

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.10.025

注射用腺苷钴胺配制后颜色异常原因分析*

江小四, 方先骏, 程 钢[△]

(安徽医科大学第一附属医院药剂科·国家中医药管理局中药化学三级实验室, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 分析临床发生的1例注射用腺苷钴胺与维生素B₁配伍溶解后颜色异常的原因,为临床安全用药提供参考。方法 按药品质量标准对配制后颜色异常的同批次注射用腺苷钴胺进行质量检验,采用高效液相色谱(HPLC)法考察其光稳定性;样品分别与维生素B₁注射液等8种药物配伍,考察外观及性状;样品与维生素B₁注射液配伍后,采用HPLC法分析出峰情况,并与病区样品配制液比对。结果 该批样品符合质量标准;与8种药物分别配伍后的溶液均呈红色,且24 h内无明显变化;14 d室温见光条件放置后,腺苷钴胺含量降至2.9%;病区样品配制液HPLC图中未检测到腺苷钴胺色谱峰,但出现异常高峰,其保留时间、峰高、峰面积均与维生素B₁一致。结论 病区注射用腺苷钴胺配制液中含有未稀释的维生素B₁,未检测到腺苷钴胺,推测颜色异常的原因为与维生素B₁注射液配伍的注射用腺苷钴胺药瓶漏装了药物。

关键词:注射用腺苷钴胺;颜色异常;原因分析;配伍;维生素B₁;高效液相色谱法

中图分类号:R917;R977.2*2

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)10-0093-03

Causes of Abnormal Color of Cobamamide for Injection After Dissolution

JIANG Xiaosi, FANG Xianjun, CHENG Gang

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Level-3 Laboratory for Chinese Medicine Chemistry of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui, China 230022)

Abstract: **Objective** To analyze the cause of a case of the abnormal color of Cobamamide for Injection dissolved with vitamin B₁, and to provide a reference for clinical safe medication. **Methods** Quality of the same batch of Cobamamide for Injection with abnormal color after the dissolution was inspected according to the drug quality standard, and its photostability was investigated by the high-performance liquid chromatography (HPLC) method. The appearance and property of Cobamamide for Injection were observed after combining respectively with other eight kinds of drugs, such as vitamin B₁. After the Cobamamide for Injection was mixed with Vitamin B₁ Injection, the peak of the mixture was analyzed by the HPLC method and compared with that of the sample preparation solution in the ward. **Results** This batch of Cobamamide for Injection met the quality standard. The color of the solution was red after combining with the above eight drugs, and no significant change of the solution color was observed within 24 h. The content of cobamamide decreased to 2.9% after 14 d at room temperature under light exposure. There was no chromatograph peak of cobamamide in the HPLC chromatogram of the sample preparation solution in the ward, but there was an abnormal peak. The retention time, peak height and peak area of chromatograph peaks detected in the abnormal colored samples were consistent with those of vitamin B₁. **Conclusion** The abnormal colored Cobamamide for Injection in the ward does not contain cobamamide but contains undiluted vitamin B₁. We speculate that the cause of abnormal color is that an empty bottle of Cobamamide for Injection may be used to combined with vitamin B₁.

Key words: Cobamamide for Injection; color abnormality; cause analysis; compatibility; vitamin B₁; HPLC

腺苷钴胺又称腺苷辅酶维生素B₁₂,是维生素B₁₂的活性辅酶形式之一,临床主要用于治疗多发性神经炎、三叉神经痛、神经麻痹等^[1],也常与其他药物联用,治疗糖尿病周围神经病变、带状疱疹、多发性神经炎、老年性聋等疾病^[2-5]。腺苷钴胺的化学性质不稳定,对光敏感,对酸、碱、热和氧亦不稳定^[6],易分解产生腺苷、羟钴胺素等杂质^[7-8]。因此,注射用腺苷钴胺溶解后须立即使用,同时注意避光。其一般选用注射用水或0.9%氯化钠注射液,肌肉注射或静脉注射给药。2019年7月

9日,某三甲医院内分泌病区护士配制注射用腺苷钴胺时常规抽取维生素B₁注射液2 mL溶解,溶解后溶液呈无色透明,与此前得到的红色澄清液不符,且同时配制的其他腺苷钴胺溶液的颜色也均为红色澄清液体,怀疑该支药品质量存在问题。药学人员依据生产企业提供的质量标准,首先抽样检验该批次其他药品,再从光照、pH、溶剂及与其他药品配伍等因素入手,考察注射用腺苷钴胺溶解后颜色异常的原因,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

*基金项目:安徽省自然科学基金青年项目[1908085QH352]。

第一作者:江小四,男,汉族,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)0551-62923827(电子信箱)jiangxs777@126.com。

[△]通信作者:程钢,男,回族,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药品质量控制,(电话)0551-62923834(电子信箱)13865919702@163.com。

1 仪器与试药

1.1 仪器

1200 型高效液相色谱仪, 包括 G1310A 四元泵、G1314BVWD 型紫外检测器、手动进样器、色谱工作站、DT-230A 型柱温箱(美国 Agilent 公司); TU-1810 型紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司); PHS-3E 型酸度计(上海仪电科学仪器股份有限公司); BT25S 型电子天平(赛多利斯科学仪器(北京)有限公司, 精度为 0.01 mg); Biosafe SB-3200 DT-6L 型超声清洗机(南京赛飞生物科技有限公司)。

1.2 试药

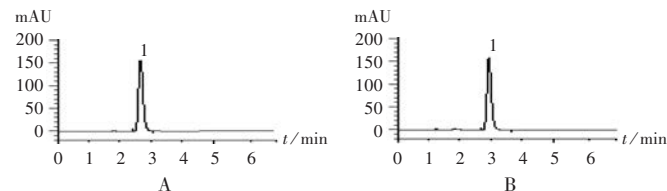
腺苷钴胺对照品(中国食品药品检定研究院, 批号为 14658-201803, 规格为每瓶 100 mg, 含量为 99.0%); 注射用腺苷钴胺(哈尔滨三联药业股份有限公司, 批号为 1903171P2122, 规格为每支 1 mg); 维生素 B₁ 注射液(石药银湖制药有限公司, 批号为 3719061910, 规格为每瓶 2 mL: 100 mg); 维生素 C 注射液(山东新华制药股份有限公司, 批号为 1901151, 规格为每瓶 5 mL: 0.1 g); 维生素 B₆ 注射液(山东方明药业集团股份有限公司, 批号为 19071242, 规格为每瓶 2 mL: 0.1 g); 硫辛酸注射液(亚宝药业集团股份有限公司, 批号为 190604, 规格为每瓶 6 mL: 0.15 g); 10% 氯化钾注射液(中国大冢制药有限公司, 批号为 9196K5, 规格为每瓶 10 mL: 0.1 g); 50% 葡萄糖注射液(中国大冢制药股份有限公司, 批号为 9180J1, 规格为每瓶 20 mL: 10 g); 灭菌注射用水(四川科伦药业股份有限公司, 批号为 M19031905-2, 规格为每瓶 500 mL); 0.9% 氯化钠注射液(安徽丰原药业股份有限公司, 批号为 118030606, 规格为每瓶 500 mL); 甲醇为色谱纯, 其他试剂均为分析纯, 水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 注射用腺苷钴胺质量考察

含量测定: 色谱柱为 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水(30:70, V/V); 流速为 0.8 mL/min; 检测波长为 260 nm; 柱温为 30 °C; 进样量为 10 μL。取腺苷钴胺对照品 5.41 mg, 精密称定, 置 50 mL 棕色容量瓶中, 加灭菌注射用水溶解并定容, 摇匀, 即得质量浓度为 0.107 1 mg/mL 的对

照品溶液。取样品 1 支, 加 2 mL 0.9% 氯化钠注射液溶解、摇匀, 移至 10 mL 棕色容量瓶中, 用灭菌注射用水反复洗涤西林瓶, 直至瓶中无红色液体, 洗液一并置容量瓶中, 加灭菌注射用水定容, 摇匀, 即得供试品溶液。分别取对照品溶液和供试品溶液各 10 μL, 进样测定(以上操作均在室温避光条件下操作)。记录色谱图, 按外标法以峰面积计算样品含量, 结果样品中腺苷钴胺的含量为标示量的 105.0%, 符合标准(90.0%~110.0%)^[9]。色谱图见图 1。



1. 腺苷钴胺

A. 对照品溶液 B. 供试品溶液

图 1 高效液相色谱图

1. cobamamide

A. Reference solution B. Test solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

其他项目检查: 根据药品质量标准^[9]对样品进行性状、pH、羟钴胺素测定, 结果均符合要求, 说明该批药品质量合格。

2.2 腺苷钴胺溶液光稳定性考察

取样品 14 支, 分别加入 2 mL 0.9% 氯化钠注射液溶解, 摇匀, 于室温见光条件下放置 14 d 内, 逐日观察溶液颜色、褪色、浑浊沉淀情况。结果溶液颜色和澄清度未见明显变化。并取放置 0, 1, 3, 5, 9, 14 d 的样品, 依法配制供试品溶液, 分别进样测定, 色谱图见图 2。以 0 d 的含量为 100% 计算, 结果第 1, 3, 5, 9, 14 天的相对百分含量分别为 44.0%, 10.0%, 8.4%, 3.4%, 2.9%。可见, 腺苷钴胺见光极易分解。

2.3 配伍溶液外观性状考察

取样品 8 支, 分别注入维生素 B₁ 注射液、维生素 B₆ 注射液、维生素 C 注射液、硫辛酸注射液、50% 葡萄糖注射液、10% 氯化钾注射液、0.05 mol/L 硫酸溶液、0.1 mol/L 氢氧化钠溶液各 2 mL, 摇匀, 各移至 5 mL 烧杯中, 在室温下放置 0, 1, 2, 3, 24 h 时观察, 结果各配伍

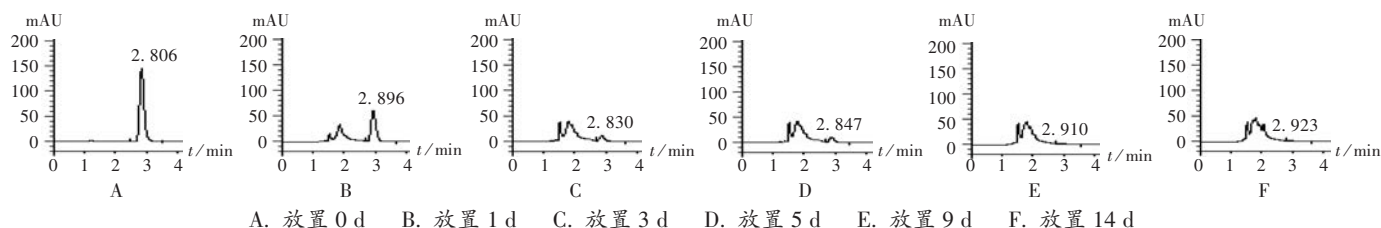


图 2 光稳定性考察高效液相色谱图

A. 0 d after light exposure B. 1 d after light exposure C. 3 d after light exposure D. 5 d after light exposure
E. 9 d after light exposure F. 14 d after light exposure

Fig. 2 HPLC chromatograms of the photostability test

溶液各时点均呈红色,均未产生浑浊沉淀。其中,前六种配伍药品均为该病区当日配制过的药品,在室温放置24 h内颜色无异常,说明导致病区配制液颜色异常的原因不是样品与以上药品配伍所致。后两种配伍药品属强酸、强碱溶液,样品与之配伍后均呈红色澄清,故排除病区配制液颜色异常为pH变化所致。

2.4 病区样品与维生素B₁的鉴别对比

以移液枪精密量取病区配置样品溶液、维生素B₁注射液各0.1 mL,分别置2 mL EP塑料离心管中,加灭菌注射用水1 mL,超声,摇匀,分别得相应供试品溶液。取2种供试品溶液各10 μ L,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图(见图3)并比较。

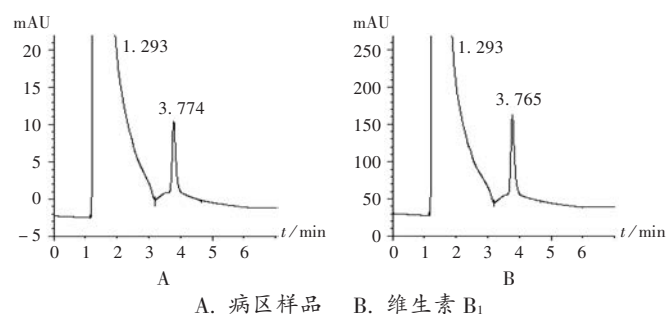


图3 鉴别对比高效液相色谱图

A. Samples in the ward B. Vitamin B₁

Fig. 3 HPLC chromatograms of the identification and comparison

由图3可见,病区样品供试品溶液与维生素B₁供试品溶液色谱峰的保留时间、峰高、峰面积、色谱峰个数基本一致,说明病区样品供试品溶液中含有维生素B₁,且2种供试品溶液中维生素B₁浓度一致;病区样品供试品溶液在腺苷钴胺的保留时间(2.90 min左右)未出现色谱峰,说明病区样品中不含腺苷钴胺。

3 讨论

3.1 该批次药品是否存在质量问题

对注射用腺苷钴胺(批号为1903171P2122)的质量检验结果表明,该批次药品含量测定、性状、pH、羟钴胺素等项目均符合药品质量标准,质量合格。

3.2 样品光稳定性考察的目的和结果

有文献报道,0.5 mg/mL的腺苷钴胺水溶液置透明容量瓶中,于(55 $\pm$ 5)lx光照强度、25 $^{\circ}$ C条件下放置,60 min后含量降至70.35%~73.48%^[10-11],若在日光下放置,照射30 min含量仅剩0.73%^[6]。本试验中腺苷钴胺配制液置药品原包装棕色西林瓶中,有标签遮挡,相当于采取了一定的遮光措施,故含量下降较文献报道慢,且在14 d时仍能检测出腺苷钴胺。病区注射用腺苷钴胺配制后颜色异常事件发生于7月9日,同日反映问题后及时送至药检室,置冰箱冷藏避光保存,直至7月22日获得生产企业提供的腺苷钴胺对照品后开始试验。考虑腺苷钴胺见光极易分解,故检测14 d室温不避

光贮存条件下腺苷钴胺的含量变化,考察其配制液见光稳定性。结果表明,室温不避光放置14 d后,腺苷钴胺配制液在2.9 min保留时间处仍能检测到色谱峰。峰面积测定结果显示,腺苷钴胺相对含量为2.9%,而供试品溶液在腺苷钴胺保留时间处未见色谱峰,说明病区样品中不含腺苷钴胺。

此外,还可结合质谱,通过检测腺苷钴胺主要分解产物腺苷、羟钴胺素等^[7-8],进一步验证病区样品中是否含有腺苷钴胺,结果会更严谨。

3.3 病区样品配制液颜色异常原因分析与建议

试验结果显示,病区样品中不含腺苷钴胺。推测原因可能有,该药品生产厂家在生产过程中漏灌了药液(粉),导致该支药品为空瓶,灯检及相关质检人员未能将空瓶检出,致使该次品流入市场;药房药师调配及发药时未核查到药品最小包装;病区护士配制前未仔细查看瓶内是否有药物,直接将维生素B₁注射液作为溶剂注入,而维生素B₁注射液为无色透明,故“配好”的药液呈无色透明。

建议药品生产厂家加强对生产机件的保养维护,减少因灌装瓶倾斜、移位等造成瓶口对不准灌装口,使药液(粉)漏出,可积极应用药液灌装机在线称重系统,有效剔除不合格装量药瓶,保证每支药品剂量精准;灯检和质检人员须严把质量关,避免漏筛;药师要严谨对待针剂调剂工作,严格遵循“四查十对”,认真细致地核查到药品最小包装,杜绝不合格药品进入临床。

参考文献

- [1] 杨桂英,宫晓平,董琨,等.腺苷钴胺片的质量评价[J].中国药房,2014,25(29):2751-2753.
- [2] 张晓丹.单磷酸阿糖腺苷联合腺苷钴胺及JUC治疗带状疱疹的疗效观察[J].中国医药指南,2016,14(2):59-60.
- [3] 杨静,田应芳,王隽书,等.硫辛酸与腺苷钴胺治疗2型糖尿病周围神经病变的临床效果[J].中国社区医师,2016,32(21):36-37.
- [4] 何丽,李健鹰,刘辉.维生素B₁和腺苷钴胺治疗老年性聋临床观察[J].医学理论与实践,2012,25(6):679-680.
- [5] 杨春光.腺苷钴胺治疗多发性神经炎的效果研究[J].中国继续医学教育,2015,7(7):217-218.
- [6] 宫晓平,崔璐璐,董琨,等.腺苷钴胺的光学稳定性研究[J].西北药学杂志,2018,33(1):83-86.
- [7] 杨洪森,廖海明,任雪,等.腺苷钴胺有关物质分析方法的改进及杂质研究[J].中国生化药物杂志,2015,35(6):157-160.
- [8] 殷莉莉,廉英,郭妍,等.高效液相色谱法测定腺苷钴胺片中羟钴胺素的含量[J].中南药学,2014,12(7):677-679.
- [9] YBH18402004,国家食品药品监督管理局标准[S].
- [10] 罗丽萍,雷嘉川.腺苷钴胺水溶液的光降解动力学研究[J].中国药师,2010,13(8):1104-1106.
- [11] 雷嘉川,余建清,宋金春,等.光和温度对输液中腺苷钴胺稳定性的影响[J].中国医院药学杂志,2005,25(6):506-508.

(收稿日期:2020-08-11;修回日期:2020-11-19)