

注射用甲泼尼龙琥珀酸钠与5%转化糖注射液配伍稳定性考察

黎明^{1*},程道海¹,黄振光¹,陈雯玲²,陆华^{1#}(1.广西医科大学第一附属医院药学部,南宁 530021;2.广西医科大学药学院,南宁 530021)

中图分类号 R969.2;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)14-1288-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.14.15

摘要 目的:考察注射用甲泼尼龙琥珀酸钠与5%转化糖注射液的配伍稳定性。方法:于室温不避光条件下,将注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg加入5%转化糖注射液250 ml中,3 h内观察配伍液外观及测定pH值变化,并采用高效液相色谱法测定甲泼尼龙琥珀酸钠的含量。结果:配伍液的外观澄清,pH值及甲泼尼龙琥珀酸钠的含量均无明显变化。结论:注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg与5%转化糖注射液250 ml配伍在3 h内稳定。

关键词 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠;转化糖注射液;配伍稳定性;高效液相色谱法

Compatible Stability of Methylprednisolone Sodium Succinate for Injection in 5% Invert Sugar Injection

LI Ming¹, CHENG Dao-hai¹, HUANG Zhen-guang¹, CHEN Wen-ling², LU Hua¹(1. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Pharmacy College of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the compatible stability of Methylprednisolone sodium succinate for injection in 5% Invert sugar injection. METHODS: At the room temperature and under light condition, 40 mg Methylprednisolone sodium succinate for injection was added into 5% Invert sugar injection 250 ml; the appearance of the mixed solution was observed, and pH value was detected in 3 hours; at the same time, the content of methylprednisolone sodium succinate was determined by HPLC. RESULTS: There were no significant changes in appearance and pH value of mixed solution, and content of methylprednisolone sodium succinate. CONCLUSIONS: Methylprednisolone sodium succinate for injection (40 mg) can be compatible with 5% Invert sugar injection (250 ml) in 3 hours.

KEYWORDS Methylprednisolone sodium succinate for injection; Invert sugar injection; Compatible stability; HPLC

甲泼尼龙为糖皮质激素药物,具有较强的抗炎、抗过敏、抗风湿和免疫抑制作用^[1]。甲泼尼龙琥珀酸钠是甲泼尼龙的钠盐,制备钠盐的目的是为了提高甲泼尼龙在水中的溶解度,从而便于给药^[2]。5%转化糖注射液是一种含有等量的果糖和葡萄糖的注射液(每250 ml含果糖6.25 g与葡萄糖6.25 g),适用于术后、烧伤、创伤和感染等疾病状态下易产生胰岛素抵抗的患者以及糖尿病患者的能量补充^[3],也是近年来临床上使用较多的新型注射溶媒。笔者在日常工作中发现有一病区医嘱将40 mg注射用甲泼尼龙琥珀酸钠与5%转化糖250 ml注射液配伍使用,查阅甲泼尼龙琥珀酸钠的使用说明书,未提及可以与5%转化糖注射液配伍使用;仔细查阅注射剂临床配伍应用检索表^[4]及国内相关文献,也未发现有关二者配伍稳定性方面的报道。因此,笔者通过外观、pH值及主要成分含量变化等指标考察注射用甲泼尼龙琥珀酸钠与5%转化糖注射液的配伍稳定性,旨在为临床合理用药提供依据。

1 材料

1.1 仪器

LC-10ATvp 高效液相色谱仪(日本岛津公司);SPD-

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0771-5356704。E-mail:936582280@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0771-5356379。E-mail:hualude@sina.com

6AVUV-VIS 检测器(日本岛津公司);N2000 双通道色谱工作站(浙江大学智达信息工程有限公司);DF110 电子分析天平(江苏常熟衡器厂);XW-80A 涡旋混合器(上海医科大学仪器厂);PHS-3C 精密 pH 计(上海雷磁仪器厂);TF-50 溶剂过滤器(天津市津腾实验设备有限公司);SHB-III 型循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司);SB2200 超声仪(上海 Branson 公司)。

1.2 药品与试剂

注射用甲泼尼龙琥珀酸钠灭菌粉末(辉瑞制药比利时公司,规格:每支40 mg,批号:Z04913);甲泼尼龙琥珀酸钠对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100827-200501,标示量:99.7%);5%转化糖注射液(四川美大康佳乐药业有限公司,规格:250 ml,批号:121210101);甲醇为色谱纯,磷酸二氢钾、磷酸为分析纯,水为蒸馏水。

2 方法

2.1 对照品贮备液的制备

用电子天平准确称取甲泼尼龙琥珀酸钠对照品8 mg置于10 ml量瓶中,用甲醇溶液定容至刻度,摇匀,即得质量浓度为0.8 mg/ml的对照品贮备液。

2.2 配伍溶液的制备

模拟临床用药剂量,取注射用甲泼尼龙琥珀酸钠灭菌粉末1支(40 mg),用厂家专用溶媒(专用注射用水)溶解后,加入

5%转化糖注射液250 ml中混匀,得质量浓度为0.16 mg/ml的配伍溶液。

2.3 方法学验证

2.3.1 色谱条件:色谱柱为Kromasil C₁₈柱(200 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为0.02 mol/L磷酸二氢钾水溶液(磷酸调pH至3.2)-甲醇(65:35, V/V),流速为1.0 ml/min,检测波长为245 nm,柱温为室温25℃,进样量为20 μl。

2.3.2 专属性考察:取5%转化糖注射液适量,0.45 μm微孔滤膜滤过,按“2.3.1”项色谱条件进样,得色谱图1A;精密量取“2.1”项下甲泼尼龙琥珀酸钠对照品贮备液2.5 ml置于20 ml的量瓶中,再用甲醇定容至刻度,摇匀,得质量浓度为100 μg/ml对照品溶液,0.45 μm微孔滤膜滤过,按“2.3.1”项色谱条件进样测定,得色谱图1B;按“2.2”项的方法配制新鲜的配伍溶液,0.45 μm微孔滤膜滤过,同样按“2.3.1”项色谱条件进样,得色谱图1C。结果表明,转化糖在“2.3.1”项色谱条件下对甲泼尼龙琥珀酸钠峰形没有干扰。

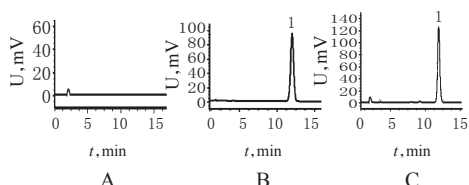


图1 高效液相色谱图

A.5%转化糖注射液; B.甲泼尼龙琥珀酸钠对照品溶液; C.样品溶液;
1.甲泼尼龙琥珀酸钠

Fig 1 HPLC chromatograms

A. 5% Invert sugar injection; B. substance control of methylprednisolone sodium succinate; C. sample solution; 1. methylprednisolone sodium succinate

2.3.3 标准曲线的制备:精密吸取甲泼尼龙琥珀酸钠对照品贮备液5 ml置于20 ml量瓶中,用甲醇定容至刻度,摇匀,配成200 μg/ml的对照品溶液。分别精密吸取0.25、1、2、3、4 ml,分别置于5 ml量瓶中,甲醇定容至刻度,配成质量浓度各为10、40、80、120、160 μg/ml的对照品溶液,以甲醇作空白、200 μg/ml对照品溶液作为最高浓度,即得一系列质量浓度为0、10、40、80、120、160、200 μg/ml的标准溶液。分别取上述标准溶液各20 μl,按“2.1”项色谱条件进样,记录色谱。以质量浓度(c)为横坐标、峰面积(A)为纵坐标,绘制标准曲线,得回归方程为: $A=58711c+21328(r=0.9991)$ 。结果表明,甲泼尼龙琥珀酸钠检测质量浓度在10~200 μg/ml范围内线性关系良好。

2.3.4 精密密度试验:按“2.3.3”项方法配制低(80 μg/ml)、中(160 μg/ml)、高(180 μg/ml)质量浓度的对照品溶液,按“2.3.1”项色谱条件重复进样5次,结果甲泼尼龙琥珀酸钠低、中、高质量浓度的平均RSD分别为1.15%、1.30%、0.62%。

2.3.5 回收率试验:按“2.3.3”项方法配制低(80 μg/ml)、中(160 μg/ml)、高(180 μg/ml)质量浓度的对照品溶液,每个质量浓度重复进样5次,按“2.3.1”项色谱条件进样,测定峰面积,代入回归方程计算质量浓度与回收率,结果甲泼尼龙琥珀酸钠低、中、高质量浓度的回收率分别为103.05%(RSD=0.72%)、100.81%(RSD=1.31%)、101.24%(RSD=1.03%)。

2.4 外观观察

按“2.2”项方法配制配伍溶液,在室温且不避光条件下,于0、0.25、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 h时观察其外观变化。

2.5 pH值测定

在室温且不避光条件下,取“2.2”项配伍液分别在0、0.25、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 h时按《中国药典》的测定方法^[6]测定pH值。

2.6 测定琥珀酸甲泼尼龙含量

将“2.2”项配制的配伍溶液于0、0.25、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 h时取适量经0.45 μm微孔滤膜滤过,按“2.3.1”项色谱条件进样,考察各个时间点的色谱图,并记录各时间点甲泼尼龙琥珀酸钠峰面积,以0 h时的峰面积值作为相对参考值100%,计算出各时间点甲泼尼龙琥珀酸钠含量变化。

3 结果

3.1 外观、pH值变化

配伍液在室温放置3 h内其外观澄清透明,无沉淀、浑浊、气体产生;pH值变化不大,均数±标准差为7.27±0.12,结果见表1。

表1 配伍液在3 h内外观、pH值及甲泼尼龙琥珀酸钠相对含量变化

Tab 1 Changes of appearance and pH value of mixed solution and the content of methylprednisolone sodium succinate within 3 h

项目	放置时间,h							
	0	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0
外观变化	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
pH值	7.41	7.38	7.36	7.32	7.18	7.07	7.18	7.23
相对含量,%	100	99.95	100.52	102.70	98.83	97.38	101.16	102.91

3.2 甲泼尼龙琥珀酸钠含量变化

配伍液于不同时间取样按“2.5”项方法进样测定,计算甲泼尼龙琥珀酸钠的含量,以0 h含量为100%,计算各时间点的相对含量,结果见表1。

3.3 色谱图观察

对各时间点的色谱图进行观察,未见有新物质峰出现。

4 讨论

由表1可知,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠与转化糖注射液的配伍液在3 h内,其外观、pH值^[6-7]、甲泼尼龙琥珀酸钠的含量、高效液相色谱图均无显著性变化。

色谱条件的选择,笔者查阅相关文献^[8-11]并做预试验,确定以0.02 mol/L磷酸二氢钾水溶液(用磷酸调pH至3.2)-甲醇(65:35, V/V)作为流动相。据文献报道^[9]琥珀酸甲泼尼龙在(245±2) nm波长处有最大吸收,结合试验条件,本试验选定245 nm为检测波长。“2.3.2”项专属性结果表明,该条件方法简单,甲泼尼龙琥珀酸钠峰形、分离度和稳定性均较好。

观察配伍稳定性的时间,是在参考了相关文献^[12-13]基础上设定的;如果考虑到静脉配置中心配送到病区的时间和其他意外情况,在今后的研究中,应该适当延长观察时间。

试验表明,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg加入5%转化糖注射液250 ml中,在3 h内配伍稳定。

参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:612.
- [2] 李洁,刘毅,李杨.RP-HPLC法测定注射用甲泼尼龙琥珀酸钠的含量[J].药物分析杂志,2012,32(4):689.
- [3] 付翠香,王军,王增寿.注射用头孢硫脒与5%转化糖注射液配伍的稳定性[J].医药导报,2009,28(10):1365.
- [4] 宗希艺,沈建平,林建设,等.400种中西药注射剂临床配

117例抗结核药物致肝功能损害的临床分析

杜秀^{1*},路玫^{2#}(1.南宁市第四人民医院药剂科/广西艾滋病临床治疗中心(南宁),南宁 530023;2.广西壮族自治区人民医院临床药学科,南宁 530021)

中图分类号 R978.3;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)14-1290-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.14.16

摘要 目的:探讨抗结核药物致肝功能损害的临床特点,为临床抗结核治疗提供依据。方法:对南宁市第四人民医院2011年9月—2012年4月1395例行抗结核治疗后出现肝功能损害的117例患者进行回顾性分析。结果:117例药物性肝炎患者年龄以19~59岁为主,占58.97%。表面抗原阳性的患者发生抗结核药物性肝功能损害的几率可达15.38%;抗结核治疗前有转氨酶和(或)胆红素升高的患者,抗结核药物所致的肝功能损害可达36.67%、22.73%,明显高于平均发病率8.39%。发生时间多为8~14 d。预后多良好,有69.23%的患者好转或治愈。结论:接受抗结核药物治疗的患者应定期监测肝功能,注意合并有乙肝、入院时转氨酶或胆红素升高等高危因素,减少肝功能损害的发生。

关键词 抗结核药物;药物性肝病;临床分析;肝功能

Clinical Analysis of 117 Cases of Antituberculosis Drug-induced Hepatic Function Injury

DU Xiu¹, LU Mei² (1. Dept. of Pharmacy, Nanning Forth People's Hospital & Guangxi AIDS Clinical Treatment Center (Nanning), Nanning 530023, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital, Nanning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical features of antituberculosis drug-induced hepatic function injury (ADHFI), and to provide evidence for the clinical treatment. METHODS: 117 cases of ADHFI in 1395 patients in Nanning Forth People's Hospital were analyzed retrospectively during Sept. 2011—Apr. 2012. RESULTS: Among 117 patients, most of them were 19-59 years old, accounting for 58.97%. The incidence of ADHFI in patients with positive HBV surface antigen was 15.38%; that of patients whose transaminase and (or) bilirubin increased before treatment reached 36.67% and 22.73%, which were significantly higher than average level (8.39%). The occurrence time was mainly from 8 to 14 days, and 69.23% of patients were recovered or cured. CONCLUSIONS: The liver function of patients receiving antituberculosis treatment should be regularly monitored. Great importance should be attached to high risk factors, such as combing with HBV, transaminase or bilirubin increased on admission, to reduce the occurrence of hepatic injury.

KEYWORDS Antituberculosis drug; Drug-induced hepatitis; Clinical analysis; Hepatic function

- 伍应用检索表[M].北京:中国医药科技出版社,2007:1.
- [5] 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VIH.
- [6] 薛继雄,金瓯,张小花.3种头孢菌素在转化糖注射液中的稳定性考察[J].中国药师,2008,11(5):539.
- [7] 何培根,闵新文,郑摇芳.头孢唑啉钠、盐酸头孢甲肟在5%转化糖注射液中的配伍稳定性考察[J].安徽医药,2011,15(5):644.
- [8] 徐帆,冯恩富,李锐,等.氨茶碱与注射用甲泼尼龙琥珀酸钠的配伍稳定性考察[J].中国药师,2009,12(10):1400.
- [9] 徐帆,李仁秋,徐贵丽,等.多索茶碱与甲泼尼龙琥珀酸钠注射剂体外配伍稳定性的考察[J].中国药师,2010,13(8):1209.
- [10] 耿志旺,杨永健,刘蔚,等.反相高效液相色谱法测定甲泼尼龙琥珀酸钠注射液含量和有关物质[J].药物分析杂志,2012,32(6):1093.
- [11] 张峻,姚勤,吴晖.氨茶碱注射液与甲泼尼龙琥珀酸钠注射液的配伍稳定性[J].中国药师,2009,12(12):1834.
- [12] 孙丽莉,苏志华,陈颖,等.静脉输液滴速和时间查询表的制作与应用[J].解放军护士杂志,2007,24(5):100.
- [13] 朱萍,蒋正立,赖海丹.药物静脉滴速的合理控制[J].海峡药学,2011,23(9):174.

(收稿日期:2013-11-25 修回日期:2014-01-25)

* 主管药师。研究方向:临床药学实践和研究。电话:0771-5657438。E-mail:duxunh@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:抗菌药物的临床应用与临床药师培养。电话:0771-2186165。E-mail:lumei951219@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