。将这两配伍液分别置25, 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴中放置, 于0, 1, 2, 4, 6, 8 h后各精密量取配伍液适量, 用水稀释成25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 摇匀。依法测定其中峰面积。以0 h含量为100%, 计算各配伍液在不同温度、不同时间的相对百分含量, 结果见表2。

2.8 外观及pH值的变化

取“2.7”项下配伍液, 在25, 37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 于0, 1, 2, 4, 6, 8 h分别观察配伍液外观变化, 配伍液外观变化采用纳氏比色管进行比色操作, 同时测定其pH值, 结果在上述条件下, 0~8 h内, 配伍液外观均呈无色澄明, pH值无明显变化, 结果见表2。

表 2 氨溴索在果糖中 pH 值及含量变化(n=5)

Tab 2 The results of pH determination and assay of ambroxol injection in fructose injection (n=5)

温度/ $^{\circ}\text{C}$	0 h		1 h		2 h		4 h		6 h		8 h	
	pH	含量/%	pH	含量/%	pH	含量/%	pH	含量/%	pH	含量/%	pH	含量/%
25	3.22	100.00	3.28	100.08	3.29	100.01	3.25	100.06	3.26	100.04	3.28	100.02
37	3.35	100.00	3.37	100.01	3.36	100.06	3.36	100.02	3.38	100.03	3.38	100.05

3 讨论

用高效液相色谱法直接测定氨溴索在果糖注射液中的浓度, 其测定结果不受输液中成分的影响, 回收完全、重复性好。在试验中于上述色谱条件下, 未观察到氨溴索的降解产物。提示用HPLC测定果糖输液中氨溴索含量结果可行的。

氨溴索注射液pH值约为5.0, 当与pH值较高的溶液混合时, 容易游离析出氨溴索沉淀, 因此与许多药物存在配伍禁忌^[3]。关于氨溴索注射液能否在果糖注射液中配伍, 未见国内外文献报道。本试验结果表明, 氨溴索注射液在果糖注射液中稳定性好, 配伍输液在25, 37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下8 h,

其色泽pH值、澄明度和含量均无明显变化。临床糖尿病患者应用此药时, 可以考虑选择果糖输液为溶媒。

REFERENCES

[1] CHEN X Q, JIN Y Y, TANG G. A New Drug Studies(新药研究) [M]. Vol 15. Beijing: People's Health Publishing House, 2003: 394.

[2] XIONG J H, LI X H, SHI X F. Doxofylline injection in the stability of the two infusions compatibility [J]. Chin J Hosp Pharm (中国医院药学杂志), 2007, 27 (3): 409-410.

[3] LI S W, YUAN K X, LI G Z, et al. Ambroxol in 16 kinds of commonly used drugs compatible stability [J]. Anhui Med J (安徽医科大学学报), 2008, 12 (5): 400-402.