

注射用奥美拉唑钠与4种常用溶剂的配伍稳定性考察

黄艳^{1*}, 何海霞², 周远大², 徐富培^{2#} (1.重庆市南川区人民医院, 重庆 408400; 2.重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016)

中图分类号 R969.3; R975⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1948-02
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.24

摘要 目的: 考察注射用奥美拉唑钠与4种常用溶剂的配伍稳定性。方法: 将注射用奥美拉唑钠分别与5%葡萄糖注射液(GS)、10%GS、葡萄糖氯化钠注射液(GNS)及0.9%氯化钠注射液(NS)配伍后于不同时间观察配伍液的外观颜色及澄明度, 测定溶液的pH值, 并采用高效液相色谱法测定奥美拉唑钠的含量。结果: 注射用奥美拉唑钠与4种常用溶剂配伍后含量均无显著下降。与5%GS、10%GS、GNS配伍4h后, 配伍液转为澄明微黄色; 与NS配伍后, 药液均显澄明无色。pH值对其稳定性有很大的影响, pH值越低, 药物的稳定性越差, 药物分解的速度也越快。结论: 临床应用注射用奥美拉唑钠时应考虑溶剂的pH值, 尽量避免与偏酸性或酸性溶剂配伍; 其最佳溶剂应为NS。若与5%GS、10%GS、GNS配伍, 宜在3h内用完。

关键词 注射用奥美拉唑钠; 配伍; 稳定性; 溶剂

Observation on the Stability of Omeprazole Sodium for Injection Combined with 4 Kinds of Common Solvents
HUANG Yan¹, HE Hai-xia², ZHOU Yuan-da², XU Fu-pei² (1.The People's Hospital of Nanchuan District of Chongqing City, Chongqing 408400, China; 2.The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the stability of Omeprazole sodium for injection combined with 4 kinds of common solvents. METHODS: Omeprazole sodium for injection were respectively combined with 5% glucose injection (GS), 10% GS, glucose and normal saline injection (GNS) and 0.9% NaCl injection. The color of solution was observed at different time and pH was determined. HPLC was conducted to determine the content of Omeprazole sodium. RESULTS: The contents had no significant decrease after the combination of Omeprazole sodium for injection and 4 kinds of common solvents; the admixture showed clear and light yellow after 4 h of combination with 5%GS, 10%GS and GNS; the admixture showed clear and achromatic color after combined with 0.9%NaCl injection. The pH value had great influence on the stability, the lower the pH value, the worse the drug stability and the faster the decomposition rate. CONCLUSIONS: When Omeprazole sodium for injection is used in clinic, the pH value of solutions should be noticed to possibly avoid the combination with partial acidic and acidic solvents; the optimal solvent is 0.9%NS injection. The admixture should be use up within 3 h when combined with 5%GS, 10%GS and GNS.

KEYWORDS Omeprazole sodium for injection; Compatibility; Stability; Solvent

奥美拉唑(Omeprazole, Ome)为质子泵抑制剂, 其为苯并咪唑类化合物, 能特异性地作用于胃黏膜壁细胞, 抑制胃酸分泌^[1]。临床上主要用于治疗胃、十二指肠溃疡, 反流性食管炎及静脉注射治疗消化性溃疡急性出血等。奥美拉唑的化学性质不稳定, 遇酸、热和光照、氧化剂等均易发生变质降解, 尤其对pH值比较敏感, 特别是在酸性条件时其化学结构易发生变化出现聚合和变色现象。为探讨注射用奥美拉唑钠在不同稀释溶剂中的稳定性, 笔者考察了其于4种临床常用溶剂——5%葡萄糖注射液(GS)、10%GS、葡萄糖氯化钠注射液(GNS)、0.9%氯化钠注射液(NS)配伍后不同时间点的颜色、pH值及含量变化, 旨在为临床合理用药提供依据。

1 材料

1.1 仪器

1100系列高效液相色谱(HPLC)仪, 包括1100泵系统、1100可调波长紫外检测器、1100工作站(美国Agilent公司)。

* 主管药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 023-71642631。E-mail: 379754164@qq.com

通信作者: 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 023-89012418。E-mail: wb3152@sina.com

1.2 药品与试剂

注射用奥美拉唑钠(华北制药股份有限公司, 规格: 40 mg/支, 批号: FCLR140504); 奥美拉唑钠对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 100368-200302, 纯度: 98%); 5%GS(西南药业股份有限公司, 规格: 250 ml/瓶, 批号: 14084001); 10%GS(西南药业股份有限公司, 规格: 250 ml/瓶, 批号: 14050002); GNS(四川科伦药业股份有限公司, 规定: 250 ml/瓶, 批号: P14020406); NS(四川科伦药业股份有限公司, 规格: 250 ml/瓶, 批号: E140914)。甲醇为色谱纯。

2 方法

2.1 溶液的配制

将注射用奥美拉唑钠分别加入5%GS、10%GS、GNS、NS各250 ml中, 混合均匀后在室温下避光保存。于药液配好后即刻(0 h)及1、2、4 h时取样进行pH值和奥美拉唑含量测定, 并同时观察配伍液外观颜色及澄明度。

2.2 含量测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱: Phenomenex C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-0.1 mol/L乙酸铵缓冲液-二乙胺(62:38:0.5, V/V/V); 流速: 1.0 μl/min; 紫外检测波长: 302 nm^[2]; 进样量:

10 μl;柱温:35℃。在此条件下,奥美拉唑峰形良好,见图1。按外标法以峰面积定量含量变化,以0 h的含量为100%,分别在不同时间取样,采用HPLC法测定奥美拉唑质量浓度,用标准曲线计算并换算为百分含量。

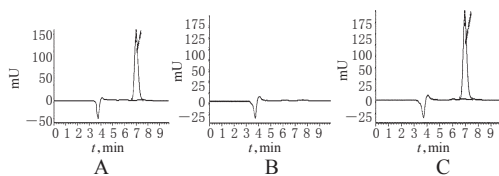


图1 高相液相色谱图
A.对照品溶液;B.空白溶液;C.样品溶液

Fig 1 HPLC chromatograms

A. reference solution; B. blank solution; C. sample solution

2.2.2 标准曲线的制备 用双重蒸馏水溶解奥美拉唑钠对照品,使其质量浓度分别相当于22.15、44.3、88.6、177.2、265.8、354.4和443 μg/μl,各进样10 μl,记录色谱图和峰面积。将所得奥美拉唑峰面积(y)与其质量浓度(x)数据进行线性回归,得标准曲线方程为 $y=22.590 5x-85.657 4$ ($r=0.999 8, n=7$)。结果表明,奥美拉唑质量浓度在22.15~443 μg/μl范围内与峰面积线性关系良好。

2.2.3 回收率及精密度的试验 按照“2.2.2”项方法,采用低、中、高质量浓度(22.15、177.2、443 μg/μl)进行测定。结果,平均回收率分别为(100.09 ± 0.43)%、(100.70 ± 0.24)%、(95.21 ± 0.43)%;日内RSD为0.82%~2.36%,日间RSD为0.88%~3.14%。

3 结果

3.1 含量测定结果

注射用奥美拉唑钠20 mg(以奥美拉唑计算)与5%GS、GNS、10%GS、NS各250 ml 4种溶剂配伍后,用HPLC法测定溶液中奥美拉唑钠含量,以配制后0 h的含量为100%,换算出其他时间点的百分含量,结果见表1。

表1 注射用奥美拉唑钠与4种溶剂配伍后含量变化

Tab 1 Changes of contents after Omeprazole sodium for injection combined with 4 kinds of solvents

溶剂	占初始含量百分比, %			
	0 h	1 h	2 h	4 h
5%GS	100	96.58	94.98	95.16
10%GS	100	101.75	100.72	99.55
GNS	100	99.71	101.15	98.48
NS	100	101.43	100.64	100.85

3.2 外观及pH值变化

以未加药物的溶剂为对照,观察配伍溶液的外观颜色及澄明度变化,测定溶剂在加药前后不同时间点的pH值,结果分别见表2和表3。

4 讨论

奥美拉唑因其结构具有亚磺酰基,是弱碱性化合物, pKa为4,水溶液不稳定,易溶于碱,微溶于水,在酸溶液中很快分解,分解产物为其砷化物和硫酸化物^[3-4]。临床使用的注射用奥美拉唑钠为冻干无菌粉末,含金属离子络合剂二水合依地

表2 注射用奥美拉唑钠与4种溶剂配伍后外观颜色变化

Tab 2 Changes of colors after Omeprazole sodium for injection combined with 4 kinds of solvents

溶剂	外观			
	0 h	1 h	2 h	4 h
5%GS	澄明无色	澄明无色	澄明无色	澄明微黄色
10%GS	澄明无色	澄明无色	澄明无色	澄明微黄色
GNS	澄明无色	澄明无色	澄明无色	澄明微黄色
NS	澄明无色	澄明无色	澄明无色	澄明无色

表3 注射用奥美拉唑钠与4种溶剂配伍后pH值变化

Tab 3 Changes of pH values after Omeprazole sodium for injection combined with 4 kinds of solvents

溶剂	配伍前	配伍后			
		0 h	1 h	2 h	4 h
5%GS	4.36	9.12	9.03	9.02	9.00
10%GS	4.45	8.76	8.80	8.75	8.80
GNS	4.20	8.79	8.82	8.80	8.82
NS	6.78	9.63	9.50	9.50	9.52

酸二钠(1.5 mg)及调节pH值的氢氧化钠适量。

在4种溶剂中,NS的pH值为4.5~7.0,5%GS、10%GS的pH值为3.2~5.5,GNS的pH值为3.5~5.5,几种溶剂相比较而言,NS相对偏高。根据奥美拉唑在酸性条件下不稳定、碱性环境中较稳定的特点^[1],选择NS溶剂较适宜。本试验过程中除观察了上述4个时间点配伍液的外观颜色及澄明度变化外,还分别观察了3、6、8 h 3个时间点,结果注射用奥美拉唑钠与上述4种溶剂配伍后3 h时颜色均无变化;与NS配伍后6 h时颜色无变化,8 h时药液澄明微黄色;与5%GS、10%GS和GNS配伍后6 h及8 h时配伍液颜色较4 h时加深。配伍后各时间点pH值无明显变化。试验表明,注射用奥美拉唑钠溶液的稳定性与pH值有很大的关系,pH值越低,药物的稳定性越差,药物分解的速度也越快。从奥美拉唑钠含量的测定结果也可以看出,药物与5%GS、GNS、10%GS配伍后含量均有一定的下降,而与NS配伍后含量基本无改变。因此,在临床应用奥美拉唑钠时应考虑溶剂的pH值,尽量避免与偏酸性溶剂或酸性溶剂配伍,以保证药物的稳定性。根据本试验结果,奥美拉唑最适合的溶剂应该是NS,若与5%GS、10%GS、GNS配伍时最好在3 h内用完。

参考文献

- [1] 王晓华,彭名炜.为什么奥美拉唑注射液在静脉输注过程中会变色[J].中国护理管理,2006,6(1):64.
- [2] 陈玫芬,林宇星,林凌.注射用奥美拉唑在4种输液中的配伍稳定性观察[J].海峡药学,2009,21(2):14.
- [3] 刘淑平,王东凯,高斐,等.RP-HPLC法测定注射用奥美拉唑钠中奥美拉唑及有关物质含量[J].沈阳药科大学学报,2006,23(6):369.
- [4] 王新美.奥美拉唑的不良反应及对策[J].吉林医学,2009,30(17):1 987.

(收稿日期:2014-12-30 修回日期:2015-04-08)

(编辑:李 劲)