

注射用盐酸头孢甲肟与注射用阿昔洛韦的配伍稳定性考察^Δ

王建欣*, 赵梦然, 王玲娇, 杨继章[#](河北医科大学第一医院, 石家庄 050031)

中图分类号 R978.1;R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)02-0198-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.19

摘要 目的:考察注射用盐酸头孢甲肟与注射用阿昔洛韦在0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液中的配伍稳定性。方法:在室温下观察盐酸头孢甲肟与注射用阿昔洛韦配伍后的外观及pH值变化,并采用高效液相色谱法测定两药的含量变化。结果:两药配伍后在6 h内外观及pH值均无明显变化,阿昔洛韦含量均大于97%,但头孢甲肟含量下降至79.41%。结论:注射用盐酸头孢甲肟不能与注射用阿昔洛韦在0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖中配伍使用。

关键词 头孢甲肟;阿昔洛韦;高效液相色谱法;配伍;稳定性

Study on the Compatible Stability of Cefmenoxime for Injection with Acyclovir for Injection

WANG Jian-xin, ZHAO Meng-ran, WANG Ling-jiao, YANG Ji-zhang (The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the compatible stability of Cefmenoxime for injection with Acyclovir for injection in 0.9% Sodium chloride injection and 5% Glucose injection. METHODS: At room temperature, the appearance and pH of the mixtures were observed, and HPLC method was adopted to determine the contents of cefmenoxime and acyclovir after Cefmenoxime for injection combined with Acyclovir for injection. RESULTS: No significant change was noted for the mixture in appearance and pH value within 6h. The content of acyclovir was higher than 97%, and that of cefmenoxime was higher than 79.41%. CONCLUSIONS: The mixture is stable at room temperature after Cefmenoxime for injection is mixed with Acyclovir for injection in Sodium chloride injection and 5% Glucose injection.

KEYWORDS Cefmenoxime; Acyclovir; HPLC; Compatibility; Stability

头孢甲肟为半合成的第三代头孢菌素,具有抗菌谱广、杀菌力和耐酶性强、不良反应少等特点^[1],近年已在临床广泛应用。临床上细菌感染合并病毒感染的病例十分常见,治疗时常常需要同时应用抗菌药和抗病毒药,但目前国内外尚未见头孢甲肟与阿昔洛韦配伍稳定性研究的报道。因此,本研究通过考察二者配伍稳定性,以期能够为临床合理配伍用药提供依据,还可以为进一步研究联合用药的作用机制和体内过程奠定基础。

1 材料

1.1 仪器

LC-10AT型高效液相色谱(HPLC)仪,包括CLASS-VP工作站、SPD-10Avp检测器、SCL-10Avp控制器、CTO-10Asvp柱温箱(日本岛津公司);Sartorius酸度计(德国赛多利斯股份公司);BS210S型电子分析天平(北京赛多利斯天平有限公司)。

1.2 药品与试剂

头孢甲肟对照品(中国食品药品检定研究院,规格:每瓶100 mg,含量:94.6%,批号:130525-201001);阿昔洛韦对照品(中国食品药品检定研究院,规格:每瓶0.1 g,含量:99.8%,批

号:140630-201403);注射用盐酸头孢甲肟(浙江尖峰药业有限公司,规格:每瓶1.0 g,批号:121103);注射用阿昔洛韦(武汉长联中福制药股份有限公司,规格:每瓶0.25 g,批号:20121010X);0.9%氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,规格:100 ml:0.9 mg,批号:1303081401;规格:50 ml:0.45 mg,批号:1303311303);5%葡萄糖注射液(石家庄四药有限公司,规格:100 ml:5 mg,批号:1305151401;规格:50 ml:2.5 mg,批号1303021301);水为灭菌注射用水,甲醇、乙腈均为色谱纯,其他试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 外观考察

模拟临床常用浓度,取注射用盐酸头孢甲肟1瓶,注入0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液10 ml,振荡2 min,使头孢甲肟完全溶解;另取注射用阿昔洛韦2瓶,同法注入0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液使之溶解。二者先后注入使成100 ml相应的稀释液。在室温[(25±1)℃]下,于0、0.5、1、2、4、6 h时观察配伍液的外观变化。结果表明,6 h内配伍液外观均为无色澄清透明液体,未见颜色变化,无沉淀和气体产生。

2.2 pH值测定

在室温[(25±1)℃]下,将上述配伍液于0、0.5、1、2、4、6 h时测定pH值。结果,6 h内配伍液pH值无明显变化,见表1。

^Δ 基金项目:河北省医学科学研究重点课题(No.20120276)

* 主管药师,硕士。研究方向:药物的降解动力学及配伍稳定性。电话:0311-85917352。E-mail:wjx1561@126.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:药物稳定性。电话:0311-85917352。E-mail:yjzh1957@163.com

表1 头孢甲肟与阿昔洛韦配伍后6 h内的pH值变化($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Change in pH values of cefmenoxime and acyclovir within 6 h after mixing($\bar{x} \pm s$)

溶剂	时间/h					
	0	0.5	1	2	4	6
0.9%氯化钠注射液	9.34±0.02	9.30±0.01	9.15±0.03	9.06±0.02	9.12±0.02	8.98±0.01
5%葡萄糖注射液	9.55±0.03	9.47±0.02	9.53±0.01	9.32±0.03	9.23±0.02	9.14±0.01

2.3 含量测定^[2-4]

在室温[(25±1)℃]下,于0、0.5、1、2、4、6 h时采用HPLC法测定配伍液中两药的含量变化。

2.3.1 色谱条件 色谱柱:Diamonsil™ C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)。(1)头孢甲肟测定:流动相为水-乙腈-冰醋酸(50:10:1),检测波长为254 nm,柱温为30℃,流速为1.0 ml/min,进样量为20 μl。(2)阿昔洛韦测定:流动相为甲醇-水(1:9),检测波长为254 nm,柱温为30℃,流速为1.0 ml/min,进样量为20 μl。

2.3.2 头孢甲肟含量测定专属性考察 (1)头孢甲肟对照品溶液制备:准确称取头孢甲肟对照品适量,加0.1 mol/L pH6.8的磷酸缓冲液(0.2 mol/L磷酸二氢钾溶液250 ml,加0.2 mol/L氢氧化钠溶液118 ml,用水稀释至1 000 ml,摇匀)2 ml溶解,再用头孢甲肟流动相稀释。(2)头孢甲肟供试液制备:取注射用盐酸头孢甲肟1瓶,注入0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液10 ml,振荡2 min,使头孢甲肟完全溶解后,再用相应溶液稀释至100 ml。(3)阿昔洛韦供试液制备:模拟临床常用浓度,取注射用阿昔洛韦1瓶,注入0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液10 ml,振荡2 min,使阿昔洛韦完全溶解后,再用相应溶液稀释至50 ml。(4)头孢甲肟与阿昔洛韦配伍液制备:制备方法同“2.1”项下方法。将上述溶液按“2.3.1”项下头孢甲肟测定色谱条件进样测定,记录色谱图。结果显示,头孢甲肟色谱峰的保留时间为12.83 min,且无杂质峰干扰,表明头孢甲肟专属性良好。色谱见图1。

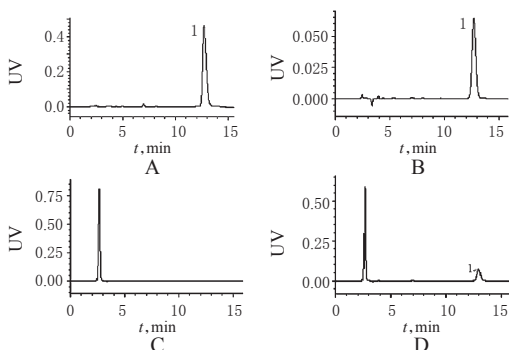


图1 在头孢甲肟色谱条件下的高效液相色谱图

A. 头孢甲肟对照品溶液; B. 头孢甲肟供试液; C. 阿昔洛韦供试液; D. 头孢甲肟与阿昔洛韦配伍液; 1. 头孢甲肟

Fig 1 HPLC chromatograms under the condition of cefmenoxime chromatography

A. cefmenoxime reference solution; B. cefmenoxime sample solution; C. acyclovir sample solution; D. the mixture of cefmenoxime and acyclovir; 1. cefmenoxime

2.3.3 阿昔洛韦含量测定专属性考察 (1)阿昔洛韦对照品溶液制备:准确称取阿昔洛韦对照品适量,用阿昔洛韦流动相

稀释。(2)阿昔洛韦供试液、头孢甲肟供试液、头孢甲肟与阿昔洛韦配伍液制备:制备方法同“2.3.2”项下方法。将上述溶液按“2.3.1”项下阿昔洛韦色谱条件进样测定,记录色谱图。结果显示,阿昔洛韦色谱峰的保留时间为8.16 min,且无杂质峰干扰,表明阿昔洛韦专属性良好。色谱见图2。

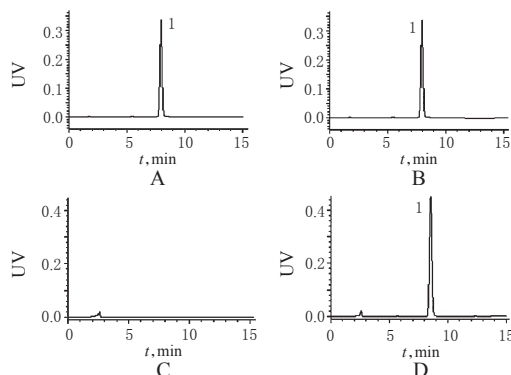


图2 在阿昔洛韦色谱条件下的高效液相色谱图

A. 阿昔洛韦对照品溶液; B. 阿昔洛韦供试液; C. 头孢甲肟供试液; D. 头孢甲肟与阿昔洛韦配伍液; 1. 阿昔洛韦

Fig 2 HPLC chromatograms under the condition of acyclovir chromatography

A. acyclovir reference solution; B. acyclovir sample solution; C. acyclovir sample solution; D. the mixture of cefmenoxime and acyclovir; 1. acyclovir

2.3.4 标准曲线的制备 配制含头孢甲肟67.60、42.25、33.80、25.35、16.90、8.45 μg/ml的对照品溶液,按“2.3.1”项下头孢甲肟的色谱条件下进样测定,记录色谱图。以峰面积($A_{\text{头}}$)为纵坐标,浓度($c_{\text{头}}$)为横坐标,绘制标准曲线,结果头孢甲肟回归方程为 $A_{\text{头}}=26\ 859c_{\text{头}}+90\ 340$ ($r=0.999\ 1$, $n=6$),线性范围为8.45~67.60 μg/ml。另取阿昔洛韦对照品适量,用流动相配制含阿昔洛韦52.44、26.22、20.98、13.11、10.49、5.24 μg/ml的对照品溶液,按“2.3.1”项下阿昔洛韦的色谱条件下进样测定,同法绘制标准曲线,结果阿昔洛韦回归方程为 $A_{\text{阿}}=51\ 154c_{\text{阿}}+59\ 060$ ($r=0.999\ 7$, $n=6$),线性范围为5.24~52.44 μg/ml。结果表明,头孢甲肟和阿昔洛韦在各自浓度范围内线性关系良好。

2.3.5 精密度试验 取质量浓度为42.25、25.35、8.45 μg/ml的头孢甲肟对照品溶液适量,按“2.3.1”项下头孢甲肟的色谱条件进样测定。每个浓度在同日内平行操作5次,计算日内精密度的RSD=0.79% ($n=5$),日间精密度的RSD=1.24% ($n=5$),另取质量浓度为26.22、13.11、5.24 μg/ml阿昔洛韦对照品溶液适量,按“2.3.1”项下阿昔洛韦的色谱条件进样测定。每个浓度在同日内平行操作5次,计算日内精密度的RSD=0.85% ($n=5$),日间精密度的RSD=1.37% ($n=5$)。

2.3.6 加样回收率试验 按“2.1”项下方法配置已知含量的头孢甲肟(40 μg/ml)和阿昔洛韦(25 μg/ml)配伍液,分别加入质

量浓度为42.25、25.35、8.45 μg/ml的头孢甲肟对照品溶液,按“2.3.1”项头孢甲肟色谱条件进样测定,各平行测定3次,并计算回收率和RSD;另取已知上述配伍液,分别加入质量浓度为26.22、13.11、5.24 μg/ml的阿昔洛韦对照品溶液,同法测定回收率和RSD,结果见表2、表3。

表2 头孢甲肟加样回收率试验结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Results of recovery test of cefmenoxime($\bar{x} \pm s$)

加入量, μg/ml	0.9%氯化钠注射液			5%葡萄糖注射液		
	测得量, μg/ml	回收率, %	RSD, %	测得量, μg/ml	回收率, %	RSD, %
42.25	42.18	99.83±0.006	0.62	42.43	100.43±0.013	1.26
25.35	25.51	100.62±0.011	1.14	25.18	99.31±0.007	0.68
8.45	8.37	99.10±0.013	1.28	8.52	100.87±0.019	1.88

表3 阿昔洛韦加样回收率试验结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Results of recovery test of acyclovir($\bar{x} \pm s$)

加入量, μg/ml	0.9%氯化钠注射液			5%葡萄糖注射液		
	测得量, μg/ml	回收率, %	RSD, %	测得量, μg/ml	回收率, %	RSD, %
26.22	26.19	99.89±0.006	0.64	26.31	99.96±0.004	0.42
13.11	13.02	99.34±0.011	1.09	13.09	99.87±0.008	0.84
5.24	5.20	99.17±0.009	0.91	5.29	100.89±0.012	1.23

2.3.7 测定含量变化 按“2.1”项下方法配置头孢甲肟(10 mg/ml)和阿昔洛韦(2.5 mg/ml)配伍液,在室温[(25±1)℃]下,于0、0.5、1、2、4、6 h时取样,用流动相稀释后,按“2.3.1”项色谱条件分别测定头孢甲肟和阿昔洛韦的含量。结果,在0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液中,6 h内阿昔洛韦的含量无明显变化(>97%),而头孢甲肟的含量有显著下降(79.41%),详见表4。

3 讨论

试验表明,在常温下,注射用头孢甲肟与注射用阿昔洛韦在0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液中配伍后6 h内外观、pH值均无明显变化,阿昔洛韦的含量无明显变化,但头孢甲肟含量有显著下降,表明两药配伍后性质不稳定,在临床上

不可将两药配伍使用。

表4 头孢甲肟与阿昔洛韦配伍后6 h内的含量变化($\bar{x} \pm s$, n=6)

Tab 4 Change in contents of cefmenoxime and acyclovir within 6 h after mixing($\bar{x} \pm s$, n=6)

时间, h	0.9%氯化钠注射液		5%葡萄糖注射液	
	头孢甲肟, %	阿昔洛韦, %	头孢甲肟, %	阿昔洛韦, %
0	100	100	100	100
0.5	99.57±0.67	99.70±0.35	96.29±0.55	100.8±0.62
1	90.41±0.59	99.45±0.73	92.10±0.27	100.5±0.19
2	86.58±0.48	98.77±0.49	90.89±0.42	100.1±0.48
4	83.40±0.37	98.81±0.62	88.90±0.68	100.2±0.63
6	77.02±0.82	97.88±0.44	79.41±0.75	99.80±0.37

在0.9%氯化钠注射液中,注射用头孢甲肟的pH值为6.88,注射用阿昔洛韦的pH值为10.22;在5%葡萄糖注射液中,注射用头孢甲肟的pH值为6.93,注射用阿昔洛韦的pH值为9.95。酸碱度的不同可能是导致头孢甲肟含量下降的原因之一,但色谱图上并未发现新物质峰出现,有待今后采用质谱、原子吸收光谱等方法进一步考察。

参考文献

- [1] 马瑛,董卫华,董亚琳,等.注射用盐酸头孢甲肟静脉配置方案和稳定性考察[J].中国医院药学杂志,2010,30(7):606.
- [2] 李群力,刘家健,黄金龙,等.注射用盐酸头孢甲肟含量测定及有关物质检查方法的研究[J].中国抗生素杂志,2006,31(12):755.
- [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,2010:353.
- [4] 刘瑞琴,杨继章.注射用头孢硫脒与注射用阿昔洛韦的配伍稳定性考察[J].中国药房,2012,23(14):1293.

(收稿日期:2014-08-14 修回日期:2014-11-22)

(编辑:李 劲)

国家食品药品监督管理总局提示关注阿德福韦酯的低磷血症及骨软化风险

本刊讯 国家食品药品监督管理总局日前发布第64期《药品不良反应信息通报》,提示关注阿德福韦酯致低磷血症及骨软化风险。

阿德福韦酯于2005年在我国上市,有片剂和胶囊两种剂型,临床上用于治疗有乙型肝炎病毒活动复制证据,并伴有血清氨基转移酶(ALT或AST)持续升高或肝脏组织学活动性病变的肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者。国家药品不良反应监测数据库分析提示,阿德福韦酯在长期使用后可引起低磷血症及骨软化。骨软化主要是非矿化的骨样组织增生,骨质软化而产生骨痛、骨畸形、骨折等一系列临床症状和体征。

国家药品不良反应监测数据库中收到阿德福韦酯引起骨软化的不良反应病例报告21份。不良反应除骨软化外还表现为肾小管酸中毒、肾小管病变、范可尼综合征、骨折等,并均

伴有血磷降低。阿德福韦酯引起的骨软化发生周期长,病程进展缓慢,多在用药3年后发生,初期可能有血磷降低,采取停药或相关对症治疗等措施,可达到良好的预后效果。

根据国家药品不良反应监测数据库的分析,国家食品药品监督管理总局建议:

1、临床医师应充分了解阿德福韦酯药品不良反应并及时识别,对于使用阿德福韦酯出现低磷血症及骨软化的患者,应及时采取停药或相关对症治疗等措施。患者使用阿德福韦酯时,应常规监测肾功能和血清磷。

2、相关生产企业应修改完善药品说明书相关内容,加强药品不良反应监测和临床用药安全的宣传,确保产品安全性信息及时传达给患者和医师,以减少和防止严重药品不良反应的发生。