

注射用盐酸头孢甲肟与更昔洛韦的配伍稳定性考察^Δ

王建欣*, 黄志云, 郭俊利, 杨继章[#](河北医科大学第一医院, 石家庄 050031)

中图分类号 R978.1;R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4066-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.12

摘要 目的:考察注射用盐酸头孢甲肟与注射用更昔洛韦在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:在室温下观察注射用盐酸头孢甲肟与注射用更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,更昔洛韦含量均大于98%,但头孢甲肟含量下降至75.33%。结论:注射用盐酸头孢甲肟不能与注射用更昔洛韦在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;更昔洛韦;高效液相色谱法;配伍;稳定性

Compatible Stability of Cefmenoxime for Injection with Ganciclovir for Injection

WANG Jian-xin, HUANG Zhi-yun, GUO Jun-li, YANG Ji-zhang (The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the compatible stability of Cefmenoxime for injection with Ganciclovir 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 after Cefmenoxime for injection was compatible with Ganciclovir for injection. HPLC method was adopted to determine the content of them. RESULTS: No significant change was noted for the mixture in appearance and pH value. The content of ganciclovir was more than 98%, but that of cefmenoxime decreased to 75.33%. CONCLUSIONS: Cefmenoxime for injection can not be mixed with Ganciclovir for injection in 0.9% Sodium chloride injection and 5% Glucose injection.

KEYWORDS Cefmenoxime; Ganciclovir; HPLC; Compatibility; Stability

头孢甲肟是半合成类第三代头孢菌素,对革兰阴性菌、阳性需氧菌和厌氧菌都具有抗菌活性,且杀菌力和耐酶性强、不良反应少,近年已在临床上广泛应用。笔者此前已对其在输液中的降解动力学及与5种输液的配伍稳定性进行了研究^[1-3],为确保头孢甲肟在输液中的稳定和选择适当的溶剂提供了参考。由于临床上细菌感染合并病毒感染的病例十分常见,治疗这种混合感染时,需要同时应用抗菌药物和抗病毒药。关于头孢甲肟与抗病毒药利巴韦林和阿昔洛韦配伍的稳定性已有文献^[4-5]报道,但对于抗病毒药更昔洛韦能否与其配伍应用,经检索尚未见国内外文献报道。因此,笔者就两种药物配伍的稳定性进行了考察,旨在临床合理配伍用药提供参考。

1 材料

1.1 仪器

LC-10AT型高效液相色谱仪,包括CIASS-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

^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:0311-85917354。E-mail:wjx1561@126.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:药物配伍稳定性。电话:0311-85917352。E-mail:yjzh1957@163.com

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);更昔洛韦对照品(中国食品药品检定研究院,规格:每瓶0.1 g,含量97.7%,批号:100380-201103);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);注射用更昔洛韦(武汉长联中福制药股份有限公司,规格:每瓶0.25 g,批号:12083111);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);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,其余试剂为分析纯。

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10 ml 0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液,振荡2 min,使头孢甲肟完全溶解;另取注射用更昔洛韦1瓶,同法注入0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中使之溶解。二者先后注入使成100 ml相应的混合稀释液。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,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,取0.9%氯化钠注射液和5%葡萄

糖注射液适量测定pH值,再将上述配伍液于0、0.5、1、2、4、6 h时测定pH值。结果,0.9%氯化钠注射液pH值为6.0,5%葡萄糖注射液pH值为5.4。6 h内配伍液pH值无明显变化,见表1。

表1 头孢甲肟与更昔洛韦配伍后6 h内的pH值变化($\bar{x} \pm s$)
Tab 1 Change in pH values of cefmenoxime and ganciclovir with 6 h after mixture($\bar{x} \pm s$)

溶剂	时间,h					
	0	0.5	1	2	4	6
0.9%氯化钠注射液	10.30±0.01	10.27±0.03	10.25±0.02	10.21±0.02	10.12±0.02	10.99±0.01
5%葡萄糖注射液	10.35±0.02	10.37±0.01	10.33±0.01	10.30±0.01	10.22±0.03	10.15±0.02

2.3 含量测定^[6-7]

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

2.3.1 色谱条件 色谱柱:Diamondsil™ 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)更昔洛韦测定:流动相为甲醇-水(5:95),检测波长为252 nm,柱温为30℃,流速为1.0 ml/min,进样量为20 μl。

2.3.2 头孢甲肟含量测定色谱专属性考察 (1)头孢甲肟对照品溶液的制备: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,即得。(2)头孢甲肟供试液的制备:模拟临床常用浓度,取注射用盐酸头孢甲肟1瓶,注入注射用水10 ml,振荡2 min,使头孢甲肟完全溶解,再用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释至100 ml。(3)更昔洛韦供试液的制备:模拟临床常用浓度,取注射用更昔洛韦1瓶,注入注射用水10 ml,振荡2 min,使更昔洛韦完全溶解,再用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释至100 ml。(4)头孢甲肟与更昔洛韦配伍液的制备:配制方法同“2.1”项下方法。将上述溶液按“2.3.1”项下头孢甲肟测定方法进样测定,记录色谱图。结果,头孢甲肟色谱峰的保留时间为12.58 min,且无杂质峰干扰,表明头孢甲肟专属性良好。色谱见图1。

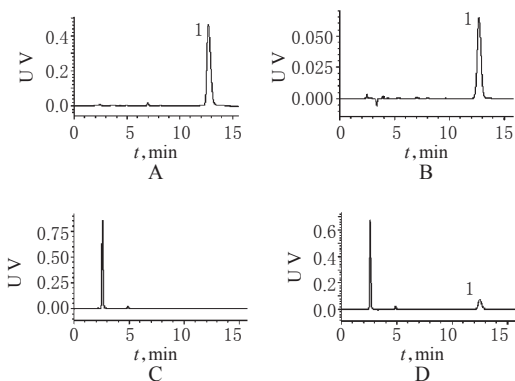


图1 在头孢甲肟色谱条件下的高效液相色谱图

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

Fig 1 HPLC chromatograms under the condition of cefmenoxime chromatography

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

2.3.3 更昔洛韦含量测定色谱专属性考察 (1)更昔洛韦对照品溶液的制备:准确称取更昔洛韦对照品适量,用更昔洛韦流动相稀释,即得。(2)更昔洛韦供试液、头孢甲肟供试液、头孢甲肟与更昔洛韦配伍液的制备:制备方法同“2.3.2”项下方法。将上述溶液按“2.3.1”项下更昔洛韦测定方法进样测定,记录色谱图。结果,更昔洛韦色谱峰的保留时间为11.28 min,且无杂质峰干扰,表明更昔洛韦专属性良好。色谱见图2。

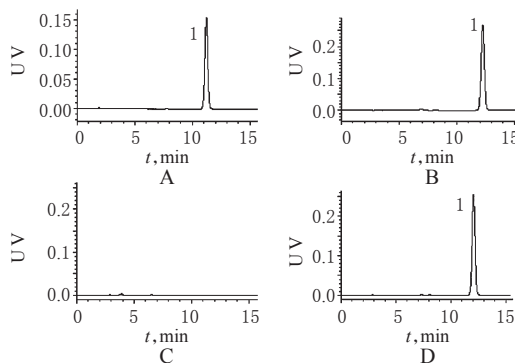


图2 在更昔洛韦色谱条件下的高效液相色谱图

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

Fig 2 HPLC chromatograms under the condition of ganciclovir chromatography

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

2.3.4 标准曲线的制备 配制含头孢甲肟质量浓度为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进样测定。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 $A_{\text{头}}=26\ 859c_{\text{头}}+90\ 340$ ($r=0.9991$, $n=6$),线性范围为8.45~67.60 μg/ml。另取更昔洛韦对照品适量,用流动相配制成含更昔洛韦质量浓度为50.64、30.384、25.32、12.66、6.33、4.22 μg/ml的对照品溶液。按“2.3.1”项下更昔洛韦的色谱条件进样测定,同法绘制标准曲线。结果,更昔洛韦回归方程为 $A_{\text{更}}=46\ 009c_{\text{更}}+39\ 531$ ($r=0.999\ 9$, $n=6$),线性范围为4.22~50.64 μg/ml。可见,头孢甲肟和更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;每天平行操作1次,连续5 d,计算日间精密度。结果显示,日内精密度的RSD=0.83%($n=5$);日间精密度的RSD=1.36%($n=5$)。另取质量浓度为50.64、25.32、6.33 μg/ml的更昔洛韦对照品溶液适量,按“2.3.1”项下更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;每天平行操作1次,连续5 d,计算日间精密度。结果显示,日内精密度的RSD=0.66%($n=5$);日间精密度的RSD=1.12%($n=5$)。

2.3.6 加样回收率试验 按“2.1”项下方法配制已知含量的头孢甲肟(40 μg/ml)和更昔洛韦(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”项下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;另取已知含量的上述配伍液,分别加入质量浓度为50.64、25.32、6.33 μg/ml的更昔洛韦对照品溶液,同法测定回收率和RSD。二者加样回收率试验结果见表2、表3。

表2 头孢甲肟加样回收率试验结果($\bar{x} \pm s$)

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	42.11	99.67±0.011	1.11	42.37	100.3±0.010	0.99
25.35	25.47	100.5±0.009	0.90	25.24	99.58±0.011	1.13
8.45	8.36	98.90±0.009	0.96	8.47	100.3±0.017	1.70

表3 更昔洛韦加样回收率试验结果($\bar{x} \pm s$)

加入量, μg/ml	0.9%氯化钠注射液			5%葡萄糖注射液		
	测得量, mg/ml	回收率, %	RSD, %	测得量, mg/ml	回收率, %	RSD, %
50.64	50.32	99.37±0.004	0.39	50.46	99.94±0.005	0.51
25.32	25.26	99.75±0.011	1.09	25.16	99.37±0.009	0.89
6.33	6.27	99.10±0.009	1.12	6.29	99.32±0.010	1.03

2.3.7 含量变化 按“2.1”项下方法配制头孢甲肟(10 mg/ml)和更昔洛韦(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,按“2.3.1”项下色谱条件分别测定头孢甲肟和更昔洛韦的含量。结果,在0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液中,6 h内更昔洛韦的含量无明显变化(>98%),头孢甲肟的含量有明显的下降(75.33%),详见表4。

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

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

时间, h	0.9%氯化钠注射液		5%葡萄糖注射液	
	头孢甲肟, %	更昔洛韦, %	头孢甲肟, %	更昔洛韦, %
0	100	100	100	100
0.5	98.28±0.67	99.89±0.35	99.10±0.55	100.6±0.62
1	92.67±0.59	99.53±0.73	94.72±0.27	99.85±0.19
2	86.12±0.48	99.07±0.49	89.54±0.42	99.41±0.48
4	83.36±0.37	98.43±0.62	85.49±0.68	98.92±0.63
6	75.33±0.82	98.28±0.44	76.68±0.75	98.80±0.37

3 讨论

试验结果表明,在常温下,注射用盐酸头孢甲肟与注射用更昔洛韦在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,更昔洛韦的含量无明显变化,但头孢甲肟的稳定性受到影响,其含量有明显下降。因此,建议临床输液时,不可将两药配伍使用。若临床需要两药串联滴注时,须用适量的0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液冲洗输液管,以避免药物浪费。

有研究报道,头孢甲肟在pH值接近6.5的溶剂中相对稳定,在pH值高于6.5时随pH值增大降解速度迅速增大^[2]。本研究中头孢甲肟与更昔洛韦配伍后,头孢甲肟的含量随时间变化下降很快,考虑可能是由于更昔洛韦呈强碱性(其溶液pH 11),头孢甲肟处于pH值较高的溶剂环境(pH 10.15~10.99)中,导致头孢甲肟结构中的酯键、酰胺键等对碱性环境敏感而开始断裂,从而使头孢甲肟降解或转化成其他物质,但色谱图上并未发现新物质峰出现,峰位无位移。

近年来,由于临床联合用药需要,药物配伍使用现象不断增加,有利于减少注射给药次数,减少输液容量,还便于护理操作。但临床输液配置过程中,若配伍不当,将会出现沉淀、变色、pH值变化或含量降低等现象,且pH值和含量降低等变化无法通过肉眼判断,因此通过配伍稳定性考察,可用于指导临床安全用药。

参考文献

- [1] 王建欣,张辰辰,杨继章,等. 经典恒温法和多元线性模型预测头孢甲肟在输液中的热稳定性[J]. 医药导报, 2014, 33(5):668.
- [2] 王建欣,杨继章,张振杰,等. 注射用头孢甲肟在输液中的降解动力学[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(16):1342.
- [3] 王建欣,于静,刘瑞琴,等. 注射用盐酸头孢甲肟与5种输液的配伍稳定性[J]. 医药导报, 2015, 34(1):40.
- [4] 王建欣,李敏,杨继章,等. HPLC法考察注射用盐酸头孢甲肟与利巴韦林注射液的配伍稳定性[J]. 中国临床药学杂志, 2014, 23(5):292.
- [5] 王建欣,赵梦然,王玲娇,等. 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[J]. 中国药房, 2015, 26(2):198.
- [6] 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.
- [7] 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, 2010:327.

(收稿日期:2015-03-11 修回日期:2015-07-27)

(编辑:李 劲)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅