

注射用硫酸头孢噻利与替硝唑注射液的配伍稳定性考察

王淑梅*, 张志清, 杨秀岭, 刘 剑, 赵亚培(河北医科大学第二医院, 石家庄 050000)

中图分类号 R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)46-4374-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.46.19

摘要 目的:考察室温下注射用硫酸头孢噻利与替硝唑氯化钠注射液配伍后的稳定性。方法:模拟临床用药浓度,采用高效液相色谱(HPLC)法测定配伍液0~8 h内硫酸头孢噻利和替硝唑的含量变化,并考察配伍液外观、pH值、微粒数量变化。结果:注射用硫酸头孢噻利与替硝唑氯化钠注射液配伍后,8 h内二者含量变化不大,溶液澄清但颜色逐渐加深,配伍液pH值变化不大,不溶性微粒数符合《中国药典》(2010年版)规定。结论:注射用硫酸头孢噻利与替硝唑氯化钠注射液可配伍使用,但应在4 h内输注完。

关键词 注射用硫酸头孢噻利;替硝唑氯化钠注射液;配伍稳定性;高效液相色谱法

Compatible Stability of Cefoselis Sulfate for Injection with Tinidazole Injection

WANG Shu-mei, ZHANG Zhi-qing, YANG Xiu-ling, LIU Jian, ZHAO Ya-pei (The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the compatible stability of Cefoselis sulfate for injection with Tinidazole sodium chloride injection at room temperature. METHODS: For clinical dose, the contents of cefoselis sulfate and tinidazole within 8h were determined by HPLC; the appearance and pH values of mixture and the number of particles were investigated. RESULTS: The contents of cefoselis sulfate and tinidazole were stable within 8 h after mixing. The mixture was clear, but the color gradually deepened. The pH values of the mixture were also stable. The number of insolubility particles was also consistent with *Chinese Pharmacopeia* (2010 edition). CONCLUSIONS: Cefoselis sulfate for injection can be mixed with Tinidazole sodium chloride injection but should be used up within 4 h.

KEY WORDS Cefoselis sulfate for injection; Tinidazole sodium chloride injection; Compatible stability; HPLC

硫酸头孢噻利(Cefoselis sulfate)是注射用氨基糖苷型第4代头孢菌素类抗生素,与第3代头孢菌素相比,抗菌谱更广,抗革兰阳性(G⁺)、革兰阴性(G⁻)菌、厌氧菌的活性以及对β-内酰胺酶的稳定性明显增强,对金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的活性有显著改善^[1]。替硝唑(Tinidazole)是一种硝基咪唑类衍生物,也是继甲硝唑后新研制成的疗程更短、疗效更高、耐受性更好、半衰期长、体内分布更广泛的强力抗厌氧菌及抗原虫感染的药物。由于临床患者往往多种疾病共存,尤其是严重感染、混合感染以及为了防止细菌产生耐药时,通常采用联合使用抗菌药物的方法,但目前关于硫酸头孢噻利与其他药物配伍的稳定性研究较少^[2-3],给临床使用带来不便。硫酸头孢噻利与替硝唑能否配伍使用,笔者尚未见国内外文献报道。因此,本研究就2种药物配伍的稳定性进行了考察,旨在为临床合理用药提供参考。

1 材料

1.1 仪器

高效液相色谱仪,包括Empower Pro工作站、Waters-515泵、Waters-486紫外检测器(美国Waters公司);CPA2250电子天平(德国Sartorius公司),S20p pH计(瑞士梅特勒-托利多公司)。

1.2 药品与试剂

硫酸头孢噻利对照品(河北省食品药品检验院,批号:K121107,含量:82.8%);替硝唑对照品(石家庄第四制药股份有限公司,批号:12060343,含量:99.6%);注射用硫酸头孢噻

利(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:12042723,规格:0.5 g);替硝唑氯化钠注射液(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,批号:12102402,规格:0.8 g:200 ml);甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Diamonsil C₁₈(250 mm×4.0 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(28:72);流速:1 ml/min;检测波长:254 nm;进样量:20 μl;柱温:30 ℃。在该色谱条件下,头孢噻利和替硝唑色谱峰分离度良好,见图1。

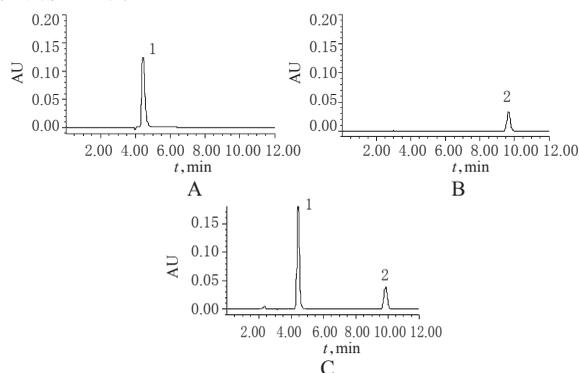


图1 高效液相色谱图

A. 硫酸头孢噻利对照品; B. 替硝唑对照品; C. 配伍液; 1. 头孢噻利; 2. 替硝唑

Fig 1 HPLC chromatograms

A. cefoselis sulfate control; B. tinidazole control; C. mixture; 1. cefoselis; 2. tinidazole

* 主任药师。研究方向:人体药动学与药品不良反应。电话:0311-66002089。E-mail:shumei-wang@163.com

2.2 溶液配制

2.2.1 硫酸头孢噻利对照品贮备液:准确称取硫酸头孢噻利对照品 20 mg 置于 100 ml 量瓶中,用蒸馏水溶解并稀释定容至刻度,配制成 200 $\mu\text{g/ml}$ 的硫酸头孢噻利贮备液,4 $^{\circ}\text{C}$ 冷藏。

2.2.2 替硝唑对照品贮备液:准确称取替硝唑对照品 20 mg 置于 100 ml 量瓶中,用蒸馏水溶解并稀释至刻度,配制成 200 $\mu\text{g/ml}$ 的替硝唑贮备液,4 $^{\circ}\text{C}$ 冷藏。

2.2.3 配伍溶液:准确称取注射用硫酸头孢噻利 0.5 g 置于 100 ml 量瓶中,用替硝唑氯化钠注射液溶解并稀释定容至刻度,混匀,于 0、1、2、3、4、6、8 h 时观察配伍液的外观并测定 pH 值,同时测定头孢噻利和替硝唑含量。

2.3 线性关系考察

2.3.1 硫酸头孢噻利标准曲线制备:分别精密量取硫酸头孢噻利贮备液 1.0、2.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10 ml 置于 25 ml 量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度,定容,摇匀,得质量浓度为 8、16、32、40、48、64、80 $\mu\text{g/ml}$ 的硫酸头孢噻利系列溶液。按“2.1”项下色谱条件,从低到高浓度分别进样分析,并记录峰面积。以质量浓度(c)为横坐标,峰面积(A)为纵坐标绘制标准曲线,头孢噻利的回归方程为 $A=40\ 759c-19\ 961$ ($r=0.999\ 9, n=7$),结果表明头孢噻利检测质量浓度在 8~80 $\mu\text{g/ml}$ 范围内线性关系良好。

2.3.2 替硝唑标准曲线制备:分别精密量取替硝唑贮备液 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0 ml 置于 25 ml 量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度,定容,摇匀,得质量浓度为 4、8、16、24、32、40、48、56 $\mu\text{g/ml}$ 的替硝唑系列溶液。按“2.1”项下色谱条件,从低到高浓度分别进样分析,并记录峰面积。以质量浓度(c)为横坐标,峰面积(A)为纵坐标绘制标准曲线,得替硝唑的回归方程为 $A=10\ 343c+108.07$ ($r=0.999\ 1, n=8$),结果表明替硝唑检测质量浓度在 4~56 $\mu\text{g/ml}$ 范围内线性关系良好。

2.4 回收率试验

精密量取硫酸头孢噻利贮备液 2.0、5.0、8.0 ml 置于 25 ml 量瓶中,用蒸馏水定容,摇匀,配制成硫酸头孢噻利低、中、高(16、40、64 $\mu\text{g/ml}$)3 个质量浓度的溶液,按“2.1”项色谱条件连续进样测定 3 次,记录硫酸头孢噻利的峰面积,代入标准曲线方程求得硫酸头孢噻利的实测浓度,与配制浓度进行比较计算方法回收率。另精密量取替硝唑贮备液 1.0、3.0、6.0 ml 置于 25 ml 量瓶中,用蒸馏水定容,摇匀,配制成替硝唑低、中、高(16、40、64 $\mu\text{g/ml}$)3 个质量浓度的溶液,按“2.1”项色谱条件连续进样测定 3 次,记录替硝唑的峰面积,代入标准曲线方程求得替硝唑的实测浓度,与配制浓度进行比较计算方法回收率,结果见表 1。

2.5 精密度试验

按“2.4”项下方法配制硫酸头孢噻利低、中、高(16、40、64 $\mu\text{g/ml}$)3 个质量浓度的溶液,按“2.1”项色谱条件于日内连续配制并测定 5 次,考察日内精密度;连续 5 个分析日配制并测定,考察日间精密度。同理配制成替硝唑低、中、高(16、40、64 $\mu\text{g/ml}$)3 个质量浓度的溶液,另按“2.1”项下色谱条件于日内连续配制并测定 5 次,考察得日内精密度;连续 5 个分析日配制并测定,考察算日间精密度。精密度试验结果见表 2。

2.6 配伍稳定性

2.6.1 配伍溶液含量变化试验:在室温下,分别于 0、1、2、3、4、6、8 h 时精密量取 1 ml 注射用硫酸头孢噻利与替硝唑氯化钠注射液配伍溶液,置 100 ml 量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度,定容,混匀。按“2.1”项下色谱条件进样,记录峰面积。按“2.3”

表 1 回收率试验结果($n=3$)

Tab 1 Results of recovery tests($n=3$)

药物	质量浓度, $\mu\text{g/ml}$	测得量, $\mu\text{g/ml}$	回收率, %	RSD, %
头孢噻利	16.00	16.26 \pm 0.51	101.61 \pm 3.18	3.13
	40.00	39.71 \pm 0.29	99.26 \pm 0.71	0.72
	64.00	64.15 \pm 1.23	100.24 \pm 1.93	1.92
替硝唑	8.00	7.76 \pm 0.09	96.95 \pm 1.10	1.13
	24.00	22.79 \pm 0.57	94.97 \pm 2.37	2.49
	48.00	44.33 \pm 0.74	92.35 \pm 1.54	1.66

表 2 精密度试验结果

Tab 2 Results of precision tests

药物	质量浓度, $\mu\text{g/ml}$	日内精密度($n=5$)		日间精密度($n=5$)	
		测得量, $\mu\text{g/ml}$	RSD, %	测得量, $\mu\text{g/ml}$	RSD, %
头孢噻利	16.00	16.13 \pm 0.40	2.46	16.21 \pm 0.45	2.79
	40.00	39.61 \pm 0.20	0.51	39.24 \pm 1.05	2.67
	64.00	64.04 \pm 0.88	1.38	62.57 \pm 2.97	4.75
替硝唑	8.00	7.58 \pm 0.24	3.11	7.42 \pm 0.32	4.37
	24.00	22.43 \pm 0.57	2.52	22.12 \pm 0.20	0.92
	48.00	43.95 \pm 0.73	1.66	43.76 \pm 0.75	1.71

项下回归方程计算样品溶液中注射用硫酸头孢噻利和替硝唑的含量,并以 0 h 的含量为 100% 计算其他时间点两者的相对百分含量,结果见表 3。

2.6.2 配伍溶液外观、pH 值变化、不溶性微粒检测:在室温条件下,分别于 0、1、2、3、4、6、8 h 时对注射用硫酸头孢噻利与替硝唑氯化钠注射液配伍溶液进行色泽及澄清度检查、不溶性微粒检测和 pH 值测定,结果见表 3。

表 3 稳定性试验结果($n=3$)

Tab 3 Results of stability tests($n=3$)

项目	时间, h						
	0	1	2	3	4	6	8
pH 值	4.48	4.51	4.53	4.53	4.55	4.56	4.56
头孢噻利百分含量, %	100.00	98.00	99.70	97.00	96.80	96.30	94.10
替硝唑百分含量, %	100.00	97.90	97.20	94.90	94.40	91.80	89.10
颜色	淡黄	淡黄	淡黄	淡黄	淡黄	黄	黄
微粒数($\geq 10\ \mu\text{m}$), 个/ml	11.3	11.7	10.8	9.7	10.6	10.4	10.2
微粒数($\geq 25\ \mu\text{m}$), 个/ml	0	0.4	0.2	0	0	0.1	0

3 讨论

采用 HPLC 法测定硫酸头孢噻利的浓度,并对色谱条件进行优化,最终采用流动相为甲醇-水(28:72)、流速为 1 ml/min、检测波长为 254 nm、柱温为 30 $^{\circ}\text{C}$ 的色谱条件。在此条件下,药物保留时间适宜,峰形对称。硫酸头孢噻利的保留时间为 4.6 min,替硝唑的保留时间为 9.7 min,且无杂质峰干扰。该方法简便、准确、专属性强,可用于硫酸头孢噻利和替硝唑的含量测定。

配伍稳定性研究结果显示,注射用硫酸头孢噻利与替硝唑氯化钠注射液配伍,4 h 之后配伍液颜色逐渐加深,最后变为黄色,无气泡产生及肉眼可见的沉淀生成,pH 值变化不明显。经测定,配伍液在 8 h 内硫酸头孢噻利与替硝唑的回收率良好,而且 8 h 时硫酸头孢噻利含量为 94.1%,替硝唑的含量为 89.1%,两者的含量有所降低但变化不大,不溶性微粒数符合 2010 年版《中国药典》附录 IX C^[4] 要求。同时,配伍溶液经 HPLC 分析,未见有新的峰出现,说明两药配伍后溶液中没有新物质或降解物质产生。试验结果表明,注射用硫酸头孢噻利与替硝唑氯化钠注射液配伍溶液稳定,在上述条件下可配

双歧三联活菌对戒烟后腹泻的改善效应及安全性观察[△]

冯英凯^{1*}, 杨庆华^{2#} (1. 重庆市中医院内分泌科, 重庆 400021; 2. 中国药房杂志社, 重庆 400042)

中图分类号 R969.4; R97 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)46-4376-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.46.20

摘要 目的: 观察双歧三联活菌对戒烟后腹泻的改善效应及安全性。方法: 130例戒烟后腹泻患者按用药情况分为黄连素对照组($n=30$, 黄连素片 0.9 g, tid)、双歧三联活菌组($n=50$, 双歧三联活菌胶囊 420 mg, tid)、黄连素双歧三联活菌联合组($n=50$, 同时服用黄连素片 0.9 g, tid及双歧三联活菌胶囊 420 mg, tid)。动态观察脱水、腹泻症状改善情况, 并评估双歧三联活菌的安全性。结果: 所有脱水病例治疗后脱水症状均消失。在第1天, 双歧三联活菌组及黄连素双歧三联活菌联合组有效率即显著高于黄连素对照组($P<0.05$); 第2, 3天, 双歧三联活菌组及黄连素双歧三联活菌联合组显效率及有效率均显著高于黄连素对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 无效率显著低于黄连素对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。而双歧三联活菌组及黄连素双歧三联活菌联合组比较, 各项指标差异均无统计学意义。治疗过程中, 未出现与服用双歧三联活菌有关的毒副作用和其他不良反应。结论: 双歧三联活菌对戒烟后腹泻有明显疗效, 值得推广应用; 双歧三联活菌、黄连素无明显协同治疗效果。

关键词 微生态制剂; 尼古丁戒断综合征; 腹泻

Improvement Effect and Safety of Bifid Triple Viable for Diarrhea after Smoke Abatement

FENG Ying-kai¹, YANG Qing-hua² (1. Dept. of Endocrinology, Chongqing Hospital of TCM, Chongqing 400021, China; 2. China Pharmacy Publishing House, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the improvement effect and safety of bifid triple viable for diarrhea after smoke abatement. METHODS: 130 cases of diarrhea after smoke abatement were divided into three groups according to different drug usage: berberine control group ($n=30$, Berberine tablet 0.9 g, tid), bifid triple viable group ($n=50$, Bifid triple viable capsule 420 mg, tid) and drug combination group ($n=50$, Berberine tablet 0.9 g, tid; Bifid triple viable capsule 420 mg, tid). The symptoms of oligohydria and diarrhea were observed dynamically. The safety of bifid triple viable was evaluated. RESULTS: No oligohydria was observed after treatment. On the first day, the effective rates of bifid triple viable group and drug combination group were significantly higher than those of berberine control group ($P<0.05$); on the second and third day, the effective rate and excellent rate of bifid triple viable group and drug combination group were significantly higher than those of berberine control group ($P<0.05$ or $P<0.01$); ineffective rates of both groups were significantly lower than those of berberine control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). There was no statistical significance between bifid triple viable group and drug combination group. During treatment, no side effect and adverse drug reaction were observed. CONCLUSIONS: Bifid triple viable markedly improves the diarrhea after smoke abatement, which is worthy of generalization and application. There is no synergism of therapeutic effects of berberine and bifid triple viable.

KEY WORDS Microecological agent; Nicotine withdrawal syndrome; Diarrhea

吸烟是一种有害健康的不良嗜好。据测定, 烟草及烟雾中含有尼古丁、烟焦油、苯并芘、一氧化碳等百余种有毒化合

物。吸烟, 包括主动吸烟及被动吸烟, 对人体的呼吸、心血管、神经系统均有不同程度的损害, 它是癌症特别是肺癌、慢性支

伍使用。由于配伍溶液颜色有所变化, 故临床应用时建议配伍后在4 h之内输注完毕。

参考文献

- [1] 周宇麒, 张天托. 第4代广谱头孢菌素: 头孢噻利研究进展[J]. 中国药房, 2002, 13(12): 753.
- [2] 郑晓娟, 高杰, 缪丽燕. 注射用硫酸头孢噻利与6种输液的配伍稳定性考察[J]. 中国药房, 2010, 21(46): 4372.

- [3] 张志清, 王淑梅, 杨秀岭, 等. 硫酸头孢噻利与6种常用药物的配伍稳定性[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(23): 2039.
- [4] 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: 附录IXC.

(收稿日期: 2013-05-30 修回日期: 2013-06-20)

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

[△] 基金项目: 重庆市医学科研重点项目(No. 2013-1-038)

* 副主任医师, 博士后。研究方向: 内科危重症的处置救治; 内毒素相关疾病的机制与诊治。电话: 023-67983577。E-mail: fykme@163.com

通信作者: 编审。研究方向: 科技期刊的发展策略及期刊集团化。电话: 023-68583815。E-mail: yaqh3@126.com