

• 医院药学 •

前列地尔脂微球载体制剂在生理盐水和葡萄糖注射液中的稳定性研究

王春革¹, 朱立勤¹, 罗 西²

1. 天津市第一中心医院, 天津 300192

2. 天津市胸科医院, 天津 300051

摘要: **目的** 考察前列地尔脂微球载体制剂与生理盐水、5%葡萄糖注射液配伍的稳定性。**方法** 在室温 25 °C 避光条件下, 考察配伍液的 pH 值及外观的变化, 采用高效液相色谱法测定前列地尔配伍液在 0~4 h 含量及有关物质的变化, 并采用静态激光散射计测定配伍液的平均粒径、90%累积粒径的变化。**结果** 前列地尔脂微球载体制剂分别与生理盐水注射液、5%葡萄糖注射液配伍后 4 h 内 pH 值、外观、含量、有关物质、平均粒径及 90%累积粒径均未发生明显变化。**结论** 前列地尔脂微球载体制剂在室温避光条件下放置 4 h 内稳定性较好, 各项指标均符合国家标准, 临床使用时可以依照病人情况选用静脉滴注的方式给药。

关键词: 前列地尔脂微球载体制剂; 配伍; 稳定性; 高效液相色谱

中图分类号: R927 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)01-0059-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2013.01.017

Stability of lipo prostagradin E₁ in normal saline and glucose injectionWANG Chun-ge¹, ZHU Li-qin¹, LUO Xi²

1. Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

2. Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300051, China

Abstract: Objective To study the compatibility stability of lipo prostagradin E₁ in compatibility with normal saline (NS) and 5% glucose injection. **Methods** Content changes of prostagradin A₁ in lipo prostagradin E₁ during 0 — 4 h were determined by RP-HPLC, protected protected form light at the room temperature 25 °C. The changes in appearance and pH value were observed. The particle diameters including mean diameter and 90% accumulative diameter were also measured by Static Laser Light Scattering Meter. **Results** The pH value, appearance, content, prostagradin A₁, and particle diameter were not changed significantly within 4 h in lipo prostagradin E₁ combined with NS and 5% glucose injection for injection. **Conclusion** Lipo prostagradin E₁ is stable at room temperature for 4 h, and the indicators are conformed with national standards which may be used in clinical by iv administration according to the specific condition of the patients.

Key words: lipo prostagradin E₁; compatibility; stability; HPLC

前列地尔脂微球载体制剂是将前列地尔药物溶于大豆油中经软磷脂乳化分散于水相后制成的脂质乳剂, 是一种以大豆油为软基质而被磷脂膜包封的微粒分散体制剂^[1]。该制剂的优点是制备工艺简单, 药物包封率高, 给药方便, 药物安全性及稳定性好, 易于分布到受损血管部位的靶向特性, 降低了药物对血管的刺激作用^[2]。其说明书中注明该药的用法

为静脉注射或小壶。有报道称静脉注射本品患者时常发生静脉炎、注射部位红肿、疼痛等反应^[3], 因此临床常以静脉滴注给药。根据临床报道^[4]静脉滴注时滴速过快也可引起静脉炎, 减慢速度能减少不良反应的发生率, 但鉴于该药的化学活性高, 持续给药过程中药物稳定性尚未确定, 因此本实验考察前列地尔脂微球载体制剂配伍的稳定性变化情况,

收稿日期: 2012-10-16

作者简介: 王春革 (1967—), 男, 天津人, 副主任药师, 天津市第一中心医院药学部主任, 中国药理学学会治疗药物专业委员会常委, 从事医院药学研究。Tel: (022)23626073 Fax: (022)23626192 E-mail: wangchunge@medmail.com.cn

旨在确定静脉滴注给药方式的合理性,为该药的临床合理应用提供依据。

1 仪器与试剂

LC—10Aadvp 型高效液相色谱仪(日本岛津公司);PB—10 型 pH 计(德国赛多利斯公司);LS13320 型静态激光散射计(美国贝克曼库尔特公司);SEP-PAK C₁₈ 柱聚丙烯管(沃特斯公司)。

前列地尔脂微球载体制剂(北京泰德制药有限公司,批号 2149S、2159S、2050F、2070F,规格 2 mL:10 μg);前列腺素 E₁ 对照品(美国 USP,批号 HIF110);前列腺素 A₁ 对照品(美国 USP,批号 IOF103);乙腈(德国 Merck 公司,批号 I549130-030);β-萘酚(天津福晨化学试剂厂,批号 20090307);生理盐水注射液(大冢制药有限公司,批号 9J90A);5%葡萄糖注射液(北京双鹤药业股份有限公司,批号 F200910231);磷酸氢二钠(天津市福晨化学试剂厂,批号 20071025);磷酸二氢钾(天津市福晨化学试剂厂,批号 20100725);四氢呋喃(美国迪马科技,批号 72873);磷酸(北京化工厂,批号 20080103);甲醇(德国默克公司,批号 I542307-025);无水乙醇(德国默克公司,批号 K40839927-011);β-萘酚(美国 Sigma 公司,批号 S37272)。

2 方法与结果

2.1 配伍液的配制

称取前列地尔脂微球载体制剂 10 μg,分别与 50、100 mL 生理盐水注射液或 5%葡萄糖注射液充分混合,配制成质量浓度为 0.2、0.1 μg/mL, 0.2、0.1 μg/mL 溶液,即得。

2.2 外观及 pH 值的变化

在室温 25 °C 避光条件下,配制配伍液后 0、2、4 h 观察外观变化,包括浑浊、沉淀、颜色变化及气体产生,用 pH 计测量配伍溶液的 pH 值,并观察变化情况。结果外观无明显变化,均呈白色乳状液体;pH 值在 4.0~6.0,无显著变化,见表 1。

表 1 前列地尔脂微球载体制剂与 4 种不同质量浓度注射液配伍后 pH 值的变化

Table 1 Changes of pH in lipo prostagradin E₁ in compatibility with injections at four different concentration

t/h	生理盐水		5%葡萄糖	
	0.2 μg/mL 配伍液	0.1 μg/mL 配伍液	0.2 μg/mL 配伍液	0.1 μg/mL 配伍液
0	5.9	6.1	4.1	4.2
2	5.9	6.1	4.1	4.2
4	5.9	6.0	4.1	4.2

2.3 有关物质的变化

2.3.1 色谱条件: Waters C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 磷酸盐缓冲液-乙腈(3:1); 体积流量: 1.0 mL/min; 检测波长: 278 nm; 柱温: 60 °C。

2.3.2 标准曲线的制备 取前列腺素 E₁ 和前列腺素 A₁ 对照品适量,用无水乙醇作溶剂,分别配制成质量浓度为 0.25、0.50、1.25、2.5、5.0、12.5 μg/mL 的对照品溶液(含内标溶液 β-萘酚 10 μg/mL)。每个质量浓度进样 10 μL,得到不同峰面积。分别以质量浓度为横坐标,对照品峰面积与内标峰面积的比为纵坐标,制备标准曲线,拟合线性回归方程。前列腺素 E₁ 线性回归方程为 $Y=0.3514X+0.0049$ ($r=0.9999$),表明前列腺素 E₁ 在 0.25~12.5 μg/mL 时,与对照品和内标溶液的峰面积比具有良好的线性关系。前列腺素 A₁ 的线性回归方程为 $Y=0.3630X+0.0032$ ($r=0.9999$),表明前列腺素 A₁ 在 0.25~12.5 μg/mL 时,与对照品和内标溶液的峰面积比具有良好的线性关系。

2.3.3 专属性试验 分别精密量取前列腺素 E₁、前列腺素 A₁、内标溶液 β-萘酚和空白溶剂各 20 μL,进样,观察色谱图,见图 1。可见前列腺素 E₁、前列腺素 A₁ 和内标溶液互相均可很好地分离,互相之间没有干扰。

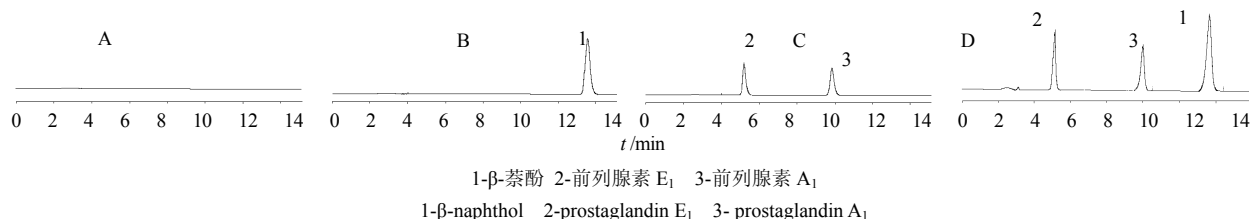


图 1 空白溶剂(A)、内标 β-萘酚(B)、混和对照品(C)和前列地尔脂微球载体制剂(D)的 HPLC 谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of blank solution (A), internal standard β-naphthol (B), mixed reference substances (C), and lipo prostagradin E₁ (D)

2.3.4 精密度试验 将 5.00 μg/mL 前列腺素 A₁ 对照品溶液和 5.00 μg/mL 前列腺素 E₁ 对照品溶液分别连续进样 6 次, 每次进样 20 μL, 测定峰面积, 计算得 RSD 值分别为 0.6%、0.8%。

2.3.5 回收率试验 取前列腺素 E₁ 对照品适量, 用四氢呋喃作溶剂, 配制质量浓度分别为 3.75、5.00、7.50 μg/mL 的溶液。取前列腺素 A₁ 对照品适量, 配制质量浓度分别为 1.00、2.00、3.00 μg/mL 的溶液。精密量取 1 mL 不同质量浓度的溶液, 精密加入空白脂肪乳溶液 0.5 mL, 再加 1.5 mL 四氢呋喃, 照《中国药典》2010 年版二部前列地尔注射液含量和有关物质测定项下的要求^[5], 从加入稀磷酸开始进行试验, 取不同质量浓度的前列腺素 E₁ 和前列腺素 A₁ 对照品溶液各 3 份, 每次进样 10 μL, 分别计算出不同质量浓度的前列腺素 E₁ 和前列腺素 A₁ 的实际加入量, 再与配制成的前列腺素 E₁ 和前列腺素 A₁ 的实际加入量进行比对, 计算回收率。结果前列腺素

E₁ 和前列腺素 A₁ 的回收率分别为 99.1%、99.5%, RSD 值分别为 0.6%、1.1%。

2.3.6 配伍液中相关物质的测定^[5] 取前列腺素 A₁ 对照品(在五氧化二磷干燥器中, 室温减压干燥 4 h) 约 2.5 mg, 精密称定, 置 25 mL 棕色量瓶中, 加无水乙醇 5 mL 溶解, 并稀释至刻度, 作为对照品贮备液。精密量取对照品贮备液 5 mL, 置 25 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 取 5 mL 与内标 β-萘酚贮备液 5 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。精密量取前列腺素 A₁ 对照品溶液和供试品溶液各 20 μL 注入液相色谱仪, 测定, 计算, 结果见表 2。可见前列地尔脂微球载体制剂与 50 mL 生理盐水注射液、5%葡萄糖注射液 50、100 mL 分别配伍后, 在室温 25 °C 避光条件下放置 4 h 过程中前列腺素 A₁ 几乎没有变化, 与 100 mL 生理盐水注射液配伍在 2 h 的含量相对较低, 有关物质前列腺素 A₁ 略高。

表 2 前列地尔脂微球载体制剂与 4 种不同浓度注射液配伍后含量的变化 (n=3)

Table 2 Content changes of components in lipo prostagradin E₁ in compatibility with injections at four different concentration (n=3)

t/h	前列腺素 E ₁ /(μg·mL ⁻¹)				前列腺素 A ₁ /(μg·mL ⁻¹)			
	0.2 μg/mL 生理盐水配伍液	0.1 μg/mL 生理盐水配伍液	0.2 μg/mL 5%葡萄糖配伍液	0.1 μg/mL 5%葡萄糖配伍液	0.2 μg/mL 生理盐水配伍液	0.1 μg/mL 生理盐水配伍液	0.2 μg/mL 5%葡萄糖配伍液	0.1 μg/mL 5%葡萄糖配伍液
0	5.97	5.89	6.11	5.97	0.98	1.02	0.96	0.95
2	6.09	5.59	6.11	5.99	1.00	1.09	0.94	0.97
4	6.09	5.80	6.06	6.00	1.00	0.96	0.91	0.97

2.4 粒径的变化

使用静态激光散射计在温度 25 °C, 散射角为 90°条件下, 取配伍液约 1 mL 沿样品管壁小心加入样品管中, 保证无气泡, 将样品管放入样品池中, 放置数分钟后, 在供试品溶液达到 25 °C 时测定不同质量浓度的配伍液在 0、2、4 h 时的平均粒径和 90% 累积粒径的变化。粒径变化见图 2 和表 3。结果显示, 前列地尔脂微球载体制剂与 50、100 mL 生理盐水注射液和 5%葡萄糖注射液配伍后, 在室温 25 °C 避光条件下放置 4 h 过程中平均粒径和 90% 累积粒径无显著变化。粒径对脂质体稳定性影响较大, 大于 350 nm 的脂质体难以离开循环系统, 所以前列地尔注射液制备中常掌控粒径在 100~200 nm, 90% 乳粒的粒径应小于 300 nm^[8]。

3 讨论

前列地尔脂微球载体制剂说明书中标明本药品

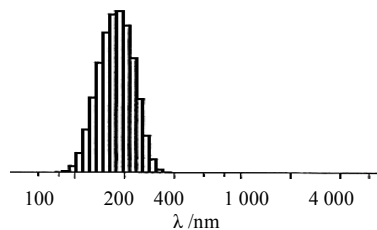


图 2 前列地尔脂微球载体制剂的粒径图

Fig. 2 Particle diameters of lipo prostagradin E₁

用法为 1~2 mL (前列地尔 5~10 μg) + 10 mL 生理盐水或 5%的葡萄糖静脉注射, 或直接入小壶。前列地尔脂微球载体制剂引起的静脉炎可能是由于脂微球包封率不完全, 使极少量前列地尔药物渗漏至脂微球载体外后分解为前列腺素 A₁, 局部刺激血管所致^[6]。周玲丽等^[7]报道静脉滴注组的静脉炎发生率显著低于静脉注射组和莫菲氏管注入组, 莫菲氏管注入组的静脉炎发生率显著低于静脉注射组。

表 3 前列地尔脂微球载体制剂与 4 种输液配伍后平均粒径的变化 ($n=3$)Table 3 Particle diameter changes of components in lipo prostagradin E₁ in compatibility with injections at four different concentration ($n=3$)

t/h	平均粒径/nm				90%累积粒径/nm			
	0.2 μg/mL 生理盐水配伍液	0.1 μg/mL 生理盐水配伍液	0.2 μg/mL 5%葡萄糖配伍液	5%葡萄糖配伍液	0.2 μg/mL 生理盐水配伍液	0.1 μg/mL 生理盐水配伍液	0.2 μg/mL 5%葡萄糖配伍液	5%葡萄糖配伍液
0	170	180	180	180	230	230	240	240
2	180	180	180	190	230	230	240	240
4	180	180	180	190	230	230	240	240

在日本相关说明书中注明前列地尔脂微球载体制剂可应用于临床静脉滴注给药,但国内药品说明书中没有注明可以使用静脉滴注方式给药,鉴于该药具有较高的化学活性,其静脉滴注后的稳定性还需确证。因此本实验考察前列地尔脂微球载体制剂在静脉滴注给药过程中的稳定性,对确定适当给药方法的合理性,促进临床合理用药有重要意义。本实验得出,前列地尔脂微球载体制剂在静脉滴注持续 4 h 内给药,稳定性较好,各项指标均无明显变化。

参考文献

- [1] 余翠琴. 凯时制剂的特点 [J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(11): 691-692.
- [2] 蔡文艺, 赵迎节. 应用凯时注射液治疗脑血管病的观察与护理 [J]. 中华现代护理学杂志, 2004, 1(3): 229-230.
- [3] 吕欢霞. 三黄软膏防治凯时致静脉炎的效果评价 [J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(8): 1062-1063.
- [4] 张海霞, 黄凤娟. 前列地尔治疗冠心病心肌缺血 46 例临床分析 [J]. 中国伤残医学, 2009, 8(3): 167-168.
- [5] 中国药典 [S]. 二部. 2010.
- [6] Mizushima Y, Yanagawa A, Hoshi K. Prostaglandin E₁ is more effective, when incorporated in lipid microspheres, for treatment of peripheral vascular disease in man [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1983, 35(10): 666-667.
- [7] 周玲丽, 周雷. 输注方式对凯时治疗糖尿病周围神经病变所致静脉炎的影响 [J]. 护理与康复, 2004, 3(5): 346-347.
- [8] 蒋智清, 杨鑑锋, 林友文, 等. 载药脂质体的稳定性 [J]. 海峡药学, 2000, 12(1): 6-9.