

# 盐酸雷莫司琼注射液与地塞米松磷酸钠注射液配伍稳定性考察

张 因\*(天津市儿童医院, 天津 300060)

中图分类号 R969.1;R977.1;R979.1\*9

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2014)02-0146-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.02.17

**摘要** 目的:考察盐酸雷莫司琼注射液与地塞米松磷酸钠注射液配伍后的稳定性。方法:建立高效液相色谱法测定在4、25、37℃避光和光照条件下该配伍液(0.9%氯化钠注射液为溶媒)中雷莫司琼的含量;另对该配伍液的pH值、不溶性微粒进行考察,并做外观检查。结果:盐酸雷莫司琼注射液与地塞米松磷酸钠注射液配伍后,避光条件下48h内配伍液的pH值、主药百分含量相对0h均无明显变化,所有条件下外观检查均合格,不溶性微粒均符合《中国药典》(2010年版)规定;而在光照条件下,随着温度的升高,放置时间的延长,配伍液的pH值、主药含量均有所下降,不溶性微粒则无变化。结论:盐酸雷莫司琼注射液与地塞米松磷酸钠注射液在0.9%氯化钠注射液中配伍,于避光条件下可稳定共存,且光照是影响其稳定性的主要因素。

**关键词** 雷莫司琼;地塞米松;稳定性;高效液相色谱法

## Compatibility Stability of Ramosetron Hydrochloride Injection with Dexamethasone Sodium Phosphate Injection

ZHANG Nan(Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300060, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the stability of Ramosetron hydrochloride injection mixed with Dexamethasone sodium phosphate injection. METHODS: HPLC method was adopted to determine the content of ramosetron hydrochloride in mixture (in 0.9% Sodium chloride injection) at 4℃, 25℃, 37℃ under dark and light. pH value, insoluble particles and visual inspection were detected. RESULTS: After Ramosetron hydrochloride injection mixed with Dexamethasone sodium phosphate injection, the pH and the relative percentages of the main drug didn't changed significantly under dark conditions within 48 h, compared with 0 h. Visual inspection were satisfactory under all conditions, insoluble particles were in line with *Chinese Pharmacopoeia* (2010 edition). In the light conditions, as the temperature raised, the extension of storage time, the pH and the content of main drug had declined, while insoluble particles did not change. CONCLUSIONS: Ramosetron hydrochloride injection and Dexamethasone sodium phosphate injection in 0.9% Sodium chloride injection are stable under dark conditions. The light is the main influential factor of the stability.

**KEYWORDS** Ramosetron; Dexamethasone; Stability; HPLC

盐酸雷莫司琼注射液在临床上常用于预防和治疗化疗药物所引起的恶心、呕吐等消化道症状,一般在化疗开始前1~2h内输注;地塞米松磷酸钠注射液可用于治疗或缓解化疗过程中药物及其他相关过敏症状,故临床常将两者于化疗前一起输注,但其配伍稳定性目前尚无文献报道。本研究通过检测该配伍液不同温度时,在避光、光照条件下48h内可能出现的pH值、不溶性微粒、外观及雷莫司琼含量等的变化以考察其稳定性。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

LC-2010A 高效液相色谱仪, LC Solution 色谱工作站(日本岛津公司);XS205 电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司);Delta-320pH计(瑞士梅特勒-托利多公司);GWJ-4型智能微粒检测仪(天大天发科技有限公司)。

#### 1.2 药品与试剂

盐酸雷莫司琼对照品(中国药品生物制品检定研究院,批号:100662-201202);地塞米松磷酸钠对照品(中国药品生物制品检定研究院,批号:100016-201015);盐酸雷莫司琼注射液(安斯泰来制药,批号:201204171,规格:2ml:0.3mg);地塞米松磷酸钠注射液(湖北天药药业股份有限公司,批号:

1210131,规格:1ml:5mg)。甲醇、乙腈、磷酸为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为纯净水。

### 2 方法与结果

#### 2.1 色谱条件<sup>[1-4]</sup>

色谱柱:Agilent SB-C<sub>18</sub>(250mm×4.6mm, 5μm);流动相:0.2%磷酸-乙腈(77:23);检测波长:230nm;柱温:30℃;流速:1ml/min;进样量:20μl。理论板数按雷莫司琼峰计算均不低于2000。

#### 2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液:准确称取盐酸雷莫司琼对照品5mg,置于100ml量瓶中,加入流动相溶解,并稀释至刻度,摇匀,即得50μg/ml盐酸雷莫司琼对照品贮备液。精密量取该贮备液10ml置于50ml量瓶中,加流动相稀释定容,即得10μg/ml盐酸雷莫司琼对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备:将盐酸雷莫司琼注射液(2ml:0.3mg)置于50ml量瓶中,加入0.9%氯化钠溶液,并稀释至刻度,摇匀,即得6.0μg/ml盐酸雷莫司琼供试品溶液。

#### 2.3 专属性试验

取“2.2”项下10μg/ml盐酸雷莫司琼对照品溶液与6.0μg/ml盐酸雷莫司琼供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件,分别进样20μl。结果显示在此色谱条件下,雷莫司琼与其他物质分离度良好,无杂质干扰,色谱见图1。

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 药物分析。电话: E-mail: lvd1314@126.com

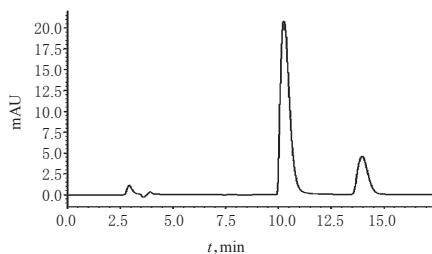


图1 专属性试验色谱图

Fig 1 HPLC of specialization test

## 2.4 线性关系考察

精密量取适量体积的盐酸雷莫司琼对照品贮备液置5 ml量瓶中,以流动相稀释至刻度,摇匀,得质量浓度为1.0、3.0、6.0、12、18、24  $\mu\text{g/ml}$ 的系列盐酸雷莫司琼对照品溶液。按“2.1”项下色谱条件测定,以峰面积( $A$ )为纵坐标、进样浓度( $c$ )为横坐标绘制标准曲线,得回归方程为: $A=3\ 574.3\ c-202.22$ ( $r=0.999\ 9, n=6$ )。结果表明,盐酸雷莫司琼血药浓度在1.0~24  $\mu\text{g/ml}$ 范围内线性关系良好,

## 2.5 精密度试验

取“2.2.1”项下10  $\mu\text{g/ml}$ 盐酸雷莫司琼对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件测定,重复进样6次,测定峰面积,结果RSD为0.52%,表明精密度良好。

## 2.6 加样回收率试验

准确称取盐酸雷莫司琼样品适量,按“2.2.2”项下方法制备,得6.0  $\mu\text{g/ml}$ 盐酸雷莫司琼供试品溶液,共9份。每份取10 ml,分3组,分别加入4.8、6.0、7.2  $\mu\text{g/ml}$ 盐酸雷莫司琼对照品溶液各10 ml作为80%、100%、120%3个浓度的加样回收率试液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,计算回收率。结果显示,回收率在98%~102%范围内,RSD<2%,表明本方法回收率符合规定,见表1。

表1 加样回收试验结果

Tab 1 Results of recovery tests

编号	原含量, $\mu\text{g/ml}$	加入量, $\mu\text{g/ml}$	计算含量, $\mu\text{g/ml}$	实测含量, $\mu\text{g/ml}$	回收率, %	平均回 收率, %	RSD, %
1	6.0	4.8	5.4	5.37	99.44		
2	6.0	4.8	5.4	5.43	100.6		
3	6.0	4.8	5.4	5.42	100.4		
4	6.0	6.0	6.0	5.96	99.33		
5	6.0	6.0	6.0	5.94	99.00	99.45	0.62
6	6.0	6.0	6.0	5.94	99.00		
7	6.0	7.2	6.6	6.53	98.94		
8	6.0	7.2	6.6	6.55	99.24		
9	6.0	7.2	6.6	6.54	99.09		

## 2.7 配伍液的稳定性测定

采用临床常用浓度配制,将地塞米松磷酸钠注射液(1 ml:5 mg)与盐酸雷莫司琼注射液(2 ml:0.3 mg)置于50 ml量瓶中,加入0.9%氯化钠溶液稀释至刻度,摇匀,分为若干份。各配伍液分别在下列条件中放置:避光条件(4、25、37  $^{\circ}\text{C}$ )和光照条件(4、25、37  $^{\circ}\text{C}$ )。每种条件下均平行配制样品各3份( $n=3$ ),在0、1、2、4、6、8、24、48 h时分别检查外观,测定pH值、不溶性微粒数及盐酸雷莫司琼含量。

2.7.1 外观:取洁净的20 ml具塞比色管若干支,分别加入上述配伍液各15 ml,在上述时间点分别检查外观变化,结果表明,48 h内6种放置条件下各配伍液均呈无色、澄清、透明,无沉淀生成和颜色变化。

2.7.2 pH值:取各配伍液在上述时间点测定pH值,结果表明,6种放置条件中4、25、37  $^{\circ}\text{C}$ 避光条件下该配伍液pH值在0~

48 h无明显变化;4  $^{\circ}\text{C}$ 光照条件下该配伍液pH在0~24 h无明显变化,在24~48 h内pH明显降低,48 h相对0 h降低了8.0%;25、37  $^{\circ}\text{C}$ 光照条件下该配伍液pH在0~8 h无明显变化,在8~24 h内pH略有降低,24 h相对0 h分别降低了2.8%和3.6%,在24~48 h内pH明显降低,48 h相对0 h分别降低了10.2%和13.3%,见表2。

表2 6种放置条件下配伍液的pH变化( $n=3$ )

Tab 2 pH change of mixture in 6 conditions( $n=3$ )

取样时间, h	避光			光照		
	4 $^{\circ}\text{C}$	25 $^{\circ}\text{C}$	37 $^{\circ}\text{C}$	4 $^{\circ}\text{C}$	25 $^{\circ}\text{C}$	37 $^{\circ}\text{C}$
0	4.98	4.98	4.99	4.98	4.99	4.98
1	4.98	4.97	4.98	4.98	4.98	4.98
2	4.97	4.98	4.99	4.97	4.97	4.98
4	4.98	4.97	4.97	4.98	4.99	4.97
6	4.99	4.98	4.99	4.99	4.96	4.97
8	4.97	4.99	4.98	4.97	4.97	4.98
24	4.96	4.98	4.99	4.99	4.85	4.80
48	4.97	4.98	4.99	4.58	4.48	4.32

2.7.3 不溶性微粒:取各配伍液在上述时间点按《中国药典》(2010年版)<sup>[4]</sup>微粒检测法中的光阻法检查微粒,结果表明,不溶性微粒在48 h内符合相关规定。

2.7.4 含量测定:取上述配伍液,按“2.1”项下色谱条件,分别进样,记录峰面积,以0 h时含量为100%,观察不同时间点各配伍液中主药的百分含量。结果表明,6种放置条件中4、25、37  $^{\circ}\text{C}$ 避光条件下该配伍液含量在0~48 h无明显变化;4  $^{\circ}\text{C}$ 及25  $^{\circ}\text{C}$ 光照条件下该配伍液含量在0~24 h无明显变化,在24~48 h内含量略有降低,48 h相对0 h分别降低了2.8%和3.21%;37  $^{\circ}\text{C}$ 光照条件下该配伍液含量在0~8 h略有降低,8 h相对0 h降低了3.41%,在8~48 h内含量明显降低,48 h相对0 h降低了12.78%,见表3。

表3 6种放置条件下配伍液中盐酸雷莫司琼的相对百分含量变化(%, $n=3$ )

Tab 3 The relative percentages of ramosetron hydrochloride in mixture under 6 different conditions(%, $n=3$ )

取样时间, h	避光			光照		
	4 $^{\circ}\text{C}$	25 $^{\circ}\text{C}$	37 $^{\circ}\text{C}$	4 $^{\circ}\text{C}$	25 $^{\circ}\text{C}$	37 $^{\circ}\text{C}$
0	100	100	100	100	100	100
1	99.82	99.50	100.21	99.81	99.43	98.91
2	99.90	99.36	99.91	99.87	99.58	98.13
4	99.67	100.29	99.69	100.08	99.10	97.43
6	100.06	100.08	99.45	99.63	99.12	97.01
8	99.89	99.66	99.30	99.10	99.30	96.59
24	99.22	99.01	99.12	98.37	99.11	92.31
48	100.30	99.25	98.89	97.20	96.79	87.22

## 3 讨论

本研究对雷莫司琼检测波长的选择是,以流动相作为空白对照对10  $\mu\text{g/ml}$ 盐酸雷莫司琼对照品溶液在190~400 nm内进行紫外扫描。结果在230 nm处有最大吸收,故确定230 nm为检测波长。

盐酸雷莫司琼为5-HT<sub>3</sub>受体拮抗药,可选择性抑制外周和呕吐中枢的5-HT<sub>3</sub>受体,能有效地预防和治疗多种化疗药引起的恶心、呕吐。一次给药作用时间可维持24 h,且不良反应轻微。地塞米松磷酸钠在化疗时常被用于预防或缓解可能出现的过敏现象,在临床上两药常被同时输注。我们将两药在同一0.9%氯化钠注射液中配伍后,观察6种放置条件下在外观、不溶性微粒、含量及pH值方面配伍液的稳定性。结果其外观及不溶性微粒均符合《中国药典》(2010年版)的要求,不受温度和光线的影响。然而该配伍液的pH值及含量在4、25、37  $^{\circ}\text{C}$

# 老年肺癌患者围术期抗菌药物使用及术后肺部感染危险因素分析

王晓辉<sup>1\*</sup>, 赵东<sup>2</sup>, 江银玲<sup>3</sup>, 朱珺<sup>1#</sup>(1.上海交通大学医学院附属胸科医院药剂科, 上海 200030; 2. 潍坊市坊子区人民医院外一科, 山东潍坊 261200; 3. 安徽医科大学附属合肥医院呼吸内科, 合肥 230011)

中图分类号 R978.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)02-0148-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.02.18

**摘要** 目的: 了解老年(>70岁)肺癌患者围术期应用抗菌药物的现状及术后肺部感染的危险因素, 为临床合理用药提供参考。方法: 回顾性收集2012年5月—2013年5月某院出院的行手术治疗老年肺癌病历248例, 统计围术期抗菌药物使用情况, 对术后发生肺部感染的可能危险因素进行单因素分析及多因素非条件Logistic回归分析。结果: 在248例老年肺癌手术患者中, 抗菌药物预防使用率为100%, 抗菌药物品种为3种, 使用天数基本控制在2d以内(占78.22%)。术后肺部感染例数为86例(34.67%), 2例(0.81%)死于术后肺部感染, 术后感染的发生率与围术期抗菌药物的使用时间无关( $P>0.05$ )。第1秒用力呼气量占预计值百分比( $FEV_1\%$ ) $<70\%$ 、肺癌晚期以及糖尿病为老年肺癌患者发生术后肺部感染的危险因素。结论: 老年肺癌患者围术期抗菌药物使用基本合理, 术前半小时内单剂量给药不会增加患者术后肺部感染的发生率。老年肺癌患者医院感染率较高, 应针对其危险因素重点防控。

**关键词** 老年患者; 肺癌; 术后肺部感染; 危险因素

## Analysis on Perioperative Application of Antibiotics and Risk Factors of Postoperative Lung Infections in Elderly Lung Cancer Patients

WANG Xiao-hui<sup>1</sup>, ZHAO Dong<sup>2</sup>, JING Yin-ling<sup>3</sup>, ZHU Jun<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Chest Hospital Affiliated to Medical College, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China; 2. First Dept. of General Surgery, Weifang Fangzi District People's Hospital, Shandong Weifang 261200, China; 3. Dept. of Respiratory Medicine, Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230011, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the perioperative application of antibiotics and the risk factors of postoperative lung infections in elderly(>70 years) lung cancer patients, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: Medical records of 248 lung cancer patients in a hospital between May 2012 and May 2013 were collected retrospectively. The perioperative application of antibiotics was investigated. Single factor analysis and multiple factor non-conditional Logistic regression were conducted for potential risk factors of postoperative lung infections. RESULTS: Among 248 elderly patients with lung cancer operation, prophylactic use of antibiotics accounted for 100%, 3 varieties were used and about 78.22% of patients were treated with antibiotics within 2 days. Postoperative lung infections developed in 86 patients (34.67%). 2 patients (0.81%) died from it. The incidence of postoperative infection didn't dependent on medication duration of antibiotics during perioperative period ( $P>0.05$ ).  $FEV_1\% < 70\%$ , advanced lung cancer and lung cancer complicating with diabetes mellitus before operation were risk factors of postoperative lung infections in elderly patients. CONCLUSIONS: Perioperative use of antibiotics in the elderly patients with lung cancer is rational. Half an hour before operation, single dose administration dose not increase the incidence of lung infection after operation. The incidence of lung infection in elderly patients with lung cancer is in high level, and prevention and control should be taken according to related risk factors.

**KEYWORDS** Elderly patient; Lung cancer; Postoperative lung infection; Risk factor

避光条件下0~48 h内均无明显变化,而在4、25、37℃光照条件下pH值及含量在48 h内均呈降低趋势,由此可推断光照条件是造成该配伍液不能长期稳定存在的一个主要因素,且温度对该配伍液的稳定性影响不大。因此在临床上将盐酸雷莫司琼与地塞米松磷酸钠配伍后应注意避光保存,以确保配伍液的稳定性。

### 参考文献

- [1] 宋飞. 注射用盐酸雷莫司琼与4种输液配伍的稳定性考察[J]. 安徽医药, 2008, 12(1): 15.
- [2] 周燕, 刘建芳, 王国勇. HPLC测定注射用盐酸雷莫司琼中主药和有关物质的含量[J]. 华西药学杂志, 2006, 21(5): 481.
- [3] 上官盈盈, 施菁, 胡秀爱. 盐酸雷莫司琼中有关物质测定方法的建立[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(5): 386.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录IX A、IXC.

(收稿日期: 2013-08-15 修回日期: 2013-09-20)

\*药师。研究方向: 抗肿瘤药理。电话: 021-22200000-2034。

E-mail: xhzd666@163.com

#通信作者: 主任药师。研究方向: 抗肿瘤药理。电话: 021-22200000-2031。E-mail: jone\_zhu@163.com

## 本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院  
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司