

两厂家左卡尼汀注射液在 3 种溶媒中的稳定性考察

李雅静*, 王晨[†](天津医科大学附属肿瘤医院/天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市 300060)

中图分类号 R969.2 文献标识码 A 文章编号 1001-0408(2009)11-0837-02

摘要 目的:为临床合理用药提供依据。方法:采用高效液相色谱法,测定两厂家左卡尼汀注射液分别与 3 种溶媒(5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液、果糖注射液)配伍 6 h 内含量变化,按 2005 年版《中国药典》微粒检测法中的光阻法检查微粒,并考察其外观及 pH 值。结果:6 h 内配伍液的外观、浊度、pH 值、含量及不溶性微粒均无显著性变化。结论:两厂家左卡尼汀注射液与 5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液、果糖注射液配伍 6 h 内稳定。

关键词 左卡尼汀注射液;高效液相色谱法;配伍;稳定性

Stability of Levocarnitine Injections from Two Manufactories in 3 Different Dissolvants

LI Ya-jing, WANG Chen(Dept. of Pharmacy, Tianjin Medical University Affiliated Tumor Hospital & Tianjin Key Laboratory of "Tumor Prevention and Thearapeutics", Tianjin 300060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical rational drug use. METHODS: The content of Levocarnitine Injection from two manufactories in 3 different dissolvants (5% Glucose, 0.9% Sodium Chloride Injection, and Fructose Injection) within 6 h was determined by HPLC. The change of microparticle was measured by light blockage method in accordance with *China Pharmacopeia* (2005 edition), and the appearance and pH of the mixtures were observed as well. RESULTS: The changes in appearance, turbidance, pH value, content and microparticle were not significant. CONCLUSION: Levocarnitine Injections from two manufactories were stable within 6 h after mixing with 3 different dissolvants (5% Glucose, 0.9% Sodium Chloride Injection, and Fructose Injection).

KEY WORDS Levocarnitine injection; HPLC; Combination; Stability

脑、肾等许多组织器官主要靠脂肪酸氧化供能,脂肪酸也是肌肉细胞尤其是心肌细胞的主要能量来源。对于各种组织缺氧,脂肪酸还通过增加能量产生而提高组织器官的供能。左卡尼汀是脂肪酸代谢的必需辅助因子。临床上常将其溶于 5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液、果糖注射液中静脉滴注。因此,笔者考察了左卡尼汀注射液在此 3 种溶媒中的稳定性,以为临床合理用药提供依据。

1 材料

1.1 仪器

LC-20B 高效液相色谱系统,包括 SPD-20A 紫外检测器、LC solution Version 1.2 工作站(日本岛津公司);TU-1901 双光束紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);CP225D 分析天平(北京赛多利斯公司);GWJ-4 型微粒仪(天大天发科技有限公司);DELTA 320 pH 计(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司)

1.2 试药

左卡尼汀注射液 I(简称左卡 I,常州兰陵制药有限公司,规格:5 mL:1 g,批号:080703);左卡尼汀注射液 II(简称左卡 II,希腊晋强大药厂,规格:5 mL:1 g,批号:0704240);5%葡萄糖注射液(中国大冢制药有限公司,规格:500 mL:25 g,批号:8G99A);0.9%氯化钠注射液(中国大冢制药有限公司,规格:500 mL:4.5 g,批号:8E89A);果糖注射液(江苏正大丰海制药有限公司,规格:250 mL:12.5 g,批号:0805073);甲醇为色谱纯,水为纯化水。

* 药师。研究方向:药品检验。电话:022-23340123-6542。E-mail:liyajing919@163.com

† 通讯作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:022-23340123-6542。E-mail:jieyi789@126.com

2 方法与结果

2.1 溶液的配制

分别精密量取左卡 I、左卡 II 各 1 mL,用 0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液和果糖注射液各 100 mL 分别溶解,在室温下放置,于 0、0.5、1、2、4、6 h 时分别对其外观、浊度、pH 值、含量及不溶性微粒进行考察。

2.2 外观变化

取洁净的 20 mL 具塞比色管 6 支,分别加入各配伍液 15 mL,另取同样 3 支比色管,分别加入相应溶媒各 15 mL 作对照比较,在 0、0.5、1、2、4、6 h 时观察颜色变化。结果,不同配伍液在不同时间内外观无变化,与各原注射液相比也无差异。

2.3 浊度变化

按要求将左卡尼汀注射液及配伍液,分别取 200 μ L 加入 96 孔板中进行试验,比较各注射液配伍前、后的浊度变化情况。结果,不同配伍液在不同时间内浊度无变化,与各原注射液相比也无差异。

2.4 pH 值

取各配伍液,分别在 0、0.5、1、2、4、6 h 时测定其 pH 值。结果,左卡 I 在 3 种溶媒中 pH 值基本不变;左卡 II 在果糖注射液中 pH 值不变,在 0.9%氯化钠注射液中 pH 值略有升高,在 5%葡萄糖注射液中 pH 值略有降低,但均无显著性变化。配伍液 6 h 内 pH 值变化见表 1(表中空白溶媒分别为 0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、果糖注射液)。

2.5 含量测定

2.5.1 色谱条件:色谱柱为 Hypersil GOLD aQ-C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μ m),检测波长为 225nm,流动相为磷酸盐缓冲液(pH2.4,含 0.5%辛烷磺酸钠)-甲醇=98:2,流速为 1.0 mL·min⁻¹,柱温为室温,进样量为 20 μ L。

表1 配伍液6h内pH值变化(n=3)

Tab 1 Change in pH of the mixtures within 6 h (n=3)

| 配伍液 | 空白 溶剂 | 时间/h | | | | | | |
|-------|------------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 6 | |
| 左卡 I | 0.9%氯化钠注射液 | 5.89 | 5.74 | 5.96 | 5.88 | 5.97 | 5.94 | 5.93 |
| | 5%葡萄糖注射液 | 4.65 | 5.41 | 5.43 | 5.45 | 5.48 | 5.62 | 5.70 |
| | 果糖注射液 | 3.58 | 4.97 | 5.02 | 5.08 | 5.07 | 5.02 | 5.05 |
| 左卡 II | 0.9%氯化钠注射液 | 5.89 | 5.83 | 6.03 | 6.12 | 6.22 | 6.29 | 6.39 |
| | 5%葡萄糖注射液 | 4.65 | 6.48 | 6.50 | 6.23 | 6.18 | 5.90 | 5.92 |
| | 果糖注射液 | 3.58 | 5.14 | 5.14 | 5.12 | 5.13 | 5.11 | 5.13 |

2.5.2 样品测定:在“2.5.1”项色谱条件下,各配伍液进样20 μL,以0 h时的含量为100%,考察各配伍液不同时间点的含量变化情况。

2.5.3 含量测定结果:配伍液6h内含量变化见表2;高效液相色谱见图1。

表2 配伍液6h内含量变化(n=3)

Tab 1 Change in contents of the mixtures within 6 h (n=3)

| 配伍液 | | 时间/h | | | | | |
|-------|------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 6 |
| 左卡 I | 0.9%氯化钠注射液 | 100 | 99.91 | 99.98 | 99.80 | 98.89 | 98.58 |
| | 5%葡萄糖注射液 | 100 | 99.10 | 98.90 | 98.80 | 98.79 | 98.76 |
| | 果糖注射液 | 100 | 99.89 | 99.92 | 99.84 | 99.80 | 99.78 |
| 左卡 II | 0.9%氯化钠注射液 | 100 | 99.89 | 99.10 | 97.50 | 97.29 | 98.32 |
| | 5%葡萄糖注射液 | 100 | 98.86 | 98.31 | 98.05 | 97.66 | 98.03 |
| | 果糖注射液 | 100 | 98.24 | 98.27 | 98.04 | 97.52 | 97.63 |

由表2及图1可知,配伍液在6h内含量无显著性变化。

2.6 不溶性微粒测定

取配伍液于各时间点按2005年版《中国药典》^[1]微粒检测法中的光阻法检查微粒变化。配伍液6h内不溶性微粒的变化见表3。

表3 配伍液6h内不溶性微粒的变化(n=3)

Tab 3 Changes of microparticles of mixtures within 6 h (n=3)

| 配伍液 | 微粒粒径 /μm | 0 h | | 6 h | | 标准范围 |
|-------|-------------|------|------|------|-----|--|
| | | 0 h | 6 h | 0 h | 6 h | |
| 左卡 I | 0.9%氯化钠注射液 | ≥10 | 8.5 | 10.0 | | 每1 mL中含10 μm以上的不溶性微粒不得超过25粒;每1 mL中含25 μm以上的不溶性微粒不得超过3粒 |
| | 5%葡萄糖注射液 | ≥10 | 10.0 | 11.5 | | |
| | | ≥25 | 0.5 | 0.5 | | |
| 果糖注射液 | ≥10 | 11.0 | 13.5 | | | |
| | ≥25 | 0.5 | 0.0 | | | |
| 左卡 II | 0.9%氯化钠注射液 | ≥10 | 10.0 | 10.5 | | |
| | 5%葡萄糖注射液 | ≥10 | 8.5 | 15.5 | | |
| | | ≥25 | 0.5 | 0.5 | | |
| 果糖注射液 | ≥10 | 13.5 | 14.5 | | | |
| | ≥25 | 1.0 | 0.5 | | | |

由表3可知,配伍后6h内不溶性微粒无明显变化。

3 讨论

本试验将文献^[2]报道中的色谱条件进行了优化,选用Hypersil GOLD aQ-C₁₈为色谱柱,用辛烷磺酸钠代替庚烷磺酸钠,使主峰保留时间在9 min左右,避免了果糖等溶剂峰的干扰。

左卡尼汀注射液与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液和果糖注射液配伍6h内配伍液的外观、浊度、含量及不溶性微粒均无显著性变化,而pH值略有变化(但变化亦无显著性)。建议临床上在使用左卡尼汀注射液时最好现用现配,并尽可能在6h内使用完毕。

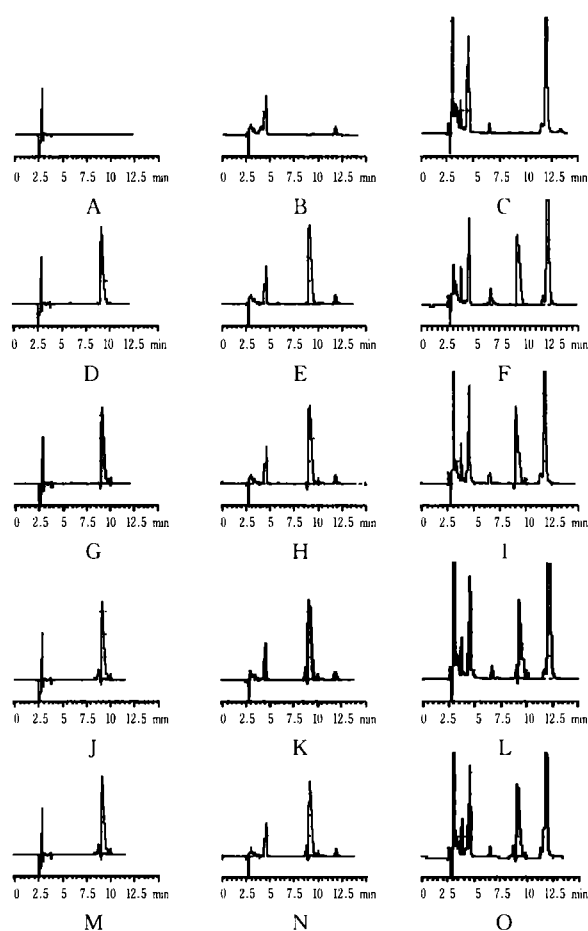


图1 高效液相色谱

A. 0.9%氯化钠注射液空白; B. 5%葡萄糖注射液空白; C. 果糖注射液空白; D. 左卡 I + 0.9%氯化钠注射液 0 h; E. 左卡 I + 5%葡萄糖注射液 0 h; F. 左卡 I + 果糖注射液 0 h; G. 左卡 I + 0.9%氯化钠注射液 6 h; H. 左卡 I + 5%葡萄糖注射液 6 h; I. 左卡 I + 果糖注射液 6 h; J. 左卡 II + 0.9%氯化钠注射液 0 h; K. 左卡 II + 5%葡萄糖注射液 0 h; L. 左卡 II + 果糖注射液 0 h; M. 左卡 II + 0.9%氯化钠注射液 6 h; N. 左卡 II + 5%葡萄糖注射液 6 h; O. 左卡 II + 果糖注射液 6 h

Fig 1 HPLC

A. 0.9% Sodium Chloride Injection blank; B. 5% Glucose blank; C. Fructose Injection blank; D. Levocarnitine Injection I + 0.9% Sodium Chloride Injection at 0 h; E. Levocarnitine Injection I + 5% Glucose at 0 h; F. Levocarnitine Injection I + Fructose Injection at 0 h; G. Levocarnitine Injection I + 0.9% Sodium Chloride Injection at 6 h; H. Levocarnitine Injection I + 5% Glucose at 6 h; I. Levocarnitine Injection I + Fructose Injection at 6 h; J. Levocarnitine Injection II + 0.9% Sodium Chloride Injection at 0 h; K. Levocarnitine Injection II + 5% Glucose at 0 h; L. Levocarnitine Injection II + Fructose Injection at 0 h; M. Levocarnitine Injection II + 0.9% Sodium Chloride Injection at 6 h; N. Levocarnitine Injection II + 5% Glucose at 6 h; O. Levocarnitine Injection II + Fructose Injection at 6 h

参考文献

- [1] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典(二部)[S]. 2005年版. 北京:化学工业出版社,2005:附录 IX C.
- [2] 邵秀芬,严琳,汪江山,等. 离子对 RP-HPLC 法测定左卡尼汀片剂的含量[J]. 药学进展,2004,28(3):131.

(收稿日期:2008-11-20 修回日期:2008-12-11)