

# 注射用奥扎格雷钠与含果糖注射液的配伍稳定性考察

王成湖<sup>1\*</sup>, 易林高<sup>2#</sup>(1. 瑞安市妇幼保健院, 浙江 瑞安 325200; 2. 瑞安市人民医院, 浙江 瑞安 325200)

中图分类号 R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0191-02  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.14

**摘要** 目的: 考察注射用奥扎格雷钠与3种含果糖注射液的配伍稳定性。方法: 将注射用奥扎格雷钠分别与5%果糖注射液、5%果糖氯化钠注射液及5%转化糖注射液配伍后, 置25℃恒温水浴箱中, 于0、1、2、4、6 h时观察配伍液外观变化, 测定配伍液pH值, 并采用高效液相色谱(HPLC)法测定配伍液中奥扎格雷钠的含量。结果: 注射用奥扎格雷钠与上述3种注射液配伍6 h内外观无明显变化, pH值变化范围在0.002~0.156之间, 含量由100%下降至95.7%。结论: 注射用奥扎格雷钠与5%果糖注射液、5%果糖氯化钠注射液和5%转化糖注射液分别配伍后随着时间的变化, 奥扎格雷钠含量呈减少的趋势, 建议在实际应用中应在配伍后6 h内滴注完毕。

**关键词** 奥扎格雷钠; 配伍; 稳定性; 高效液相色谱法; 含量

## Study on the Compatibility Stability of Ozagrel Sodium for Injection and Injection Containing Fructose

WANG Chenghu<sup>1</sup>, YI Lingao<sup>2</sup>(1. Rui'an Maternity and Child Care Center, Zhejiang Rui'an 325200, China; 2. Rui'an People's Hospital, Zhejiang Rui'an 325200, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the compatibility stability of ozagrel sodium for injection with 3 kinds of injection containing fructose. METHODS: Ozagrel sodium for injection was mixed with 5% fructose injection, 5% fructose and sodium chloride injection and 5% calorose injection respectively, and then placed in constant temperature water bath at 25℃; 0, 1, 2, 4, 6 h later, the appearance and pH of mixture were observed and determined, and HPLC method was adopted to determine the content of ozagrel sodium in mixture. RESULTS: There was no significant changes in appearance, and pH ranged from 0.002 to 0.156, the content decreased from 100% to 95.7% within 6 hours after ozagrel sodium for injection mixed with 3 kinds of injection. CONCLUSIONS: After ozagrel sodium for injection mixed with 5% fructose injection, 5% fructose and sodium chloride injection and 5% calorose injection, the content of ozagrel sodium decrease gradually as times. In the practice, the mixture should be used up within 6 h.

**KEYWORDS** Ozagrel sodium; Compatibility; Stability; HPLC; Content

奥扎格雷钠为血栓烷(TX)合酶抑制剂, 能阻碍前列腺素H<sub>2</sub>(PGH<sub>2</sub>)生成血栓烷A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>), 促使血小板所衍生的PGH<sub>2</sub>转向内皮细胞<sup>[1]</sup>, 内皮细胞用以合成前列环素(PGI<sub>2</sub>), 从而改善TXA<sub>2</sub>与PGI<sub>2</sub>的平衡异常。临床上用于治疗急性血栓性脑梗死及其伴随的运动障碍, 并改善蛛网膜下腔出血手术后的脑血管痉挛收缩和并发脑缺血症状<sup>[2-3]</sup>。

注射用奥扎格雷钠说明书推荐的给药方案为: 用5%葡萄糖注射液稀释后静脉滴注。目前, 关于注射用奥扎格雷钠与其他注射液配伍稳定性的报道较少<sup>[4]</sup>。在临床应用中, 个别患者因胰岛素抵抗不宜使用葡萄糖注射液, 可能会采用5%果糖注射液、5%果糖氯化钠注射液、5%转化糖注射液等替代。本试验模拟临床常用药物浓度, 按照药物稳定性指导原则, 考察注射用奥扎格雷钠在5%果糖注射液、5%果糖氯化钠注射液、5%转化糖注射液中的稳定性, 以减少输液不良反应的发生, 为临床合理用药提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Beckman-126型高效液相色谱(HPLC)仪, 包括126型溶剂泵、166型检测器(美国贝克曼库尔特有限公司); B2500S-DTH型超声脱气机(上海必能信超声有限公司); 万分之一电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司); pH SJ-4型酸度计(上海雷磁仪器厂)。

### 1.2 药品与试剂

奥扎格雷钠对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 101223-201302, 纯度: 98.3%); 注射用奥扎格雷钠(山东罗欣药业股份有限公司, 规格: 40 mg/支, 批号: 513075084); 5%果糖注射液(江苏正大丰海制药有限公司, 规格: 250 ml, 批号: 140718-21); 5%果糖氯化钠注射液(南京小营药业集团有限公司, 规格: 250 ml, 批号: 15032122); 5%转化糖注射液(四川美大康佳乐药业有限公司, 规格: 250 ml, 批号: 14051831); 磷酸

2013, 34(11):1 235.

[7] Su CH, Wang JT, Hsiung CA, *et al.* Increase of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in acute care hospitals in Taiwan: association with hospital antimicro-

bial usage[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e37 788.

[8] Lee YT, Fung CP, Wang FD, *et al.* Outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex harboring different carbapenemase gene-associated genetic structures in an intensive care unit [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2012, 45(1):43.

\* 主管药师。研究方向: 医院药学。电话: 0577-59880060。E-mail: 83740530@qq.com

# 通信作者: 副主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: 626794417@qq.com

(收稿日期: 2015-06-04 修回日期: 2015-10-29)

(编辑: 晏妮)

二氢钾、甲醇为色谱纯;水为纯化水;其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱: Diamonsil C<sub>18</sub>; 流动相: 0.025 mol/L 磷酸二氢钾溶液-甲醇(75:25, V/V, 用三乙胺调节 pH 值为 7.0); 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 272 nm; 柱温: 室温; 进样量: 20 μl。在上述色谱条件下, 奥扎格雷钠色谱峰形良好, 保留时间约为 5.2 min。色谱见图 1。

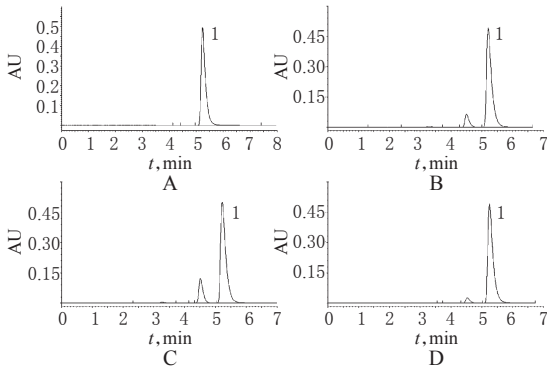


图 1 高效液相色谱图

A. 奥扎格雷钠对照品; B. 奥扎格雷钠与 5% 果糖注射液配伍液; C. 奥扎格雷钠与 5% 果糖氯化钠注射液配伍液; D. 奥扎格雷钠与 5% 转化糖注射液配伍液; 1. 奥扎格雷钠

Fig 1 HPLC chromatograms

A. ozagrel sodium control; B. mixture of ozagrel sodium and 5% fructose injection; C. mixture of ozagrel sodium and 5% fructose and sodium chloride injection; D. mixture of ozagrel sodium and 5% calorose injection

### 2.2 方法学考察

2.2.1 标准曲线的制备 准确称取奥扎格雷钠对照品 20 mg, 置于 100 ml 量瓶中, 加水定容, 摇匀, 配制成质量浓度为 200 μg/ml 的贮备液。取贮备液适量, 分别配制质量浓度为 20、40、80、120、160、200 μg/ml 的系列溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。以待测物的质量浓度(*c*)为横坐标、峰面积(*A*)为纵坐标进行线性回归, 得回归方程为  $A = 94210.83046c - 17885.9$  ( $r = 0.9999$ )。结果表明, 奥扎格雷钠质量浓度在 20~200 μg/ml 范围内与峰面积线性关系良好。

2.2.2 回收率试验 精密量取奥扎格雷钠质量浓度为 200 μg/ml 的贮备液适量, 分别配制高、中、低质量浓度(160、120、80 μg/ml)的样品溶液, 每种浓度各 5 份, 按“2.1”项下色谱条件分别进样 20 μl, 记录峰面积, 计算回收率。结果表明, 高、中、低质量浓度样品溶液的回收率分别为 101.4%、100.9%、99.7%, RSD 分别为 0.82%、1.13%、1.51% ( $n = 5$ )。

2.2.3 精密性试验 精密量取奥扎格雷钠质量浓度为 200 μg/ml 的贮备液适量, 分别配制高、中、低质量浓度(160、120、80 μg/ml)的样品溶液, 按“2.1”项下色谱条件重复进样 6 次, 记录峰面积, 计算日内精密性; 1 周内测定 5 次(每次每种浓度的样品溶液连续进样 6 次), 记录峰面积, 计算日间精密性。结果表明, 高、中、低质量浓度的样品溶液的日内 RSD 分别为 0.4%、0.6%、

0.7% ( $n = 6$ ), 日间 RSD 分别为 0.6%、0.7%、0.9% ( $n = 6$ )。

### 2.3 外观考察、pH 及含量测定

取注射用奥扎格雷钠各 1 支, 分别与 5% 果糖注射液、5% 果糖氯化钠注射液、5% 转化糖注射液 250 ml 混合, 配制成奥扎格雷钠质量浓度均为 160 μg/ml 的配伍液, 置于 25 °C 恒温水浴箱中, 分别于配制 0、1、2、4、6 h 时以白纸为背景观察配伍液是否出现变色或浑浊, 并用酸度计测定其 pH 值, 按“2.1”项下色谱条件进样分析, 测定配伍液中奥扎格雷钠的含量, 以配制 0 h 的含量为 100%, 换算出其他时间点的百分含量。结果显示, 各时间点配伍液颜色无明显变化, 没有出现浑浊或沉淀, pH 值及含量变化见表 1。

表 1 奥扎格雷钠与 3 种含果糖注射液配伍后的 pH 值和含量变化

Tab 1 Changes of pH value and content of mixture after ozagrel sodium mixed with 3 kinds of injection containing fructose

注射液	0 h		1 h		2 h		4 h		6 h	
	pH 值	含量, %	pH 值	含量, %	pH 值	含量, %	pH 值	含量, %	pH 值	含量, %
5% 果糖注射液	5.631	100	5.570	98.8	5.541	99.7	5.557	98.4	5.536	96.5
5% 果糖氯化钠注射液	5.743	100	5.794	100	5.776	98.2	5.856	99.0	5.700	99.1
5% 转化糖注射液	6.353	100	6.303	97.0	6.335	97.4	6.240	97.5	6.301	95.7

## 3 讨论

在色谱条件优化的过程中, 笔者发现流动相中磷酸盐缓冲液的浓度及其与甲醇的比例对待测物色谱行为的影响较大。磷酸盐缓冲液浓度降低, 则待测物出峰时间延长, 峰形变宽; 甲醇的比例降低, 也会导致出峰时间延长及峰形变宽; 本试验所选用的流动相(0.025 mol/L 磷酸二氢钾溶液-甲醇, 75:25, V/V, 用三乙胺调节 pH 值为 7.0)能完全分离配伍液中的糖类及奥扎格雷钠, 且目标峰峰形良好, 分析时间较短。

注射用奥扎格雷钠与含果糖注射液配伍的稳定性和注射液的 pH 值、贮存温度及配伍后的放置时间密切相关。本试验考察了注射用奥扎格雷钠与 3 种含果糖注射液的配伍稳定性, 结果显示, 在 25 °C 下, 0~6 h 内 3 种配伍液的外观变化不大, 其 pH 变化范围在 0.002~0.156 之间, 含量变化呈下降的趋势, 由 100% 下降至 95.7%。根据本试验结果, 建议在实际应用中, 注射用奥扎格雷钠应在配伍后 6 h 内滴注完毕。

### 参考文献

- [1] 刘利娟. 奥扎格雷钠注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(3): 49
- [2] 孟王玲, 孟祥军, 葛欣. HPLC 法测定奥扎格雷钠注射液的含量[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(21): 33.
- [3] 刘伟强. 奥扎格雷钠注射液制备工艺研究[J]. 医学信息, 2011, 24(10): 6 801.
- [4] 王樱华, 朱蓓德, 孟拥军. 还原型谷胱甘肽、奥扎格雷钠与木糖醇注射液配伍稳定性考察[J]. 中国药师, 2012, 15(3): 379.

(收稿日期: 2015-02-01 修回日期: 2015-10-28)

(编辑: 张元媛)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅