

莪术油葡萄糖注射液与 5 种药物配伍稳定性考察

吴宏卫¹, 张静², 陈才铭¹, 蔡琳¹ (1. 温岭市第一人民医院, 温岭 317500; 2. 江苏省人民医院, 南京 210029)

摘要 目的: 考察莪术油葡萄糖注射液与头孢唑林钠、头孢哌酮钠、哌拉西林钠、维生素 C 加地塞米松磷酸钠注射剂分别配伍的稳定性。方法: 采用分光光度法测定配伍后莪术油含量的经时变化。HPLC 法测定配伍后头孢唑林钠、头孢哌酮钠、哌拉西林钠含量的经时变化。结果: 模拟临床用药浓度分别配伍, 莪术油葡萄糖注射液与头孢哌酮钠配伍, 莪术油在 1h 内分解达 30% 以上, 为配伍不稳定体系, 其余 3 项配伍较稳定, 外观、pH 值、含量无明显变化。结论: 莪术油葡萄糖注射液与头孢哌酮钠配伍后迅速分解, 与其余 4 种注射剂分别配伍较稳定。

关键词 莪术油葡萄糖注射液; 配伍; 稳定性

中图分类号: R942 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2002)01-0021-04

The study on the stability of compatibility of zedoary turmeric oil and glucose injection with five drugs respectively

WU Hong-wei¹, ZHANG Jing², CHEN Cai-ming¹, CAI Lin¹ (1. Wenling First People's Hospital, Wenling 317500, China; 2. Jiangsu People's Hospital, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To inspect the stability of compatibility of zedoary turmeric oil and glucose injection with cefazolin sodium for injection, cefoperazone sodium for injection, piperacillin sodium for injection and vitamin C plus dexamethason sodium phosphate injection, respectively. **METHODS:** The spectrophotometry was used to measure the ongoing change of the content of zedoary turmeric oil after compatibility. The HPLC was used to measure the ongoing change of content of cefazolin sodium, cefoperazone sodium and piperacillin sodium after compatibility. **RESULTS:** According to the compatibility modeling on clinical concentration, in the case of compatibility of zedoary turmeric oil and glucose injection with cefoperazone, more than 30% of zedoary turmeric oil decomposed, so it is unstable compatibility. The rest three compatibilities are relatively stable. There is no obvious ongoing change in appearance, pH and content. **CONCLUSION:** The compatibility of zedoary turmeric oil and glucose injection with cefoperazone sodium is unsuitable. The rest four drugs compatibilities are feasible and can be applied in the intravenous drip.

KEY WORDS zedoary turmeric oil and glucose injection; compatibility; stability

莪术油葡萄糖注射液系 250ml 中含莪术油 0.1g, 葡萄糖 12.5g, 供静脉滴注用的抗病毒药。临床与抗生素等药联合应用比较普遍。本实验考察了头孢唑林钠、头孢哌酮钠、哌拉西林钠 3 种抗生素注射剂和维生素 C 加地塞米松磷酸钠注射液共 4 组与莪术油葡萄糖注射液(以下简称莪术油)配伍, 在 0~8h 的稳定性, 报道如下。

1 仪器与药品

1.1 仪器

UV-2401 紫外分光光度计(日本岛津); Waters 高效液相色谱系统(美国 Waters 公司), 包括 515 泵,

486 紫外检测器; WDL—95 色谱工作站(大连化学物理研究所); PHS—9V 型酸度计(杭州华光无线电厂); Sartoris BS110S 电子天平(北京赛多利斯天平有限公司)。

1.2 试药

莪术油葡萄糖注射液(沈阳药大集琦药业有限责任公司, 批号 20000320—07), 头孢唑林钠(深圳制药厂, 批号 20000402), 头孢哌酮钠(青岛第二制药厂, 批号 990702), 哌拉西林钠(山西同领药业有限公司, 批号 000401), 维生素 C 注射液(南京第三制药厂, 批号 000622), 地塞米松磷酸钠注射液(天津药业

涟水有限公司, 批号 2000317)。甲醇为 HPLC 级, 实验用水为重蒸馏水经石英亚沸高纯水蒸馏器蒸馏制得。

2 方法及结果

2.1 莪术油标准曲线制备

2.1.1 配伍干扰性试验 取莪术油($400\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$), 头孢唑林钠溶液($8\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$), 头孢哌酮钠溶液($8\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$), 哌拉西林钠溶液($8\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$), 维生素 C 溶液($4\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$), 地塞米松磷酸钠溶液($20\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) 分别按药典莪术油含量测定法^[1], 加香草醛硫酸溶液显色, 1h 后, 在 600~400nm 波长范围内扫描, 莪术油在 518nm 波长处有最大吸收, 其它 5 种药物在该波长范围内无吸收, 可以排除配伍后对莪术油含量测定的干扰。

2.1.2 莪术油标准曲线的绘制 精密称取莪术油。用吐温 80 乙醇溶液($10\rightarrow 100$) 加入 5% 葡萄糖溶液中配成的 0.2% 吐温葡萄糖溶液溶解, 并取一定量稀释至每毫升含莪术油 50, 100, 200, 300, $400\mu\text{g}$ 的标准曲线工作液, 分别显色后在 518nm 波长处测定吸收度, 同时作空白校正, 在 $50\sim 400\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 浓度范围内呈良好线性关系, 吸收度(A)与浓度(C)的回归方程为: $A = 0.00906 + 0.00151C$, $r = 0.99997$

2.2 头孢唑林钠标准曲线的制备

2.2.1 色谱条件 色谱柱: Hypersil C₁₈柱, 4.6mm × 250mm, 10 μm (大连依利特公司); 流动相: 甲醇: $0.02\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{NaH}_2\text{PO}_4$: 三乙胺(50 : 50 : 0.4), 用 85% H_3PO_4 调 pH 至 3.00; 流速 $1.00\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$; 检测波长: 254nm; 进样量: 20 μl ; 温度: (25 ± 1) °C。

2.2.2 标准曲线的绘制 精密量取标准贮备液($8\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$), 12.5, 25, 50, 100, 150, 200 μl , 分别置于

10ml 容量瓶中, 加实验用水定容至刻度, 配成浓度分别为 10, 20, 40, 80, 120, $160\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 标准曲线工作液, 注入色谱系统分析, 外标法测定头孢唑林钠的含量, 结果在 $10\sim 160\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 浓度范围内, 峰面积(Y)与浓度(X)呈良好线性关系, 回归方程为 $Y = 0.9906X - 0.2634$, $r = 0.99999$

2.3 头孢哌酮钠标准曲线的制备

2.3.1 色谱条件 流动相: 甲醇: $0.02\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{NaH}_2\text{PO}_4$: 三乙胺(40 : 60 : 0.4); 检测波长: 270nm; 其余同 2.2.1 项条件。

2.3.2 头孢哌酮钠标准曲线的绘制 用 2.2.2 方法绘制标准曲线, 得回归方程为 $Y = 0.7323X - 1.1053$, $r = 0.99991$ 。

2.4 哌拉西林钠标准曲线的制备

2.4.1 色谱条件 流动相: 甲醇: $0.02\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{NaH}_2\text{PO}_4$: 三乙胺(60 : 40 : 0.4); 检测波长: 254nm; 其余同 2.2.1 项条件。

2.4.2 哌拉西林钠标准曲线的绘制 用 2.2.2 方法绘制标准曲线, 得回归方程为 $Y = 0.3575X + 0.1930$, $r = 0.99988$

2.5 稳定性试验

2.5.1 外观及配伍的 pH 值变化 模拟临床用药浓度, 分别编号(以下表格均以编号代表配伍液), 配伍如下: A: 莪术油 250ml+ 头孢唑林钠 2.0g; B: 莪术油 250ml+ 头孢哌酮钠 2.0g; C: 莪术油 250ml+ 哌拉西林钠 2.0g; D: 莪术油 250ml+ Vc 针 1.0g+ 地塞米松磷酸钠 5mg。考察配伍前莪术油的 pH 值和配伍后各时间段的 pH 值变化以及经时外观变化, 详见表 1。

表 1 莪术油葡萄糖注射液与 5 种注射用药配伍外观及 pH 值变化

温度	配伍液	外观变化	原液 pH	配伍液经时 pH 值变化(h)							
				0	1	2	3	4	6	8	
25 °C	A	微黄 \rightarrow 淡黄、澄明	4.10	4.49	4.64	4.69	4.73	4.83	4.90	5.00	
	B	微黄 \rightarrow 黄绿、乳光	3.99	4.06	4.09	4.09	4.10	4.10	4.11	4.13	
	C	微黄、澄明	4.10	4.71	4.71	4.71	4.73	4.68	4.68	4.68	
	D	微黄、澄明	3.99	6.10	6.30	6.36	6.45	6.50	6.49	6.47	
35 °C	A	微黄 \rightarrow 淡黄、澄明	3.99	4.49	4.89	5.08	5.23	5.33	5.40	5.45	
	B	微黄 \rightarrow 黄绿、乳光	3.99	4.06	4.07	4.09	4.09	4.09	4.09	4.07	
	C	微黄、澄明	4.10	4.68	4.68	4.68	4.63	4.63	4.63	4.63	
	D	微黄、澄明	3.98	6.10	6.30	6.24	6.25	6.25	6.15	6.14	

注: 乳光指刚配伍时的外观现象。

2.5.2 莪术油与 5 种药物配伍后的含量经时变化 模拟临床用药浓度配伍, 分别在 (25 ± 1) °C、($35 \pm$

1) °C, 见光和避光条件下, 密封放置 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8h, 精密吸取各时间段的配伍液适量, 按照莪术油标

准曲线制备方法, 在 518nm 处测定 A 值 ($RSD < 0.2\%$, $n = 3$), 分别代入莪术油的回归方程, 计算含量, 取平均值, 结果见表 2。

表 2 莪术油葡萄糖注射液与 5 种注射用药配伍后莪术油含量经时变化

温度	编号	条件	结 果	放 置 时 间 (h)						
				0	1	2	3	4	6	8
25℃	A	见光	含量($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	357.25	345.99	335.06	323.47	316.19	309.90	300.62
			Cn/Co(%)	/	96.85	93.79	90.54	88.51	86.75	84.15
		避光	含量($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	357.91	357.91	339.37	336.39	336.05	335.73	331.75
			Cn/Co(%)	/	100.00	94.87	93.99	93.89	93.80	92.69
	B	见光	含量($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	361.88	245.66	234.07	223.14	218.17	214.53	214.53
			Cn/Co(%)	/	67.88	64.68	61.66	60.29	59.28	59.28
		避光	含量($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	361.88	247.66	236.38	230.76	230.10	223.80	223.80
			Cn/Co(%)	/	68.44	65.32	63.66	63.58	61.84	61.84
	C	见光	含量($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	382.74	375.13	374.13	369.83	356.92	344.66	340.03
			Cn/Co(%)	/	98.01	97.75	96.63	93.25	90.05	88.84
		避光	含量($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	283.0	379.0	379.76	377.11	374.79	370.49	370.49
			Cn/Co(%)	/	98.88	99.05	98.36	97.75	96.63	96.63
D	见光	含量($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	364.53	365.19	364.53	363.54	363.54	361.22	359.56	
		Cn/Co(%)	/	100.18	100.00	99.73	99.73	99.09	98.64	
	避光	含量($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	367.51	364.53	365.86	365.19	365.86	367.51	367.51	
		Cn/Co(%)	/	99.20	99.55	99.37	99.55	100.00	100.00	
35℃	A	见光	含量($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	357.91	340.36	336.72	335.06	333.07	327.77	318.51
			Cn/Co(%)	/	95.10	94.08	93.62	93.06	91.58	88.99
		避光	含量($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	356.92	350.95	338.37	335.73	333.08	327.11	325.79
			Cn/Co(%)	/	98.33	94.80	94.06	93.32	91.65	91.28
	B	见光	含量($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	366.85	237.38	227.77	227.11	225.46	222.48	219.83
			Cn/Co(%)	/	64.71	62.09	61.91	61.46	60.65	59.92
		避光	含量($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	366.85	240.36	232.08	228.11	228.11	225.79	225.79
			Cn/Co(%)	/	65.52	63.26	62.18	62.18	61.55	61.55
	C	见光	含量($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	382.74	374.79	374.79	374.79	369.83	365.86	359.23
			Cn/Co(%)	/	97.92	97.92	97.92	96.63	95.59	93.86
		避光	含量($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	382.74	380.09	376.78	375.79	374.79	370.82	366.52
			Cn/Co(%)	/	99.31	98.44	98.18	97.92	96.89	95.76
D	见光	含量($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	369.19	366.87	366.19	366.19	367.51	368.17	366.51	
		Cn/Co(%)	/	99.38	99.19	99.19	99.55	99.173	99.128	
	避光	含量($\text{Lg}\#\text{ml}^{-1}$)	367151	366119	366119	366185	365152	363154	363154	
		Cn/Co(%)	/	99164	99164	99182	99146	98192	98192	

注: Co: 为配伍后即测定的含量; Cn: 为经 1- 8h 放置各时间段的含量; Cn/ Co: 为各时间段的含量与 Co 时含量的百分比。以下表中的上述几种符号、意义相同。见光: 配伍液暴露在自然光下。避光: 配伍液外面包裹黑色避光纸。

21513 3 种抗生素与莪术油配伍后的含量经时变化
取模拟临床用药浓度的各编组配伍液, 按各药物标准曲线制备条件, 同时间段取样 3 份, 定容稀释至

约含检测药 $80\text{Lg}\#\text{ml}^{-1}$ 的浓度, 注入色谱系统分析, 代入相应的回归方程计算含量, 结果见表 3、表 4、表 5。

表 3 头孢唑林钠在莪术油葡萄糖注射液中的含量经时变化

温度	条件	结 果	放 置 时 间 (h)						
			0	1	2	3	4	6	8
25 e	见光	含量($\text{Lg}\#\text{ml}^{-1}$)	89100	87174	86175	86139	85170	85100	84170
		Cn/Co(%)	/	98158	97147	97107	96129	95151	95117
	避光	含量($\text{Lg}\#\text{ml}^{-1}$)	88182	87146	86190	86156	85182	85110	84185
		Cn/Co(%)	/	98147	97184	97146	96162	95181	95153
35 e	见光	含量($\text{Lg}\#\text{ml}^{-1}$)	88108	87118	86134	85152	84145	83103	81129
		Cn/Co(%)	/	98198	98102	97109	95188	94127	92129
	避光	含量($\text{Lg}\#\text{ml}^{-1}$)	88104	87114	86151	86111	85140	83164	82188
		Cn/Co(%)	/	98198	98126	97181	97100	95100	94114

表 4 头孢哌酮钠在莪术油葡萄糖注射液中的含量经时变化

温度	条件	结 果	放 置 时 间 (h)						
			0	1	2	3	4	6	8
25 e	见光	含量(Lg#ml ⁻¹)	80140	80189	79171	78119	79100	78193	78171
		Cn/Co(%)	/	100161	99114	97125	98126	98117	97190
	避光	含量(Lg#ml ⁻¹)	81111	81154	80164	79156	77139	78127	78128
		Cn/Co(%)	/	100153	99142	98109	95141	96150	96151
35 e	见光	含量(Lg#ml ⁻¹)	80120	78179	78158	78104	76180	77112	76194
		Cn/Co(%)	/	98124	97198	97131	95176	96116	95194
	避光	含量(Lg#ml ⁻¹)	80181	80179	80138	79177	78134	77198	77165
		Cn/Co(%)	/	99198	99147	98171	96194	96150	96109

表 5 哌拉西林钠在莪术油葡萄糖注射液中的含量经时变化

温度	条件	结 果	放 置 时 间 (h)						
			0	1	2	3	4	6	8
25 e	见光	含量(Lg#ml ⁻¹)	86110	85167	84168	84115	83184	82149	82119
		Cn/Co(%)	/	99150	98135	97174	97138	95181	95146
	避光	含量(Lg#ml ⁻¹)	83179	84136	83189	82150	82178	82113	81114
		Cn/Co(%)	/	100173	100117	98151	98184	98107	96188
35 e	见光	含量(Lg#ml ⁻¹)	86118	86118	84130	83190	83152	83114	81144
		Cn/Co(%)	/	100100	97182	97135	96191	96147	94150
	避光	含量(Lg#ml ⁻¹)	84103	84131	84126	81195	81127	80141	79169
		Cn/Co(%)	/	100133	100127	97152	96172	95169	94184

3 讨论

3.1.1 含量测定

分光光度法测定莪术油的含量,药典规定在520~2nm波长范围内。经扫描,本制剂莪术油在518nm处有最大吸收,与其编组配伍的5种注射用药物,经干扰因素扫描考察,在450~600nm波长范围内均无吸收,配伍后不引起对莪术油含量测定的干扰,且采用空白校正,测定结果更可靠。HPLC法测定头孢唑林钠、头孢哌酮钠、哌拉西林钠3种抗生素,出峰时间在3~6min之间,无溶剂等杂峰干扰,基线平稳,峰对称性好,各时间段取样检测,峰面积RSD<0.16%。

3.1.2 配伍变化

3.1.2.1 莪术油与5种注射用药物配伍后,A、C、D3组溶液澄明度好,未见混浊或明显的颜色改变,pH值的经时变化<0.15。D项配伍最稳定,避光,25e条件下经8h放置,其含量仍为初始浓度的100%。A项配伍,在见光,25e条件下,其含量降为初始浓度的84.15%,色泽稍有加深,由微黄y淡黄。A、C、D3组配伍在避光,25e条件下,经3h放置,含量均

>90%,见光要比避光分解快。莪术油对热较稳定,对光敏感,配伍液应避光放置,配液后即使用。B组配伍后由微黄y淡黄y黄绿,且初配液有明显乳光,1h经时含量测定,即为初始浓度的65%左右,且颜色明显加深。可能为加入头孢哌酮钠后,促进了莪术油的氧化分解。B组不宜配伍应用。

3.1.2.2 3种抗生素与莪术油配伍后,经时含量测定结果,放置8h,25e条件,含量>95%;35e条件,含量>94%,光线对其影响不大,温度稍有影响。

3.1.2.3 A、C、D3组配伍性质比较稳定,在25e,避光条件下,各药物在4h内分解率均<10%,外观、pH值无明显变化,建议上述各组药物配伍后,避光在4h内用完。

3.1.2.4 各组配伍液,3种抗生素的高效液相色谱均未见明显的相关物质吸收峰,是否有相关物质产生,产生的相关物质是否在其他波长下有吸收,莪术油含量发生改变的同时,产生何种相关物质等,有待进一步探索研究。

参考文献:

[1] 中国药典[S]1二部,2000:697