

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.18.012

盐酸氨溴索注射液与3种支气管扩张剂配伍稳定性考察*

曹荣娟¹, 李祥胜², 李琪¹, 孟祥云^{1△}

(1. 安徽省合肥市第二人民医院, 安徽 合肥 230001; 2. 安徽省食品药品检验研究院, 安徽 合肥 230051)

摘要:目的 考察3种医院常用支气管扩张剂分别与盐酸氨溴索注射液在0.9%氯化钠注射液中的配伍稳定性。方法 将硫酸特布他林雾化液、吸入用硫酸沙丁胺醇溶液及吸入用异丙托溴铵溶液分别与盐酸氨溴索注射液在0.9%氯化钠注射液中按临床常用浓度配伍。采用高效液相色谱法测定3种配伍溶液中各成分的含量,考察其稳定性。结果 3种配伍溶液8h内,外观均澄清透明,无色变,无气体、沉淀、浑浊产生,pH稳定,不溶性微粒数无明显变化。3种配伍溶液中,异丙托溴铵、盐酸氨溴索进样量分别在23.5~470.4 ng和135.9~2 718.0 ng,沙丁胺醇、盐酸氨溴索进样量分别在21.9~438.2 ng和133.7~2 674.0 ng,特布他林、盐酸氨溴索进样量分别在23.6~471.1 ng和135.1~2 702.0 ng范围内与其相应峰面积线性关系良好;精密性、稳定性、重复性试验的RSD均小于2.0%,配伍溶液中各组分8h内含量的RSD均小于1.0%。结论 硫酸特布他林雾化液、吸入用硫酸沙丁胺醇溶液及吸入用异丙托溴铵溶液均可与盐酸氨溴索注射液在0.9%氯化钠注射液中稳定配伍。

关键词: 硫酸特布他林雾化液;吸入用硫酸沙丁胺醇溶液;吸入用异丙托溴铵溶液;盐酸氨溴索注射液;0.9%氯化钠注射液;配伍稳定性

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)18-0045-06

Compatible Stability of Ambroxol Hydrochloride Injection with Three Bronchodilators

CAO Rongjuan¹, LI Xiangsheng², LI Qi¹, MENG Xiangyun¹

(1. Hefei Second People's Hospital, Hefei, Anhui, China 230001; 2. Anhui Food and Drug Inspection and Research Institute, Hefei, Anhui, China 230051)

Abstract: Objective To investigate the compatible stability of three commonly used bronchodilators and Ambroxol Hydrochloride Injection in 0.9% Sodium Chloride Injection. Methods According to the common clinical concentrations, Terbutaline Sulphate Solution for Nebulization, Salbutamol Sulfate Inhalation Solution and Ipratropium Bromide Solution for Inhalation were combined with Ambroxol Hydrochloride Injection in 0.9% Sodium Chloride Injection. The high-performance liquid chromatography (HPLC) method was used to de-

*基金项目:安徽省合肥市第二人民医院院级光华基金项目[院科教[2015]70号]。

第一作者:曹荣娟,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为心内科临床用药,(电子信箱)47817508@qq.com。

△通信作者:孟祥云,男,大学本科,副主任药师,研究方向为药事管理,(电子信箱)1448972238@qq.com。

- [2] 姜安琪,付佳,冯婉婷,等. 青藤碱对急性脑外伤模型大鼠脑水肿及水通道蛋白表达的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2020,42(1):46-50.
- [3] 于程. 水通道蛋白-4及其对脑水肿作用的研究进展[J]. 国际科学杂志, 2019,46(3):190-193.
- [4] 何梅英,陈文婷. 白藜芦醇抑制NF- κ B通路对脓毒症大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 实用药物与临床, 2019,22(9):904-907.
- [5] 许先锋,张林. 大黄素对炎症模型中肠上皮细胞株Caco-2的细胞色素C、bcl-2、Akt、ERK分子的影响[J]. 医学临床研究, 2019,36(5):900-902.
- [6] 杨敏华,姚家杰,王娟. 姜油酮通过激活Nrf2通路减轻LPS诱导的小鼠急性肺损伤[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020,41(1):150-156.
- [7] 刘志平,罗力,李粉英,等. 丹参酮II_A磺酸钠对大鼠油酸致急性肺损伤纤维化的干预效应[J]. 实用医学杂志, 2018,34(3):367-370.
- [8] 黄天鹏,郝家乐,余艳,等. Yes激酶相关蛋白活化对急性肺损伤修复的影响及其机制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020,3(1):293-298.
- [9] 聂进,唐书福,张建勇,等. 外源性CGRP对ALI大鼠BALF中TNF- α 、IL-1 β 表达的影响[J]. 中外医学研究, 2019,17(35):10-13.
- [10] 雷贤英,伍长学. 右美托咪定对早期脓毒症大鼠肺水通道蛋白基因表达及炎症因子的影响[J]. 实用医学杂志, 2019,35(9):1388-1392.
- [11] LI Y, LU H, LYU X, et al. Blockade of Aquaporin 4 inhibits irradiation-induced pulmonary inflammation and modulates macrophage polarization in mice[J]. Inflammation, 2018,41(6):2196-2205.
- [12] 刘温娟,黄爱霞,鲁立文. miR-326在LPS诱导的急性肺损伤大鼠模型中的作用及对NF- κ B信号通路的影响[J]. 河北医学, 2019,25(3):529-532.
- [13] 李莉,王应霞,杨桂梅,等. 黄藤素对急性肺损伤小鼠肺组织NF- κ B蛋白表达和激活的影响[J]. 中国医药导报, 2019,16(19):7-10.
- [14] 魏业东. 大黄素通过Wnt/ β -catenin信号通路抑制三阴性乳腺癌转移及EMT效应的体外研究[D]. 上海:华东理工大学, 2018.
- [15] 李剑,童希文. 大黄素抑制肺癌A549细胞增殖、迁移和侵袭及对SDF1/CXCR4轴信号通路的影响[J]. 解剖学研究, 2019,41(3):186-191.

(收稿日期:2020-11-26;修回日期:2021-03-03)

termine the content of each component in three compatible solutions and to investigate their stability. **Results** Within 8 h, the appearance of the three compatible solutions was clear and transparent without change in color, and no gas, precipitation or turbidity was produced, the pH was stable, and the number of insoluble particles had no obvious change. In the three compatible solutions, the linear ranges of ipratropium bromide and ambroxol hydrochloride were 23.5–470.4 ng and 135.9–2 718.0 ng, the linear ranges of salbutamol and ambroxol hydrochloride were 21.9–438.2 ng and 133.7–2 674.0 ng, the linear ranges of terbutaline and ambroxol hydrochloride were 23.6–471.1 ng and 135.1–2 702.0 ng. The RSDs of precision, stability and repeatability tests were less than 2.0%, and the RSD of each component in the compatible solution within 8 h was less than 1.0%. **Conclusion** Terbutaline Sulphate Solution for Nebulization, Salbutamol Sulfate Inhalation Solution and Ipratropium Bromide Solution for Inhalation can be stably compatible with Ambroxol Hydrochloride Injection in 0.9% Sodium Chloride Injection.

Key words: Terbutaline Sulphate Solution for Nebulization; Salbutamol Sulfate Inhalation Solution; Ipratropium Bromide Solution for Inhalation; Ambroxol Hydrochloride Injection; 0.9% Sodium Chloride Injection; compatible stability

氨溴索属黏液溶解剂,可与支气管扩张剂联合雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)、慢性支气管炎急性发作、难治性肺炎等呼吸系统疾病,且具有协同作用^[1-5]。我院常用雾化吸入用支气管扩张剂包括硫酸特布他林雾化液、吸入用硫酸沙丁胺醇溶液及吸入用异丙托溴铵溶液,临床常选择其中之一与盐酸氨溴索注射液联合溶于少量0.9%氯化钠注射液中雾化使用,但该类配伍为临床经验性用药,国内外文献鲜有报道其稳定性,缺乏安全性依据。本研究中模拟临床用药,考察相关配伍的稳定性,为临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

M20 型高效液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司); XPE205 型电子分析天平、SevenMulti 型 pH 计(瑞士 Mettler Toledo 公司); GWF-5J 型微粒分析仪(天津天河医疗仪器有限公司)。

1.2 试药

异丙托溴铵对照品(批号为 100522-200601,含量 100.0%),沙丁胺醇对照品(批号为 100204-200702,含量 99.5%),硫酸特布他林对照品(批号为 100273-201202,含量 100.0%);盐酸氨溴索对照品(批号为 100599-200502,含量 100.0%),均购自中国食品药品检定研究院;吸入用异丙托溴铵溶液(勃林格殷格翰医药有限公司,批号为 7982008,规格为每支 2 mL:500 μg);吸入用硫酸沙丁胺醇溶液(葛兰素史克有限公司,批号为 FW0374,规格为每支 2.5 mL:5 mg);硫酸特布他林雾化液(阿斯利康制药有限公司,批号为 BBHT,规格为每支 2 mL:5 mg);盐酸氨溴索注射液(勃林格殷格翰医药有限公司,批号为 628096,规格为每支 2 mL:15 mg);0.9% 氯化钠注射液(NS,华润双鹤药业股份有限公司,批号为 1705193E,规格为每瓶 250 mL);乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 配伍溶液中异丙托溴铵及盐酸氨溴索含量测定

2.1.1 色谱条件

色谱柱:Shiseido CAPCELLPAK C₁₈ MG II 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:0.01 mol/L 磷酸二氢钾溶液

(含 0.2% 三乙胺,用磷酸调 pH 至 5)-乙腈(20:80, V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:210 nm(异丙托溴铵)、245 nm(盐酸氨溴索);柱温:35℃;进样量:20 μL。

2.1.2 溶液制备

取异丙托溴铵对照品 11.76 mg、盐酸氨溴索对照品 13.59 mg,精密称定,制成含异丙托溴铵 1.176, 2.352, 5.888, 11.760, 23.520 μg/mL 和含盐酸氨溴索 6.795, 13.590, 33.975, 67.950, 135.900 μg/mL 的系列混合对照品溶液。模拟临床用药配比(5 mL NS + 1 支异丙托溴铵 + 2 支氨溴索)制备配伍溶液,精密量取 1.0 mL,分别置 10 mL 和 50 mL 容量瓶中,用 10% 乙腈水溶液定容,摇匀,分别作为异丙托溴铵、盐酸氨溴索供试品溶液。模拟该临床用药配比,以水分别替代盐酸氨溴索和异丙托溴铵,同供试品溶液制备方法分别制备缺盐酸氨溴索和异丙托溴铵的阴性对照品溶液。

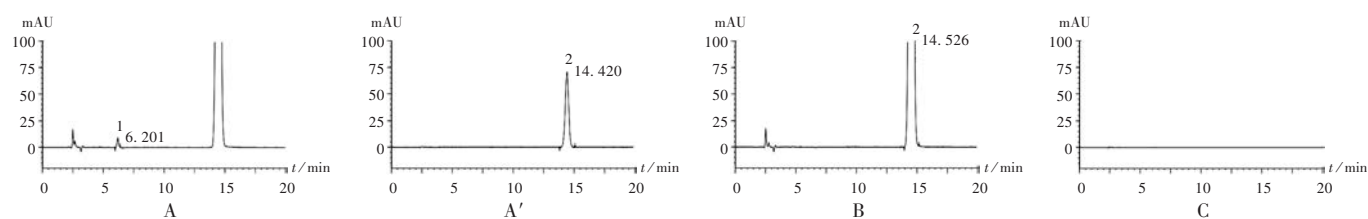
2.1.3 方法学考察

专属性试验:取 2.1.2 项下混合对照品溶液及阴性对照品溶液各适量,按 2.1.1 项下色谱条件进样测定,记录色谱图(见图 1)。结果 2 种阴性对照品溶液色谱中,在与混合对照品溶液色谱相同保留时间处无干扰峰,表明专属性良好。

线性关系考察:精密量取 2.1.2 项下系列混合对照品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积,以进样质量(X , ng)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程,异丙托溴铵为 $Y_1 = 875.51 X_1 - 1 336.78$ ($r = 0.999 9$, $n = 5$),盐酸氨溴索为 $Y_2 = 1 311.10 X_2 - 1 955.21$ ($r = 0.999 9$, $n = 5$)。结果表明,异丙托溴铵、氨溴索进样量分别在 23.5~470.4 ng 和 135.9~2 718.0 ng 范围内与其相应峰面积线性关系良好。

精密度试验:精密量取混合对照品溶液(含异丙托溴铵 11.76 μg/mL、含盐酸氨溴索 67.950 μg/mL) 20 μL,按 2.1.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果异丙托溴铵峰面积的 RSD 为 0.54% ($n = 6$),盐酸氨溴索峰面积的 RSD 为 0.09% ($n = 6$),表明仪器精密密度良好。

稳定性试验:按 2.1.2 项下方法分别制备异丙托溴铵、盐酸氨溴索的供试品溶液。室温下放置 0, 1, 2, 3, 5,



1. 异丙托溴铵 2. 氨溴索
A, A'. 混合对照品溶液 B. 缺异丙托溴铵的阴性对照品溶液 C. 缺盐酸氨溴索的阴性对照品溶液

图1 异丙托溴铵与盐酸氨溴索高效液相色谱图

1. ipratropium bromide 2. ambroxol

A, A'. Mixed reference solution B. Negative reference solution without ipratropium bromide C. Negative reference solution without ambroxol hydrochloride

Fig.1 HPLC chromatogram of ipratropium bromide and ambroxol hydrochloride

8, 12 h 时, 按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算含量。结果异丙托溴铵含量的 RSD 为 0.68% ($n=7$), 盐酸氨溴索含量的 RSD 为 0.07% ($n=7$), 表明室温下供试品溶液中 2 种组分在 12 h 内稳定性良好。

重复性试验: 按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液, 平行 6 份, 按 2.1.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算含量。结果异丙托溴铵含量的 RSD 为 1.23% ($n=6$), 盐酸氨溴索含量的 RSD 为 0.66% ($n=6$), 表明方法重复性良好。

回收试验: 精密量取配伍溶液 0.5 mL、混合对照品溶液 (含异丙托溴铵 23.52 $\mu\text{g/mL}$ 、盐酸氨溴索 135.900 $\mu\text{g/mL}$) 1.0 mL, 置同一 10 mL 容量瓶中, 加 10% 乙腈水溶液定容, 摇匀, 得异丙托溴铵供试品溶液。精密量取配伍溶液 0.5 mL、混合对照品溶液 (含异丙托溴铵 23.52 $\mu\text{g/mL}$ 、盐酸氨溴索 135.900 $\mu\text{g/mL}$) 10.0 mL, 置同一 50 mL 容量瓶中, 加 10% 乙腈水溶液定容, 摇匀, 得盐酸氨溴索供试品溶液。按 2.1.1 项下色谱条件, 记录峰面积, 计算回收率。结果见表 1。

2.2 配伍溶液中沙丁胺醇及氨溴索含量测定

2.2.1 色谱条件

色谱柱、流速、柱温、进样量同 2.1.1 项; 流动相: 0.01 mol/L 磷酸二氢钾溶液 (含 0.2% 三乙胺, 用磷酸调 pH 至 5) - 乙腈, 梯度洗脱, 乙腈以 10% 比例保持至 4.5 min, 至 5.5 min 时升至 25%; 检测波长: 223 nm (沙

丁胺醇)、245 nm (盐酸氨溴索)。

2.2.2 溶液制备

取沙丁胺醇对照品 11.01 mg、盐酸氨溴索对照品 13.37 mg, 精密称定, 制成含沙丁胺醇 1.095, 2.191, 5.477, 10.955, 21.910 $\mu\text{g/mL}$ 和盐酸氨溴索 6.685, 13.370, 33.425, 66.850, 133.700 $\mu\text{g/mL}$ 的系列混合对照品溶液。模拟临床用药配比 (5 mL NS + 1 支沙丁胺醇 + 2 支氨溴索) 制备配伍溶液, 精密量取 1.0 mL, 置 50 mL 容量瓶中, 用 10% 乙腈水溶液定容, 摇匀, 作为沙丁胺醇、盐酸氨溴索供试品溶液。模拟该临床用药配比, 以水替代盐酸氨溴索和沙丁胺醇, 同供试品溶液制备方法分别制备缺盐酸氨溴索和沙丁胺醇的阴性对照品溶液。

2.2.3 方法学考察

专属性试验: 取 2.2.2 项下混合对照品溶液及阴性对照品溶液各适量, 按 2.2.1 项下色谱条件进样测定, 记录色谱图 (见图 2)。结果 2 种阴性对照品溶液色谱中, 在与混合对照品溶液色谱相同保留时间处无干扰峰, 表明专属性良好。

线性关系考察: 精密量取 2.2.2 项下系列混合对照品溶液, 按 2.2.1 项下色谱条件进样, 记录峰面积, 以进样质量 (X , ng) 为横坐标、峰面积 (Y) 为纵坐标进行线性回归, 得回归方程, 沙丁胺醇为 $Y_1 = 1704.71 X_1 + 304.12$ ($r = 0.9999$, $n = 5$), 盐酸氨溴索为 $Y_2 = 1281.58 X_2 -$

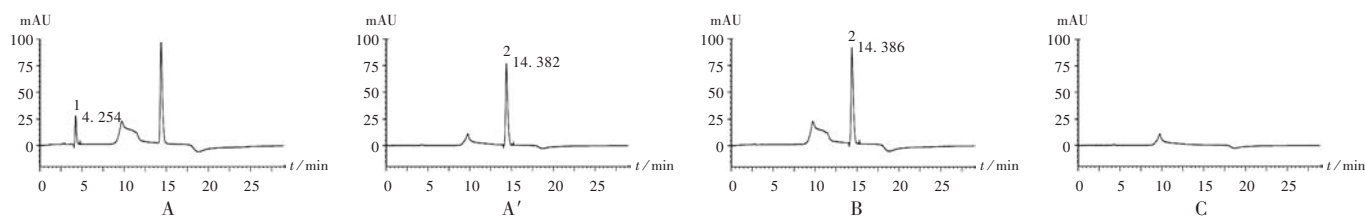
表 1 异丙托溴铵和盐酸氨溴索的回收试验结果 ($n=6$)

Tab.1 Results of the recovery tests of ipratropium bromide and ambroxol hydrochloride ($n=6$)

样品含量 (mg)		测得量 (mg)		回收率 (%)		$\bar{X}$ (%)		RSD (%)	
A1	B	A1	B	A1	B	A1	B	A1	B
0.023 5	1.359 0	0.024 0	1.376 6	102.13	101.30				
0.023 5	1.359 0	0.024 0	1.389 5	102.13	102.24				
0.023 5	1.359 0	0.023 9	1.381 1	101.70	101.62				
0.023 5	1.359 0	0.023 9	1.381 3	101.70	101.64	102.34	101.85	0.78	0.44
0.023 5	1.359 0	0.024 1	1.383 5	102.55	101.80				
0.023 5	1.359 0	0.024 4	1.393 0	103.83	102.50				

注: A1 为异丙托溴铵, B 为盐酸氨溴索, 表 2、表 3、表 6 同。

Note: A1 is ipratropium bromide, B is ambroxol hydrochloride, as well Tab. 2, Tab. 3 and Tab. 6.



1. 沙丁胺醇 2. 氨溴索
A, A'. 混合对照品溶液 B. 缺沙丁胺醇的阴性对照品溶液 C. 缺盐酸氨溴索的阴性对照品溶液

图 2 沙丁胺醇与盐酸氨溴索配伍溶液高效液相色谱图

1. salbutamol 2. ambroxol

A, A'. Mixed reference solution B. Negative reference solution without salbutamol C. Negative reference solution without ambroxol hydrochloride

Fig. 2 HPLC chromatogram of salbutamol and ambroxol hydrochloride

表 2 沙丁胺醇和盐酸氨溴索回收试验结果 ($n=6$)

Tab. 2 Results of the recovery tests of salbutamol and ambroxol hydrochloride ($n=6$)

样品含量(mg)		测得量(mg)		回收率(%)		$\bar{X}$ (%)		RSD(%)	
A2	B	A2	B	A2	B	A2	B	A2	B
0.219 1	1.337 0	0.218 8	1.327 3	99.86	99.28				
0.219 1	1.337 0	0.219 9	1.332 2	100.34	99.64				
0.219 1	1.337 0	0.218 5	1.332 8	99.72	99.69	100.09	99.41	0.44	0.85
0.219 1	1.337 0	0.220 1	1.308 0	100.47	97.83				
0.219 1	1.337 0	0.220 5	1.341 5	100.63	100.34				
0.219 1	1.337 0	0.218 1	1.332 8	99.54	99.69				

注: A2 为沙丁胺醇, 表 6 同。

Note: A2 is salbutamol, as well as Tab. 6.

529.05 ($r=0.999\ 9$, $n=5$)。结果表明, 沙丁胺醇、盐酸氨溴索进样量在 21.9~438.2 ng 和 133.7~2 674.0 ng 范围内与其相应峰面积线性关系良好。

精密度试验: 精密量取混合对照品溶液(含沙丁胺醇 10.955 $\mu\text{g/mL}$ 、含盐酸氨溴索 66.850 $\mu\text{g/mL}$), 按 2.2.1 项下色谱条件进样测定, 连续进样 6 次, 记录峰面积。结果沙丁胺醇峰面积的 RSD 为 0.17% ($n=6$), 盐酸氨溴索峰面积的 RSD 为 0.02% ($n=6$), 表明仪器精密度良好。

稳定性试验: 按 2.2.2 项下方法制备沙丁胺醇、盐酸氨溴索的供试品溶液。室温下放置 0, 1, 2, 3, 5, 8, 12 h 时按 2.2.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算含量。结果沙丁胺醇含量的 RSD 为 0.19% ($n=7$), 盐酸氨溴索含量的 RSD 为 0.04% ($n=7$), 表明室温下供试品溶液中 2 种组分在 12 h 内稳定性良好。

重复性试验: 按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液, 平行 6 份, 按拟订色谱条件进样, 记录峰面积, 并计算含量。结果沙丁胺醇含量的 RSD 为 0.21% ($n=6$), 盐酸氨溴索含量的 RSD 为 0.24% ($n=6$), 表明方法重复性良好。

回收试验: 精密量取配伍溶液 0.5 mL、混合对照品溶液(含沙丁胺醇 21.910 $\mu\text{g/mL}$ 、盐酸氨溴索 133.700 $\mu\text{g/mL}$) 1.0 mL, 置同一 50 mL 容量瓶中, 加 10% 乙腈水溶液定容, 摇匀, 得沙丁胺醇和盐酸氨溴索的配伍溶液。按 2.2.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算回

收率。结果见表 2。

2.3 配伍溶液中特布他林及盐酸氨溴索含量测定

2.3.1 色谱条件

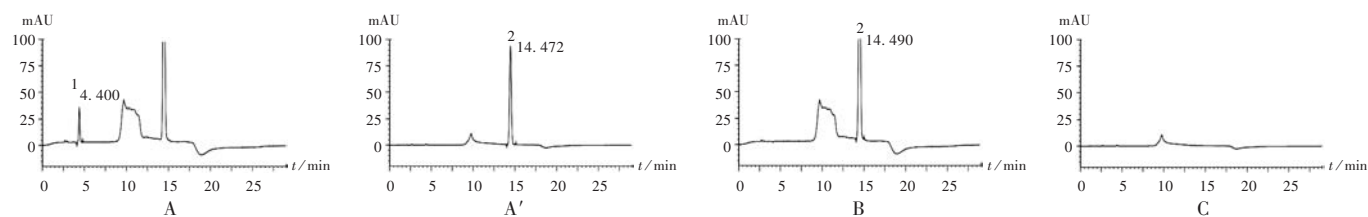
色谱柱、流动相、流速、柱温、进样量同 2.2.1 项下; 检测波长: 215 nm(特布他林)、245 nm(盐酸氨溴索); 进样量: 20 μL 。

2.3.2 溶液制备

取特布他林对照品 11.80 mg、盐酸氨溴索对照品 13.51 mg, 精密称定, 制成含异丙托溴铵 1.178, 2.355, 5.888, 11.776, 23.553 $\mu\text{g/mL}$ 、含盐酸氨溴索 6.755, 13.510, 33.775, 67.550, 135.100 $\mu\text{g/mL}$ 的系列混合对照品溶液。模拟临床用药配比(5 mL NS + 1 支特布他林 + 2 支氨溴索)制备配伍溶液, 精密量取 1.0 mL, 置 50 mL 容量瓶中, 用 10% 乙腈水溶液定容, 摇匀, 作为特布他林、盐酸氨溴索的供试品溶液。模拟该临床用药配比, 以水替代盐酸氨溴索和特布他林, 同供试品溶液制备方法分别制备缺盐酸氨溴索和特布他林的阴性对照品溶液。

2.3.3 方法学考察

专属性试验: 取 2.3.2 项下混合对照品溶液及阴性对照品溶液各适量, 按 2.3.1 项下色谱条件进样测定, 记录色谱图(见图 3)。结果 2 种阴性对照品溶液色谱中, 在与混合对照品溶液色谱相同保留时间处无干扰峰, 表明专属性良好。



1. 特布他林 2. 氨溴索
A, A'. 混合对照品溶液 B 缺特布他林的阴性对照品溶液 C. 缺盐酸氨溴索的阴性对照品溶液

图 3 特布他林与盐酸氨溴索高效液相色谱图

1. terbutaline 2. ambroxol

A, A'. Mixed reference solution B. Negative reference solution without terbutaline C. Negative reference solution without ambroxol hydrochloride

Fig. 3 HPLC chromatogram of terbutaline and ambroxol hydrochloride

表 3 特布他林和盐酸氨溴索回收试验结果 ($n=6$)

Tab. 3 Results of the recovery tests of terbutaline and ambroxol hydrochloride ($n=6$)

样品含量(mg)		测得量(mg)		回收率(%)		$\bar{X}$ (%)		RSD(%)	
A3	B	A3	B	A3	B	A3	B	A3	B
0.235 5	1.351 0	0.239 9	1.372 5	101.84	101.59				
0.235 5	1.351 0	0.235 3	1.354 0	99.89	100.22				
0.235 5	1.351 0	0.237 2	1.362 2	100.69	100.83	100.38	100.95	0.80	0.46
0.235 5	1.351 0	0.236 3	1.367 8	100.33	101.24				
0.235 5	1.351 0	0.234 9	1.361 7	99.74	100.79				
0.235 5	1.351 0	0.235 1	1.364 7	99.81	101.02				

注: A3 为特布他林, 表 6 同。

Note: A3 is terbutaline, as well as Tab. 6.

线性关系考察: 精密量取 2.3.2 项下系列混合对照品溶液 20 μ L, 按 2.3.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 以进样量 (X , ng) 为横坐标、峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 得回归方程, 特布他林为 $Y_1 = 1762.26 X_1 + 5931.90$ ($r = 0.9999$, $n = 5$), 盐酸氨溴索为 $Y_2 = 1290.43 X_2 - 1626.35$ ($r = 0.9999$, $n = 5$)。结果表明, 特布他林和盐酸氨溴索进样质量分别在 23.6 ~ 471.1 ng 和 135.1 ~ 2702.0 ng 范围内与其相应峰面积线性关系好。

精密密度试验: 精密量取混合对照品溶液 (含特布他林 11.776 μ g/mL、含盐酸氨溴索 67.550 μ g/mL) 20 μ L, 按 2.3.1 项下色谱条件进样测定, 连续进样 6 次, 记录峰面积。结果特布他林峰面积的 RSD 为 0.23% ($n = 6$), 盐酸氨溴索峰面积的 RSD 为 0.10% ($n = 6$), 表明仪器精密密度良好。

稳定性试验: 按 2.3.2 项下方法分别制备特布他林、盐酸氨溴索的供试品溶液。室温下放置 0, 1, 2, 3, 5, 8, 12 h 时按 2.3.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算含量。结果特布他林含量的 RSD 为 0.58% ($n = 7$), 盐酸氨溴索含量的 RSD 为 0.19% ($n = 7$), 表明室温下供试品溶液中 2 种组分在 12 h 内稳定性良好。

重复性试验: 按 2.3.2 项下方法制备供试品溶液, 各 6 份, 按 2.3.1 项下色谱进样测定, 记录峰面积。结果特布他林含量的 RSD 为 0.58% ($n = 6$)、盐酸氨溴索含

量的 RSD 为 0.58% ($n = 6$), 表明方法重复性良好。

回收试验: 精密量取配伍溶液 0.5 mL、混合对照品溶液 (含特布他林 23.553 μ g/mL、含盐酸氨溴索 135.100 μ g/mL) 1.0 mL, 置同一 50 mL 容量瓶中, 加 10% 乙腈水溶液定容, 摇匀, 分别得沙丁胺醇和盐酸氨溴索的供试品溶液。按 2.3.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。结果见表 3。

2.4 配伍溶液其他项检查

2.4.1 外观及 pH 检查

取 3 种配伍溶液, 分别于 0, 1, 2, 4, 6, 8 h 时观察其外观变化, 测定 pH。结果 8 h 内配伍溶液外观均澄清透明, 无色变, 无气体、沉淀、浑浊产生, 且 pH 稳定。详见表 4。

表 4 3 种配伍溶液 8 h 内 pH 变化情况

Tab. 4 pH changes of three compatible solutions within 8 h

溶液	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
异丙托溴铵配伍溶液	4.718	4.714	4.715	4.712	4.716	4.711
沙丁胺醇配伍溶液	4.747	4.741	4.738	4.740	4.733	4.736
特布他林配伍溶液	4.702	4.691	4.694	4.690	4.695	4.693

2.4.2 不溶性微粒

取 3 种配伍溶液, 以 2020 年版《中国药典》微粒光阻法测定其不溶性微粒数。结果见表 5。

2.4.3 配伍溶液稳定性考察

精密量取分别放置 0, 1, 2, 4, 6, 8 h 后的 3 种配伍

表5 3种配伍溶液的不溶性微粒变化($\geq 10 \mu\text{m}/25 \mu\text{m}$,粒)
Tab.5 Changes of insoluble particles in three compatible solutions
($\geq 10 \mu\text{m}/25 \mu\text{m}$, grain)

溶液	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
异丙托溴铵配伍溶液	2.3/0	3.2/0	2.0/0	3.0/0	2.7/0	3.9/0
沙丁胺醇配伍溶液	5.3/0.3	4.7/0	5.0/0.1	6.2/0	4.5/0	4.0/0.2
特布他林配伍溶液	2.3/0	2.0/0	3.2/0	2.8/0	3.1/0	3.3/0

表6 3种配伍溶液放置不同时间后各组分的含量测定结果
Tab.6 Results of content determination of each component in three compatible solutions after placing for different time

时间	异丙托溴铵配伍溶液(%)		沙丁胺醇配伍溶液(%)		特布他林配伍溶液(%)	
	A1	B	A2	B	A3	B
0 h	103.00	97.38	101.03	100.39	102.40	100.80
1 h	103.54	96.72	101.78	99.49	102.92	100.45
2 h	102.54	98.51	101.37	99.88	103.46	101.20
4 h	102.98	97.53	100.54	98.72	104.01	101.26
6 h	103.64	97.57	101.46	99.83	103.56	101.53
8 h	103.71	98.00	101.12	99.59	103.38	100.84
$\bar{x}$	103.24	97.62	101.22	99.65	103.29	101.01
RSD(%)	0.45	0.62	0.42	0.55	0.54	0.38

溶液1.0 mL,依法分别制备供试品溶液。按拟订色谱条件进样测定,记录峰面积,计算各组分含量。结果表明,3种配伍溶液中各组分在8 h内稳定性良好。结果见表6。

3 讨论

预试验中,异丙托溴铵与盐酸氨溴索混合时,在200~400 nm波长范围内扫描。结果显示,异丙托溴铵无特征吸收峰,故选择靠近末端吸收的210 nm为检测波长;盐酸氨溴索在245 nm波长处有最大吸收,确定其检测波长为245 nm。沙丁胺醇与盐酸氨溴索混合同时,在200~400 nm波长范围进行扫描。结果显示,沙丁胺醇和盐酸氨溴索分别在223 nm和245 nm波长处有最大吸收,故分别作为两者的检测波长。特布他林与盐酸氨溴索混合时,在200~400 nm波长范围进行扫描。结果显示,特布他林和盐酸氨溴索分别在215 nm和245 nm波长处有最大吸收,故分别作为两者的检测波长。

盐酸氨溴索注射液药品说明书中仅推荐了静脉使用,未推荐雾化吸入,但该类药物目前在国外已有雾化吸入剂型。药物雾化后转化成细小雾粒,更易到达支气管终末端和肺泡,同时避免了肝脏的“首过效应”,药物起效的速度及程度均优于静脉给药^[6-7]。国内也有较多关于在常见呼吸道疾病中雾化吸入使用盐酸氨溴索进行化痰、排痰治疗的经验报道,且取得了较好疗效^[8-10]。

我院临床常将盐酸氨溴索注射液与前述3种雾化吸入型支气管扩张剂联合雾化使用,用于治疗AECOPD及支气管哮喘等呼吸系统疾病,收效良好。但近年来的临床应用发现,关于氨溴索注射剂配伍禁忌的报道很多,存在用药风险;同时有关雾化吸入药物配伍的信

息也非常有限,临床药剂学数据库收录的《Trissel 混合组分的稳定性》和 Trissel[http://trissels2.rcl.com/tsweb/(accessed 2007 Dec1)]提供了多种雾化吸入药物配伍的相关数据,其中也包括2种及其以上药物在同一雾化器中配伍使用的相容性和稳定性数据。数据库资料显示,氨溴索注射液与上述3种支气管扩张剂的相容性评价无足够证据。因此,明确其在临床常用溶剂NS中的配伍稳定性,对于确保患者的用药安全具有十分重要的意义。

本研究中分别考察了3种支气管扩张剂溶液与盐酸氨溴索注射液在NS中配伍的稳定性,并建立了在同一色谱条件下(双波长高效液相色谱法)同时测定特布他林、沙丁胺醇、异丙托溴铵分别与盐酸氨溴索配伍含量的高效液相色谱法,结果表明,该方法操作简便,回收率高,重复性好。另参照2020年版《中国药典》微粒光阻法测定供试品溶液中不溶性微粒的数量,结果显示,供试品溶液8 h内的不溶性微粒检出数量符合标准,且配伍溶液8 h内的外观、pH、不溶性微粒、各主药含量均无明显变化。表明上述3种支气管扩张剂分别与盐酸氨溴索注射液在NS中配伍具有良好的稳定性,均符合临床用药要求。

参考文献

- [1] 邢爱民,高静珍,刘淑芹. 盐酸氨溴索联合复方异丙托溴铵在老年人难治性肺炎中的应用价值[J]. 中华老年医学杂志, 2016,35(8):854-857.
- [2] 张惠淑,田丹虹,刘小东. 氨溴索联合特布他林雾化吸入治疗慢性支气管炎急性发作的临床观察[J]. 辽宁医学院学报, 2015,36(5):24-25.
- [3] 加尔肯·拉斯拜,兰秋艳,李军梅. BiPAP无创通气联合特布他林及氨溴索治疗重度慢性阻塞性肺疾病患者的临床效果观察[J]. 疑难病杂志,2016,15(11):1116-1119.
- [4] 高克锋,姜 珊,刘贵廷,等. 盐酸氨溴索与异丙托溴铵联合用于肺癌并慢性阻塞性肺疾病围术期临床研究[J]. 中国药业, 2017,26(14):71-73.
- [5] 李 勇,何巍巍,王斐斐,等. 无创正压通气联合沙丁胺醇及氨溴索治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病的临床效果观察[J]. 临床误诊误治,2020,33(6):28-32.
- [6] 陈 楠,李晓华,刘 平,等. 盐酸氨溴索雾化吸入与静脉注射的临床药代动力学和药效学研究[J]. 医学研究杂志, 2016,45(1):113-116.
- [7] 范倩倩,张 波,李大魁,等. 注射用盐酸氨溴索的临床应用现状与思考[J]. 中国药理学杂志,2015,50(9):816-820.
- [8] 李照富. 盐酸氨溴索注射液雾化吸入疗法治疗老年慢性支气管炎有效性及安全性的研究[J]. 中国现代药物应用, 2016,10(15):111-112.
- [9] 李兆雷. 雾化吸入盐酸氨溴索治疗老年慢性支气管炎的临床效果观察[J]. 中国民康医学,2018,9(30):15-17.
- [10] 范慧卿. 浅析盐酸氨溴索的配伍禁忌[J]. 北方药学,2015, 12(8):145.

(收稿日期:2020-11-10;修回日期:2021-02-22)