

· 药剂学 ·

注射用卡络磺钠与 4 种常用输液的配伍稳定性

张海红¹, 刘放² (1. 浙江省嵊泗县人民医院药剂科, 浙江 嵊泗 202450; 2. 浙江省医学科学院药物研究所, 浙江 杭州 310013)

[摘要] 目的 研究室温 6 h 内注射用卡络磺钠与 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液和复方葡萄糖氯化钠注射液的配伍稳定性, 为临床用药提供科学依据。方法 采用紫外分光光度法和反相高效液相色谱法分别测定注射用卡络磺钠与上述 4 种输液配伍后 6 h 内卡络磺钠的含量及有关物质, 同时考察配伍液的外观和 pH 值。结果 在室温条件下, 注射用卡络磺钠与上述 4 种输液配伍 6 h 后, 外观、pH 值、含量和有关物质均无明显变化。结论 注射用卡络磺钠可与上述 4 种注射液配伍使用。

[关键词] 注射用卡络磺钠; 输液; 配伍稳定性; 反相高效液相色谱; 紫外分光光度法

[中图分类号] R94 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)05-0365-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.05.013

The stability of compatibility of carbazochrome sodium sulfonate with four transfusions in common use

ZHANG Hai-hong¹, LIU Fang² (1. Department of Pharmacy, Zhejiang ShengSi People's Hospital, Shengsi 202450, China; 2. Institute of Matera Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China)

[Abstract] **Objective** To study the stability of compatibility of carbazochrome sodium sulfonate with four different transfusions for 6 hours at room temperature. **Methods** The content and related substances of carbazochrome sodium sulfonate injection in four mixture were determined by UV spectrophotometric and HPLC. The appearance and pH values were determined. **Results** The results showed that there was no significant changes after matching in the appearance, pH values, content and related substances for 6 hours at room temperature. **Conclusion** Carbazochrome sodium sulfonate for injection could be combined with 5% glucose injection, 10% glucose injection, 0.9% sodium chloride injection, glucose and sodium chloride injection.

[Key words] carbazochrome sodium sulfonate for injection; infusions; compatibility stability; RP-HPLC; UV spectrophotometric methods

卡络磺钠 (carbazochrome sodium sulfonate, CSS) 化学名为 1-甲基-6-氧代-四氢吡啶-5-缩脲氨-2-磺酸钠。卡络磺钠是新一代肾上腺素衍生物止血药, 可增加毛细血管对损伤的抵抗力或使毛细血管通透性降低, 增进毛细血管断裂端的回缩作用, 常用于毛细血管通透性增加而产生的多种出血。在临床上卡络磺钠主要用于泌尿系统、上消化道、呼吸道和妇产科疾病出血, 对泌尿系统出血疗效较为显著, 亦可用于外伤和手术出血^[1]。卡络磺钠制剂主要有卡络磺钠注射液和注射用卡络磺钠, 后者一般用注射用水稀释后肌注, 目前在临床使用中常将注射用卡络磺钠加入各种输液中静脉滴注, 但其说明书未具体指明静脉滴注时与何种输液配伍。为进一步确保临床用药安全, 作者模拟临床用法, 参考有关文

献^[2-7], 采用紫外分光光度法和高效液相色谱法对注射用卡络磺钠与 4 种临床常用输液的配伍稳定性进行研究, 为临床用药安全提供依据。

1 试药与仪器

1.1 仪器 LC-10A 高效液相色谱仪系统 (日本岛津); 包括 LC-10AD 泵, SPD-10A 紫外-可见检测器; N-2000 色谱工作站 (浙江大学智达信息工程有限公司); TU-1800 紫外-可见分光光度计 (北京普析通用仪器有限公司); BS124S 电子天平 (北京赛多利斯仪器系统有限公司); PHS-9V 型酸度计 (杭州华光无线电厂)。

1.2 试药 注射用卡络磺钠 (江苏吴中实业股份有限公司苏州第六制药厂, 批号: 20100711, 20100104, 20101214, 规格: 20 mg/瓶); 卡络磺钠对照品 (浙江省医学科学院药物研究所, 含量 99.5%,

[作者简介] 张海红 (1974-), 本科, Tel: 13867229996, E-mail: az.169@sina.com.

HPLC 面积归一化法); 5% 葡萄糖注射液(批号 20100202)、10% 葡萄糖注射液(批号 20100502)、0.9% 氯化钠注射液(批号 20100914), 上述 3 种注射液均为浙江平湖莎普爱思制药有限公司生产; 复方葡萄糖氯化钠注射液(国营张家港市制药厂, 批号 2010071923)。甲醇(色谱纯, 上海陆都化学试剂厂) 磷酸二氢钾(分析纯, 上海化学试剂二厂) 磷酸氢铵(分析纯, 湖州化学试剂厂) 磷酸(分析纯, 浙江建德化学试剂厂)。

2 方法与结果

2.1 含量测定

2.1.1 线性范围 取卡络磺钠对照品约 20 mg 精密称定, 置 50 ml 棕色量瓶中, 用水溶解并稀释至刻度 摇匀, 配制成约含卡络磺钠 0.4 mg/ml 的标准贮备液 摇匀, 精密量取标准贮备液 0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8 ml, 分置 7 只 25 ml 棕色量瓶中, 用 pH 7.0 磷酸盐缓冲液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制成含卡络磺钠 3.2、4.8、6.4、8.0、9.6、11.2、12.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 系列浓度的标准应用液, 以 pH 7.0 磷酸盐缓冲液为参比, 1 cm 比色杯, 在波长 363 nm 处测定吸收度; 以浓度 C 对吸收度 A 进行回归分析得方程 $A = 0.0755C - 0.0029$, $r = 0.9998$ 。结果表明, 卡络磺钠在 3.2 ~ 12.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 浓度范围内有良好的线性。

2.1.2 供试品含量测定 取注射用卡络磺钠 3 支, 分别精密加水 2 ml 溶解后, 混匀, 精密量取 2 ml 移至 50 ml 棕色量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 1 ml, 置另一 50 ml 棕色量瓶中, 再用 pH 7.0 磷酸盐缓冲液稀释至刻度, 混匀, 在波长 363 nm 处测定吸收度, 按 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$ 的吸收系数 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$) 为 862 计算含量。

2.2 有关物质检查

2.2.1 卡络磺钠紫外吸收光谱 取卡络磺钠对照品适量约 10 mg, 置 100 ml 棕色量瓶中, 加 pH 7.0 磷酸盐缓冲液溶解并稀释至刻度, 摇匀; 精密量取此液 2.5 ml, 置 100 ml 棕色量瓶中, 加 pH 7.0 磷酸盐缓冲液溶解并稀释至刻度, 摇匀。在波长 200 ~ 500 nm 全扫描, 结果卡络磺钠在 363 nm 波长处有最大吸收, 见图 1。

2.2.2 色谱条件与系统适用性试验 色谱柱: DIK-MA C_{18} 色谱柱 (4.6 mm \times 250 mm 5 μm); 流动相: 磷酸盐缓冲液(取 1.38 g 磷酸氢铵, 加水 1 000 ml 溶解, 用磷酸调 pH 值至 3.0, 摇匀) - 95% 乙醇 (92.5 : 7.5), 超声振荡脱气; 流速 1 ml/min; 紫外检测波长 363 nm; 检测仪灵敏度 0.05 AUFS; 进样体积为 20 μl 。

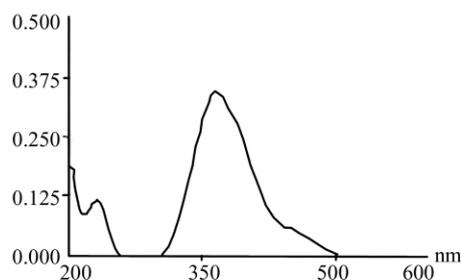


图 1 卡络磺钠紫外吸收光谱

2.2.3 注射用卡络磺钠有关物质检查 取注射用卡络磺钠适量(约相当于卡络磺钠 10 mg), 置 20 ml 棕色量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度, 制成每 1 ml 中含卡络磺钠 500 μg 的供试品溶液, 精密量取此液 1 ml, 置 100 ml 棕色量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度, 制成每 1 ml 中含卡络磺钠 5 μg 的对照溶液, 照上述色谱条件进行试验。取对照溶液 20 μl 注入液相色谱仪, 调整仪器灵敏度, 使主成分色谱峰高度达满量程的 10%; 再精密吸取上述 2 种溶液各 20 μl , 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍。

2.2.4 空白对照实验 分别量取 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液、复方葡萄糖氯化钠注射液 1 ml, 分置 4 只 100 ml 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 各吸取 20 μl 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 结果表明上述 4 种输液对卡络磺钠测定无干扰。

2.3 注射用卡络磺钠与 4 种输液的配伍稳定性

2.3.1 配伍方法 模拟临床用药浓度^[8], 取注射用卡络磺钠(批号 20100104) 20 mg, 共 4 份, 分置 50 ml 棕色量瓶中, 分别用 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液、复方葡萄糖氯化钠注射液稀释至刻度, 摇匀; 室温下放置。分别在 0、2、6 h 时进行外观、pH 值、含量测定和有关物质检查。

2.3.2 外观考察 各配伍溶液在 6 h 内均为澄黄色澄明液体, 无明显颜色变化。结果见表 1。

2.3.3 pH 值变化 各配伍溶液在 6 h 内, pH 值变化均在 0.10 pH 值范围内。结果见表 1。

2.3.4 含量测定 分别在 0、2、6 h 时, 精密量取各配伍溶液 1 ml, 置 50 ml 棕色量瓶中, 用 pH 7.0 磷酸盐缓冲液稀释至刻度, 摇匀, 制成每 1 ml 中含卡络磺钠 8 μg 的供试品溶液。在波长 363 nm 处测定吸收度, 按 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$ 的吸收系数 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$) 为 862 计算含量。结果见表 1。

2.3.5 有关物质测定 分别在 0、2、6 h 时, 精密量取各配伍溶液适量, 用流动相制成每 1 ml 中含

卡络磺钠 500 μg 的供试品溶液和每 1 ml 中含卡络磺钠 5 μg 的对照溶液,照上述色谱条件进行试验。精密吸取对照溶液 20 μl 注入液相色谱仪,调整仪器灵敏度,使主成分色谱峰高度达满量程的

10%;再精密吸取上述 2 种溶液各 20 μl,分别注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍,量取各杂质峰面积之和并计算,结果见表 1 和图 2。

表 1 注射用卡络磺钠与 4 种输液配伍后的外观、pH、含量及有关物质变化情况

配伍液 / 配伍时间(h)	配伍后变化			
	外观	pH	含量(%)	有关物质(%)
5% 葡萄糖注射液				
0	橙黄色澄明液体	4.32	104.09	1.02
2	橙黄色澄明液体	4.36	104.52	1.04
6	橙黄色澄明液体	4.38	103.62	1.04
10% 葡萄糖注射液				
0	橙黄色澄明液体	4.30	100.15	1.00
2	橙黄色澄明液体	4.33	99.41	0.98
6	橙黄色澄明液体	4.33	99.87	1.00
0.9% 氯化钠注射液				
0	橙黄色澄明液体	4.34	104.99	0.98
2	橙黄色澄明液体	4.36	104.58	0.94
6	橙黄色澄明液体	4.40	104.18	1.03
葡萄糖氯化钠注射液				
0	橙黄色澄明液体	4.26	97.81	1.15
2	橙黄色澄明液体	4.28	97.67	1.17
6	橙黄色澄明液体	4.28	96.82	1.08

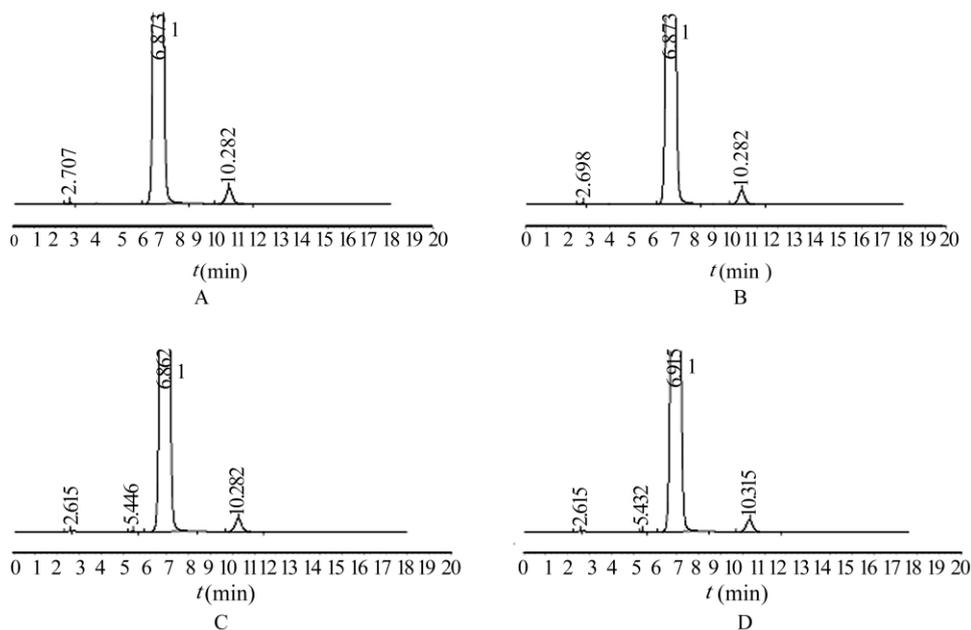


图 2 注射用卡络磺钠与 4 种输液配伍后 HPLC 图谱

A-与 5% 葡萄糖注射液配伍; B-与 10% 葡萄糖注射液配伍; C-与 0.9% 氯化钠注射液配伍; D-与复方葡萄糖氯化钠注射液配伍; 1-卡络磺钠

3 讨论

3.1 注射用卡络磺钠在临床上应用日趋广泛,但对其配伍稳定性的报道相对较少,未见采用紫外分光光度法和高效液相色谱法同时研究其配伍稳定性的报道。作者根据临床常用的配伍方法和用量为参考依

据^[8],以性状、pH 值、含量和有关物质为考察项目。实验结果显示:注射用卡络磺钠分别与 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液和复方葡萄糖氯化钠注射液配伍后 6 h 内配伍液外观、pH 值、含量无明显变化,有关物质也未见明显增加,提示注射用卡络磺钠与 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注

注射液、0.9% 氯化钠注射液和复方葡萄糖氯化钠注射液配伍 6 h 内稳定,可加入这 4 种输液中静滴。试验结果为临床的用药安全提供了依据。

3.2 国家药品标准卡络磺钠^[2]及注射用卡络磺钠^[3]中卡络磺钠含量测定方法均采用紫外分光光度法。卡络磺钠原料标准^[2]仅对已知杂质中间体主要杂质卡巴络克采用薄层色谱法(TLC)进行检查,且规定卡巴络克的限量不得大于 2.0%,应用 HPLC 法可同时合成过程中带进的多种杂质进行检查,提高了卡络磺钠及其制剂的质量标准。

【参考文献】

[1] 王泽民. 当代药物结构全集[M]. 北京: 北京科技出版社, 1993: 1567.

[2] 国家药典委员会. 国家药品监督管理局化学药品地方标准上升国家标准[S]. 第 3 册: 2002: 65.
 [3] 国家药典委员会. 国家药品监督管理局国家药品标准新药转正标准[S]. 第 24 册: 2001: 879.
 [4] 纪标, 王东顺, 高斐, 等. 测定卡络磺钠注射液的含量和有关物质[J]. 沈阳药科大学学报 2006, 23(3): 159.
 [5] 黄顺旺, 许龙, 曹明成. HPLC 法测定卡络磺钠葡萄糖注射液中卡络磺钠的含量[J]. 安徽医药 2008, 12(2): 120.
 [6] 刘伟, 周伯庭, 徐平声. 高效液相色谱法测定注射用卡络磺钠中卡络磺钠的含量[J]. 中国药房 2005, 16(15): 1175.
 [7] 陈莉, 崔颖, 段姚尧. 高效液相色谱法测定注射用卡络磺钠原料药的含量[J]. 武警医学院学报 2008, 17(2): 90.
 [8] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 第 15 版. 北京: 人民卫生出版社 2003: 524.

[收稿日期]2011-12-12

[修回日期]2012-03-27

(上接第 333 页)

现了越来越多的蛋白类药物、核苷酸、DNA 药物等, 这些物质由于其不稳定性, 而且难以透过生物膜, 以前一直用注射液给药, 使用起来不方便, 进一步完善此类药物的 SLN 给药系统, 尝试新的给药途径是未来的一个发展方向。在不久的将来, SLN 的制剂可用于临床, 造福于患者。

【参考文献】

[1] Wissing SA, Kayser O, Muller RH. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery[J]. Adv Drug Del Rev, 2004, 56(1): 1257.
 [2] 李燕真. 吡拉西坦固体脂质纳米粒的制备和脑靶向性研究[D]. 开封: 河南大学, 2010.
 [3] 姜孙旻, 葛一凡, 毕欣耘, 等. 亲水性蛋白和多肽固体脂质纳米粒的制备方法[J]. 中国现代应用杂志 2010, 7(27): 595.
 [4] 张继明, 胡富强, 应晓英, 等. 胰岛素固体脂质纳米粒的制备及其理化性质研究[J]. 中国药学杂志 2004, 8(39): 605.
 [5] 陈桐楷, 李园, 林华庆, 等. 高压乳匀法制备氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒的工艺研究[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(6): 440.
 [6] 王春龙, 江荣高, 刘健华, 等. 羟基喜树碱脂肪乳的光照稳定性及其在家兔体内的药动学和肝靶向性[J]. 中草药, 2008, 39(5): 696.
 [7] 王婧雯, 汤海峰. 齐墩果酸固体脂质纳米粒的制备与质量评价[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(5): 472.
 [8] 张先洲, 陈晓清, 潘细贵, 等. 青藤碱固体脂质纳米粒的制备[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(24): 2081.
 [9] 王杰, 张强, 索中军, 等. PEG 表面修饰硬脂酸脂质纳米粒的制备与体外细胞摄取[J]. 药学学报, 2000, 35(8): 622.
 [10] Fredrik I, Christian T. Analysis of the flow field in a high-pressure

homogenizer[J]. Exp Therm Fluid Sci 2007, 58(11): 148.
 [11] Feng Wb, Jian Yb, Yu S, et al. Studies on PEG-modified SLNs loading vinorelbine bitartrate (I): Preparation and evaluation in vitro[J]. Int J Pharm, 2008, 359(1-2): 104.
 [12] Yassin AE, Anwer MK, Mowafy HA, et al. Optimization of 5-fluorouracil solid-lipid nanoparticles: a preliminary study to treat colon cancer[J]. Int J Med Sci 2010, 7(6): 398.
 [13] Li S, Zhao B, Wang F, et al. Yak interferon-alpha loaded solid lipid nanoparticles for controlled release[J]. Res Vet Sci 2010, 88(1): 143.
 [14] 刘少彬, 胡海洋, 赵秀丽, 等. 长春西汀固体脂质纳米粒的制备及其性质考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(5): 335.
 [15] Venka TV, Manjunath K. Preparation, characterization and in vitro release kinetics of clozapine solid lipid nanoparticles[J]. J Controlled Release, 2004, 95(3): 627.
 [16] 贾慧卿. 地高辛固体脂质纳米粒的制备及其药物动力学研究[D]. 保定: 河北大学 2008.
 [17] Mao SR, Wang YZ, Ji HY, et al. Preparation of solid lipid nanoparticles by microemulsion technique[J]. Yao Xue Xue Bao, 2003, 38(8): 624.
 [18] 陈建, 姜赛平. 鞣鞣固体脂质纳米粒的药物动力学特点[J]. 浙江医学 2008, 7(30): 698.
 [19] Ye JS, Wang Q, Zhou X, et al. Injectable actarit-loaded solid lipid nanoparticles as passive targeting therapeutic agents for rheumatoid arthritis[J]. Int J Pharm, 2008, 352(1-2): 273.
 [20] 陈正明, 龙晓英, 丁沐淦, 等. 固体脂质纳米粒作为维 A 酸经皮给药载体的研究[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(5): 427.
 [21] Liu J, Gong T, Fu H, et al. Solid lipid nanoparticles for pulmonary delivery of insulin[J]. Int J Pharm, 2008, 356(1-2): 333.

[收稿日期]2011-12-14

[修回日期]2012-03-23