

注射用头孢曲松钠与左氧氟沙星注射液的配伍稳定性考察

胡 琰^{1*}, 胡 健²(1. 徐州市第一人民医院, 江苏 徐州 221002; 2. 山东鲁盛制药有限公司, 山东 德州 253000)

中图分类号 R969.1; R978 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0617-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.14

摘要 目的: 考察注射用头孢曲松钠与左氧氟沙星注射液在0.9%氯化钠注射液中的配伍稳定性。方法: 在5、25、35℃避光和光照条件下, 采用高效液相色谱法(HPLC)测定配伍液72 h内头孢曲松钠与左氧氟沙星的含量变化, 并观察和检测配伍液的外观、pH值及不溶性微粒变化。结果: 在避光条件下, 配伍液在72 h内头孢曲松钠与左氧氟沙星含量及外观、pH值及不溶性微粒均无明显变化; 在光照条件下, 随着温度的升高、放置时间的延长, 配伍液中左氧氟沙星的含量无明显下降, 而头孢曲松钠的含量有所下降, 配伍液pH值及不溶性微粒则无变化。结论: 注射用头孢曲松钠与左氧氟沙星注射液在0.9%氯化钠注射液中配伍后, 72 h内于避光条件下可稳定共存, 光照可能是影响头孢曲松钠稳定性的主要因素。

关键词 注射用头孢曲松钠; 左氧氟沙星注射液; 配伍; 稳定性; 高效液相色谱法

Compatible Stability of Ceftriaxone Sodium for Injection and Levofloxacin Injection

HU Yan¹, HU Jian²(1. Xuzhou Municipal First People's Hospital, Jiangsu Xuzhou 221002, China; 2. Shandong Lusheng Pharmaceutical Co., Ltd., Shandong Dezhou 253000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the compatible stability of Ceftriaxone sodium for injection and Levofloxacin injection. **METHODS:** Under shade and light environment at 5, 25 and 35 °C, the contents of ceftriaxone sodium and levofloxacin in mixture were determined by HPLC within 72 h. The changes in appearance, pH value and insoluble particles were observed and detected. **RESULTS:** No obvious change was found in the contents of ceftriaxone sodium and levofloxacin, appearance and pH value insoluble particle of mixture with 72 h under shade environment. Under light condition, as the temperature raised and storage time extended, the content of levofloxacin in mixture had no significant decrease, but the content of ceftriaxone sodium had declined; while pH value and insoluble particles did not change. **CONCLUSIONS:** Ceftriaxone sodium for injection compatible with Levofloxacin injection are stable under shade environment within 72 h; light may be the main influential factor of the stability of ceftriaxone sodium.

KEYWORDS Ceftriaxone sodium for injection; Levofloxacin injection; Compatible; Stability; HPLC

头孢曲松钠属第三代头孢菌素类抗菌药物, 具广谱抗菌作用, 对多种革兰阳性菌和革兰阴性菌有较强抗菌作用, 临床上主要用于治疗敏感致病菌所引起的各种感染, 特别是重症、危症和其他抗生素治疗无效的病例^[1]。左氧氟沙星为氧氟沙星的左旋体, 与氧氟沙星同属于氟喹诺酮类抗菌药物, 其体外抗菌活性约为氧氟沙星的两倍。其作用机制是通过抑制细菌DNA旋转酶的活性, 阻止细菌DNA的合成和复制而导致细菌死亡, 临床上主要用于治疗敏感菌引起的各种感染和炎症^[2]。

由药品说明书中可知, 注射用头孢曲松钠的配伍禁忌药物甚多, 且由于可能会产生药物间的不相容性, 一般应单独给药, 不应与其他抗菌药物混合使用。但在临床上, 注射用头孢曲松钠常与左氧氟沙星注射液配合使用治疗各种重症感染^[1-3], 而有文献报道, 在氯化钠注射液中注射用头孢曲松钠与乳酸左氧氟沙星注射液存在配伍禁忌^[4]。那么, 注射用头孢曲松钠与左氧氟沙星注射液配伍后是否稳定? 目前还未见文献报道, 其安全性无确切的理论依据。本研究采用高效液相色谱(HPLC)法测定了不同温度下二者在0.9%氯化钠注射液中配伍后于避光、光照条件下72 h内含量的变化, 并观察和检测配

伍液的外观、pH值、不溶性微粒变化以考察其稳定性, 为临床安全、合理用药提供理论依据。

1 材料

1.1 仪器

LC-2010A 高效液相色谱仪, 包括 LC Solution 色谱工作站(日本岛津公司); XS205 电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司); 8453 紫外可见分光光度计(美国 Agilent 公司); Delta-320pH 计(瑞士梅特勒-托利多公司); GWJ-4 型智能微粒检测仪(天津市天大天发科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

头孢曲松钠对照品(中国食品药品检定研究院, 纯度: 84.1%, 批号: 130480-200302); 盐酸左氧氟沙星对照品(中国食品药品检定研究院, 纯度: 99.0%, 批号: 130537-200301); 注射用头孢曲松钠(苏州东瑞制药有限公司, 规格: 1 g/支, 批号: 1307025); 左氧氟沙星注射液[第一制药(北京)有限公司, 规格: 1.50 ml: 0.1 g, 批号: 20140521]; 0.9%氯化钠注射液(四川科伦药业股份有限公司, 规格: 100 ml: 0.9 g, 批号: 20140420); 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 配伍液的配制

* 副主任药师。研究方向: 中西药合理联用。电话: 0516-85803146。E-mail: 1216041174@qq.com

模拟临床用药浓度^[1-3],将注射用头孢曲松钠1支与左氧氟沙星注射液2支同时溶解到0.9%氯化钠注射液100 ml中,摇匀,分为若干份。各配伍液分别在下列条件中放置:避光条件(5、25、35℃)和光照条件(5、25、35℃)。每种条件下均平行配制样品各3份($n=3$),在0、2、4、8、24、36、48、60、72 h时分别观察外观,测定pH值、不溶性微粒数及头孢曲松钠与左氧氟沙星的含量。

2.2 外观

在室温条件下,取洁净的20 ml具塞纳氏比色管若干支,分别加入上述配伍液各15 ml,用未加药的0.9%氯化钠注射液作对照,在上述时间点分别检查外观变化。结果表明,72 h内6种放置条件下各配伍液外观均澄清透明,无颜色、气体、沉淀、浑浊产生,与未加药的0.9%氯化钠注射液相比无差异。

2.3 pH值

取上述配伍液于0、2、4、8、24、36、48、60、72 h测定pH值,每个样本连续测定3次,取平均值。结果表明,6种放置条件下各配伍液pH值在0~72 h内均无明显变化,见表1。

表1 6种放置条件下配伍液的pH值变化($n=3$)

Tab 1 pH change of mixture under 6 kinds of conditions ($n=3$)

取样时间, h	避光			光照		
	5℃	25℃	35℃	5℃	25℃	35℃
0	6.76	6.75	6.75	6.74	6.77	6.76
2	6.74	6.73	6.76	6.75	6.76	6.75
4	6.75	6.74	6.75	6.74	6.75	6.74
8	6.72	6.75	6.73	6.75	6.74	6.76
24	6.75	6.74	6.75	6.76	6.77	6.75
36	6.74	6.73	6.74	6.75	6.75	6.76
48	6.77	6.75	6.78	6.77	6.78	6.77
60	6.78	6.77	6.76	6.76	6.77	6.75
72	6.76	6.75	6.77	6.77	6.78	6.76

2.4 不溶性微粒

取6种放置条件下各配伍液在上述时间点按《中国药典》(2010年版)微粒检测法中的光阻法检查微粒^[5]。结果表明,各配伍液的不溶性微粒数在72 h内均符合相关规定。

2.5 含量测定

2.5.1 色谱条件 色谱柱: Agilent C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相^[5]: 乙腈-0.02 mol/L 正辛胺溶液(用磷酸调节pH值至6.5)(20:80); 流速: 1.0 ml/min; 柱温: 30℃; 检测波长: 254 nm(头孢曲松钠)、294 nm(左氧氟沙星); 进样量: 20 μl。

2.5.2 标准曲线的制备 准确称取头孢曲松钠对照品50 mg、左氧氟沙星对照品10 mg,置于50 ml量瓶中,加流动相至刻度。精密量取上述对照品混合贮备液5 ml,置于25 ml量瓶中,加流动相至刻度。分别取上述对照品贮备液1、3、5、7、8 ml,置于10 ml量瓶中,加流动相至刻度,配成系列浓度的头孢曲松钠与左氧氟沙星的混合对照品溶液。按“2.5.1”项色谱条件分别进样测定,记录色谱图。结果,头孢曲松钠与左氧氟沙星色谱峰理论板数均>2 000,分离度>1.5,专属性均良好,见图1A。以峰面积(A)为纵坐标,浓度(c)为横坐标,进行线性回归,得头孢曲松钠与左氧氟沙星的回归方程分别为 $A=2.51 \times 10^5 c - 3.67 \times 10^2$ ($r=0.9998, n=5$)、 $A=5.12 \times 10^5 c - 1.98 \times 10^2$ ($r=0.9998, n=5$)。结果表明,头孢曲松钠与左氧氟沙星检测

浓度分别在20~160、4~32 μg/ml范围内线性关系良好。

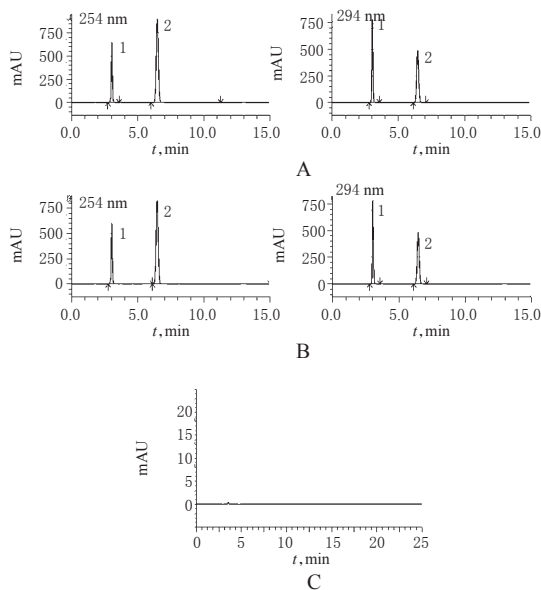


图1 高效液相色谱图

A. 头孢曲松钠与左氧氟沙星混合对照品溶液; B. 配伍液; C. 0.9%氯化钠注射液; 1. 左氧氟沙星; 2. 头孢曲松钠

Fig 1 HPLC chromatograms

A. ceftriaxone sodium and levofloxacin control; B. compatible solution; C. sodium chloride injection; 1. levofloxacin; 2. ceftriaxone sodium

2.5.3 精密度试验 分别精密吸取“2.5.2”项下100 μg/ml的头孢曲松钠与20 μg/ml的左氧氟沙星混合对照品溶液20 μl,重复进样6次,测定峰面积,考察其方法学精密度。结果,头孢曲松钠与左氧氟沙星峰面积的RSD分别为1.37%、0.98%。

2.5.4 重复性试验 分别取注射用头孢曲松钠与左氧氟沙星注射液同一批样品,按“2.1”项方法平行制备配伍液6份。精密量取配伍液1 ml,稀释至100 ml后进样测定,记录峰面积,测得头孢曲松钠与左氧氟沙星RSD分别为0.83%、0.72% ($n=6$)。

2.5.5 稳定性试验 取“2.1”项下配伍液1 ml,置于100 ml量瓶中,加流动相至刻度,摇匀,即得样品溶液。分别于0、2、4、8、24 h时进样测定峰面积,考察其稳定性。结果,头孢曲松钠与左氧氟沙星的RSD分别为1.55%、1.37% ($n=5$),表明头孢曲松钠与左氧氟沙星在24 h内稳定性良好。

2.5.6 回收率试验 配制头孢曲松钠低、中、高(80、100、120 μg/ml)与左氧氟沙星低、中、高(16、20、24 μg/ml)质量浓度的混合对照品溶液,重复进样20 μl ($n=5$),测定其峰面积,代入回归方程计算浓度并计算回收率。结果,头孢曲松钠与左氧氟沙星的平均回收率分别为101.26%、100.59%,RSD分别为0.98%、1.12%。

2.5.7 配伍液中药物含量测定 按照“2.5.1”项色谱条件,于0、2、4、8、24、36、48、60、72 h时取避光和光照条件下不同温度(5、25、35℃)的配伍液各1 ml,分别置于100 ml量瓶中,加流动相至刻度,摇匀,即得样品溶液。取以上样品溶液分别进样20 μl,记录色谱图,结果见图1B;同时考察0.9%氯化钠注射液的色谱图,见图1C。以0 h时含量为100%,观察上述各配伍液中主药的百分含量。结果表明,6种放置条件中5、25、35℃避光条件下该配伍液中头孢曲松钠与左氧氟沙星的含量在

0~72 h 内时均无明显变化。5 ℃及 25 ℃光照条件下该配伍液中头孢曲松钠与左氧氟沙星的含量在 0~24 h 无明显变化,在 24~36 h 内头孢曲松钠的含量略有降低,在 36~72 h 内头孢曲松钠的含量下降较为明显。35 ℃光照条件下该配伍液中头孢曲松钠的含量在 0~24 h 略有下降,24 h 相对 0 h 降低了 6.13%;在 24~36 h 内头孢曲松钠的含量明显降低,36 h 相对 0 h 降低了 16.74%;而在 36~72 h 内头孢曲松钠的含量下降非常明显,72 h 相对 0 h 降低了 28.78%。6 种放置条件下配伍液中头孢曲松钠、左氧氟沙星的相对百分含量变化分别见表 2、表 3。

表 2 6 种放置条件下配伍液中头孢曲松钠的相对百分含量变化(%, n=3)

Tab 2 The relative percentages of ceftriaxone sodium in mixture under 6 different conditions(%, n=3)

取样时间, h	避光			光照		
	5℃	25℃	35℃	5℃	25℃	35℃
0	100	100	100	100	100	100
2	99.87	99.88	99.86	99.85	99.86	98.58
4	99.89	99.87	99.88	99.87	99.85	98.08
8	99.85	99.84	99.87	99.85	99.83	96.91
24	99.86	99.85	99.84	99.84	99.86	93.87
36	99.85	99.86	99.87	98.83	98.82	83.26
48	99.84	99.83	99.85	93.12	93.01	78.62
60	99.78	99.82	99.83	87.73	87.52	74.44
72	99.82	99.81	99.83	83.32	83.01	71.22

表 3 6 种放置条件下配伍液中左氧氟沙星的相对百分含量变化(%, n=3)

Tab 3 The relative percentages of levofloxacin in mixture under 6 different conditions(%, n=3)

取样时间, h	避光			光照		
	5℃	25℃	35℃	5℃	25℃	35℃
0	100	100	100	100	100	100
2	99.87	99.88	99.86	99.85	99.86	99.58
4	99.89	99.87	99.88	99.87	99.85	99.68
8	99.85	99.84	99.87	99.85	99.83	99.91
24	99.86	99.85	99.84	99.84	99.86	99.97
36	99.85	99.86	99.87	99.83	99.82	99.44
48	99.84	99.83	99.85	99.72	99.61	99.62
60	99.82	99.84	99.83	99.77	99.59	99.51
72	99.81	99.86	99.82	99.66	99.62	99.57

3 讨论

综上所述,注射用头孢曲松钠与左氧氟沙星注射液配伍后的变化所涉及的问题主要是放置条件的问题,环境因素如光照和温度对药物的配伍会产生一定的影响,一般情况下,当温度上升 0.1℃,化学反应速度约增加 2~4 倍,光照在一定程度上会加快这种反应速度。本试验考察了注射用头孢曲松钠与左氧氟沙星注射液的配伍稳定性,试验结果表明,注射用头孢曲松钠与左氧氟沙星注射液配伍后,在避光条件下的 3 种温度情况,72 h 内配伍液的 pH 值、外观及不溶性微粒均无明显变化,头孢曲松钠与左氧氟沙星的百分含量也无明显下降,且在

配伍液含量测定色谱图中未见新的杂质峰出现,头孢曲松钠与左氧氟沙星的色谱峰峰形、峰位均无变化;而在光照条件下,随着温度的升高、放置时间的延长,配伍液中头孢曲松钠的含量下降较为明显(36~72 h)。可见,在影响头孢曲松钠与左氧氟沙星配伍变化的因素中,光照是最主要的。临床上抗生素一般应现用现配,但由于静脉配液中心机制的引入,从药物配好到送至病房给患者输注有一定的等候时间,虽然本试验考察配伍液 72 h 的稳定性,在周期上是足够的,但考虑到光照条件下配伍液中头孢曲松钠的相对含量有下降趋势,还是建议临床上一般应该在配伍后 0~8 h 内滴完,且尽量避光,以确保用药的安全性。

色谱条件的选择方面,综合考虑头孢曲松钠与左氧氟沙星各自含量测定项下的流动相配比,笔者最终选择乙腈-0.02 mol/L 正辛胺溶液(用磷酸调节 pH 值至 6.5)(20:80),即头孢曲松钠含量测定项下的流动相条件作为本试验的流动相。当选择左氧氟沙星含量测定项下的流动相条件(流动相 pH 值为 2.2)测试时,色谱图中出现了很多不明杂质峰,且头孢曲松钠的峰形不好,拖尾较严重,对称因子超出规定范围。这很可能是由于头孢曲松钠在酸性的 pH 值环境下不稳定,较易分解造成的。而偏中性的流动相 pH 条件有利于二者的分析检测。

关于检测波长的选择,笔者将注射用头孢曲松钠的标准溶液、左氧氟沙星注射液的标准溶液分别于 200~400 nm 波长范围内扫描,发现头孢曲松钠在 254 nm 波长处有最大吸收,左氧氟沙星在 294 nm 波长处有最大吸收。结合临床用量浓度下各药的紫外吸收情况,确定 0~5 min 测定波长为 294 nm,用于测定左氧氟沙星;5 min 后切换为 254 nm 波长用于测定头孢曲松钠。

在临床上,按说明书要求,头孢曲松钠和左氧氟沙星也可加至 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注,故笔者后来补充了二者在 5% 葡萄糖注射液中配伍的稳定性试验,结果与二者在 0.9% 氯化钠注射液中配伍的结果类似。

参考文献

- [1] 高英. 头孢曲松钠联合左氧氟沙星治疗淋病疗效分析[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(16): 3 863.
- [2] 梁卫霞. 头孢曲松钠联合左氧氟沙星治疗慢阻肺的社区应用[J]. 中华医学研究杂志, 2012, 12(1): 12.
- [3] 蔡正华. 左氧氟沙星联合头孢曲松钠治疗社区获得性肺炎 30 例临床观察[J]. 中华现代药物应用, 2009, 3(17): 24.
- [4] 黄文娟, 杨玉娜, 宋娇. 头孢曲松钠与乳酸左氧氟沙星存在配伍禁忌[J]. 护理实践与研究: 下半月版, 2012, 9(1): 151.
- [5] 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: 1 217、附录: 71.

(收稿日期: 2014-08-21 修回日期: 2014-09-20)

(编辑: 李 劼)