

注射用多索茶碱与注射用阿洛西林的配伍稳定性考察

陈青华¹, 田自有¹, 胡静洁² (1.台州市中心医院药剂科, 浙江 台州 318000; 2.温州医学院, 浙江 温州 325035)

摘要: 目的 考察注射用多索茶碱与注射用阿洛西林的配伍稳定性。方法 观察并测定注射用多索茶碱与注射用阿洛西林在 0.9%氯化钠注射液中的配伍后于室温条件下放置 6 h 内的外观及 pH 值, 并采用高效液相色谱法测定配伍液的含量。结果 与配伍后 0 h 比较, 配伍液在 6 h 内的外观和含量都没有明显的变化, 而 pH 值有所浮动。结论 注射用多索茶碱与注射用阿洛西林在 0.9%氯化钠注射液中的配伍后于室温下放置 6 h 内质量较稳定。
关键词: 注射用多索茶碱; 注射用阿洛西林; 配伍; 稳定性; 高效液相色谱法
中图分类号: R969.2 **文献标志码:** B **文章编号:** 1007-7693(2014)01-0110-03

Study on the Compatible Stability of Doxofylline Injection and Azlocillin Injection

CHEN Qinghua¹, TIAN Ziyu¹, HU Jingjie² (1.Department of Pharmacy, Taizhou Central Hospital, Taizhou 318000, China; 2.Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the compatible stability of doxofylline injection and azlocillin injection. **METHODS** The changes in appearance and pH value of the mixture of doxofylline injection and azlocillin injection in 0.9% sodium chloride injection within 6 hours at room temperature were observed and determined, and the content was determined by HPLC. **RESULTS** Compared with the solution at 0 h after mixing, no significant changes were found in appearance and content within 6 hours mixing. However, there was a fluctuation in its pH value. **CONCLUSION** The mixture of doxofylline and azlocillin in 0.9% sodium chloride is stable in quality within 6 hours mixing at room temperature.
KEY WORDS: doxofylline injection; azlocillin injection; compatibility; stability; HPLC

多索茶碱是甲基黄嘌呤的衍生物, 是一种支气管扩张剂, 可直接作用于支气管, 通过抑制支气管平滑肌细胞内的磷酸二酯酶松弛平滑肌, 从而达到平喘作用。临床上多索茶碱主要用于支气管哮喘、喘息型慢性支气管炎及其他支气管痉挛引起的呼吸困难^[1], 具有很好的临床应用前景。阿洛西林是一种广谱半合成青霉素, 对革兰阳性菌和阴性菌及铜绿假单胞菌均有良好的抗菌作用。因抗菌谱广、抗菌作用强、疗效确切, 同时耐受性好、不良反应发生率低且多轻微^[2], 临床上常将两药联合应用于感染患者。

近年来关于两药联用的不良反应^[3-7]的报道逐渐增多, 查阅相关文献资料^[8-9]均表明两药单独与大输液配伍质量稳定, 但有报道^[10]称两药同时使用时出现乳白色混浊物, 怀疑两药存在配伍禁忌。本实验模拟临床常用剂量将两药置于 100 mL 量瓶中, 加 0.9%氯化钠注射液稀释至刻度进行配伍后的稳定性考察, 为临床上合理用药、合理配伍提供参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Waters2695 高效液相色谱仪(2487 紫外检测

器, Empower 色谱工作站, 美国 Waters 公司); UV-VIS8500 紫外可见分光光度计(上海天美科学仪器有限公司); DELTA320PH 计(浙江省科学器材进口有限责任公司); DGG-9123A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海森信实验仪器有限公司)。

1.2 试剂

阿洛西林对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 130566-200601, 含量: 93.7%); 多索茶碱对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 100625-200301; 含量: 99.9%); 注射用阿洛西林钠(浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 批号: DB1207021-5; 规格: 1 g); 注射用多索茶碱(瑞阳制药有限公司, 批号: 12062501; 规格: 0.2 g); 0.9%氯化钠注射液(杭州民生药业, 批号: 09052691, 10020273, 规格: 250 mL)。

2 方法与结果

2.1 测定波长的选择

分别精密称取注射用多索茶碱和注射用阿洛西林钠适量置于同一 50 mL 量瓶中, 加 0.9%氯化钠溶液稀释至浓度分别为 30, 400 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。紫外扫描结果显示, 两药分别在 210 nm 和 270 nm 波

长处有最大吸收峰, 0.9%氯化钠注射液在两波长处的吸光度很小, 且在上述色谱条件下, 两者分离度良好, 因此选择 240 nm 作为测定波长。

2.2 配伍液的制备及 pH 值的测定

模拟临床常用剂量, 分别准确量取多索茶碱注射液 300 mg、阿洛西林钠 4 000 mg, 置于 100 mL 量瓶中, 用 0.9%氯化钠稀释至刻度。在室温条件下, 于 0, 0.5, 1, 2, 4, 6 h 测定溶液的 pH 值并观察其外观, 另以 0.9%氯化钠为空白对照。结果配伍后 6 h 内透明澄清, 无颜色变化、无沉淀和气体产生。pH 值在 0, 0.5, 1, 2, 4, 6 h 分别为 6.73, 6.81, 6.97, 7.12, 6.70, 6.71。结果表明, pH 值有所浮动, 但并无统计学差异。

2.3 含量测定

2.3.1 色谱条件 色谱柱: Symmetry C₁₈ 柱 (150 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相: 甲醇-0.02 mol·L⁻¹ 磷酸二氢钾水溶液(60:40, 用磷酸调 pH 3.2), 流速: 1.0 mL·min⁻¹, 柱温: 35 °C, 检测波长: 240 nm, 进样量: 10 μL。

2.3.2 储备液的配制 精密称取多索茶碱对照品 1.88 mg、阿洛西林对照品 10 mg, 分别置于 25 mL 和 10 mL 量瓶中, 在阿洛西林对照品中加入 1.6 mL 5%碳酸氢钠溶液, 再分别于量瓶中加入 0.9%氯化钠注射液, 并稀释至刻度, 混匀, 即得多索茶碱和阿洛西林对照品储备液。

2.3.3 标准曲线的绘制 分别精密吸取多索茶碱和阿洛西林储备液适量, 加 0.9%氯化钠注射液配制多索茶碱浓度为 10.5, 9.0, 7.5, 6.0, 3.0, 1.5 μg·mL⁻¹ 及阿洛西林浓度为 140.0, 120.0, 100.0, 80.0, 40.0, 20.0 μg·mL⁻¹ 的系列混合溶液。按“2.3.1”项下色谱条件, 分别进样测定 3 次, 获得峰面积, 以浓度为横坐标(X), 峰面积平均值为纵坐标(Y), 绘制标准曲线, 求得上述 2 组分的回归方程分别为: $Y_{\text{多}}=5\,755\,635X+4\,193.284\,3(r=0.999\,9, n=5)$; $Y_{\text{阿}}=1\,340\,430.952\,4X+699.761\,9(r=0.999\,9, n=5)$ 。表明多索茶碱与阿洛西林检测浓度分别在 1.5~10.5 和 20~140 μg·mL⁻¹ 内具有良好的线性关系。多索茶碱和阿洛西林的保留时间分别 3.446, 3.917 min, 结果见图 1。

2.3.4 精密度试验 配制多索茶碱、阿洛西林低(浓度分别为 1.5, 20 μg·mL⁻¹)、中(浓度分别为 6, 80 μg·mL⁻¹)、高(浓度分别为 10.5, 140 μg·mL⁻¹) 系列浓度的对照品溶液, 按“2.3.1”项下色谱条

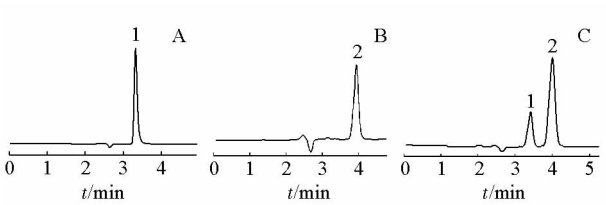


图 1 HPLC 色谱图
A-多索茶碱对照品; B-阿洛西林对照品; C-多索茶碱+阿洛西林; 1-多索茶碱; 2-阿洛西林

Fig 1 HPLC chromatograms
A-control of doxofylline; B-control of azlocillin; C-doxofylline+azlocillin; 1-doxofylline; 2-azlocillin

件重复进样 10 μL($n=5$), 在 1 d 和 5 d 内分别考察其方法精密度。结果多索茶碱低、中、高浓度的日内和日间 RSD 分别为 0.86%, 1.24%, 1.36%和 1.83%, 4.63%, 3.37%; 阿洛西林低、中、高浓度的日内和日间 RSD 分别为 0.51%, 0.82%, 1.31%($n=5$)和 4.77%, 2.42%, 3.68%($n=5$)。

2.3.5 回收率试验 配制成多索茶碱、阿洛西林低(浓度分别为 1.5, 20 μg·mL⁻¹)、中(浓度分别为 6, 80 μg·mL⁻¹)、高(浓度分别为 10.5, 140 μg·mL⁻¹) 浓度的对照品溶液, 按“2.3.1”项下色谱条件重复进样 10 μL($n=5$), 测定峰面积, 代入回归方程计算其浓度, 并算出回收率, 结果不同浓度多索茶碱回收率分别为 99.43%, 101.33%, 102.90%; RSD 为 0.86%、1.24%、1.36%。阿洛西林回收率分别为 98.15%, 102.19%, 102.41%; RSD 分别为 0.51%, 0.82%, 1.31%。

2.3.6 配伍液含量测定 精密吸取“2.2”项下的 0.9%氯化钠配伍液, 按“2.3.1”项下色谱条件进样测定。将峰面积代入回归方程。算出各个时间点配伍液的含量。以配伍 0 h 含量为 100%, 计算各时间点两药的相对百分含量, 结果见表 1。

表 1 配伍液中两组分含量变化情况
Tab 1 Content changes of two components of mixture

时间/h	多索茶碱/%	阿洛西林/%
0	100.0	100.0
0.5	98.3	102.1
1	98.8	102.6
2	98.5	102.3
4	100.1	102.9
6	102.5	99.2

3 讨论

多索茶碱是一种新型的甲基黄嘌呤衍生物, 在动物和成人的研究中具有不良反应小、疗效相似的特点^[11]。注射用多索茶碱主要成分为多索茶

碱, 辅料为枸橼酸、甘露醇, 可直接作用于支气管, 松弛气管平滑肌, 其作用是茶碱的 10~15 倍, 作用时间长, 同时还具有氨茶碱所没有的镇咳作用^[12]。阿洛西林为酰基类半合成广谱青霉素, 拥有较广的抗菌谱, 对革兰阳性菌、阴性菌均有较好的体外抗菌活性, 同时药物稳定性及体内起效时间优于同一条件下的头孢菌素类药物^[13]。

说明书中阿洛西林钠可用 5%~10% 葡萄糖注射液作溶媒。王丽玲报道^[10], 把阿洛西林溶解在 0.9% 氯化钠注射液输液完毕后, 序贯输入多索茶碱(以 5% 葡萄糖注射液为溶媒), 输液管内出现乳白色混浊物, 笔者推测其原因可能是 5% 葡萄糖注射液 pH 值较低(pH 3.2~6.5)所致。故本实验以中性偏酸性^[14]的 0.9% 氯化钠注射液(pH 4.5~7.0)为溶媒, 得到注射用多索茶碱和注射用阿洛西林配伍液 6 h 内透明澄清、无颜色变化、无沉淀和气体产生; 并且含量测定结果显示各成分质量稳定。说明注射用多索茶碱和注射用阿洛西林在 0.9% 氯化钠注射液中, 6 h 内配伍稳定。本研究可供临床配伍输液参考。

REFERENCES

- [1] ZHONG L P. 104 Cases of elderly acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease period with doxofylline [J]. Fujian Med J(福建医药杂志), 2012, 34(4): 116-117.
- [2] WANG J H. Clinical application of azlocillin sodium [J]. Mod J Integr Chin Tradit West Med(现代中西医结合杂志), 2009, 18(13): 1571.

- [3] ZHANG H B. 1 Cases of allergic induced by doxofylline [J]. Shanxi Med J(山西医药杂志), 2012, 41(2): 131.
- [4] LIU J Y. 1 Cases of hepatic injury induced by doxofylline [J]. Clin Focus(临床荟萃), 2012, 27(13): 1172.
- [5] WANG X. Serious adverse reaction induced by azlocillin sodium in one patient [J]. Chin Pharm(中国药业), 2012, 21(5): 87.
- [6] TIAN H, LAN Y, DENG D P. 1 Cases of delayed hypersensitivity reaction induced by azlocillin sodium [J]. Med J Southwest Natl Def(西南国防医药), 2010, 20(11): 1193.
- [7] XUE D, LIU G. 1 Cases of clinical analysis of acute inferior wall myocardial infarction (ami) induced by anaphylactic shock by azlocillin [J]. J Med Theory Pract(医学理论与实践), 2005, 18(9): 1027.
- [8] LIU Y L, LIANG Z J, LI G, et al. Investigation on compatibility stability of azlocillin sodium with 5 kinds of infusion [J]. Her Med(医药导报), 2000, 19(5): 467-468.
- [9] BU X L, GAO J X, LI J. Compatibility stability of doxofylline with 4 kinds of infusion [J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2004, 24(2): 125-126.
- [10] WANG L L. Incompatibility between azlocillin sodium for injection and doxofylline for injection [J]. Chin J Pract Nurs(中国实用护理杂志), 2010, 26(1): 64.
- [11] SANKAR J, LODHA R, KABRA S K. Doxofylline: the next generation methylxanthine [J]. Indian J Pediatr, 2008, 75(3): 251-254.
- [12] LUO H Y, XIANG H. Treatment countermeasures of 22 cases of adverse reactions induced by doxofylline [J]. Qilu Nurs J(齐鲁护理杂志), 2012, 18(19): 77-78.
- [13] VIAENE E, CHANTEUX H, SERVAIS H, et al. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units) [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 45(8): 2327.
- [14] Ch.P(2010) Vol II(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: 1012.

收稿日期: 2013-03-12

ERCP 术后急性胰腺炎患者的药学监护

付晓秀¹, 胡爱君¹, 刘腾^{2*}, 赵志刚² (1. 山东省聊城市第二人民医院药剂科, 山东 聊城 252600; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院药剂科, 北京 100050)

摘要: 目的 通过临床药师对内镜逆行胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)术后急性胰腺炎患者的药学服务, 探讨临床药师如何在临床治疗中发挥作用。方法 临床药师在 1 例 ERCP 术后急性胰腺炎患者的治疗过程中, 与临床医师共同制订治疗方案, 监护患者用药全过程, 针对患者病情变化提出合理用药建议。结果与结论 在临床药师参与下, 优化了急性胰腺炎临床治疗方案, 真正做到治疗个体化, 取得了良好效果。

关键词: ERCP 术后急性胰腺炎; 临床药师; 药学监护

中图分类号: R965

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)01-0112-04

作者简介: 付晓秀, 女, 硕士, 药师 Tel: (0635)2342358 E-mail: fuxiaoxiu2007@163.com
15810725001 E-mail: liuthree@126.com

*通信作者: 刘腾, 男, 药师 Tel: