

硫酸头孢匹罗与奥硝唑配伍稳定性考察

李红^{1*}, 邹琼¹, 平政¹, 魏丽¹, 常玉梅¹, 杨继章^{2#}(1.解放军第252医院药品配送保障中心, 河北保定071000; 2.河北医科大学第一医院药剂科, 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(2017)13-1784-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.13.16

摘要 目的:考察硫酸头孢匹罗与奥硝唑的配伍稳定性。方法:在室温[(20±1)℃]下,观察注射用硫酸头孢匹罗与注射用奥硝唑在0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液中配伍0、1、2、4、6 h后的外观(颜色、澄清度、沉淀与气体)、pH值变化,采用反相高效液相色谱法测定两药配伍后的含量变化。结果:两药配伍后6 h内外观无明显变化,pH值在3.359~3.588之间;与配伍初时(0 h)比较,各时间点硫酸头孢匹罗、奥硝唑在0.9%氯化钠注射液中的含量在100.2%~100.3%、99.9%~100.4%之间,在5%葡萄糖注射液中的含量在99.7%~99.9%、99.4%~99.6%之间。结论:室温条件下,6 h内硫酸头孢匹罗与奥硝唑在0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液中配伍后的外观、pH值与含量稳定。

关键词 硫酸头孢匹罗;奥硝唑;配伍;稳定性;外观;pH值;含量

Investigation of the Compatible Stability of Cefpirome Sulfate with Ornidazole

LI Hong¹, ZOU Qiong¹, PING Zheng¹, WEI Li¹, CHANG Yumei¹, YANG Jizhang²(1. Drug Distribution Support Center, No. 252 Hospital of PLA, Hebei Baoding 071000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the compatible stability of cefpirome sulfate with ornidazole. METHODS: At room temperature [(20±1)℃], the appearances (color, clarity, sedimentation and gas) and pH changes of the mixtures by Cefpirome sulfate for injection with Ornidazole for injection in 0.9% Sodium chloride injection and 5% Glucose injection after 0, 1, 2, 4, 6 h were observed. RP-HPLC was adopted to determine its content changes. RESULTS: No significant change was noted for the mixture in appearance within 6 h, pH value ranged in 3.359-3.588; compared with the beginning (0 h), the contents of cefpirome sulfate and ornidazole ranged in 100.2%-100.3%, 99.9%-100.4% in 0.9% Sodium chloride injection at each time point, as well as 99.7%-99.9%, 99.4%-99.6% in 5% Glucose injection. CONCLUSIONS: At room temperature, cefpirome sulfate mixed with ornidazole show stable appearance, pH value and content in 0.9% Sodium chloride injection and 5% Glucose injection within 6 h.

KEYWORDS Cefpirome sulfate; Ornidazole; Compatibility; Stability; Appearance; pH value; Content

硫酸头孢匹罗(Cefpirome sulfate)是德国赫司特公司研制开发的第四代头孢菌素,其化学结构中包含亲水性的吡啶及其类似物的季铵盐基团,这增强了其抗铜绿假单胞菌的活性^[1]。因此,其对耐第三代头孢菌素的革兰氏阴性菌、铜绿假单胞菌、肠球菌、葡萄球菌等有抗菌活性,临床上主要用于治疗上述敏感细菌引起的呼吸系统、泌尿系统、腹腔、盆腔感染和败血症。奥硝唑目前已成为抗厌氧菌的首选药物,与甲硝唑、替硝唑相比,奥硝唑具有药效强、副作用小、耐药菌株少的优点^[2]。当患者混合感染需氧菌和厌氧菌时,临床上有可能采用硫酸头孢匹罗和奥硝唑的联合给药方案,目前奥硝唑与其他药物配伍稳定性已引起临床重视,进行了较多研究^[3-8],但关于硫酸头孢匹罗的报道仅是自身稳定性和制备工艺的研究^[9-11],无法为临床使用提供参考。特别是硫酸头

孢匹罗和奥硝唑能否在同一输液容器中配伍使用,经笔者检索尚未见国内外文献报道。因此在本研究中,笔者考察了硫酸头孢匹罗与奥硝唑的配伍稳定性,以为临床合理用药提供参考。

1 材料

1.1 仪器

1200型高效液相色谱(HPLC)仪,包括Chemstation工作站、二极管阵列检测器(DAD),SCL-10Avp控制器、GB16A柱温箱(美国Agilent科技有限公司);PP-15型pH计(北京精密科学仪器有限公司);BS210S型万分之一电子分析天平(德国Sartorius公司)。

1.2 药品与试剂

硫酸头孢匹罗对照品(德国Dr.Ehrenstorfer公司,批号:10415,纯度:98.5%);奥硝唑对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100608-201102,纯度:100%);注射用硫酸头孢匹罗(以下简称硫酸头孢匹罗,山东鲁抗医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20059791,批号:20160210,规格:1.0 g/瓶);注射用奥硝唑(以下简称

* 主管药师,硕士。研究方向:药物稳定性。电话:0312-2058080。E-mail:lh252yjk@126.com

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

奥硝唑,武汉长联来福制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20031066,批号:10150109V,规格:0.25 g/瓶);0.9%氯化钠注射液(上海百特医疗用品有限公司,批准文号:国药准字H19994067,批号:S1605003,规格:100 mL:0.9 g);5%葡萄糖注射液(华仁药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20023764,批号:G1603027,规格:100 mL:5 g);磷酸二氢钠、氢氧化钠、甲醇为色谱纯;水为灭菌注射用水;其他试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 外观观察

模拟临床用药浓度,取硫酸头孢匹罗1.0 g(1瓶),注入10 mL 0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液,使硫酸头孢匹罗完全溶解;另取奥硝唑0.5 g(2瓶),注入0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液使之溶解。两药先后注入100 mL量瓶中,用0.9%氯化钠注射液(5%葡萄糖注射液)定容,制备成硫酸头孢匹罗(10 mg/mL)和奥硝唑(5 mg/mL)的配伍液。于室温[(20±1)℃,下同]放置0、1、2、4、6 h时,观察配伍液的颜色、澄清度等变化。结果,在室温放置6 h内,配伍液外观均为淡黄色澄明液体,未见颜色变化,无沉淀和气体产生。

2.2 pH值测定

于室温放置0、1、2、4、6 h时,测定“2.1”项下配伍液的pH值。结果,6 h内硫酸头孢匹罗与奥硝唑用2种溶剂制备的配伍液的pH值均在3.359~3.588之间,无明显变化,详见表1。

表1 硫酸头孢匹罗与奥硝唑配伍后6 h内的pH值变化($\bar{x} \pm s, n=5$)

Tab 1 Changes of pH values of cefpirome sulfate and ornidazole within 6 h after mixture($\bar{x} \pm s, n=5$)

溶剂	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
0.9%氯化钠注射液	3.453±0.004	3.462±0.008	3.453±0.004	3.445±0.004	3.453±0.012
5%葡萄糖注射液	3.393±0.004	3.380±0.008	3.363±0.004	3.383±0.012	3.576±0.012

2.3 含量测定

于室温放置0、1、2、4、6 h时,采用反相HPLC法测定配伍液中两药的含量变化。

2.3.1 对照品溶液的制备 精密称取硫酸头孢匹罗对照品50 mg、奥硝唑对照品25 mg,分别置于10 mL量瓶中,用“2.3.2”项下流动相溶解,定容,即得。

2.3.2 色谱条件 色谱柱:Eclipse XDB-C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:0.05 mol/L磷酸盐缓冲液(0.2 mol/L,用氢氧化钠调节pH至5.0~5.4)-甲醇(65:35,V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:265.0 nm(硫酸头孢匹罗)、319.7 nm(奥硝唑);柱温:35℃;进样量:20 μL。在上述色谱条件下,取“2.1”项下配伍于2种溶剂的配伍液(放置2 h)、“2.3.1”项下对照品溶液进样测定,记录色谱图。结果,硫酸头孢匹罗和奥硝唑保留时间分别为1.821、4.938 min,且无杂质峰干扰,分离度>1.5。色谱图见图1。

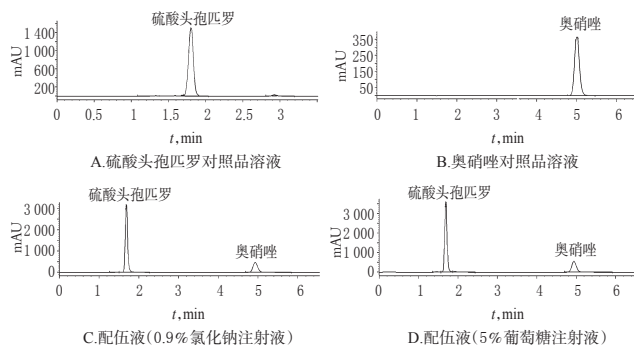


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.3.3 标准曲线与线性范围 取硫酸头孢匹罗对照品适量,依次制成质量浓度为175、225、275、325、375、450 μg/mL的系列对照品溶液;取奥硝唑对照品适量,依次制成质量浓度为75、87.5、112.5、137.5、162.5、175 μg/mL的系列对照品溶液。按“2.3.2”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以硫酸头孢匹罗、奥硝唑的质量浓度(μg/mL)为横坐标(x),峰面积为纵坐标(y)绘制标准曲线。结果,硫酸头孢匹罗、奥硝唑的标准曲线分别为 $y=32\ 735x+241(r=0.994\ 3)$ 、 $y=8\ 407x-44.04(r=0.989\ 4)$,线性范围分别为175~450、75~175 μg/mL。

2.3.4 精密度试验 取质量浓度为275 μg/mL的硫酸头孢匹罗和112.5 μg/mL的奥硝唑对照品溶液,按“2.3.2”项下色谱条件进样测定5次,记录峰面积。结果,峰面积的RSD分别为1.27%、0.30%(n=5)。

2.3.5 重复性试验 取“2.1”项下配伍液1 mL,用灭菌注射用水稀释成质量浓度为200 μg/mL的硫酸头孢匹罗和100 μg/mL的奥硝唑配伍液,各5份,按“2.3.2”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,峰面积的RSD分别为0.24%、0.17%(n=5)。

2.3.6 稳定性试验 取硫酸头孢匹罗1瓶、奥硝唑1瓶,分别加灭菌注射用水溶解并定容至100 mL量瓶中,分别于放置0、1、2、4、6 h时按“2.3.2”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,峰面积的RSD分别为0.37%、0.22%(n=5)。

2.3.7 加样回收率试验 取已知含量的硫酸头孢匹罗、奥硝唑各9份,置于100 mL量瓶中,分别加入质量浓度为5.772 mg/mL的硫酸头孢匹罗对照品溶液1.5、2.5、3.5 mL,质量浓度为1.431 mg/mL的奥硝唑对照品溶液3、5、7 mL,用灭菌注射用水定容,按“2.3.2”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率。结果,硫酸头孢匹罗、奥硝唑的加样回收率分别为100.40%~103.21%(RSD≤0.7%,n=3)、103.22%~104.13%(RSD≤1.03%,n=3)。

2.3.8 含量测定 按“2.1”项下方法制备硫酸头孢匹罗(10 mg/mL)和奥硝唑(5 mg/mL)配伍液,于室温放置0、1、2、4、6 h时取样1 mL,置于50 mL量瓶中,用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释,定容,配制成质量

浓度为200 μg/mL的硫酸头孢匹罗和100 μg/mL的奥硝唑配伍液,按“2.3.1”项下色谱条件进样测定。结果,各时间点硫酸头孢匹罗与奥硝唑在0.9%氯化钠注射液中的含量分别为100.2%~100.3%、99.9%~100.4%,在5%葡萄糖注射液中的含量分别为99.7%~99.9%、99.4%~99.6%,详见表2。

表2 硫酸头孢匹罗与奥硝唑配伍后6 h的含量测定结果($\bar{x} \pm s, n=5$)

Tab 2 Results of content determination of cefpirome sulfate and ornidazole after 6 h of mixture($\bar{x} \pm s, n=5$)

t, h	在0.9%氯化钠注射液中		在5%葡萄糖注射液中	
	硫酸头孢匹罗, μg/mL(%)	奥硝唑, μg/mL(%)	硫酸头孢匹罗, μg/mL(%)	奥硝唑, μg/mL(%)
0	195.80±0.35(100.0)	98.03±0.06(100.0)	198.80±0.00(100.0)	98.83±0.78(100.0)
1	196.40±0.00(100.3)	98.44±0.58(100.4)	198.67±0.23(99.9)	98.23±0.06(99.4)
2	196.20±0.20(100.2)	98.07±0.06(100.0)	198.40±0.40(99.8)	98.27±0.31(99.4)
4	196.47±0.12(100.3)	98.09±0.02(100.1)	198.13±0.46(99.7)	98.27±0.12(99.4)
6	196.27±0.39(100.2)	97.96±0.12(99.9)	198.13±0.46(99.7)	98.43±0.06(99.6)

注:括号内为与配伍初时(0 h)的相对百分比

Note: the number in brackets were relative percentage with the beginning value(0 h)

3 讨论

本研究结果表明,在室温[(20±1)℃]下,硫酸头孢匹罗和奥硝唑在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、色谱图的峰形峰位无明显变化,两药含量稳定,提示两药在这2种常见的输液中配伍后稳定。有文献报道,硫酸头孢匹罗溶液放置8 h后,测定含量下降约1.4%,建议溶液配制后应在5 h内使用完全^[12]。因此,在临床应用中两药可配伍使用,但放置时间不宜过长。理论上,两药配伍特别适用于严重感染和伴心衰或肾功能障碍的患者,可尽早控制感染,减少输入体内液体量,保护患者心脏和肾脏功能,减少注射给药次数,降低患者医药费用,减少护士工作量。

奥硝唑的pH值为2.3~4.5,由于其pH值较低,与其他药物配伍可引起溶解度降低而生成沉淀,并有可能发生未知的变色反应^[13]。硫酸头孢匹罗的pH值为1.5~2.5,两种药物均偏酸性,从理论上推测二者相互配伍稳定,而本研究也进一步证实了其配伍的稳定性。我国药品生产厂家往往为了规避风险,不愿将资金用于药物配伍研究上,因此相关研究报道较少。美国卫生系统药剂师学会提倡进行药物配伍稳定性研究,为临床药物配伍应用提供依据,并定时更新其《Pocket Guide to Injectable Drugs》,2007年原卫生部特为此下发文件通知,即“卫生部医政司关于参照《药品注射剂使用指南》的通知(卫医疗便函[2007]125号)”,该《药品注射剂使用指南》明确列出了甲硝唑与硫酸阿米卡星、头孢唑林钠、盐酸头孢吡肟、头孢噻肟钠、头孢他啶、头孢唑肟钠、头孢曲松钠、头孢呋辛钠、氯霉素琥珀酸钠、环丙沙星、磷酸克林霉素等可配伍应用^[14]。临床上治疗严重感染、混合感染以及为了防止细菌耐药产生,通常采用联合使用抗

菌药物的方法,故研究和探讨抗菌药物间的配伍稳定性对临床治疗的有效性与安全性至关重要^[15]。因此,研究者应从临床实践出发,开展临床研究,为医护人员和患者服务。

参考文献

- [1] 陈国华,罗小川,任重,等.硫酸头孢匹罗类似物的合成及其抗菌活性研究[J].中国抗生素杂志,2010,35(3):197-201.
- [2] 李好,刘金来,李笑慧,等.复方奥硝唑壳聚糖口腔溃疡药膜的制备及其质量控制[J].中国药房,2014,25(17):1595-1597.
- [3] Rajesh P, Gunasekaran S, Gnanasambandan T, et al. Experimental and theoretical study of ornidazole[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2016, 153:496-504.
- [4] 黄新萍,王晓玲,陈光龙.奥硝唑氯化钠注射液与拉氧头孢钠的配伍稳定性考察[J].中国药房,2006,17(5):379-380.
- [5] 熊镇南,李华.注射用头孢拉定与奥硝唑氯化钠注射液的配伍稳定性考察[J].中国药房,2005,16(11):858-859.
- [6] 杨继章,刘瑞琴,杨树民,等.加替沙星与奥硝唑氯化钠注射液配伍的稳定性[J].中国医院药学杂志,2006,26(5):531.
- [7] 李风华,李凤义.奥硝唑氯化钠注射液与三种药物配伍稳定性考察[J].淮海医药,2015,33(6):600-601.
- [8] 蔡杰,闫双银,胡伟.奥硝唑氯化钠注射液的配伍稳定性研究[J].天津药学,2014,26(2):71-75.
- [9] Zalewski P, Skibiński R, Cielecka-Piontek J, et al. Development and validation of stability-indicating HPLC method for determination of cefpirome sulfate[J]. *Acta Pol Pharm*, 2014, 71(5):731-736.
- [10] Zalewski P, Skibiński R, Cielecka-Piontek J. Stability studies of cefpirome sulfate in the solid state: identification of degradation products[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 92:22-25.
- [11] Rao KS, Kumar KN, Joydeep D. New stability indicating RP-HPLC method for the estimation of cefpirome sulphate in bulk and pharmaceutical dosage forms[J]. *Sci Pharm*, 2011, 79(4):899-907.
- [12] 王勇忠.高效液相色谱法测定注射用硫酸头孢匹罗的含量[J].海峡药学,2008,20(11):29-31.
- [13] 张晓钰,刘冬,张晋.注射用头孢唑肟钠与奥硝唑注射液的配伍稳定性研究[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(2):167-170.
- [14] Trissel LA.药品注射剂使用指南[M].梁铭会,俞汝龙,译.14版.北京:北京大学出版社,2007:428.
- [15] 王淑梅,张志清,杨秀岭,等.注射用硫酸头孢噻利与替硝唑注射液的配伍稳定性考察[J].中国药房,2013,24(46):4374-4376.

(收稿日期:2016-09-02 修回日期:2017-03-13)

(编辑:刘明伟)