

单硝酸异山梨酯注射液与米力农注射液的配伍稳定性考察

周海峰*, 纪芳, 高宁舟, 傅峰(复旦大学附属华东医院, 上海 200040)

中图分类号 R969.2;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-3984-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.18

摘要 目的:考察单硝酸异山梨酯注射液与米力农注射液的配伍稳定性。方法:将单硝酸异山梨酯注射液与米力农注射液按临床用药浓度分别溶于0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液中,用高效液相色谱法测定配伍液在不同配伍时间的单硝酸异山梨酯和米力农的含量变化,同时考察配伍溶液的pH值、不溶性微粒数和外观。结果:在24 h内,两种药物配伍后含量、pH值无明显变化,不溶性微粒和外观性状符合要求。结论:单硝酸异山梨酯注射液和米力农注射液可以配伍使用,宜于24 h内输注完毕。

关键词 单硝酸异山梨酯;米力农;配伍稳定性;高效液相色谱法

Compatible Stability of Isosorbide Mononitrate Injection and Milrinone Injection

ZHOU Hai-feng, JI Fang, GAO Ning-zhou, FU Feng (The Affiliated Huadong Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the compatible stability of Isosorbide mononitrate injection and Milrinone injection. METHODS: Isosorbide mononitrate injection and Milrinone injection were dissolved into 0.9% Sodium chloride injection and 5% Glucose injection respectively. The contents of isosorbide mononitrate and milrinone in mixture were determined by HPLC at different time. pH value of the solution, the number and appearance of insoluble particle were also investigated. RESULTS: No significant change was noted in the contents of isosorbide mononitrate and milrinone and pH value within 24 h; the insoluble particle and appearance of the mixture were in line with the requirements. CONCLUSIONS: The mixture of Isosorbide mononitrate injection and Milrinone injection can be used in compatibility, but it should be used up within 24 h after mixing.

KEY WORDS Isosorbide mononitrate; Milrinone; Compatibility stability; HPLC

单硝酸异山梨酯(5-IS)为硝酸酯类扩血管药;米力农(MLN)是磷酸二酯酶抑制剂,兼有正性肌力作用和血管扩张作用。两药常联用治疗慢性心力衰竭(心衰),认为具有相加作用,既可增加疗效,避免洋地黄中毒,又可改善终末期心衰的心功能和血流动力学指标^[1-2]。心衰患者需要控制治疗输液的液体量,并且要求长时缓慢静脉滴注给药,因此两药如能直接配伍使用,有利于控制心衰患者的输液量,提高临床疗效;也可避免患者建立两条静脉通路同时输注这两种药物,减轻患者的痛苦和医疗负担。但两种药物能否直接配伍使用,未见相关研究和报道。笔者模拟临床剂量,对单硝酸异山梨酯与米力农注射液配伍后的化学、物理稳定性进行了考察,为临床安全合理应用药物提供试验数据。

1 材料

1.1 仪器

Agilent1260型高效液相色谱仪,包括G1311C Quat泵, G1314B紫外检测器(美国Agilent公司);GWJ-5E型微粒检测仪(天津天天发科技有限公司);PHS-3D型pH计(上海三信电讯厂)。

1.2 药品与试剂

单硝酸异山梨酯对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100694-200401);单硝酸异山梨酯注射液(鲁南贝特制药有限公司,批号:151203051);米力农对照品(中国食品药品检定研究院,批号:101065-201001);米力农注射液(鲁南贝特制药有限公司,批号:17121204);0.9%氯化钠注射液(250 ml,广州百特医疗用品有限公司,批号:GS1210017);5%葡萄糖注射液

(250 ml,广州百特医疗用品有限公司,批号:GS1207124);甲醇为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Kromasil 100-5C₁₈(250 mm×4.6 mm);流动相:甲醇-水(20:80);流速:1 ml/min;检测波长:210 nm;柱温:40℃;进样量:5 μl。

2.2 溶液配制

2.2.1 单硝酸异山梨酯对照品溶液:准确称取单硝酸异山梨酯对照品50 mg,用流动相定容至50 ml量瓶中,摇匀,制得单硝酸异山梨酯对照品溶液(1 000 mg/L)。

2.2.2 米力农对照品溶液:准确称取米力农对照品25 mg,用流动相定容至50 ml量瓶中,摇匀,制得米力农对照品溶液(500 mg/L)。

2.2.3 配伍溶液:模拟临床剂量,取单硝酸异山梨酯注射液25 mg和米力农注射液10 mg,同时注入250 ml 0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中,即得配伍液(相当于含单硝酸异山梨酯100 mg/L、米力农40 mg/L)。

2.3 标准曲线的制备

2.3.1 单硝酸异山梨酯:精密吸取单硝酸异山梨酯对照品溶液0.6、0.8、1.0、1.2、1.4 ml,置于10 ml量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,按“2.1”项色谱条件进行测定。以峰面积(A)对浓度(c)进行线性回归,得标准曲线方程为: $A=3.43 \times c + 3.90$ ($r=0.9999$)。结果表明,单硝酸异山梨酯检测浓度在60~140 mg/L范围内线性关系良好。

2.3.2 米力农:精密吸取米力农对照品溶液0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 ml,置于10 ml量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,按“2.1”

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:021-54782921。E-mail:zhouhaifeng23@126.com

项色谱条件进行测定。以峰面积(A)对浓度(c)进行线性回归,得标准曲线方程为: $A=24.11 \times c - 3.32 (r=0.9999)$ 。结果表明,米力农检测浓度在20~60 mg/L范围内线性关系良好。

2.4 精密度及回收率试验

分别配制低、中、高3种质量浓度单硝酸异山梨酯对照品溶液(70、100、130 mg/L)和米力农对照品溶液(25、40、55 mg/L),按“2.1”项色谱条件进行测定,所得峰面积代入标准曲线。共测定3批次,每批次每种质量浓度测定6次,计算日内、日间精密度及回收率,结果见表1。

表1 准确度及精密度试验结果(n=6)

Tab 1 Results of precision and recovery tests (n=6)

药物	配制浓度, mg/L	日内RSD, %	日间RSD, %	方法回收率, %
单硝酸异山梨酯	70	0.18	0.54	99.45
	100	0.45	0.35	99.28
	130	0.36	0.79	98.78
米力农	25	0.57	0.45	98.96
	40	0.38	0.31	98.84
	55	0.74	0.64	99.12

2.5 干扰试验

取单硝酸异山梨酯与米力农的配伍溶液,按“2.1”项色谱条件进样,色谱见图1。由图1可见米力农的色谱峰与单硝酸异山梨酯的色谱峰互不干扰。

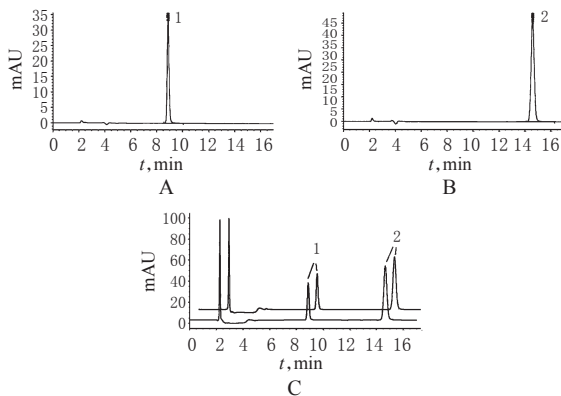


图1 高效液相色谱图

A. 单硝酸异山梨酯对照品溶液; B. 米力农对照品溶液; C. 配伍溶液; 1. 单硝酸异山梨酯; 2. 米力农

Fig 1 HPLC chromatogram

A. isosorbide mononitrate control solution; B. milrinone control solution; C. mixed solution; 1. isosorbide mononitrate; 2. milrinone

2.6 pH、含量和不溶性微粒的测定^[4]

取配伍液室温(20℃)保存,于0(配伍即刻)、2、4、8、24 h分别测定pH值,并取5 μl,按“2.1”项色谱条件进样,用标准曲线法测定单硝酸异山梨酯和米力农含量,与配伍即刻作比较。按《中国药典》2010年版不溶性微粒检查法中的光阻法^[5],于配伍后0.5、2、4、8、24 h时取配伍液30 ml分别测定,结果见表2、表3(*示配伍后0.5 h)。结果显示,24 h内250 ml 0.9%氯化钠注射液和250 ml 5%葡萄糖注射液中单硝酸异山梨酯和米力农的含量无明显变化,pH分别为3.66(0.9%氯化钠注射液)和3.72(5%葡萄糖注射液),不溶性微粒符合要求。

2.7 外观性状检查

配伍溶液室温放置,于0(配伍即刻)、2、4、8、24 h观察外观变化,是否有沉淀、絮凝物、气泡生成,是否有颜色变化。结果单硝酸异山梨酯与米力农配伍后0、2、4、8、24 h时均未发生沉淀或产生气泡,颜色无明显变化,外观检查符合质量标准要求。

表2 以0.9%氯化钠注射液为溶剂配伍后24 h内含量、pH和不溶性微粒变化情况

Tab 2 Contents, pH values, appearance and insoluble particle of isosorbide mononitrate and milrinone in 0.9% Sodium chloride injection within 24 h

t, h	单硝酸异山梨酯		米力农		pH	不溶性微粒 (≥10 μm/ ≥25 μm)
	含量, mg/L	含量变化, %	含量, mg/L	含量变化, %		
0	99.54	100	39.32	100	3.67	*10.00/0
2	99.79	100.25	39.23	99.77	3.65	8.00/0
4	98.89	99.35	38.98	99.14	3.66	7.00/0
8	100.24	100.70	38.98	99.14	3.65	8.25/0
24	99.30	99.76	38.89	98.91	3.65	6.75/0

表3 以5%葡萄糖注射液为溶剂配伍后24 h内含量、pH和不溶性微粒变化情况

Tab 3 Contents, pH values, appearance and insoluble particle of isosorbide mononitrate and milrinone in 5% Glucose injection within 24 h

t, h	单硝酸异山梨酯		米力农		pH	不溶性微粒 (≥10 μm/ ≥25 μm)
	含量, mg/L	含量变化, %	含量, mg/L	含量变化, %		
0	103.10	100	39.51	100	3.72	*8.00/0
2	102.75	99.66	39.40	99.72	3.72	6.67/0
4	102.01	98.94	39.17	99.14	3.73	7.33/0
8	103.10	100	39.18	99.16	3.74	6.33/0
24	102.79	99.70	38.92	98.51	3.75	6.00/0

3 讨论

3.1 色谱条件

本方法流动相简单,配伍样品可直接进样测定。由于室温条件下米力农峰形不好,选用40℃作为柱温,米力农的峰宽从0.48 min下降至0.25 min。

3.2 不溶性微粒的测定

《中国药典》2010年版规定对标示装量为100 ml及以上的静脉用注射液,除另有规定外,每1 ml中含10 μm以上的微粒不得超过25粒,含25 μm以上的微粒不得超过3粒。本研究结果显示,单硝酸异山梨酯和米力农的配伍溶液的不溶性微粒符合规定。由于测试样品模拟临床环境,单硝酸异山梨酯和米力农在冲配进入输液时会因针筒的抽吸动作使制得的输液内短时间产生较多气泡,影响光阻法的测定结果,无法获得配伍即刻的不溶性微粒数据。因此我们在配伍后静置半小时(作为第1个时间点)开始测定,并且取样时采取剪开输液口获取待测样品来消除抽吸产生的气泡干扰。

3.3 pH值

试验显示,在24 h内0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液稀释的配伍溶液中单硝酸异山梨酯和米力农的含量无明显变化,且不溶性微粒及外观性状检查结果都符合要求,因此认为此pH条件不影响配伍液的稳定。《中国药典》规定单硝酸异山梨酯注射液的pH为4~6,米力农注射液企业标准中pH为2.8~3.5。虽然配伍液的pH值(3.66或3.72)已高于米力农注射液标准,但单硝酸异山梨酯的输注时间可达10~20 h(米力农为3~6 h),因此配伍后,我们仍然需要注意患者因长时输液低pH而引起的输液性静脉炎。Simamora等^[6]的研究显示,pH 3~11的溶液短时进入静脉不会损伤血管,而较长的输液时间会增加血管的损伤。

4 结论

两种或两种以上药物配伍使用,临床上已非常普遍,在强

氨茶碱注射液与5种常用输液的配伍稳定性考察

苏雪媚*, 巩晓宇, 黄伟东, 曾红(深圳市龙岗区人民医院, 广东 深圳 518172)

中图分类号 R969.2;R974.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-3986-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.19

摘要 目的:考察氨茶碱注射液与5种常用输液配伍的稳定性。方法:采用高效液相色谱法测定氨茶碱注射液与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、复方氯化钠注射液配伍后茶碱的含量,采用pH测定仪测定其酸碱度变化。结果:25℃下,24h内混合溶液的性状、pH值、含量均无显著性改变。结论:氨茶碱注射液与5种常用输液配伍在25℃下24h内稳定。

关键词 氨茶碱注射液;稳定性;配伍;高效液相色谱法

Compatible Stability of Aminophylline Injection with 5 Kinds of Commonly Used Infusions

SU Xue-mei, GONG Xiao-yu, HUANG Wei-dong, ZENG Hong (Shenzhen Longgang District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518172, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate compatible stability of Aminophylline injection with 5 kinds of commonly used infusions. METHODS: The content changes of Aminophylline injection were determined by HPLC after combined with 0.9% Sodium chloride injection, 5% Glucose injection, 10% Glucose injection, Glucose and sodium chloride injection and Compound sodium chloride injection. pH detector was used to determine the changes of pH value. RESULTS: At 25℃, there was no significant change in the property, pH value and content of mixture within 24 hours. CONCLUSIONS: At 25℃, Aminophylline injection combined with 5 kinds of commonly used infusions are stable within 24 hours.

KEY WORDS Aminophylline injection; Stability; Compatibility; HPLC

氨茶碱注射液是临床常用的平喘药,主要用于各种哮喘及急性心功能不全,效果显著。氨茶碱为茶碱与乙二胺的复盐,药理作用主要来自茶碱,乙二胺使其水溶性增强。茶碱安全范围较窄,毒性反应常出现在血清浓度为15~20 μg/ml时,特别是在治疗开始阶段,早期多见的有恶心、呕吐、易激动、失眠等;当血清浓度超过20 μg/ml时,可出现心动过速、心律失常;血清浓度超过40 μg/ml时,可发生发热、失水、惊厥等症状,严重的甚至引起呼吸、心跳停止致死^[1],故应严格控制其含量。本试验参考了茶碱的含量测定方法^[2],研究了25℃时氨茶碱注射液与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、10%葡萄糖注射液、复方氯化钠注射液5种常用输液配伍的稳定性。

1 材料

1.1 仪器

1200 高效液相色谱仪,包括 1200 四元泵、1200DAD 检测器、AT-330 色谱柱恒温箱(美国 Agilent 公司);FA2004 型电子

天平(上海天平仪器厂);VGT-1006 威固特全系列超声波清洗器(深圳市威固特超声波科技开发有限公司)。

1.2 药品与试剂

茶碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100121-199903);氨茶碱注射液(河南润弘制药股份有限公司,批号:1301211,规格:2 ml:0.25g);0.9%氯化钠注射液(贵州天地药业有限公司,批号:A13060302);5%葡萄糖注射液(四川科伦药业有限公司,批号:A13042001-2);葡萄糖氯化钠注射液(四川科伦药业有限公司,批号:T13012820);10%葡萄糖注射液(四川科伦药业有限公司,批号:T13012920);复方氯化钠注射液(四川科伦药业有限公司,批号:M12121617);水为灭菌注射用水,甲醇为色谱纯,其余试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:Agilent Eclipse XDB-C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-水(25:75);流速:1.0 ml/min;柱温:25℃;检测波

调合理用药的今天,药物配伍稳定性的考察在医院药学范畴内正逐步受到重视。试验结果显示,常温条件下,以0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释的配伍溶液在24h内,其外观、pH值、不溶性微粒以及含量变化不大。因此我们认为单硝酸异山梨酯注射液与米力农注射液可以同时使用,并在配制后24h内用完;使用时需要注意患者因输液低pH而可能引起的输液性静脉炎。

参考文献

[1] 蒋冉,唐超,张孝飞,等.米力农联合单硝酸异山梨酯治疗肺心病急性期30例[J].医学信息,2011,24(3):1085.

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0755-28932833-6006。E-mail:745935926@qq.com

[2] 王凤,王继征,于平,等.米力农联合单硝酸异山梨酯治疗重度充血性心衰近期疗效观察[J].山东医药,2006,46(19):56.

[3] 张明香,张莉,张锦云.单硝酸异山梨酯与两种药物配伍的稳定性考察[J].中国医院药学杂志,2001,21(10):635.

[4] 杨毅恒,王晴,周勇,等.注射用七叶皂苷与地塞米松注射液配伍稳定性研究[J].中国药学杂志,2010,45(17):1348.

[5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:附录36、附录58.

[6] Simamora P, Pinsuwan S, Alvarez JM, et al. Effect of PH on injection phlebitis[J]. J Pharm Sci, 1995, 84(4):520.

(收稿日期:2013-06-05 修回日期:2013-08-07)