

文章编号 1006-8147(2020)03-0280-04

论 著

## 盐酸氨溴索注射液与全肠外营养液的配伍稳定性考察

金津, 张文军, 袁恒杰

(天津医科大学总医院药剂科, 天津 300052)

**摘要** 目的: 考察盐酸氨溴索注射液与全肠外营养液的配伍稳定性。方法: 按照无菌操作规程配制盐酸氨溴索注射液与全肠外营养液的配伍液后, 考察其在室温下放置 0、2、4、6、8、10、24 h 后的微生物限度、外观, 同时采用高效液相色谱法测定各时间点盐酸氨溴索的含量。结果: 24 h 内配伍液无菌落发育, 外观无显著性变化, 且盐酸氨溴索在全肠外营养液中的含量也未发生变化。结论: 24 h 内室温条件下盐酸氨溴索注射液在全肠外营养液中稳定。

**关键词** 盐酸氨溴索; 全肠外营养液; 配伍; 稳定性中图分类号 R974<sup>+.1</sup>

文献标志码 A

## Study on compatible stability of ambroxol hydrochloride injection mixed with total parenteral nutrition

JIN Jin, ZHANG Wen-jun, YUAN Heng-jie

(Department of Pharmacy, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the compatible stability of ambroxol hydrochloride injection mixed with total parenteral nutrition (TPN). **Methods:** Ambroxol hydrochloride injection was mixed with TPN according to sterile operation procedure. The microbial limit and appearance at room temperature were investigated at 0, 2, 4, 6, 8, 10 and 24 h. The content of ambroxol hydrochloride was determined by HPLC. **Results:** Within 24 h, no bacterial colony was found in the mixture. There was no significant change in the appearance. No change was observed in the content of ambroxol hydrochloride in TPN. **Conclusion:** At room temperature, ambroxol hydrochloride in TPN is stable within 24 h.

**Key words** ambroxol hydrochloride; total parenteral nutrition; compatibility; stability

盐酸氨溴索(ambroxol hydrochloride)为溴己新在体内的活性代谢产物, 化学名称为反式-4-[(2-氨基-3,5-二溴苄基)氨基]环己醇盐酸盐, 是目前临床常用的黏痰溶解药。其活性强于溴己新, 能明显改善排痰和呼吸的状况<sup>[1-2]</sup>, 适用于伴有痰液分泌不正常及排痰功能不良的急性、慢性肺部疾病, 手术后肺部并发症和婴儿呼吸窘迫综合征。现已经研究证实, 氨溴索能减少自由基的生成、产生抗氧化作用<sup>[3-5]</sup>; 对慢性阻塞性肺病、支气管肺炎、毛细支气管炎均有较好的效果<sup>[6-12]</sup>; 对肺组织损伤有保护作用<sup>[13-15]</sup>; 与多种抗生素有协同作用<sup>[16-18]</sup>。全肠外营养液(total parenteral nutrition, TPN) 是将人体所需的营养物质按一定比例混合的液体制剂, 近年来已经成为临床广泛采用的有效改善患者营养状况的一种治疗方法, 是危重患者抢救中不可缺少药物治疗。TPN 主要用于手术前后不能进食等无法经口进食的患者, 通过静脉输注提供每天所需的能量和营养成分, 补足丢失的体液, 维持心血管系统的通路进行药物治疗<sup>[19]</sup>。在临床应用当中, 如果能够将 TPN 作为盐酸

氨溴索的载体, 可以避免二次输液和减少输入的液体总量。本实验模拟临床 TPN 配方及用量, 加入盐酸氨溴索后, 用高效液相色谱法测定 24 h 内盐酸氨溴索在 TPN 中的含量变化, 以确定其在 TPN 中的配伍稳定性, 为临床用药安全提供参考。

## 1 材料与方法

1.1 仪器 1100 高效液相色谱工作系统(美国 Agilent 公司); TGL-16G 高速台式离心机(上海安亭科学仪器厂); FA2204B 电子天平(上海精密科学仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂 盐酸氨溴索对照品(中国食品药品检定研究院, 批号 100599-201604); 盐酸氨溴索注射液(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co., 批号: 825297, 规格: 2 mL: 15 mg); 10% 葡萄糖注射液(华仁药业股份有限公司, 批号: F1803008, 规格: 500 mL: 50 g); 复方氨基酸注射液(18AA-Ⅱ)(费森尤斯卡比华瑞制药有限公司, 批号: 80MC049, 规格: 250 mL: 21.25 g); 中/长链脂肪乳注射液(C<sub>8-24</sub>Ve)(贝朗医疗有限公司分装, 批号: 183248081, 规格: 250 mL); 浓氯化钠注射液(上海旭东海普药业有限公司, 批号: WL171207, 规格: 10 mL: 1 g); 多种微量

作者简介 金津(1986-), 女, 主管药师, 硕士在读, 研究方向: 药理学、临床药学; 通信作者: 袁恒杰, E-mail: hengjieyuan@163.com。

元素注射液(Ⅱ)(费森尤斯卡比华瑞制药有限公司,批号:80LM561,规格:10 mL);硫酸镁注射液(天津金耀药业有限公司,批号:1610251,规格:10 mL:2.5 g);葡萄糖酸钙注射液(天津金耀药业有限公司,批号:1804021,规格:10 mL:1 g);注射用水溶性维生素(费森尤斯卡比华瑞制药有限公司,批号:80LD558,规格:467 mg);脂溶性维生素注射液(Ⅱ)(费森尤斯卡比华瑞制药有限公司,批号:80MC50901,规格:10 mL);10%氯化钾注射液(中国大冢制药有限公司,批号:0811152,规格:10 mL:1.0 g);50%葡萄糖注射液(中国大冢制药有限公司,批号:8B90J3,规格:20 mL:10 g);胰岛素注射液(江苏万邦生化医药集团有限责任公司,批号:21803211,规格:10 mL:400 U);乙腈为色谱纯;其他试剂均为分析纯;哥伦比亚血琼脂培养基(生物梅里埃公司,批号:1006939510,规格:90 mm)。

**1.3 色谱条件** 色谱柱:TIANHE® Kromasil C<sub>18</sub> 色谱柱(200 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈:0.001 2 mol/L的磷酸二氢铵溶液(60:40;pH=6.98);流速:1.0 mL/min;检测波长:248 nm;柱温:30℃;进样量:20 μL。

#### 1.4 溶液的制备

**1.4.1 盐酸氨溴索对照品储备液的制备** 精密称取盐酸氨溴索对照品 20 mg,置于 10 mL 的量瓶中,用流动相稀释定容,即得 2 mg/mL 的盐酸氨溴索对照品储备液,置 4℃冰箱保存。

**1.4.2 配伍液的制备** (1)空白营养液:按无菌操作规程配制。将浓氯化钠注射液 50 mL、10%氯化钾注射液 30 mL、硫酸镁注射液 5 mL、葡萄糖酸钙注射液 10 mL、多种微量元素注射液(Ⅱ)10 mL 加入 500 mL 复方氨基酸注射液(18AA-Ⅱ)中;抽取胰岛素注射液 0.6 mL、50%葡萄糖注射液 200 mL 加入 10%葡萄糖注射液 1 000 mL 中;取脂溶性维生素注射液 10 mL,将 1 支注射用水溶性维生素溶解后加入 250 mL 脂肪乳中;将含电解质和微量元素的复方氨基酸注射液(18AA-Ⅱ)、含胰岛素的葡萄糖注射液及含维生素的脂肪乳注射液注入营养袋中,混匀,即得。(2)含盐酸氨溴索营养液:取盐酸氨溴索注射液 2 支加入 10%葡萄糖注射液 1 000 mL 中,其余溶液的配制方法同空白营养液,即得。

**1.5 样品预处理** 精密移取 1 mL 的样品溶液于 5 mL 的量瓶中,用流动相定容,摇匀后,3 000 r/min 离心 5 min,取上清液。

**1.6 专属性试验** 取“1.4.1 项下”配制的盐酸氨溴索对照品储备液,用流动相稀释 10 倍,得 200 μg/mL 的对照液。分别吸取 200 μg/mL 的对照液、空白营养

液及配伍液各 20 μL 进样,按“1.3 色谱条件”项下进行测定并记录色谱图。

**1.7 线性关系考察** 精密移取 1 mL 的“1.4.1 项下”的盐酸氨溴索对照品储备液于 5 mL 的量瓶中,用流动相定容,倍半稀释,配成浓度分别为 400、200、100、50、25、12.5、6.25 μg/mL 的系列对照液,按“1.3 色谱条件”项下进行测定,记录色谱图。以峰面积(A)对浓度(C)进行线性回归。

**1.8 精密度试验** 取低、中、高 3 种浓度的盐酸氨溴索对照品储备液各 1 mL,按“1.3 色谱条件”项下进行测定,于同一天内每个浓度进样 6 次及连续 6 d 每个浓度进样 1 次,记录峰面积,计算相对标准偏差(RSD),以考察日内、日间精密度。

**1.9 稳定性试验** 取“1.4.1 项下”的盐酸氨溴索对照品储备液,分别于 0、2、4、6、8、10、24 h 时进样,按“1.3 色谱条件”项下进行测定,记录峰面积,计算相对标准偏差(RSD)。

**1.10 重复性试验** 按“1.4.2 项下”方法,平行配制配伍液 6 份,分别按“1.5 样品预处理”项下方法处理,按“1.3 色谱条件”项下进行测定,记录峰面积,计算相对标准偏差(RSD)。

**1.11 回收率试验** 取低、中、高 3 种浓度的盐酸氨溴索对照品储备液各 1 mL,分别按“1.5 样品预处理”项下方法处理,按“1.3 色谱条件”项下进行测定,每个浓度进样 5 次,记录峰面积,计算回收率。

#### 1.12 配伍稳定性试验

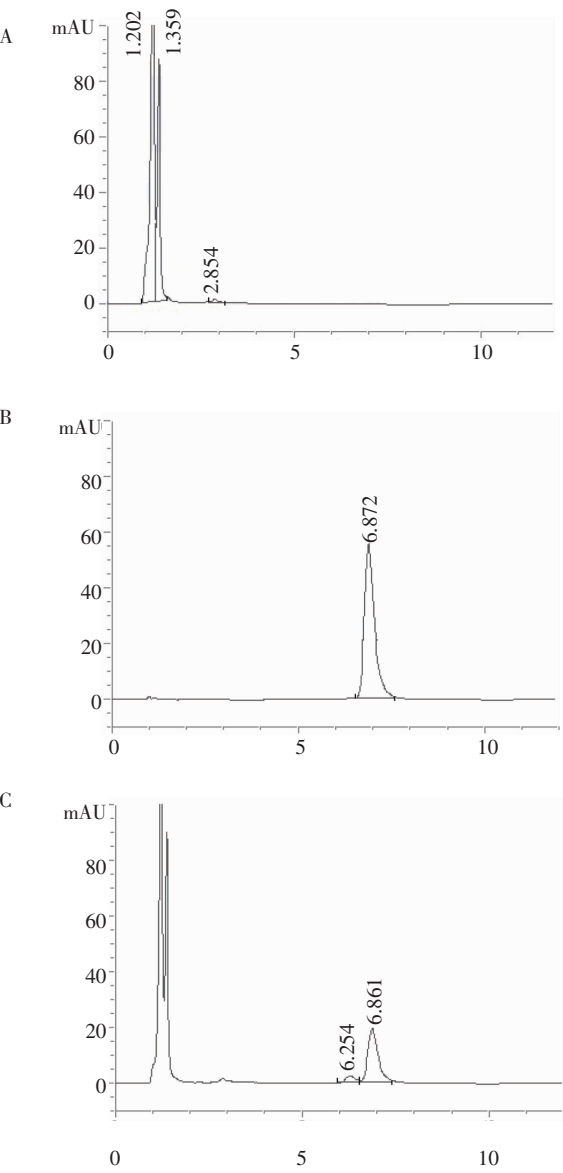
**1.12.1 微生物限度检查** 取现配的配伍液,分别于 0、2、4、6、8、10、24 h 时用一次性无菌接种环取样,采用棋盘划线法接种于血琼脂培养基上,置于 35℃温箱中孵育过夜,肉眼观察是否有菌落发育<sup>[20]</sup>。

**1.12.2 外观变化** 取现配的空白营养液及配伍液,在室温下放置,分别于 0、2、4、6、8、10、24 h 时对外观进行比对观察,是否均匀,有无分层、浑浊、沉淀等变化。

**1.12.3 相对百分含量变化** 取现配的配伍液,在室温下放置,分别于 0、2、4、6、8、10、24 h 时采样,按“1.5 样品预处理”项下方法对样品进行处理,按“1.3 色谱条件”项下进行测定,每个样品进样 5 次,记录峰面积,以 0 h 时的含量为 100%,计算各时间点盐酸氨溴索的相对百分含量。

## 2 结果

**2.1 专属性试验色谱图** 在“1.3 色谱条件”下,盐酸氨溴索与空白营养液之间可明显分离,互不干扰,表明采用该色谱条件进行含量测定时专属性良好,见图 1。



注:A.空白营养液;B.对照品溶液;C.配伍液

图 1 专属性试验

Fig 1 Specific test

2.2 线性关系考察结果 以峰面积(A)对浓度(C)进行线性回归的标准曲线,得到线性方程为  $A=5.7667C-10.467(r=0.999\ 9,n=5)$ 。结果表明,盐酸氨溴索浓度在 6.25~400  $\mu\text{g/mL}$  的范围内线性关系良好。

2.3 精密度试验结果 日内精密度试验的  $RSD$  分别为 0.40%,0.42%和 0.38%( $n=6$ ); 日间精密度试验的  $RSD$  分别为 1.20%,1.19%和 1.22%( $n=6$ ),表明精密度良好。

2.4 稳定性试验结果 稳定性试验的  $RSD$  为 0.60%,表明盐酸氨溴索在 24 h 内稳定性良好。

2.5 重复性试验结果 重复性试验的  $RSD$  为 0.63%,表明本法的重复性良好。

2.6 回收率试验结果 回收率试验结果见表 1。结果表明回收率符合要求。

表 1 回收率试验结果( $n=5$ )

Tab 1 Results of recovery test( $n=5$ )

配制浓度/ ( $\mu\text{g/mL}$ )	测得浓度/ ( $\mu\text{g/mL}$ )	回收率/%	平均回收率/%	$RSD$ /%
25	24.02	96.08	97.52	1.56
	24.68	98.73		
	24.18	96.70		
	24.89	99.55		
	24.14	96.55		
100	96.16	96.16	97.75	1.46
	98.97	98.97		
	97.51	97.51		
	99.44	99.44		
	96.67	96.67		
400	384.73	96.18	98.02	1.50
	395.21	98.80		
	386.92	96.73		
	398.13	99.53		
	395.50	98.87		

2.7 配伍稳定性试验结果

2.7.1 微生物限度检查 配伍液在配制 24 h 内无菌落发育,符合静脉用药标准。

2.7.2 外观变化 在室温条件下,空白溶液及配伍液在配制 24 h 内的外观均为乳白色液体,未见分层、浑浊和沉淀等变化。

2.7.3 相对百分含量变化 在室温条件下,配制 24 h 内配伍液中盐酸氨溴索的含量未发生变化( $RSD$  为 0.66%),见表 2。

表 2 配伍液中盐酸氨溴索的含量变化( $n=5$ )

Tab 2 Content change of ambroxol hydrochloride in the mixture( $n=5$ )

采样时间/h	0	2	4	6	8	10	24
含量/%	100.00	99.72	99.76	99.81	99.16	98.47	98.43

3 讨论

盐酸氨溴索广泛应用于呼吸道疾病的预防和治疗。一些老年患者因肝肾功能不全、心力衰竭等心肺疾病的原因需要控制输液量,这些患者如伴有肺部疾病需联用盐酸氨溴索与 TPN,分别静脉滴注盐酸氨溴索和 TPN 会加大输入体内的液体总量并且需要二次输液,如果能在 TPN 中加入盐酸氨溴索则可解决这一问题。

本研究对 HPLC 法测定盐酸氨溴索在 TPN 中含量的方法学进行了研究,结果显示,盐酸氨溴索浓度在 6.25~400  $\mu\text{g/mL}$  的范围内线性关系良好,日



内精密度和日间精密度良好,回收率符合要求,故该法用于测定盐酸氨溴索在 TPN 中的含量专属性强,结果准确可靠。

TPN 中加入盐酸氨溴索后,在室温下保存 24 h,无菌落发育,外观无显著性变化,且盐酸氨溴索在 TPN 中的含量也未发生变化,即 24 h 内室温条件下盐酸氨溴索注射液在 TPN 中稳定。将二者配伍使用,可以减少输液的次数和液体的用量,能减轻患者的心脏负担同时优化临床治疗,为临床使用提供了数据支持。

#### 参考文献:

- [1] Jahnz-Rozyk K, Kucharczyk A, Chcialowski A, et al. The effect of inhaled ambroxol treatment on clinical symptoms and chosen parameters of ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. Pol Merkur Lekarski, 2001, 11(63):239
- [2] 李月清. 盐酸氨溴索的药理作用和临床分析[J]. 亚太传统医药, 2009, 5(12):102
- [3] 孙雪芹, 刘斌, 张恩伟. 盐酸氨溴索注射液治疗呼吸系统疾病疗效观察[J]. 中国社区医师, 2016, 32(35):55
- [4] Chlubek D, Zawierta J, Olszewska M, et al. Effect of ambroxol on lipid peroxidation in homogenates of the human placenta[J]. Ginekol Pol, 2001, 72(10):804
- [5] Hull J D, Lyon R A. *In vitro* pharmacology of ambroxol: Potential serotonergic sites of action[J]. Life Sci, 2018, 197:67
- [6] 蔡海彬, 刘国雄, 谢坚, 等. 盐酸氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染的疗效观察[J]. 西北药学杂志, 2018, 33(1):113
- [7] 谢智锋. 盐酸氨溴索辅助治疗支气管肺炎的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(18):43
- [8] 刘艳强. 盐酸氨溴索辅助治疗支气管肺炎疗效观察[J]. 北方药学, 2013(11):156
- [9] 叶宏财, 刘阿仲. 盐酸氨溴索治疗支气管肺炎的临床分析[J]. 吉林医学, 2011, 32(35):7490
- [10] 梁旭满, 黄干. 慢阻肺合并肺部感染患者应用盐酸氨溴索和对症治疗的疗效观察[J]. 中国医学创新, 2015, 12(32):19
- [11] Malerba M, Ponticello A, Radaeli A, et al. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial)[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2004, 17(1):27
- [12] Cazan D, Klimek L, Sperl A, et al. Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients[J]. Expert Opin Drug Saf, 2018, 17(12):1211
- [13] 王电军, 尹邦良, 喻风雷. 盐酸氨溴索在体外循环肺损伤中的保护作用[J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(6):17
- [14] 邝土光, 张洪玉, 庞宝森, 等. 氨溴索弱化机体氧化/抗氧化失衡的实验与临床观察[J]. 中华医学杂志, 2001(8):62
- [15] Zhang B, Liu Y. Prophylaxis against ventilator-induced lung injury by Ambroxol[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2000, 80(1):51
- [16] 闫辉, 张敬晶. 盐酸氨溴索临床研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(22):2856
- [17] Severina I S, Bussygina O G, Pyatakova N V, et al. Ambroxol as an inhibitor of nitric oxide-dependent activation of soluble guanylate cyclase[J]. Eur J Pharmacol, 2000, 407(1/2):61
- [18] Deretic V, Timmins G S. Enhancement of lung levels of antibiotics by ambroxol and bromhexine[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2019, 15(3):213
- [19] 高声传, 李杨. 不同处方全肠外营养液的稳定性考察 [J]. 中国药房, 2016, 27(8):1055
- [20] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[S]. 2015 年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 4-115

(2019-08-29 收稿)

(上接第 255 页)

- of the anterior teeth in severe high-angle skeletal class II and class III malocclusions assessed with cone-beam computed tomography[J]. PLoS One, 2019, 14(3):e0210461
- [11] 季海宁, 梁源, 隋珂, 等. 成人骨性 II 类错殆不同垂直骨面型前牙区牙槽骨形态的 CBCT 研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2016, 32(02):268
- [12] 周炼, 徐海涛, 张东强, 等. 青少年 III 类不同垂直骨型下切牙牙槽骨 CBCT 研究[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(15):93
- [13] Wang B, Fang B, Fan L F, et al. Measurement of alveolar bone thickness of adult skeletal class III patients in mandibular anterior region[J]. Shanghai Kou Qiang Yi Xue, 2012, 21(4):422
- [14] Qu X, Liu Z, Wang Y, et al. Dentofacial traits in association with lower incisor alveolar cancellous bone thickness: A multiple regression analysis[J]. Angle Orthod, 2017, 87(3):409
- [15] Hoang N, Nelson G, Hatcher D, et al. Evaluation of mandibular anterior alveolus in different skeletal patterns [J]. Prog Orthod, 2016, 17(1):22
- [16] Jati A S, Furquim L Z, Consolaro A. Gingival recession: its causes and types, and the importance of orthodontic treatment[J]. Dental Press J Orthod, 2016, 21(3):18

(2019-06-16 收稿)