doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.01.011

· 论著 ·

注射用盐酸罗沙替丁醋酸酯与常用溶媒配伍稳定性考察

胡晓[1],陈富超[2],王林海[1],余世荣[1],于慧斌[1],刘艳红[1](1.十堰市人民医院,湖北医药学院附属人民医院,湖北十堰 442000;2.湖北医药学院附属东风医院,湖北十堰 442008)

[摘要]**目的**:考察注射用盐酸罗沙替丁醋酸酯(ROX)与葡萄糖氯化钠注射液、木糖醇注射液、果糖注射液、转化糖注射液及10%葡萄糖注射液配伍的稳定性。**方法**:注射用ROX与5种溶媒配伍后,在室温(25±1)℃及高温(40±1)℃条件下,于0、1、2、4、6、8、12、24 h取样,观察各配伍液的外观变化,测定pH值和不溶性微粒计数,采用高效液相色谱法测定ROX的含量。**结果**:在上述条件下,各配伍液外观均无色澄明,无气泡及沉淀产生,各配伍液pH值无明显变化,RSD<2%(n=8)。注射用ROX与葡萄糖氯化钠注射液组成的配伍液室温12 h、24h pH值分别为3.96、3.91,高温8 h、12 h、24 h后配伍液pH值分别为3.95、3.92、3.86,其他配伍液pH值在4.40~6.31之间。24 h内各配伍液的不溶性微粒未明显增加,均符合规定。注射用ROX与木糖醇注射液、果糖注射液、转化糖注射液、10%葡萄糖注射液组成的配伍液24 h内药物含量变化均<5%,RSD<2%;与葡萄糖氯化钠注射液组成的配伍液含量呈下降趋势,24 h药物含量变化>10%,RSD分别为4.52%(室温,n=8)、4.43%(高温,n=8)。**结论**:注射用ROX与木糖醇注射液、果糖注射液、转化糖注射液、10%葡萄糖注射液配伍后应在24 h内使用,与葡萄糖氯化钠注射液配伍应在12 h内使用。

[关键词]盐酸罗沙替丁醋酸酯;溶媒;配伍;稳定性
[中图分类号]R927.1 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2020)01-0033-04

Compatible Stability of Roxatidine Acetate Hydrochloride for Injection with Common Solvents

Hu Xiao[1], Chen Fuchao[2], Wang Linhai[1], Yu Shirong[1], Yu Huibin[1], Liu Yanhong[1](1. *Shiyan People's Hospital, People's Hospital of Hubei Medical College, Hubei Shiyan* 442000, *China*; 2. *Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan* 442008, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the compatible stability of roxatidine acetate hydrochloride (ROX) for injection with glucose sodium chloride injection, xylitol injection, fructose injection, invert sugar injection and 10% glucose injection. **Methods**: After the combination of ROX for injection and five solvents, samples were taken at 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h at room temperature (25±1) ℃ and high temperature (40±1) ℃, the appearance of the mixed infusions were observed, the pH value and the number of insoluble particles were measured, and the content of ROX was determined by high performance liquid chromatography. **Results**: Under the above conditions, the appearance of each of the compatibility solution was clear and transparent, no bubbles and precipitates were produced. There was no significant change in pH of each compatibility solution, RSD<2% (n=8). However, the pH of the compatibility of the drug and glucose sodium chloride injection solution were 3.96 and 3.91 after 12 and 24 h at room temperature, the pH values were 3.95, 3.92 and 3.86 after 8, 12 and 24 h at high temperature, and the pH values of other compatibility solution ranged from 4.40 to 6.31. The insoluble particles of compatibility solution did not increase significantly within 24 h, and all met the requirements. The drug content changes in the mixture of ROX and xylitol injection, fructose injection, invert sugar injection, 10% glucose injection within 24 h were <5%, RSD<2%. The content of the combination of ROX and glucose sodium chloride injection showed the downward trend, the drug content changed by >10% within 24 h, the RSD was 4.52% (room temperature, n=8) and 4.43% (high temperature, n=8). **Conclusion**: ROX for injection combination with xylitol injection, fructose injection, invert sugar injection and 10% glucose injection should be used within 24 h, and combination with glucose sodium chloride injection should be used within 12 h.

[**Keywords**] roxatidine acetate hydrochloride; solvents; compatibility; stability

上消化道出血是儿科临床常见疾病,组胺H_2受体拮抗剂对治疗上消化道出血具有重要意义[1]。盐酸罗沙替丁醋酸酯(roxatidine acetate hydrochloride,ROX)是第四代组胺H_2受体拮抗剂,具有独特的分子结构,可刺激黏蛋白和黏液合成,对胃黏膜形成有独特的保护作用,不影响肝脏微粒体氧化酶的功能,无抗雄性激素样作用[2]。ROX说明书建议采用5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液溶解稀释后静脉滴注,但临床上常选用溶媒如葡萄糖氯化钠注射液、10%葡萄糖注射液,对于糖尿病患者常选用木糖醇注射液、果糖注射液或转化糖注射液等溶媒。目前,ROX与相关溶媒配伍的安全性研究较少,稳定性研究未见报道,因此本研究考察了注射用ROX与葡萄糖氯化钠注射液、木糖醇注射液、果糖注射液、转化糖注射液及10%葡萄糖注射液的配伍稳

基金项目:湖北省十堰市科学技术研究与开发项目,编号17Y33。
作者简介:胡晓(1987.10-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail:sunny1016hx@163.com。
通讯作者:王林海(1981.08-),男,硕士,副主任药师,主要从事医院药学工作,E-mail:sywlh@163.com。

定性,为临床制定合理的给药方案提供参考。

1　仪器和药品

1.1　仪器

LC-20AT 高效液相色谱仪(日本岛津),CP214 电子天平(奥豪斯仪器上海有限公司),STARTER2100 pH 计(奥豪斯仪器上海有限公司),GWJ-4 型智能微粒检测仪(天津天大天发科技有限公司)。

1.2　药品

ROX 对照品(四川省维克奇生物科技有限公司,批号 nkq17010901,纯度 99.5%);注射用 ROX(哈药集团三精加滨药业有限公司,批号 20151003,规格 75 mg);葡萄糖氯化钠注射液(湖北华仁同济药业有限责任公司,批号 WA1509002,规格 250 mL,含葡萄糖 12.5 g,氯化钠 2.25 g);木糖醇注射液(山东威高药业股份有限公司,批号 216122906,规格 250 mL∶25 g);果糖注射液(江苏正大丰海制药有限公司,批号 1610151,规格 250 mL∶12.5 g);转化糖注射液(四川美大康佳乐药业有限公司,批号 18060211,规格 250 mL,含果糖 6.25 g,葡萄糖 6.25 g);10% 葡萄糖注射液(湖北华仁同济药业有限责任公司,批号 WA1608005,规格 250 mL∶25 g);乙腈为色谱纯,其余试剂为分析纯,去离子水由医院制剂室自制。

2　方法和结果

2.1　ROX 含量测定方法的建立

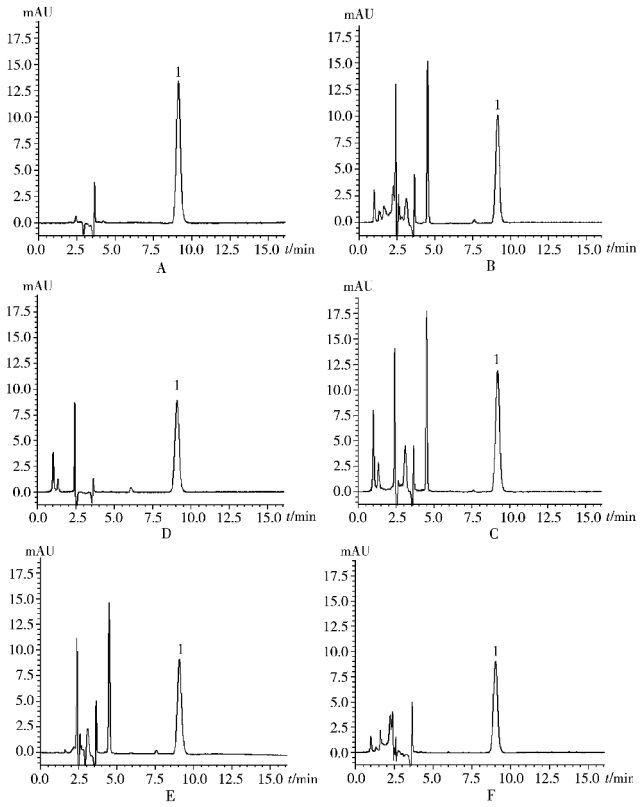
2.1.1　色谱条件　色谱柱为 Eurosphere-100 C_{18}(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为乙腈∶0.02% 磷酸缓冲液(取 0.1 mL 的磷酸溶液,溶于 500 mL 的蒸馏水中,采用三乙胺调节 pH 为 5.46)= 22∶78;检测波长 230 nm;流速 1 mL/min;柱温 35 ℃;进样量 20 μL。

2.1.2　对照品溶液的配制　精密称取 10 mg ROX 对照品于 10 mL 容量瓶中,加流动相溶解,定容,摇匀,配制成浓度为 1 mg/mL 的对照品储备液,置于 4 ℃冰箱保存备用。

2.1.3　供试品溶液的配制　精密称取 5 mg 注射用 ROX 共 5 份,置于 10 mL 容量瓶中,分别加入适量葡萄糖氯化钠注射液、木糖醇注射液、果糖注射液、转化糖注射液、10% 葡萄糖注射液,混合均匀,使之完全溶解,稀释至刻度,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,得到 ROX 浓度为 0.5 mg/mL 的供试品溶液。

2.1.4　专属性实验　取葡萄糖氯化钠注射液、木糖醇注射液、果糖注射液、转化糖注射液、10% 葡萄糖注射液适量作为空白对照,分别取适量对照品溶液及供试品溶液,按照“2.1.3”项下的色谱条件进样测定,记录色谱图。结果显示,ROX 色谱峰的保留时间为 9 min 左右,理论塔板数>3 000,与各种溶媒中的物质峰分离良好,不干扰 ROX 的测定,说明本试验方法专属性良好,见图 1。

2.1.5　标准曲线的制备　分别取“2.1.2”项下的 ROX 对照品储备液适量至 10 mL 容量瓶中,加流动相稀释至刻度,配制成浓度分别为 200.000、100.000、50.000、25.000、12.500、6.750、3.375 μg/mL 的系列标准溶液。按照“2.1.1”项下的方法进行测定,记录色谱图。以 ROX 的峰面积为纵坐标(y),ROX 浓度为横坐标(x)进行线性回归,得到回归方程:$y = 9\,922.2x + 6\,539.9$($r = 0.999\,9$),结果表明 ROX 浓度在 3.375 ~ 200 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好。



A. ROX 对照品;B. ROX+10% 葡萄糖注射液;C. ROX+果糖注射液;D. ROX+转化糖注射液;E. ROX+葡萄糖氯化钠注射液;F. ROX+木糖醇注射液;1. ROX

图 1　ROX 专属性实验高效液相色谱图

2.1.6　精密度实验　分别取高、中、低浓度(100.000、25.000、6.750 μg/mL)的 ROX 对照品溶液,按照“2.1.1”项下的方法进行测定,每种浓度连续进样 5 次,记录峰面积,计算峰面积的相对标准偏差(RSD),结果高、中、低浓度的 ROX 峰面积 RSD 分别为 0.78%、0.69%、1.02%,表明仪器精密度良好,符合测定要求。

2.1.7　稳定性实验　分别取高、中、低浓度(100.000、25.000、6.750 μg/mL)的 ROX 对照品溶液,室温条件下于 0、1、2、4、6、8、12、24 h 取样,按照“2.1.1”项下的方法进行测定,记录峰面积,计算 RSD,结果高、中、低浓度的 ROX 峰面积 RSD 分别为 1.34%、1.59%、1.72%。

2.1.8　加样回收率实验　分别称取注射用 ROX 适量,配制浓度为 25 μg/mL 的溶液 9 份,置于 10 mL 容量瓶中,分别加入 20、25、30 μg/mL 共 3 个质量浓度的 ROX 对照品溶液各 1 mL 作为加样回收率测定液,混合均匀后,加流动相稀释定容至刻度,按照“2.1.1”项下的方法测定,记录数据。结果 3 个质量浓度的平均回收率分别为 99.69%、99.33%、99.10%,RSD 分别为 0.74%、

1.01%、1.07%，见表 1。

表 1 加样回收率实验结果（n=3）

已知质量浓度/（mg/mL）	加入量/（mg/mL）	测得量/（mg/mL）	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
0.025 3	0.021 0	0.046 1	99.05		
0.025 3	0.021 0	0.046 2	99.52	99.68	0.74
0.025 3	0.021 0	0.046 4	100.48		
0.025 1	0.025 0	0.050 2	100.40		
0.025 1	0.025 0	0.049 7	98.40	99.33	1.01
0.025 1	0.025 0	0.049 9	99.20		
0.025 0	0.030 0	0.055 1	100.33		
0.025 0	0.030 0	0.054 5	98.33	99.11	1.07
0.025 0	0.030 0	0.054 6	98.67		

2.2 配伍稳定性实验

2.2.1 配伍液的制备 参照临床用药浓度，取注射用 ROX 共 5 支（规格 75 mg），采用一次性注射器抽取相应溶媒适量注入西林瓶内，摇匀，待药物完全溶解后，再次回抽药液，分别注入 250 mL 木糖醇注射液、250 mL 葡萄糖氯化钠注射液、250 mL 果糖注射液、250 mL 转化糖注射液、250 mL 10% 葡萄糖注射液输液袋中，得到浓度为 0.5 mg/mL 的配伍液，分别置于室温（25±1）℃及高温（40±1）℃保存，操作间自然光照，相对湿度 55%±5%。

2.2.2 外观及 pH 值 取配伍液适量，分别加入具塞比色管中，在室温和高温条件下，于 0、1、2、4、6、8、12、24 h 观察溶液的外观变化，同时用 pH 计测定配伍液的 pH 值，各配伍液重复测定 3 次，取平均值。结果显示，24 h 内配伍液的外观均无色澄明，无气泡及沉淀产生；ROX 分别与 5 种溶媒组成的配伍液 pH 均无明显变化，RSD<2%（n=8），而注射用 ROX 与葡萄糖氯化钠注射液组成的配伍液室温下 12 h、24 h pH 值分别为 3.96、3.91，高温下 8 h、12 h、24 h 后配伍液 pH 值分别为 3.95、3.92、3.86，其余配伍液 pH 值在 4.40～6.31 范围内，见表 2。

2.2.3 不溶性微粒数 取配伍液 20 mL，参照《中国药典》（2015 版）四部通则中“不溶性微粒检查法”，采用光阻法测定上述条件下不同时间点配伍液的不溶性微粒数，各配伍液重复测定 4 次，弃去第 1 次测定数据，取后续 3 组数据的平均值作为测定结果。结果判定：每毫升静脉注射液中粒径≥10 μm 的微粒数不超过 25 粒，粒径≥25 μm 的微粒数不超过 3 粒[3]。结果表明，在 24 h 内配伍液的不溶性微粒未明显增加，均符合规定，见表 3。

表 2 注射用 ROX 与溶媒配伍后 pH 值变化

温度	溶媒	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	RSD/%
室温	木糖醇注射液	6.28	6.25	6.29	6.31	6.28	6.24	6.27	6.23	0.43
	葡萄糖氯化钠注射液	4.05	4.04	4.01	4.05	4.03	4.01	3.96	3.91	1.23
	果糖注射液	5.58	5.62	5.61	5.63	5.59	5.56	5.54	5.57	0.56
	转化糖注射液	4.89	4.80	4.87	4.88	4.85	4.86	4.82	4.83	0.64
	10% 葡萄糖注射液	4.47	4.45	4.48	4.46	4.42	4.44	4.45	4.40	0.59
高温	木糖醇注射液	6.25	6.24	6.22	6.25	6.28	6.27	6.24	6.22	0.34
	葡萄糖氯化钠注射液	4.03	4.06	4.03	4.02	4.01	3.95	3.92	3.86	1.71
	果糖注射液	5.55	5.57	5.58	5.56	5.60	5.62	5.61	5.64	0.56
	转化糖注射液	4.82	4.86	4.83	4.79	4.84	4.88	4.87	4.89	0.70
	10% 葡萄糖注射液	4.50	4.46	4.47	4.46	4.48	4.41	4.44	4.51	0.72

表 3 注射用 ROX 与溶媒配伍后不溶性微粒计数 粒/mL

温度	溶媒	粒径/μm	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
室温	木糖醇注射液	≥10	10.3	9.9	9.5	10.7	8.0	8.2	6.9	7.1
		≥25	1.3	1.2	1.0	0.9	0.8	0.5	1.1	0.9
	葡萄糖氯化钠注射液	≥10	14.6	15.3	12.1	12.8	16.9	17.4	15.0	18.2
		≥25	1.9	1.1	1.7	1.8	2.0	1.9	1.8	2.0
	果糖注射液	≥10	9.8	11.4	11.9	10.7	11.0	12.3	9.1	8.6
		≥25	0.9	0.9	1.0	0.8	0.7	0.9	1.3	1.6
	转化糖注射液	≥10	7.2	5.8	10.1	9.6	9.2	8.0	11.4	7.7
		≥25	0.6	0.5	0.9	1.2	1.3	0.7	0.6	1.1
	10% 葡萄糖注射液	≥10	15.8	16.4	16.2	15.1	17.2	14.8	13.1	13.7
		≥25	1.1	1.5	1.4	0.9	0.8	1.0	0.8	0.7
高温	木糖醇注射液	≥10	9.4	10.8	10.2	9.0	6.5	7.0	8.1	5.3
		≥25	1.1	1.1	0.9	1.1	0.8	1.0	1.2	0.9
	葡萄糖氯化钠注射液	≥10	13.3	15.4	16.0	14.9	15.2	16.8	13.1	14.7
		≥25	1.7	1.6	1.7	1.7	2.1	2.0	1.8	1.4
	果糖注射液	≥10	11.1	9.4	9.8	11.2	10.4	11.0	12.5	14.2
		≥25	1.2	0.7	0.8	0.7	1.1	1.0	0.9	0.7
	转化糖注射液	≥10	9.5	8.3	10.4	11.3	9.7	6.1	7.9	10.7
		≥25	0.7	0.5	0.6	1.0	0.8	0.7	0.4	0.4
	10% 葡萄糖注射液	≥10	17.1	15.4	15.0	11.8	10.9	9.8	10.7	8.6
		≥25	0.5	0.6	0.8	0.8	0.7	0.5	0.4	0.8

2.2.4　相对百分含量变化　在上述条件下，分别取配伍液 500 μL 置 10 mL 容量瓶中，加入相对应的溶媒稀释至刻度，混匀，用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，按照“2.1.1”项下的方法测定，重复测定 3 次，取平均值，以 0 h ROX 含量为 100%，检测不同时间点药物相对百分含量的变化。结果显示，在室温与高温条件下，注射用 ROX 与木糖醇注射液、果糖注射液、转化糖注射液、10% 葡萄糖注射液组成的配伍液 24 h 内药物含量变化均<5%，RSD<2%（n=8），与葡萄糖氯化钠注射液组成的配伍液药物含量呈下降趋势，12 h 内药物含量变化<5%，24 h 时药物含量变化>10%，RSD 分别为 4.52%（室温，n=8）、4.43%（高温，n=8），见表 4。

表 4　注射用 ROX 与溶媒配伍后相对百分含量变化　%

温度	溶媒	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	RSD
	木糖醇注射液	100	100.41	101.60	99.82	99.57	98.06	98.95	98.11	1.19
	葡萄糖氯化钠注射液	100	100.63	100.37	99.15	97.26	95.59	91.38	89.05	4.52
室温	果糖注射液	100	99.55	101.24	99.63	99.10	101.59	100.22	97.36	1.31
	转化糖注射液	100	101.71	102.33	99.40	100.27	101.65	98.70	97.62	1.62
	10% 葡萄糖注射液	100	99.82	98.75	101.91	100.52	98.61	97.14	96.06	1.89
	木糖醇注射液	100	101.26	100.05	99.79	99.25	100.14	98.43	98.50	0.94
	葡萄糖氯化钠注射液	100	99.73	101.38	98.85	96.29	95.15	92.96	88.62	4.43
高温	果糖注射液	100	100.22	99.58	98.97	98.69	98.43	99.01	98.75	0.66
	转化糖注射液	100	99.84	100.36	99.25	97.21	96.97	97.32	97.30	1.48
	10% 葡萄糖注射液	100	100.39	97.89	98.05	96.54	96.38	96.14	95.81	1.80

3　讨论

笔者预实验曾参考刘巍巍等[4]的研究方法，选择乙腈-水-三乙胺-冰醋酸（17.5∶82.5∶0.5∶0.25）为流动相，柱温为室温，结果 ROX 的保留时间较长为 21 min，色谱峰拖尾严重，经过多次实验，选择适当的流动相，调整其比例、pH 值及柱温，确定色谱条件为乙腈∶0.02% 磷酸缓冲液（三乙胺调节 pH 为 5.46）= 22∶78，柱温 35 ℃，此条件下 ROX 峰形较好，保留时间适中。输液中的不溶性颗粒容易引起不良反应[5]，对人体造成危害。在实际操作中量取液体时，注射器的抽吸会产生一些小气泡，影响不溶性微粒测定结果，因此，在操作过程中先用去离子水洗净容器外壁，取部分配伍液冲洗开启口及取样杯，将剩余溶液倒入取样杯中静置 2 min，以减少气泡对测定结果的干扰。结果显示，24 h 内配伍液不溶性微粒数符合药典规定。目前，国内外认为人体可耐受输液的 pH 范围为 4 ~ 9，当 pH 值超出此范围，会引发静脉炎[6]。pH 值越低，静脉炎发生率越大，注射用 ROX 与葡萄糖氯化钠注射液组成的配伍液室温 12 h 后及高温 8 h 后 pH<4.0，若在此条件下输液，会增加患者发生静脉炎的风险。该组配伍液在室温和高温下 24 h 内 pH 值呈逐渐降低趋势，分析可能是因为 ROX 结构中的乙酰胺基及醋酸酯基在酸性条件下水解，同时，空气中 CO_2 在溶液中不断溶解，均可能造成溶液 pH 值降低。注射用 ROX 与葡萄糖氯化钠注射液配伍药物含量呈下降趋势，12 h 内含量变化>5%，不完全符合国际上药物含量>95% 的标准[7]，但符合含量>90% 的输液化学稳定性标准[8]。其含量下降原因可能为酸性条件下药物水解，以及 ROX 结构中哌啶环上的胺基给出电子，易被氧化聚合反应产生杂质，造成药物含量降低。由于实验条件的限制，笔者未对杂质进行定性分析，有待于进一步研究。本研究中除木糖醇注射液输液袋为聚丙烯材质，其余 4 种溶媒输液袋材质均为非聚氯乙烯（PVC）共挤膜，为排除输液袋吸附作用对药物含量的影响，笔者曾考察了各配伍液在玻璃容量瓶中的稳定性，结果显示两组实验结果差异无统计学意义，提示聚丙烯和非 PVC 共挤膜输液袋对 ROX 无吸附作用。

综上所述，注射用 ROX 与木糖醇注射液、果糖注射液、转化糖注射液、10% 葡萄糖注射液配伍应在 24 h 内使用，此外，为降低患者发生不良反应的风险，注射用 ROX 与葡萄糖氯化钠注射液配伍应在 12 h 内使用。

参考文献：

[1] 王亚均，吴兆海，程明，等. 法莫替丁治疗儿童上消化道出血理想剂量探讨[J]. 儿科药学杂志，2015，21(4)：23-26.

[2] 黄建权，吕俊玲，胡欣. 罗沙替丁醋酸酯药理作用与临床评价[J]. 中国新药杂志，2014，23(14)：1601-1605.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[S]. 2015 版. 北京：中国医药科技出版社，2015，114-115.

[4] 刘巍巍，王淑君，李研. 盐酸罗沙替丁醋酸酯缓释片的药动学研究[J]. 中国药剂学杂志，2017，15(2)：41-47.

[5] ZHAO Y J, XIE S Y, QIAN S, et al. Measurement of insoluble particles in salvianolate injection in pharmacy intravenous admixture service [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2015, 32(8): 1005-1008.

[6] 魏立明，罗起超，贾晨，等. 注射用盐酸丙帕他莫与 5 种临床常用注射液的配伍稳定性考察[J]. 中国现代应用药学，2016，33(2)：196-199.

[7] EVRARD B, CECCATO A, GASPARD O, et al. Stability of ondansetron hydrochloride and dexamethasone sodium phosphate in 0.9% sodium chloride injection and in 5% dextrose injection [J]. Am J Health Syst Pharm, 1997, 54(9): 1065-1068.

[8] CHEN F C, FANG B X, LI P, et al. Compatibility of butorphanol and droperidol in 0.9% sodium chloride injection [J]. Am J Health Syst Pharm, 2013, 70(6): 515-519.

（编辑：邓境）

（收稿日期：2018-10-22　修回日期：2018-11-01）