

注射用头孢西丁钠与钠钾镁钙葡萄糖注射液的配伍稳定性考察[△]

杨静^{1*}, 刘自玲², 杨建², 李军沂², 张馨予¹, 宋和娣¹, 张庭辉¹(1. 连云港市妇幼保健院药剂科, 江苏连云港 222006; 2. 江苏恒瑞医药股份有限公司, 江苏连云港 222047)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3217-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.17

摘要 目的: 考察注射用头孢西丁钠与钠钾镁钙葡萄糖注射液的配伍稳定性。方法: 考察室温下 8 h 内配伍液的外观和 pH 值变化; 采用高效液相色谱法测定配伍液在 0、35 °C 时避光、光照条件下头孢西丁钠的含量、杂质变化。结果: 室温下配伍液 8 h 内外观和 pH 值均无明显变化。0 °C 避光、光照条件下, 8 h 内头孢西丁钠的含量和杂质均符合《中国药典》(2010 年版) 规定, 配伍稳定。35 °C 避光、光照条件下, 8 h 时药物含量明显下降, 总杂质超出标准规定。结论: 注射用头孢西丁钠与钠钾镁钙葡萄糖注射液临床可配伍使用, 但应注意控制环境温度, 并应在 6 h 内使用完毕。

关键词 注射用头孢西丁钠; 钠钾镁钙葡萄糖注射液; 配伍; 稳定性

Compatible Stability of Cefoxitin Sodium for Injection and Sodium Potassium Magnesium Calcium and Glucose Injection

YANG Jing¹, LIU Zi-ling², YANG Jian², LI Jun-yi², ZHANG Xin-yu¹, SONG He-di¹, ZHANG Ting-hui¹(1. Dept. of Pharmacy, Lianyungang Maternity and Child Health Hospital, Jiangsu Lianyungang 222006, China; 2. Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd., Jiangsu Lianyungang 222047, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the compatible stability of Cefoxitin sodium for injection with Sodium potassium magnesium calcium and glucose injection. METHODS: The appearance and pH value of the mixed solution were observed within 8 h under room temperature. HPLC method was designed to determine the contents of cefoxitin sodium and impurity at 0 °C and 35 °C under light and light-avoided conditions. RESULTS: No significant change was found in the appearance and pH value within 8 h under room temperature. The contents of cefoxitin sodium and impurity complied with *Chinese Pharmacopoeia* (2010 edition) requirement within 8 h at 0 °C under light-avoided or light conditions, with good compatible stability. At 35 °C under light-avoided or light conditions, the content of drug decreased significantly at 8 h, and the total impurities exceeded the limit. CONCLUSIONS: Cefoxitin sodium for injection can be mixed with Sodium potassium magnesium calcium and glucose injection for clinical use. Meanwhile, more attention is paid to the environment temperature, and the mixed solution should be used within 6 h.

KEYWORDS Cefoxitin sodium for injection; Sodium potassium magnesium calcium and glucose injection; Compatibility; Stability

头孢西丁钠临床上主要用于敏感菌所致的呼吸道感染、心内膜炎、腹膜炎、尿路感染、败血症等^[1]。钠钾镁钙葡萄糖注射液组成成分与人体细胞外液基本相同, 用于补充水分与维持体内电解质平衡^[2]。但两者能否配伍使用, 目前尚未见报道。本试验模拟临床用药浓度, 考察了注射用头孢西丁钠在钠钾镁钙葡萄糖注射液中的配伍稳定性。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1200 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); CP225D 型电子天平(德国 Sartorius 公司); ALC 型电子天平(德国 Sartorius 公司); pHS-3C 型酸度计(上海仪电科学仪器股份有限公司); GWJ-4 不溶性微粒检测仪(天津天大天发科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

头孢西丁对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 130572-201102); 注射用头孢西丁钠(市售品, 规格: 每支 1.0

g, 批号: 130108); 钠钾镁钙葡萄糖注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司, 规格: 500 ml, 批号: 13061144)。乙腈为色谱纯, 水为纯化水, 其余试剂均为分析纯。

2 方法^[3]

2.1 色谱条件

色谱柱: Agilent Zorbax SB-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 水-乙腈-冰醋酸(81:19:1); 检测波长: 254 nm; 流速: 1.0 ml/min; 柱温: 25 °C; 进样量: 10 μl。色谱见图 1。

2.2 贮备液的配制

准确称取头孢西丁对照品 75.36 mg 至 50 ml 量瓶中, 用钠钾镁钙葡萄糖注射液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制成每 1 ml 中含头孢西丁 1.507 2 mg 的溶液。

2.3 标准曲线的制备

分别精密吸取“2.2”项贮备液不同体积至 50 ml 量瓶中, 用钠钾镁钙葡萄糖注射液稀释至刻度, 得到含头孢西丁 0.150 7、0.301 4、0.452 2、0.241 2、0.361 7 mg/ml 的溶液。按“2.1”项色谱条件进样测定, 每个浓度点测定 3 次, 计算各浓度点的峰面积平均值。以对对照品浓度(x)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标, 绘制标准曲线, 回归方程为 $y=11\ 079\ x+9.30$ ($r=0.999\ 9$, $n=$

[△] 基金项目: 连云港市科技局科技项目(No.SH1227)

* 副主任药师。研究方向: 医院药学及管理。电话: 0518-85810723。E-mail: yjing0919@163.com

5)。结果表明,头孢西丁血药浓度在0.150 7~0.452 2 mg/ml范围内线性关系良好。

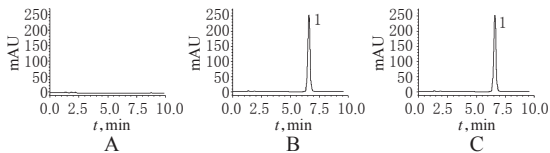


图1 高效液相色谱图

A. 空白溶液; B. 配伍溶液; C. 头孢西丁对照品; 1. 头孢西丁

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank solution; B. mixture; C. cefoxitin control; 1. cefoxitin

2.4 重复性试验

准确称取同一批注射用头孢西丁钠样品(批号:130108)共6份,制成每1 ml中约含头孢西丁钠0.3 mg的溶液,按样品测定方法测定。结果RSD=0.1%,表明方法重复性良好。

2.5 回收率及精密度试验

准确称取头孢西丁对照品33.78 mg,用钠钾镁钙葡萄糖注射液溶解并稀释至100 ml,得到质量浓度(c)为0.337 8 mg/ml的溶液,作为对照溶液,进样峰面积(A)为3 839.0。准确称取注射用头孢西丁钠305.78 mg,用钠钾镁钙葡萄糖注射液溶解并稀释至1 000 ml,作为样品溶液a,进样, A 为3 414.1。各准确称取注射用头孢西丁钠24、30、36 mg至100 ml量瓶中,加样品溶液a溶解并稀释至刻度,制成高、中、低3种不同浓度的溶液,作为样品溶液b,每个质量浓度各3份,进样。按公式:回收率(%)=测得量/加入量($c_{\text{样品}}$) \cdot 100%= $c_{\text{对照}} \cdot A_{(b-a)} / A_{\text{对照}} / c_{\text{样品}} \cdot 100\%$ 计算回收率,结果见表1。另准确称取头孢西丁对照品30.70 mg,置100 ml量瓶中,用钠钾镁钙葡萄糖注射液溶解并稀释至刻度,摇匀,制成每1 ml中约含0.307 0 mg的溶液,按“2.1”项色谱条件分别进样6次,按峰面积计算精密度RSD,结果RSD=0.1%。

表1 回收率试验结果($n=9$)

Tab 1 Results of recovery test($n=9$)

$C_{\text{样品}}$, mg/ml	A_1	A_2	$C_{\text{对照}}$, mg/ml	$A_{\text{对照}}$	测得量, mg/ml	回收 率, %	$\bar{x} \pm s$, %	RSD, %
0.252 1		6 260.4			0.250 5	99.37		
0.251 7		6 239.6			0.248 6	98.77		
0.250 2		6 216.0			0.246 5	98.52		
0.322 2		7 061.6			0.320 9	99.60		
0.320 2	3 414.1	7 048.3	0.337 8	3 839.0	0.319 8	99.88	99.2	0.5
0.318 5		7 022.4			0.317 5	99.69		
0.371 4		7 590.2			0.367 5	98.95		
0.368 3		7 551.4			0.364 0	98.83		
0.365 4		7 517.6			0.361 1	98.82		

2.6 配伍试验

准确称取注射用头孢西丁钠适量,用钠钾镁钙葡萄糖注射液溶解,制成每1 ml中约含头孢西丁8 mg的溶液。一部分在室温不避光条件下放置,于0、1、2、4、6、8 h时观察配伍液的外观并测定pH值;另一部分平均分成4份,分别置于35℃光照、35℃避光、0℃光照、0℃避光下保存,在上述时间点取各条件下的供试品溶液,以0 h含量为100%计算各时间点的药物相对百分含量和杂质含量。

3 结果

3.1 外观、pH值变化

室温下随着时间的延长,配伍液的颜色未发生变化,一直

为淡黄色澄清液体;配伍液的pH值同0 h相比无明显变化,整个过程中无气泡、沉淀生成,见表2。

表2 8 h内配伍液的外观、pH值结果

Tab 2 Appearance and pH values of the mixture within 8 h

时间, h	外观	pH
0	淡黄色澄清液体	5.14
1	淡黄色澄清液体	5.15
2	淡黄色澄清液体	5.15
4	淡黄色澄清液体	5.15
6	淡黄色澄清液体	5.17
8	淡黄色澄清液体	5.20
空白	淡黄色澄清液体	5.16

3.2 药物和杂质含量结果

在规定时间内取样,按“2.1”项色谱条件进样测定,头孢西丁钠的相对百分含量和杂质含量结果分别见表3、表4。

表3 8 h内配伍液的药物含量变化

Tab 3 The changes of drug content in mixture within 8 h

时间, h	相对百分含量, %			
	0℃光照	0℃避光	35℃光照	35℃避光
1	99.58	99.83	98.36	98.95
2	99.51	99.59	96.61	98.04
4	99.21	99.21	93.96	96.25
6	99.03	99.24	91.11	93.90
8	98.77	99.09	88.34	90.95

表4 8 h内配伍液的杂质含量变化

Tab 4 The changes of impurity content in mixture within 8 h

时间, h	总杂质含量, %				《中国药典》 (2010年版)标准
	0℃光照	0℃避光	35℃光照	35℃避光	
0	0.8	0.7	0.8	0.7	
1	0.8	0.7	1.4	1.0	
2	0.8	0.7	1.9	1.4	≤4.0%
4	0.9	0.7	3.0	2.5	
6	0.9	0.8	3.9	3.4	
8	0.9	0.8	4.2	4.1	

4 讨论

0℃光照、避光条件下,注射用头孢西丁钠与钠钾镁钙葡萄糖注射液配伍稳定,8 h时主药的相对百分含量为98.77%和99.09%,总杂质含量为0.9%和0.8%,在《中国药典》(2010年版)标准要求范围之内。而35℃光照和避光条件下药物降解迅速,6 h时主药含量已降至初始含量的91.11%和93.90%,总杂增至3.9%和3.4%,而8 h时总杂质含量分别为4.2%和4.1%,已超出《中国药典》(2010年版)标准^[9]。从主药与杂质的含量变化情况可知,温度是影响两者配伍稳定性的重要因素,光照的影响较弱。建议现用现配,并注意控制环境温度,尤其是夏季,并应在6 h内输注完毕。

参考文献

- [1] 陈小勇,彭润涛,江宇,等. 头孢西丁开发前景广阔[J]. 中国医药情报, 2004, 10(3): 28.
- [2] 包春华,丁式敏,丁香翠,等. 钠钾镁钙葡萄糖注射液(乐加)用于手术输液中的安全性研究[J]. 海峡药学, 2011, 23(12): 22.
- [3] 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: 181.

(收稿日期:2014-04-03 修回日期:2014-05-06)