

乌拉地尔和多巴酚丁胺的配伍稳定性考察

牛慧云,杜志强,刘燕,靳瑞娟,边慧

(包头医学院第三附属医院,内蒙古 包头 014030)

摘要:目的 考察乌拉地尔与多巴酚丁胺的配伍稳定性。方法 将乌拉地尔注射液与多巴酚丁胺注射液按临床用药浓度溶于0.9%氯化钠注射液中,用高效液相色谱法测定其在不同配伍时间乌拉地尔和多巴酚丁胺的含量,同时考察配伍溶液的pH和外观。结果 在12 h内,2种药物配伍后的含量、pH及外观变化均无显著差异($P>0.05$)。结论 乌拉地尔注射液和多巴酚丁胺注射液12 h内的配伍性质稳定,临床可配伍使用。

关键词:乌拉地尔;多巴酚丁胺;配伍稳定性;合理用药

中图分类号:R961.1;R972.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)01-0028-03

Compatible Stability of Urapidil Injection and Dobutamine Injection

Niu Huiyun, Du Zhiqiang, Liu Yan, Jin Ruijuan, Bian Hui

(The Third Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia, China 014030)

Abstract: **Objective** To investigate the compatible stability of Urapidil Injection and Dobutamine Injection. **Methods** The Urapidil Injection and Dobutamine Injection were dissolved into 0.9% Sodium Chloride Injection by clinical drug concentration. The contents of urapidil and dobutamine in mixture were determined by HPLC at different time, at the same time, the pH and appearance of the solution were also investigated. **Results** There was no significant difference in the content, pH and appearance changes after the compatibility of the two drugs within 12 h ($P>0.05$). **Conclusion** The compatibility of Urapidil Injection and Dobutamine Injection was stable within 12 h, which can be used in clinic.

Key words: urapidil; dobutamine; stability of compatibility; rational drug use

乌拉地尔是新型 α 受体阻滞剂,常与正性肌力药物多巴酚丁胺联合用于治疗急性左心功能衰竭、慢性充血性心力衰竭等^[1-2]。心力衰竭患者需控制液体量,并要求长时间缓慢静脉滴注给药,若两药可直接配伍使用,有利于控制液体量,减轻患者的输液负担。但两药能否直接配伍使用,尚未见相关报道,故本研究中模拟临床剂量,对乌拉地尔与多巴酚丁胺配伍后的化学、物理稳定性进行考察,为临床安全合理用药提供理论依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Shimadzu LC-20AT型高效液相色谱仪;UV/Vis SPD-20A型紫外检测器;PSH-3C型pH酸度计(上海仪电科学仪器股份有限公司)。

1.2 试药

乌拉地尔对照品(批号为100842),多巴酚丁胺对照品(批号为101185)均购于中国食品药品检定研究院;盐酸多巴酚丁胺注射液(山东方明药业集团股份有限公司,批号为1703136);盐酸乌拉地尔注射液(西安利君制药有限责任公司,批号为1701091);0.9%氯化钠注射液(50mL,四川科伦药业有限公司,批号为c17012509-1);水为灭菌注射用水,乙腈、甲醇为色谱

纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent ZOBAX SB-C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μ m);流动相:醋酸钠缓冲溶液(醋酸钠8.2 g,冰醋酸40 mL,加水定容至600 mL)-乙腈(80:20);流速:1 mL/min;检测波长:268,283 nm;柱温:30 $^{\circ}$ C;进样量:20 μ L。

2.2 溶液制备

对照品溶液:称取乌拉地尔对照品50 mg,精密称定,用流动相定容至50 mL容量瓶中,摇匀,制得乌拉地尔对照品溶液(1 000 mg/L)。取多巴酚丁胺对照品25 mg,精密称定,用流动相定容至50 mL容量瓶中,摇匀,制得多巴酚丁胺对照品溶液(500 mg/L)。

供试品溶液:精密量取盐酸乌拉地尔注射液(每支5 mL:25 mg)1 mL,置50 mL容量瓶中,用甲醇定容,得乌拉地尔供试品溶液。精密量取盐酸多巴酚丁胺注射液(每支2 mL:20 mg)2.5 mL于50 mL容量瓶中,用甲醇定容,得多巴酚丁胺供试品溶液。

配伍溶液:按临床常用剂量,取盐酸乌拉地尔注射液25 mg,盐酸多巴酚丁胺注射液20 mg,同时注入50 mL 0.9%氯化钠注射液中,即得配伍溶液。

2.3 含量测定方法学考察

标准曲线制备:精密吸取乌拉地尔对照品溶液0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 mL, 置10 mL容量瓶中, 用流动相溶解, 定容, 摇匀, 按2.1项下色谱条件进行测定。以峰面积(A)对质量浓度(C)进行线性回归, 得标准曲线方程 $A = 7.81C + 0.10$, $r = 0.9996$ ($n = 5$)。结果表明, 乌拉地尔检测质量浓度在200~1000 mg/L范围内与峰面积线性关系良好。精密吸取多巴酚丁胺对照品溶液0.2, 0.4, 0.8, 1.2, 1.6 mL, 置10 mL容量瓶中, 用流动相溶解, 定容, 摇匀, 按2.1项下色谱条件进行测定以峰面积(A)对质量浓度(C)进行线性回归, 得标准曲线方程 $A = 154C + 0.81$, $r = 0.9998$ ($n = 5$)。结果表明, 多巴酚丁胺检测质量浓度在100~800 mg/L范围内与峰面积线性关系良好。

准确度和精密度的试验:分别配制低、中、高3种质量浓度的乌拉地尔对照品溶液(300, 600, 900 mg/L)和多巴酚丁胺对照品溶液(200, 400, 600 mg/L), 按2.1项下色谱条件进行测定, 日内精密度于同1 d内测定并计算, 日间精密度于5 d内测定并计算。结果见表1。

表1 含量测定方法准确度及精密度的试验结果($n = 3$)

成分	质量浓度 ($\mu\text{g/mL}$)	精密度的 $RSD(\%)$		回收率 (%)
		日内	日间	
乌拉地尔	300	0.27	0.56	99.28
	600	0.46	0.71	98.16
	900	0.61	0.43	98.80
多巴酚丁胺	200	0.53	0.38	98.27
	400	0.39	0.49	99.02
	600	0.45	0.58	98.75

干扰试验:分别取2.2项下对照品溶液各1 mL, 混合, 摇匀, 按2.1项下色谱图条件进样测定, 色谱图见图1。可见, 乌拉地尔色谱峰与多巴酚丁胺色谱峰互不干扰。

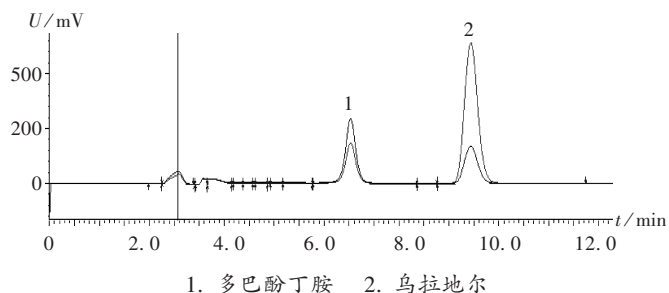


图1 含量测定方法学考察高效液相色谱图

2.4 单药稳定性试验

分别取同一批乌拉地尔注射液、多巴酚丁胺注射液, 按2.2项下方法分别制备乌拉地尔、多巴酚丁胺供

试品溶液, 室温放置, 于0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h时各精密吸取20 μL 进样测定, 记录峰面积。结果的 RSD 分别为0.34%和0.51% ($n = 7$), 表明乌拉地尔、多巴酚丁胺注射液在12 h内均稳定。

2.5 pH和含量测定及外观考察

取配伍溶液置室温下保存, 分别于0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h时进行外观考察并测定pH, 按2.1项下色谱条件进样, 测定乌拉地尔与多巴酚丁胺含量, 测定值与0 h时作比较, 结果见表2。可见, 12 h内乌拉地尔与多巴酚丁胺在0.9%氯化钠注射液中配伍后, 均未发生沉淀, 也未产生气泡, 颜色无明显变化, pH、含量变化均无显著差异($P > 0.05$)。

表2 配伍溶液12 h内pH及含量测定结果($n = 7$)

时间	含量(%)		pH
	乌拉地尔	多巴酚丁胺	
0(h)	100.00	100.00	6.64
1(h)	97.96	96.87	6.64
2(h)	102.09	100.09	6.63
4(h)	95.53	96.27	6.64
8(h)	93.43	97.92	6.65
10(h)	97.04	100.19	6.63
12(h)	101.31	98.45	6.65

3 讨论

2015年版《中国药典(二部)》收录的盐酸乌拉地尔注射液、盐酸多巴酚丁胺注射液含量测定方法为反相高效液相色谱(RP-HPLC)法^[3], 本研究中参照该两药含量测定色谱条件^[4-7], 经多次调整流动相的组分与比例, 最终确定了2.1项下色谱条件, 并采用双波长法测得两药含量, 结果两药色谱峰峰形均良好, 分离度大于5。

文献[8-9]报道, 乌拉地尔与常用药物氯化钾、门冬氨酸钾镁、碳酸氢钠、维生素C、盐酸利多卡因配伍后性质稳定, 与多巴酚丁胺配伍的稳定性研究目前尚未见报道。目前, 临床常将两药联合用于治疗心力衰竭, 且多采用长时间微量泵给药方式输注^[10-12]。故本研究中模拟临床给药方法, 以考察两药12 h内配伍的稳定性。

乌拉地尔注射液与多巴酚丁胺注射液混合配置于0.9%氯化钠注射液中, 12 h内配伍溶液性质稳定, 12 h内临床可将两药配伍使用。

参考文献:

- [1] 孙慧灵, 张琳. 盐酸乌拉地尔和多巴酚丁胺联用治疗慢性充血性心力衰竭的临床观察[J]. 心脏杂志, 2007, 19(6): 667-668.
- [2] 贾晓鹏, 申莲玉, 邹国鼎. 盐酸乌拉地尔与多巴酚丁胺联用治疗重症急性充血性心力衰竭的临床观察[J]. 中国药房, 2004, 15(7): 423-424.