

注射用帕瑞昔布钠与3种临床常用输液的配伍稳定性研究[△]

谢 姣^{1*}, 周素琴², 贾 晨², 马旭阳², 张圣苗³, 杨 洁², 高建丽², 王 睿², 赵 慧^{2#}(1. 西安交通大学第二附属医院药学部, 西安 710004; 2. 兰州大学第二医院药学部, 兰州 730030; 3. 杭州市富阳区第一人民医院药剂科, 杭州 311400)

中图分类号 R942 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)07-0777-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.003

摘 要 目的: 研究室温(20~25℃)下48 h内, 注射用帕瑞昔布钠与3种常用输液(0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液和葡萄糖氯化钠注射液)的配伍稳定性, 为临床合理使用帕瑞昔布钠提供参考。方法: 采用高效液相色谱法, 检测注射用帕瑞昔布钠分别与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液配伍后的含量变化, 观察配伍后溶液的pH及外观变化。结果: 注射用帕瑞昔布钠与3种注射液配伍后, 在室温下放置48 h, 其pH及外观未发生明显改变, 含量变化<10%, 说明注射用帕瑞昔布钠在上述3种输液中稳定性较好。结论: 注射用帕瑞昔布钠与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液配伍后在室温下48 h内稳定。

关键词 注射用帕瑞昔布钠; 配伍稳定性; 高效液相色谱法

Compatible Stability of Parecoxib Sodium for Injection with Three Kinds of Commonly Used Infusion[△]

XIE Jiao¹, ZHOU Suqin², JIA Chen², MA Xuyang², ZHANG Shengmiao³, YANG Jie², GAO Jianli², WANG Rui², ZHAO Hui²(1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; 2. Dept. of Pharmacy, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Fuyang District, Hangzhou 311400, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the compatible stability of parecoxib sodium for injection with three kinds of commonly used infusion solution (0.9% sodium chloride injection, 5% glucose injection and glucose sodium chloride injection) within 48 h at room temperature (from 20 °C to 25 °C), so as to provide clinical reference for rational application of parecoxib sodium. METHODS: High performance liquid chromatography was used to detect the content changes of parecoxib sodium for injection compatible with 0.9% sodium chloride injection, 5% glucose injection and glucose sodium chloride injection, respectively, and changes of pH and appearance of the compatible solution were observed. RESULTS: After the compatibility with three kinds of injection, the pH and appearance of parecoxib sodium for injection did not change significantly, and the change of its content was <10% after being placed at room temperature for 48 h, which indicated that the parecoxib sodium for injection had good stability in compatibility with the three kinds of infusion. CONCLUSIONS: Parecoxib sodium for injection is stable within 48 h at room temperature after compatibility with 0.9% sodium chloride injection, 5% glucose injection and glucose sodium chloride injection.

KEYWORDS Parecoxib sodium for injection; Compatible stability; High performance liquid chromatography

帕瑞昔布钠是可注射的环氧合酶-2抑制剂, 可用于外科手术术后疼痛的短期治疗^[1-2]。该药已在多种外科手术术后镇痛方案中得到广泛应用^[3-5]。近年来, 国内关于注射用帕瑞

昔布钠在联合用药中的配伍禁忌已有多篇文献报道, 该药与维生素B₆^[6]、注射用埃索美拉唑^[7]及乳酸环丙沙星^[8]等均存在配伍禁忌。而关于其在常用输液中的配伍稳定性尚未见文献报道。本研究通过建立注射用帕瑞昔布钠含量测定的高效液相色谱法, 进行方法学验证后测定48 h内注射用帕瑞昔布钠与3种临床常用输液(0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液和葡萄糖氯化钠注射液)配伍后的含量, 考察配伍后的含量、pH及外观变化, 为临床合理使用帕瑞昔布钠提供参考。

[△] 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 82003860); 甘肃省青年科技基金计划项目(No. 21JR7RA431); 2020 中医药传承平台建设项目(No. TCM-IPC-2020-06)

* 主管药师。研究方向: 药动学、临床药学。E-mail: xiejiaoxjtu@gmail.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学、临床药学。E-mail: ldeyzh@163.com

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); XSE205DU 型分析天平(瑞士 Mettler Toledo 集团); MX-S 型可调式混匀仪(上海洪记仪器设备有限公司); TG18-WS 型台式高速离心机(湖南长沙维尔康湘鹰离心机有限公司); UV-2450 型紫外分光光度计(日本 Shimadzu 公司)。

1.2 药品与试剂

注射用帕瑞昔布钠(美国 Pfizer 公司,批准文号为国药准字 J20180034,规格为 40 mg,批号为 EK8636); 0.9% 氯化钠注射液(四川科伦药业股份有限公司,批准文号为国药准字 H51021158,规格为 100 mL,批号为 C20072109); 5% 葡萄糖注射液(甘肃扶正药业科技股份有限公司,批准文号为国药准字 H62020428,规格为 100 mL,批号为 Y202104250); 帕瑞昔布钠对照品(上海源叶生物科技有限公司,货号为 S80515,纯度为 99%); 葡萄糖氯化钠注射液(四川科伦药业股份有限公司,批准文号为国药准字 H20044573,规格为 500 mL,批号为 B19101612); 乙腈为色谱纯试剂。

2 方法与结果

2.1 吸收波长的确定

精密称取帕瑞昔布钠对照品适量,用乙腈溶解并稀释为质量浓度为 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的帕瑞昔布钠对照品溶液,以乙腈作为空白对照,用紫外分光光度计在 200~400 nm 波长下进行紫外光谱扫描,逐级稀释,使最大吸收在 0.3~0.7,得出质量浓度为 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的帕瑞昔布钠溶液在 244 nm 有最大吸收,吸光度为 0.311,见图 1。

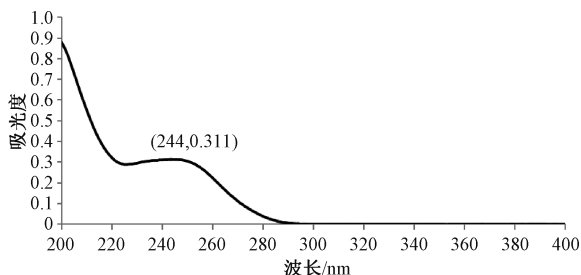


图 1 帕瑞昔布钠紫外吸收光谱图

Fig 1 Ultraviolet absorption spectrum of parecoxib sodium

2.2 色谱条件

色谱柱:Luna C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm,5 μm); 流动相:乙腈-磷酸盐缓冲液(0.02 mol/L 磷酸二氢钾,用 0.1 mol/L 氢氧化钠调节 pH 至 6.0)(V:V=40:60); 流速:1.0 mL/min; 检测波长:244 nm; 柱温:24 $^{\circ}\text{C}$; 进样体积:10 μL 。

2.3 专属性试验

在上述色谱条件下,取流动相(按“2.2”项下流动相配制)10 μL 进样,记录色谱图;精密称取帕瑞昔布钠对照品适量,加入流动相溶液溶解、稀释,将对照品溶液质量浓度配至 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。取 10 μL 进样,记录色谱图。取适量注射用帕瑞昔布钠,分别溶于 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液中。取上述溶液适量,经微孔滤膜过滤后,取续滤液 10 μL 进样后记录液相色谱图(结果见图 2)。帕瑞

昔布钠对照品出峰时间为 7.593 min,峰形良好且在保留时间处均无杂质峰干扰,具有很好的专属性。因此,本方法专属性符合测定要求。

2.4 标准曲线的制备

精密称取适量帕瑞昔布钠对照品,加入流动相溶液溶解、稀释,将对照品溶液配制为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的帕瑞昔布钠储备液。分别吸取帕瑞昔布钠储备液适量,加流动相配制得到质量浓度为 400、200、100、50、25 和 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的帕瑞昔布钠溶液。取上述溶液适量,经微孔滤膜过滤后,取 10 μL 滤液进样,记录色谱图。以帕瑞昔布钠系列溶液的峰面积为纵坐标(Y),以帕瑞昔布钠浓度(X)为横坐标进行线性回归,得回归方程: $Y=25.548X-159.82(r=0.99990,n=6)$ 。结果表明,帕瑞昔布钠质量浓度在 12.5~400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 内线性关系良好。

2.5 精密度试验

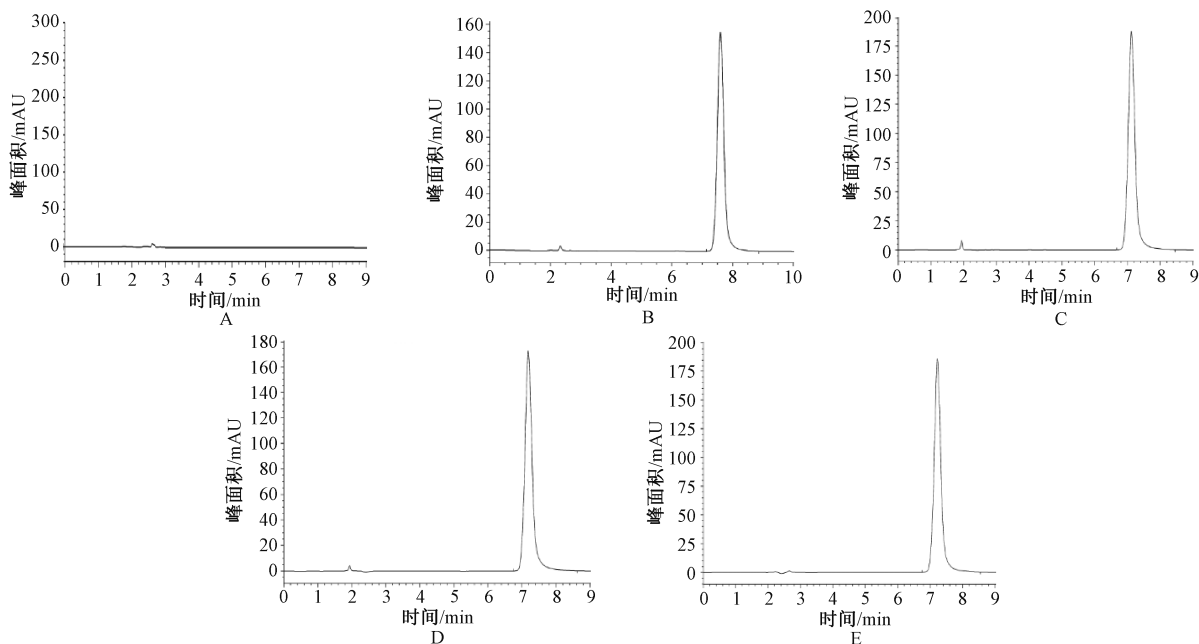
分别配制高、中及低浓度(200、100 及 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的帕瑞昔布钠对照品溶液,经微孔滤膜过滤后,取 10 μL 滤液进样,记录色谱图。以 1 d 内连续 5 次测得的帕瑞昔布钠峰面积计算日内精密度值,以连续 5 d 内分别测定的帕瑞昔布钠峰面积计算日间精密度值。结果显示,帕瑞昔布钠低、中及高浓度的日内精密度分别为 5.11%、2.83% 及 0.84%; 日间精密度分别为 4.76%、3.35% 及 3.01%。表明该方法精密度良好,符合测定要求。

2.6 回收率试验

精密量取已知含量、不同体积的帕瑞昔布钠样品溶液(500、1 000 和 1 500 μL),分别加入至 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 帕瑞昔布钠对照品溶液 1 000 μL 中,混匀后取 10 μL 进样测定并计算峰面积,采用回归方程计算药物浓度并计算各浓度水平的平均回收率。结果显示,500、1 000 和 1 500 μL 帕瑞昔布钠样品溶液的回收率分别为 98.02%、102.19% 和 104.52%,RSD 分别为 5.91%、2.61% 和 3.55%($n=3$)。

2.7 配伍稳定性试验

按照临床用药浓度,模拟临床配置方法,取 2 mL 溶剂溶解 40 mg 注射用帕瑞昔布钠,分别加入至 100 mL 的 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液中,混匀并使之完全溶解。在室温(20~25 $^{\circ}\text{C}$)下,分别于配制后的 0、0.5、1、2、4、6、8、12、24 和 48 h 取上述溶液适量,加入流动相(按“2.2”项下流动相配制)稀释为质量浓度 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的溶液,经微孔滤膜过滤后取续滤液 10 μL 进样,记录高效液相色谱图,以 0 h 溶液中帕瑞昔布钠含量为 100%,分别计算不同时间点帕瑞昔布钠的百分含量,并测定相应时间点帕瑞昔布钠溶液的 pH,观察溶液外观及性状改变。结果显示,注射用帕瑞昔布钠与 3 种临床常用输液配伍,其外观 48 h 内均为无色澄明液体,pH 随着配伍时间延长均略有降低,3 种配伍溶液的 pH 为 6.8~7.4,接近人体血液 pH 值;3 种配伍溶液含量随配伍时间的延长均有降低,与配伍后 0 h 相比,与 0.9% 氯化钠注射液配伍 48 h 降低 2.3%,与 5% 葡萄糖注射液配伍 48 h 降低 7.8%,与葡萄糖氯化钠注射液配伍 48 h 降低 4.7%,在配伍 48 h 内含量降低幅度均未超过 10%,说明帕瑞昔布钠与 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液配伍后在室温下 48 h 内稳定,见表 1。



A. 空白溶液; B. 帕瑞昔布钠对照品溶液; C. 帕瑞昔布钠+0.9%氯化钠注射液; D. 帕瑞昔布钠+5%葡萄糖注射液; E. 帕瑞昔布钠+葡萄糖氯化钠注射液
A. blank solution; B. control solution of parecoxib sodium; C. parecoxib sodium + 0.9% sodium chloride injection; D. parecoxib Sodium + 5% glucose injection; E. parecoxib sodium + glucose sodium chloride injection

图2 高效液相色谱图

Fig 2 High performance liquid chromatography

表1 注射用帕瑞昔布钠与3种不同输液配伍后48h内的外观、pH及含量变化

Table 1 Changes of appearance, pH and content of parecoxib sodium within 48 h after compatibility with three kinds of infusion

| 输液 | 指标 | 时间/h | | | | | | | | | |
|------------|------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 12 | 24 | 48 |
| 0.9%氯化钠注射液 | 外观 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 |
| | pH | 7.34 | 7.36 | 7.41 | 7.34 | 7.36 | 7.38 | 7.36 | 7.32 | 7.21 | 7.18 |
| | 含量/% | 100.00 | 99.75 | 99.56 | 99.40 | 99.12 | 98.84 | 98.47 | 98.23 | 98.00 | 97.78 |
| 5%葡萄糖注射液 | 外观 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 |
| | pH | 7.33 | 7.26 | 7.34 | 7.36 | 7.38 | 7.36 | 7.38 | 7.42 | 7.06 | 6.82 |
| | 含量/% | 100.00 | 98.91 | 96.33 | 95.53 | 94.88 | 94.06 | 93.79 | 93.16 | 92.52 | 92.19 |
| 葡萄糖氯化钠注射液 | 外观 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 | 无色澄明 |
| | pH | 7.39 | 7.42 | 7.44 | 7.46 | 7.44 | 7.43 | 7.44 | 7.34 | 7.02 | 6.87 |
| | 含量/% | 100.00 | 99.58 | 99.11 | 98.54 | 98.14 | 97.90 | 97.37 | 96.92 | 95.89 | 95.28 |

3 讨论

帕瑞昔布钠在临床上被广泛用于关节置换术、妇科手术、眼科手术和结肠直肠手术等术前和术后镇痛治疗^[9-11]。临床回顾性研究结果发现,帕瑞昔布钠在溶剂选择、药物配伍和用药疗程等方面存在不合理现象。宋佳伟等^[12]的研究结果显示,在某院抽取的63份病历中,帕瑞昔布钠用药不合理率较高,问题多见于配伍禁忌、用法用量不当和适应证不适宜等方面。王芳等^[13]的研究结果显示,帕瑞昔布钠在该院应用中存在联合用药不合理、超剂量用药和配伍禁忌等不合理现象。于雯等^[14]报道了帕瑞昔布钠与12种药物存在配伍禁忌;张义春等^[15]报道了帕瑞昔布钠与左氧氟沙星氯化钠注射液存在配伍禁忌;李世浩等^[16]考察了帕瑞昔布钠在不同器具中的稳定性。但帕瑞昔布钠在不同输液中的稳定性未见相关研究。

静脉药物的稳定性主要受到药液pH、溶剂、辅料、包材和化学反应(如水解反应、氧化反应)等影响^[17]。本研究考察了注射用帕瑞昔布钠与3种不同输液配伍后48h内的稳定性,

采用高效液相色谱法进行含量测定,该方法专属性强、灵敏度高。本研究结果表明,注射用帕瑞昔布钠与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液在配伍后48h内具有良好的配伍稳定性,其中在0.9%氯化钠注射液中含量变化(2.3%)及pH变化(0.16)最小,可能是因为0.9%氯化钠溶液为中性(pH=7),而5%葡萄糖注射液的pH为3.5~6.5、葡萄糖氯化钠注射液的pH为3.5~5.5,均偏酸性,帕瑞昔布钠在中性条件下更加稳定。

静脉制剂中,因添加剂和辅料本身具有不同的pH,可进一步影响静脉药物与不同溶剂配制后的溶解度和稳定性^[18]。此外,人体血液在正常情况下的pH为7.35~7.45,有研究结果表明,上述pH范围外的注射液会损伤血管内皮细胞,诱发血小板聚集,从而引发静脉炎^[19-20]。本研究所用3种配伍溶液的pH为6.82~7.46,与人体血液pH接近,可降低输液反应的发生风险。3种配伍溶液在48h内含量降低幅度均未超过

(下转第783页)