

# 美罗培南与3种输液的配伍稳定性研究

李 疆<sup>1\*</sup>, 仇群慧<sup>2</sup>(1.解放军第十八医院药械科,新疆 叶城 844900;2.石河子市人民医院药剂科,新疆 石河子 832000)

中图分类号 R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)29-2764-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.29.26

**摘要** 目的:考察美罗培南与复方氯化钠注射液、复方乳酸钠葡萄糖注射液、乳酸钠林格注射液3种输液的配伍稳定性,为临床合理配伍提供依据。方法:采用高效液相色谱法测定美罗培南含量。取注射用美罗培南加入复方氯化钠注射液、复方乳酸钠葡萄糖注射液、乳酸钠林格注射液3种输液中放置8 h,分别于0、1、2、4、8 h时考察配伍液的外观、不溶性微粒、pH、美罗培南含量的变化。结果:在8 h内,配伍液外观、pH、不溶性微粒均无明显变化,符合《中国药典》相关规定;美罗培南含量在4 h内无明显变化,但8 h时含量下降。结论:美罗培南若与3种输液配伍使用,应现配且尽快用完。

**关键词** 注射用美罗培南;高效液相色谱法;复方氯化钠注射液;复方乳酸钠葡萄糖注射液;乳酸钠林格注射液;配伍稳定性

## Study on Compatible Stability of Meropenem Combined with 3 Kinds of Injections

LI Jiang<sup>1</sup>, QIU Qun-hui<sup>2</sup>(1.Dept. of Medical Instruments, The Eighteenth Hospital of People's Liberation Army, Xinjiang Yecheng 844900, China; 2.Dept. of Pharmacy, Shihezi Municipal People's Hospital, Xinjiang Shihezi 832000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the compatible stability of meropenem combined with Compound sodium chloride injection, Compound sodium lactate and glucose injection and Sodium lactate Ringer's injection, and to provide reference for reasonable clinical compatibility. METHODS: The content of meropenem was determined by HPLC. Meropenem for injection was added into Compound sodium chloride injection, Compound sodium lactate and glucose injection and Sodium lactate Ringer's injection; the change of appearance, insoluble particle and pH of mixture, and the content of meropenem were investigated at 0, 1, 2, 4 and 8 h. RESULTS: The appearance, insoluble particle and pH of mixture had no significant change within 8 h, which was in line with the requirements of *Chinese Pharmacopoeia*; the content of meropenem had no significant change within 4 h but decreased at 8 h. CONCLUSIONS: The mixture of meropenem combined with 3 kinds of injections should be used out as soon as possible.

**KEYWORDS** Meropenem for injection; HPLC; Compound sodium chloride injection; Compound sodium lactate and glucose injection; Sodium lactate Ringer's injection; Compatible stability

美罗培南为一类人工合成的耐 $\beta$ -内酰胺酶水解的广谱碳青霉烯类抗生素<sup>[1]</sup>,具有良好的药理学特征,易于通过革兰阳性和革兰阴性细菌的细胞壁,达到作用靶点干扰细菌细胞壁合成而产生抗菌作用,对厌氧菌和需氧菌有着广谱的抗菌活性,毒性较低,可以用于临床多种不同感染包括脑膜炎及肺炎的治疗<sup>[2-5]</sup>。美罗培南临床以静脉推注和静脉滴注治疗为主,在静脉滴注时先以无菌注射用水或其他合适的液体配制,再以合适稀释液稀释<sup>[6]</sup>。复方氯化钠注射液、复方乳酸钠葡萄糖注射液、乳酸钠林格注射液作为一类补充输液,对患者体液容量与渗透压有等量调节作用,同时可补充热量和钙、钾、钠与氯离子等人体必需离子,在有代谢性酸中毒倾向的脱水患者中经常使用<sup>[7-8]</sup>。本研究以美罗培南与上述3种输液配伍后溶液的外观、不溶性微粒、pH、美罗培南的含量为指标考察了美罗培南在不同输液稀释条件下的配伍稳定性,以期为临床治疗提供试验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

高效液相色谱系统,包括输液泵LC-20AT、SPD-20紫外检测器、77251手动进样阀、Lab Solutions/LC solution 色谱工作站

\* 副主任药师。研究方向:临床合理用药。E-mail: 2601668751@qq.com

[日本岛津企业管理(中国)有限公司];GWS-20智能微粒检测仪(江苏苏净集团有限公司);PHS-550 pH分析仪(杭州陆恒生物科技有限公司);FA1004电子分析天平(北京科瑞达科技有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

注射用美罗培南(中诺药业有限公司,批号:04130430,规格:每支0.25 g,美罗培南含量:99.9%);复方氯化钠注射液(安徽双鹤药业有限公司,批号:1201319p-0316,规格:每瓶500 ml,含量:氯化钠0.85%、氯化钾0.03%、氯化钙0.033%);复方乳酸钠葡萄糖注射液[新疆华世丹药业有限公司,批号:12091117-1029,规格:每瓶500 ml,含量:每1 000 ml中含乳酸钠3.10 g、氯化钠6.00 g、氯化钾0.30 g、氯化钙(CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O)0.20 g、无水葡萄糖50.0 g];乳酸钠林格注射液[安徽环球药业有限公司,批号:E230107C,规格:500 ml,含量:每1 000 ml中含乳酸钠3.10 g、氯化钠6.00 g、氯化钾0.30 g、氯化钙(CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O)0.20 g];美罗培南对照品(中国食品药品检定研究院,批号:200702,纯度:87.2%);乙腈为色谱纯,磷酸、三乙胺为分析纯,水为双重蒸馏水。

## 2 方法与结果

### 2.1 系统适用性试验<sup>[9]</sup>

色谱条件参考2010年版《中国药典》(二部)美罗培南检定

方法。色谱柱:Luna ODS C<sub>18</sub>(150 mm×3.0 mm, 5 μm);流动相:三乙胺磷酸溶液(三乙胺1.0 ml,加水900 ml,以1:10稀磷酸溶液调节pH至5.00,加水定容至1 000 ml)-乙腈(100:7, V/V),流速:1.00 ml/min;检测波长:220 nm;柱温:22 ℃;进样量:10 μl。

精密称取美罗培南对照品2 mg,置于10 ml量瓶中,以流动相溶解稀释至刻度,摇匀,用0.45 μm微孔滤膜滤过后备用,进样。结果理论板数按美罗培南峰计为13 400,保留时间约为10.6 min,与相邻杂质峰分离度大于1.5,色谱图见图1。

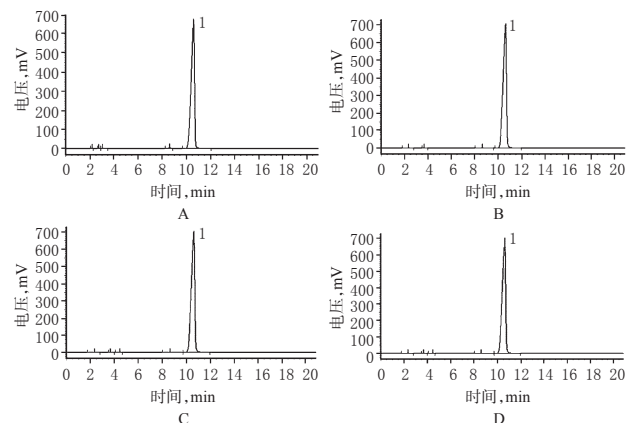


图1 高效液相色谱图

A. 美罗培南对照品; B. 美罗培南+复方氯化钠注射液; C. 美罗培南+复方乳酸钠葡萄糖注射液; D. 美罗培南+乳酸钠林格注射液; 1. 美罗培南

Fig 1 HPLC chromatograms

A. meropenem control; B. meropenem+Compound sodium chloride injection; C. meropenem+Compound sodium lactate and glucose injection; D. meropenem+Sodium lactate Ringer's injection; 1. meropenem

## 2.2 专属性考察

取注射用美罗培南0.5 g,精密称定,分别溶解于1 000 ml 3种输液中,摇匀,定容,用0.45 μm微孔滤膜滤过后超声10 min作为供试品溶液。按1:5稀释供试品溶液进样,进样10 μl,结果美罗培南与相邻峰分离度良好,色谱图见图1。

## 2.3 线性关系考察

精密称取美罗培南对照品10 mg,置于10 ml量瓶中,以流动相溶解稀释至刻度,摇匀作为对照品溶液。精密量取对照品溶液0.2、0.4、0.8、1.2、1.6、2.0 ml,以流动相稀释制得美罗培南对照品溶液质量浓度分别为20、40、80、120、160、200 μg/ml,取10 μl进样,以美罗培南色谱峰面积为(y)、对照品质量浓度为(x)进行回归,得回归方程: $y=503.38x+103.41$ ( $r=0.9998$ ),结果表明,美罗培南检测质量浓度的线性范围为20~200 μg/ml。

## 2.4 精密度和重复性考察

精密量取美罗培南对照品溶液2.0 ml,置于10 ml量瓶中,以流动相稀释至刻度,连续进样6次,测定美罗培南峰面积,计算峰面积RSD为0.55%( $n=6$ )。另取注射用美罗培南供试品按“2.2”项下方法平行配制3种供试品溶液各6份进样,考察含量重复性,计算得RSD分别为复方氯化钠注射液0.62%( $n=6$ )、复方乳酸钠葡萄糖注射液0.65%( $n=6$ )、乳酸钠林格注射液0.65%( $n=6$ )。

## 2.5 加样回收率考察

平行制备供试品溶液各9份,分别加入相当于供试品中美罗培南含量80%、100%与120%的对照品各3份,进样测定,计算美罗培南回收率,结果见表1。

表1 3种配伍液中美罗培南回收率试验结果( $n=3$ )

Tab 1 Results of recovery test of meropenem in 3 kinds of mixtures( $n=3$ )

稀释液	样品平均含量,mg	对照品加入量,mg	加入后平均含量,mg	平均回收率,%	RSD,%
复方氯化钠注射液	4.80	3.84	8.65	99.6	0.6
	4.83	4.83	9.64		
	4.82	5.78	10.55		
复方乳酸钠葡萄糖注射液	4.80	3.84	8.61	99.6	0.5
	4.80	4.80	9.57		
	4.77	5.72	10.50		
乳酸钠林格注射液	4.79	3.83	8.61	99.4	0.4
	4.77	4.77	9.52		
	4.78	5.74	10.46		

## 2.6 配伍后溶液稳定性考察

2.6.1 外观、pH与不溶性微粒考察。取注射用美罗培南0.5 g,分别溶解于1 000 ml 3种输液中,摇匀,平行制备配伍液。参考2010年版《中国药典》(二部)注射剂质量标准考察配伍溶液相关指标,按附录IX澄清度检查法、不溶性微粒检查法与可见异物检查法要求<sup>[9]</sup>,通过光阻法、灯检法,pH测定法在室温下测定溶液放置0、1、2、4、8 h后的外观、不溶性微粒与pH。结果显示,8 h内溶液均澄清、透明,未见明显变化,溶液中不溶性微粒数要求均合格(装量为100 ml或100 ml以上的静脉用注射液除另有规定外,每1 ml中含10 μm及10 μm以上的微粒不得超过12粒,含25 μm以上的微粒不得超过2粒),pH及其8 h变化值处于人体耐受范围(4~9)内<sup>[10]</sup>,表明配伍液未发生明显物理化学变化,仅10 μm及以上不溶性微粒数从2.1上升至3.9,有略微升高的趋势,但仍远低于《中国药典》规定范围,详见表2。

表2 配伍后各溶液外观、不溶性微粒与pH考察结果

Tab 2 Appearance, pH and insoluble particle of solutions after mixing

稀释液	检查项目	时间,h				
		0	1	2	4	8
复方氯化钠注射液	外观	无色、澄清、透明	无色、澄清、透明	无色、澄清、透明	无色、澄清、透明	无色、澄清、透明
	不溶性微粒	合格	合格	合格	合格	合格
	pH	7.25	7.34	7.31	7.60	7.76
复方乳酸钠葡萄糖注射液	外观	无色、澄清、透明	无色、澄清、透明	无色、澄清、透明	无色、澄清、透明	无色、澄清、透明
	不溶性微粒	合格	合格	合格	合格	合格
	pH	7.47	7.41	7.31	7.28	7.22
乳酸钠林格注射液	外观	无色、澄清、透明	无色、澄清、透明	无色、澄清、透明	无色、澄清、透明	无色、澄清、透明
	不溶性微粒	合格	合格	合格	合格	合格
	pH	7.38	7.25	7.16	7.14	7.09

2.6.2 不同配伍液中美罗培南含量考察。取“2.6.1”项下配伍液,室温下分别放置0、1、2、4、8 h后进样,以0 h时含量为100%,考察不同配伍液在各时间点的美罗培南含量变化。结果显示,4 h内含量无明显变化,均符合《中国药典》相关规定,而8 h时含量有一定程度下降,详见表3。

表3 配伍后各溶液中美罗培南含量变化(%)

Tab 3 Changes of meropenem contents in different solutions after mixing(%)

稀释液	时间,h				
	0	1	2	4	8
复方氯化钠注射液	100.0	99.7	99.1	97.9	96.5
复方乳酸钠葡萄糖注射液	100.0	98.5	97.9	95.2	89.6
乳酸钠林格注射液	100.0	98.1	97.5	95.6	90.9

# 治疗转移性甲状腺髓样癌的新药——Cabozantinib

陈惠玲\*, 张志叶, 杨彦彪<sup>†</sup>(兰州市第一人民医院药剂科, 兰州 730050)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)29-2766-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.29.27

**摘要** 目的:了解治疗转移性甲状腺髓样癌新药Cabozantinib的药物信息。方法:通过美国FDA官方网站、PubMed、中国知网和万方等数据库,以甲状腺髓样癌新药、Cabozantinib为关键词,检索2009年1月至2013年10月的国内外相关文献,选取有效文献15篇,对Cabozantinib的作用机制、临床研究、适应证、注意事项等进行综述。结果与结论:Cabozantinib作为继凡德他尼(Vandetanib)之后,美国FDA批准的第2个用于转移性甲状腺髓样癌治疗的药物,能抑制酪氨酸激酶受体RET、MET、KIT等活性,不促进肿瘤转移或侵袭,可延长无进展生存期,且毒性反应轻微,适用于不可手术切除的恶性局部晚期或转移性甲状腺髓样癌的治疗,但对有内脏穿孔或瘘管形成、严重出血等情况的患者禁用。

**关键词** Cabozantinib; 转移性甲状腺髓样癌; 作用机制; 综述

甲状腺髓样癌(Medullary thyroid cancer, MTC)是一种罕见的、难治性、缓慢性疾病,来源于分泌降钙素的甲状腺滤泡旁细胞(又称为C细胞)的肿瘤<sup>[1]</sup>,其中20%~25%为家族遗传,与其他类型的甲状腺恶性肿瘤相比,其具有易复发、易转移、预后较差等特点<sup>[2]</sup>。

Cabozantinib(商品名:COMETRIQ<sup>TM</sup>,曾用名:XL184)是

由美国Exelixis制药公司研发,继Vandetanib(凡德他尼,商品名:Caprelsa)之后,美国FDA于2012年11月29日批准的第2个用于治疗不可手术切除的恶性局部晚期或转移性MTC的新药<sup>[3]</sup>。COMETRIQ<sup>TM</sup>是Cabozantinib(S)-苹果酸盐;化学名为:*N*-(4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基)-*N'*-(4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺(S)-苹果酸盐;分子式为: $C_{28}H_{24}FN_3O_5 \cdot$

## 3 讨论

本研究选择复方氯化钠注射液、复方乳酸钠葡萄糖注射液、乳酸钠林格注射液3种输液考察美罗培南的配伍稳定性。其中,复方氯化钠注射液主要为内分泌科用药,用于治疗高渗性酮症糖尿病昏迷与电解质紊乱;复方乳酸钠葡萄糖注射液与乳酸钠林格注射液为补充输液类,可以调节体液容量和渗透压并供给热量,主要用于代谢性酸中毒或有相关中毒倾向并需要补充热量的脱水患者<sup>[4]</sup>。由于这3种特殊输液中含有氯化钙,因此在配伍后着重观察外观,结果并未观察到浑浊或沉淀发生,仅由于复方乳酸钠葡萄糖注射液含糖故其配伍液静置8h后颜色微黄。所有配伍液pH均在人体耐受范围之内,8h内变化较小;其不溶性微粒测定结果也符合要求,但随着配伍时间延长微粒数有增加趋势。

本次测定结果显示,在不同输液中美罗培南含量有一定变化,比如在复方乳酸钠葡萄糖注射液与乳酸钠林格注射液中美罗培南8h内含量有所下降,但仍符合规定,可以作为临床配伍的选择依据。建议若临床配伍使用,应现配且尽快用完,而不能长期放置备用。

## 参考文献

[1] 谢本树.新型碳青霉烯类抗生素美罗培南的临床应用研究进展[J].中国药房,2011,22(5):456.  
[2] Jaruratanasirikul S, Kositpantawong N, Jullangkoon M, et al. Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia[J]. *J Med Assoc Thai*, 2013, 96(10):1 283.

\* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0931-2561513。E-mail:942003637@qq.com

<sup>†</sup> 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0931-2352711。E-mail:935614296@qq.com

[3] Vlaar PJ, van Hulst M, Benne CA, et al. Intraperitoneal compared with intravenous meropenem for peritoneal dialysis-related peritonitis[J]. *Perit Dial Int*, 2013, 33(6):708.  
[4] Chen LY, Chen J, Waters V, et al. Incompatibility of ciprofloxacin and meropenem injections[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70(22):1 966.  
[5] Afshartous D, Bauer SR, Connor MJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem and meropenem in critically ill patients treated with continuous venovenous hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(1):170.  
[6] Chou YW, Yang YH, Chen JH, et al. Quantification of meropenem in plasma and cerebrospinal fluid by micellar electrokinetic capillary chromatography and application in bacterial meningitis patients[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 856(1/2):294.  
[7] 李文硕.复方乳酸钠葡萄糖注射液与复方乳酸钠山梨醇注射液的临床应用[J].天津护理,2002,10(3):159.  
[8] 侯东男,孙俊萍,潘宁,等.术中输注醋酸钠钾镁钙葡萄糖注射液对酸碱平衡及电解质的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志,2012,33(6):377.  
[9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:606-608,附录68、71.  
[10] 崔福德.药理学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2007:67-75.  
[11] 劳佳,陈晓辉,韩木南,等.美罗培南与8种特殊输液的配伍稳定性研究[J].中国抗生素杂志,2009,34(5):294.

(收稿日期:2014-01-23 修回日期:2014-04-18)