

# 注射用单磷酸阿糖腺苷与小儿电解质补给注射液的配伍稳定性考察

于海洲\*,阮健(烟台市食品药品检验检测中心,山东烟台 264000)

中图分类号 R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3219-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.18

**摘要** 目的:考察注射用单磷酸阿糖腺苷与小儿电解质补给注射液配伍后的稳定性。方法:采用高效液相色谱法,测定在5、25、35℃避光和光照条件下24 h内配伍液中单磷酸阿糖腺苷的含量变化,并考察配伍前后配伍液外观、pH值及不溶性微粒的变化。结果:注射用单磷酸阿糖腺苷与小儿电解质补给注射液配伍后,在避光条件下,24 h内配伍液的外观、pH值均无明显变化,不溶性微粒均符合《中国药典》(2010年版)规定,单磷酸阿糖腺苷百分含量在99%以上(相对于0 h);而在光照条件下,随着温度的升高,放置时间的延长,配伍液中单磷酸阿糖腺苷的含量有所下降,pH值及不溶性微粒则无变化。结论:注射用单磷酸阿糖腺苷与小儿电解质补给注射液配伍后,24 h内于避光条件下可稳定共存,光照是影响其稳定性的主要因素。

**关键词** 注射用单磷酸阿糖腺苷;小儿电解质补给注射液;配伍;稳定性;高效液相色谱法

## Compatible Stability of Vidarabine Monophosphate for Injection and Pediatric Electrolyte Supplements Injection

YU Hai-zhou, RUAN Jian (Yantai Center for Food and Drug Control and Test, Shandong Yantai 264000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the stability of Vidarabine monophosphate for injection mixed with Pediatric electrolyte supplements injection. METHODS: The content of vidarabine monophosphate in mixture was determined by HPLC within 24 h at 5℃, 25℃, 35℃ under dark and light condition, and the changes in appearance, pH value and insoluble particles were observed. RESULTS: After compatibility, there were no significant changes in appearance and pH value within 24 h; insoluble particles were in line with *Chinese Pharmacopoeia* (2010 edition), and the relative percentage content of vidarabine monophosphate was above 99% within 24 h (compared with 0 h) under dark condition. Under light condition, as the temperature raised and the extension of storage time was prolonged, the content of vidarabine monophosphate had declined, while pH value and insoluble particles did not change. CONCLUSIONS: Vidarabine monophosphate for injection mixed with Pediatric electrolyte supplements injection is stable within 24 h under dark conditions. The light is the main influential factor of the stability.

**KEYWORDS** Vidarabine monophosphate for injection; Pediatric electrolyte supplements injection; Compatible; Stability; HPLC

单磷酸阿糖腺苷为嘧啶拮抗药,是广谱的抗病毒药<sup>[1-2]</sup>。在临床上治疗小儿病毒感染时,常使用小儿电解质补给注射液与单磷酸阿糖腺苷配伍后静脉滴注。然而,此方法为经验性配伍用药,配伍是否适当,检索国内外文献未发现相关报道。本文就2种药物配伍的稳定性进行考察,旨在为临床合理用药提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

LC-2010A 高效液相色谱仪,包括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);Agilent8453 紫外可见分光光度计(美国Agilent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

单磷酸阿糖腺苷标准品(中国药品生物制品检定研究院,批号:140710-200401);注射用单磷酸阿糖腺苷(广东先强药业,批号:130704/1,规格:0.1 g);小儿电解质补给注射液(四川科伦药业股份有限公司,批号:w113082306,规格:100 ml);磷酸二氢钾、四丁基氢氧化铵及盐酸均为分析纯,甲醇为色谱纯,水为超纯水。

\* 主管药师,硕士。研究方向:抗生素、生化药品研究、药品的微生物、无菌和药理研究。电话:0535-6243276。E-mail:haizhou\_aa@sina.com

## 2 方法与结果<sup>[1-3]</sup>

### 2.1 配伍液的配制

按照临床实际用药浓度,取注射用单磷酸阿糖腺苷(0.1 g)1支,用无菌注射器注入灭菌注射用水2 ml溶解,然后注入小儿电解质补给注射液(规格:100 ml)塑瓶中,摇匀,分为若干份。各配伍液分别在避光条件(5、25、35℃)和光照条件(5、25、35℃)下放置。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 h时分别检查外观,测定pH值、不溶性微粒数及主药单磷酸阿糖腺苷含量。

### 2.2 含量测定

2.2.1 色谱条件<sup>[3]</sup>。色谱柱:Agilent C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:水(含6.8 g磷酸二氢钾与15 ml 10%四丁基氢氧化铵加水至1 000 ml)-甲醇(85:15);柱温:25℃;流速:1.0 ml/min;进样量:20 μl。

2.2.2 测定波长的选择。准确称取单磷酸阿糖腺苷对照品适量,用流动相溶解后,于200~400 nm波长内扫描,得知单磷酸阿糖腺苷在258 nm波长处有最大吸收。

2.2.3 标准曲线的制备。准确称取单磷酸阿糖腺苷对照品100 mg于10 ml量瓶中,加流动相至刻度。分别取上述对照品溶液1.5、3、5、6、10 ml于100 ml量瓶中加流动相至刻度,配成系列浓度的单磷酸阿糖腺苷的标准溶液。按“2.2.1”项色谱条件分别进样测定,记录色谱图,结果见图1A。以峰面积( $A$ )为纵坐标、质量浓度( $c$ )为横坐标,进行线性回归,回归方程为

$A=2.51 \times 10^5 c - 3.67 \times 10^2$  ( $r=0.9998, n=5$ )。结果,单磷酸阿糖腺苷质量浓度在150~1 000  $\mu\text{g/ml}$  范围内线性关系良好。

2.2.4 精密度试验。配制单磷酸阿糖腺苷低、中、高(400、500、600  $\mu\text{g/ml}$ )系列质量浓度的对照品溶液,重复进样20  $\mu\text{l}$  ( $n=9$ ),考察其方法学精密度。结果,低、中、高质量浓度的单磷酸阿糖腺苷峰面积的RSD分别为0.86%、0.21%、0.07%。

2.2.5 稳定性试验。取“2.2.4”项下500  $\mu\text{g/ml}$ 的样品溶液,分别于0、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0 h时进样测定峰面积,结果RSD为1.05% ( $n=6$ ),表明单磷酸阿糖腺苷在6 h内稳定性良好。

2.2.6 回收率试验。取“2.2.4”项单磷酸阿糖腺苷低、中、高(400、500、600  $\mu\text{g/ml}$ )系列质量浓度的对照品溶液,每个质量浓度重复进样20  $\mu\text{l}$  ( $n=3$ ),测定其峰面积,计算回收率。结果单磷酸阿糖腺苷低、中、高质量浓度的平均回收率为100.15% ( $n=9$ ),RSD分别为0.27%、0.93%、0.61%。

2.2.7 配伍液中药物含量测定。按照“2.2.1”项色谱条件,于0、1、2、4、6、8、24 h时取避光和光照下不同温度条件(5、25、35  $^{\circ}\text{C}$ )的配伍液各5 ml,分别置于10 ml量瓶中,加流动相至刻度,摇匀,即得样品溶液,取以上样品溶液分别进样20  $\mu\text{l}$ ,记录色谱图,见图1B;同时考察溶剂小儿电解质补给注射液及流动相的色谱图,见图1C、图1D。以0 h时含量为100%,观察以上各配伍液中主药的百分含量。结果,5、25、35  $^{\circ}\text{C}$ 避光条件下该配伍液含量在0~24 h内均无明显变化;5  $^{\circ}\text{C}$ 及25  $^{\circ}\text{C}$ 光照条件下该配伍液含量在0~8 h无明显变化,在8~24 h内含量略有降低;35  $^{\circ}\text{C}$ 光照条件下该配伍液含量在0~8 h略有下降,8 h相对0 h降低了5.56%,而在8~24 h内含量明显降低,24 h相对0 h降低了11.38%,见表1。

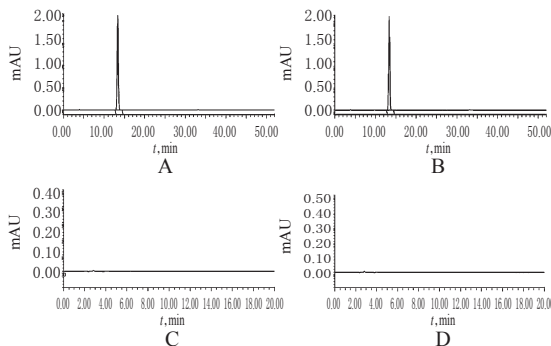


图1 高效液相色谱图

A.单磷酸阿糖腺苷对照品;B.配伍液;C.小儿电解质补给注射液;D.流动相

Fig 1 HPLC chromatogram

A. vidarabine monophosphate control; B. compatibility solution; C. pediatric electrolyte supplements injection; D. mobile phase

表1 6种放置条件下配伍液中单磷酸阿糖腺苷的相对百分含量变化(% ,  $n=3$ )

Tab 1 The relative percentage content of vidarabine monophosphate in compatibility solution under 6 different conditions(% ,  $n=3$ )

时间,h	避光			光照		
	5 $^{\circ}\text{C}$	25 $^{\circ}\text{C}$	35 $^{\circ}\text{C}$	5 $^{\circ}\text{C}$	25 $^{\circ}\text{C}$	35 $^{\circ}\text{C}$
0	100	100	100	100	100	100
1	99.87	99.88	99.86	99.85	99.86	99.58
2	99.89	99.87	99.88	99.87	99.85	98.68
4	99.85	99.84	99.87	99.85	99.83	97.91
6	99.86	99.85	99.84	99.84	99.86	95.97
8	99.85	99.86	99.87	99.83	99.82	94.44
24	99.84	99.83	99.85	99.12	99.01	88.62

## 2.3 外观

在室温条件下,取洁净的20 ml具塞纳氏比色管若干支,分别加入“2.1”项配伍液各15 ml,用未加药的小儿电解质补给注射液作对照,在上述时间点分别检查外观变化。结果,24 h内6种放置条件下各配伍液外观均澄清透明,无颜色、气体、沉淀、浑浊产生,与未加药的小儿电解质补给注射液相比无差异。

## 2.4 pH值

取“2.1”项配伍液于0、1、2、4、6、8、24 h时测定pH值,每个样本连测3次,取平均值。结果,24 h内6种放置条件下各配伍液pH值均无明显变化,见表2。

表2 6种放置条件下配伍液的pH值变化( $n=3$ )

Tab 2 pH change of compatibility solution under 6 different conditions( $n=3$ )

时间,h	避光			光照		
	5 $^{\circ}\text{C}$	25 $^{\circ}\text{C}$	35 $^{\circ}\text{C}$	5 $^{\circ}\text{C}$	25 $^{\circ}\text{C}$	35 $^{\circ}\text{C}$
0	6.76	6.75	6.75	6.74	6.77	6.76
1	6.74	6.73	6.76	6.75	6.76	6.75
2	6.75	6.74	6.75	6.74	6.75	6.74
4	6.72	6.75	6.73	6.75	6.74	6.76
6	6.75	6.74	6.75	6.76	6.77	6.75
8	6.74	6.73	6.74	6.75	6.75	6.76
24	6.77	6.75	6.78	6.77	6.78	6.77

## 2.5 不溶性微粒

在室温条件下,取“2.1”项配伍液及用灭菌注射用水2 ml溶解的注射用单磷酸阿糖腺苷和小儿电解质补给注射液,在各时间点按2010年版《中国药典》(二部)微粒检测法中的光阻法<sup>[3]</sup>检查微粒。结果,两药配伍并未使配伍液微粒数增加,见表3。

表3 两药配伍不同时刻的不溶性微粒数

Tab 3 Insoluble particles of compatibility solution at different time points

时间,h	注射用单磷酸阿糖腺苷		小儿电解质补给注射液		注射用单磷酸阿糖腺苷+小儿电解质补给注射液	
	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
0	7.6	0.2	6.8	0.1	14.3	0.2
1	6.3	0.3	6.1	0.1	11.8	0.0
2	6.3	0.4	4.0	0.0	8.6	0.1
4	4.5	0.2	4.4	0.0	7.7	0.1
6	3.5	0.3	3.2	0.2	6.0	0.1
8	2.6	0.0	5.7	0.1	4.3	0.3
24	3.1	0.1	3.6	0.1	4.6	0.2

## 3 讨论

环境因素如光照和温度对药物的配伍会产生一定的影响:当温度上升0.1  $^{\circ}\text{C}$ ,化学反应速度约增加2~4倍;光照在一定程度上会加快这种反应速度。在避光条件的3种温度下,24 h内配伍液的pH值、外观及不溶性微粒均无明显变化,单磷酸阿糖腺苷的百分含量也没有明显下降;而在光照条件下,随着温度的升高,放置时间的延长,配伍液中单磷酸阿糖腺苷的含量下降较为明显(8~24 h)。

在光照条件下,配伍液中单磷酸阿糖腺苷的相对含量有下降趋势(8~24 h)。建议临床最好在注射用单磷酸阿糖腺苷与小儿电解质补给注射液混合后的8 h内滴完,且尽量避光。

## 参考文献

- [1] 文九芳.注射用单磷酸阿糖腺苷治疗疱疹性咽峡炎的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2011,4(12B):64.
- [2] 唐晓燕,田春,杨山,等.单磷酸阿糖腺苷治疗小儿支气管肺炎临床疗效观察[J].中国医药指南,2012,10(9):142.
- [3] 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 C、71.

(收稿日期:2014-03-29 修回日期:2014-04-20)