

注射用伏立康唑与2种注射液的配伍稳定性研究^Δ

崔晓红^{1*},任进民²,刘萌³,亢泽坤²,贡莹²(1.北京医院临床试验研究中心,北京 100730;2.河北医科大学第二医院药学部,石家庄 050000;3.河北医科大学药学院,石家庄 050000)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2343-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.11

摘要 目的:考察注射用伏立康唑与果糖注射液、转化糖注射液的配伍稳定性。方法:参考药品说明书,取注射用伏立康唑200 mg经注射用水溶解并定容至20 mL后,分别与果糖注射液250 mL、转化糖注射液250 mL配伍。在室温条件下,分别于配伍后0、1、2、3、4、5 h观察各配伍液的外观,测定其pH和不溶性微粒数,并采用高效液相色谱法测定伏立康唑的含量。结果:在上述条件下,各配伍液在5 h内外观和pH均无明显变化,粒径 $\geq 10 \mu\text{m}$ 和 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒数均符合2015年版《中国药典》标准;伏立康唑的相对百分含量呈下降趋势(95.28%~100%),但其变化均在 $\pm 5\%$ 范围内(RSD $< 2\%$, $n=6$)。结论:注射用伏立康唑与果糖注射液、转化糖注射液配伍后,在室温条件下5 h内保持稳定。

关键词 配伍稳定性;注射用伏立康唑;果糖注射液;转化糖注射液;高效液相色谱法

Study on Compatible Stability of Voriconazole for Injection Combined with 2 Kinds of Injections

CUI Xiaohong¹, REN Jinmin², LIU Meng³, KANG Zekun², GONG Ying²(1. Clinical Trial Center, Beijing Hospital, Beijing 100730, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 3. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the compatible stability of Voriconazole for injection after mixed with Fructose injection or Invert sugar injection. METHODS: Referring to package inserts, Voriconazole for injection 200 mg was dissolved with Water for injection to 20 mL, and then combined with Fructose injection 250 mL and Invert sugar injection 250 mL, respectively. At room temperature, the appearance of mixtures were observed 0, 1, 2, 3, 4, 5 h after mixing, and pH value and the number of insoluble particles were determined; the content of voriconazole was determined by HPLC. RESULTS: Under above condition, the appearance and pH value of mixtures had no significant change within 5 h; the number of particles $\geq 10 \mu\text{m}$ and $\geq 25 \mu\text{m}$ were all in line with the standard of *Chinese Pharmacopoeia* (2015 edition); the relative content of voriconazole was decreasing (95.28%-100%), but it changed within $\pm 5\%$ (RSD $< 2\%$, $n=6$). CONCLUSIONS: Voriconazole for injection could keep stable within 5 h after mixed with Fructose injection or Invert sugar injection.

KEYWORDS Compatibility stability; Voriconazole for injection; Fructose injection; Invert sugar injection; HPLC

伏立康唑是第二代三唑类广谱抗真菌药物,可有效抑制真菌羊毛甾醇14 α -去甲基化酶,诱导单核细胞产生Toll样受体2、核转录因子 κB 和肿瘤坏死因子 α 等,以发挥对病原体感染的免疫作用,具有抗菌谱广、生物利用度高、安全性好等特点^[1-4]。体外研究表明,伏立康唑对新生隐球菌的抗菌活性优于氟康唑和伊曲康唑,并对临床上难以治疗的烟曲霉感染具有较好的效果^[5]。注射用伏立康唑药品说明书中推荐的溶剂包括0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液等,而与其他溶剂的配伍稳定性尚未见报道。果糖、转化糖的活性均不依赖胰岛素调控,可代替葡萄糖注射液作为溶剂用于糖尿病患者的静脉滴注;此外,对于需使用果糖或转化糖补充能量,且需同时使用伏立康唑抗感染治疗的患者,若使用果糖或转

化糖作为伏立康唑的溶剂,还可减少患者不必要的液体输入^[6-8]。因此,本研究以配伍液性状、不溶性微粒数、pH和药物相对百分含量等作为指标,考察注射用伏立康唑与果糖注射液、转化糖注射液的配伍稳定性,以期为临床合理用药提供依据。

1 材料

1.1 仪器

高效液相色谱仪,包括515型溶剂泵和486型紫外检测器(美国Waters公司);KQ-300B型超声波台式清洗器(昆山市超声仪器有限公司);GWF-8JA型微粒分析仪(天津天河医疗仪器有限公司);pH-213型台式酸度测定仪(北京天信伟业科贸公司);CPA 225D型分析天平(德国赛多利斯公司);XW-80A型涡旋混合器(上海医科大学仪器厂);MPC 201E型隔膜式真空泵(德国伊尔姆公司);HS-9240A型电热恒温鼓风干燥箱(上海和晟仪器科技有限公司)。

^Δ 基金项目:河北省科技计划项目(No.132777103D)

* 主任药师。研究方向:药物分析。电话:010-85133628。E-mail: zyyfexh@sina.cn

1.2 药品与试剂

伏立康唑对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100862-200701,纯度:供HPLC含量测定用);注射用伏立康唑(英国Pfizer Limited,注册证号:H20130531,批号:z333003,规格:0.2 g);果糖注射液(江苏正大丰海制药有限公司,批准文号:国药准字H20031178,批号:1510202,规格:250 mL:25 g);转化糖注射液[四川美大康佳乐药业有限公司,批准文号:国药准字H20040013,批号:15051112,规格:5%(250 mL:果糖6.25 g和无水葡萄糖6.25 g)];灭菌注射用水(中国大冢制药有限公司,批准文号:国药准字H20044102,批号:6D94K3,规格:10 mL);乙腈为色谱纯,磷酸二氢钾、三乙胺为分析纯,水为蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 对照品贮备液的制备

精密称取伏立康唑对照品50.00 mg,置于25 mL量瓶中,用甲醇溶解并定容,得质量浓度为2.00 mg/mL的伏立康唑对照品贮备液。

2.2 配伍液的制备

根据药品说明书推荐的质量浓度配制。精密称取注射用伏立康唑200 mg,置于20 mL量瓶中,用注射用水溶解并定容后,再加至果糖注射液250 mL或转化糖注射液250 mL中,混匀,得质量浓度均为0.74 mg/mL的配伍液。

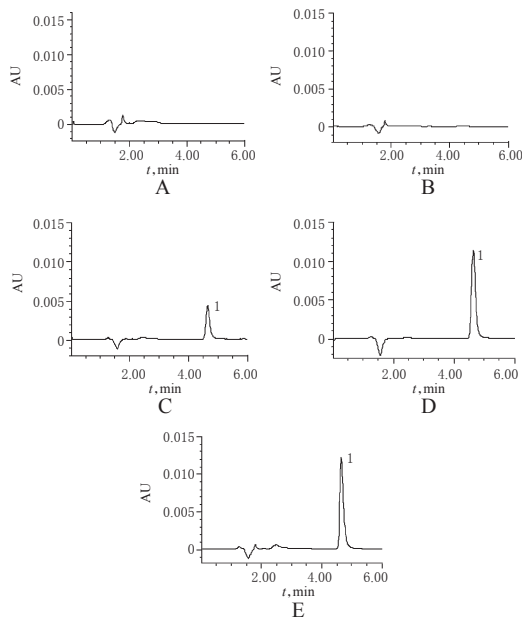
2.3 色谱条件

色谱柱:Diamondsil C₁₈柱(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-10 mmol/L磷酸二氢钾水溶液(48:52,V/V,用三乙胺调节pH至6.10);流速:1 mL/min;检测波长:254 nm;柱温:35 ℃;进样量:20 μL。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性考察 精密量取果糖注射液、转化糖注射液各0.50 mL,分别置于50 mL量瓶中,用注射用水稀释至刻度,摇匀,按“2.3”项下色谱条件进样分析,得色谱图(图1A、图1B)。取“2.1”项下伏立康唑对照品贮备液1 mL,置于10 mL量瓶中,用注射用水稀释至刻度,摇匀;取上述稀释溶液0.50 mL,置于50 mL量瓶中,用注射用水稀释至刻度,摇匀,按“2.3”项下色谱条件进样分析,得色谱图(图1C)。取“2.2”项下果糖配伍液、转化糖配伍液各0.50 mL,置于50 mL量瓶中,用注射用水稀释至刻度,摇匀,按“2.3”项下色谱条件进样分析,得色谱图(图1D、图1E)。结果表明,在“2.3”项色谱条件下,果糖、转化糖对伏立康唑的测定没有干扰。

2.4.2 标准曲线的绘制 取“2.1”项下伏立康唑对照品贮备液适量,以注射用水为溶剂,分别配制成质量浓度为0.20、0.40、0.60、0.80、1.00、1.20 mg/mL的标准溶液。精密吸取上述标准溶液各0.50 mL,置于50 mL量瓶中,用注射用水稀释并定容,摇匀,得质量浓度分别为2.00、4.00、6.00、8.00、10.00、12.00 μg/mL的工作液,按“2.3”项



A. 果糖注射液;B. 转化糖注射液;C. 伏立康唑对照品溶液(2.00 μg/mL); D. 果糖配伍液;E. 转化糖配伍液;1.伏立康唑
A. Fructose injection; B. Invert sugar injection; C. voriconazole reference solution (2.00 μg/mL); D. fructose mixture; E. invert sugar mixture; 1. voriconazole

图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

下色谱条件进样分析,记录色谱图。以伏立康唑质量浓度(x)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $y=191\ 657x+3\ 623$ ($r=0.999\ 7$, $n=3$)。结果表明,伏立康唑质量浓度在2.00~12.00 μg/mL范围内线性关系良好。

2.4.3 精密度试验 按“2.4.2”项下方法配制伏立康唑低、中、高质量浓度(4.00、8.00、10.00 μg/mL)的对照品溶液,按“2.3”项下色谱条件进样分析,同日内重复进样5次,考察日内精密度;连续测定5 d,考察日间精密度。结果显示,低、中、高质量浓度对照品溶液的日内RSD分别为0.84%、0.44%、1.68%($n=5$),日间RSD分别为0.98%、0.78%、1.31%($n=5$),表明精密度良好。

2.4.4 回收率试验 按“2.4.2”项下方法配制伏立康唑低、中、高质量浓度(4.00、8.00、10.00 μg/mL)的对照品溶液各6份,按“2.3”项下色谱条件进样分析。将实测质量浓度与理论质量浓度进行比较,考察方法回收率。结果显示,低、中、高质量浓度对照品溶液的回收率分别为101.03%、101.05%和99.69%,RSD分别为1.56%、0.74%、0.84%($n=6$)。

2.4.5 重复性试验 取伏立康唑对照品贮备液各适量,按“2.2”项下方法配制低、中、高质量浓度(0.40、0.80、1.00 mg/mL)的果糖、转化糖配伍液各6份。精密量取上述配伍液各0.50 mL,置于50 mL量瓶中,分别用注射用水稀释并定容,摇匀,按“2.3”项下色谱条件进样分析,记录色谱图。结果显示,低、中、高质量浓度果糖配伍液样品峰面积的RSD分别为0.31%、0.27%、0.36%($n=6$),

低、中、高质量浓度转化糖配伍液样品峰面积的RSD分别为0.23%、0.48%、0.39% ($n=6$),表明重复性良好。

2.4.6 稳定性考察 按“2.4.2”项下方法配制伏立康唑低、中、高质量浓度(4.00、8.00、10.00 $\mu\text{g/mL}$)的对照品溶液各6份,按“2.3”项下色谱条件进样分析,每小时测定1次,考察各样品室温放置5 h的稳定性。结果显示,低、中、高质量浓度对照品溶液样品峰面积的RSD分别为0.42%、0.51%、0.90% ($n=6$),表明各样品在室温放置5 h内稳定。

2.5 配伍稳定性试验

2.5.1 外观与pH 取“2.2”项下配伍液各适量,在室温条件下,分别于配制后0、1、2、3、4、5 h观察各配伍液的外观,并使用酸度测定仪测定其pH。结果显示,配制后5 h内,各配伍液均为澄清透明液体,颜色均无明显变化,且未出现浑浊;各配伍液的pH无明显变化,RSD分别为1.19% (与果糖注射液配伍, $n=6$)和2.13% (与转化糖注射液配伍, $n=6$),详见表1。

表1 pH测定结果

Tab 1 Results of pH value

溶剂	pH						RSD, %
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	
果糖注射液	4.01	3.91	3.98	4.02	3.92	4.00	1.19
转化糖注射液	4.26	4.04	4.05	4.11	4.02	4.10	2.13

2.5.2 不溶性微粒数 取“2.2”项下配伍液各适量,在室温条件下,参照2015年版《中国药典》(四部)通则中“不溶性微粒检查法”,采用光阻法,使用微粒分析仪分别于上述时间点检查各配伍液中不溶性微粒数,各样品重复测量3次。标示装量为100 mL或100 mL以上的静脉用注射液中,每1 mL中含10 μm 及10 μm 以上($\geq 10 \mu\text{m}$)的微粒数不得超过25粒,含25 μm 及25 μm 以上($\geq 25 \mu\text{m}$)的微粒数不得超过3粒^[9]。结果显示,配制后5 h内,各配伍液中粒径 $\geq 10 \mu\text{m}$ 和 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒数无明显变化,且均符合2015年版《中国药典》(四部)的规定,详见表2。

表2 不溶性微粒数的检查结果($\bar{x} \pm s, n=3, \text{粒/mL}$)

Tab 2 Results of the number of insoluble particles ($\bar{x} \pm s, n=3, \text{grain/mL}$)

溶剂	粒径, μm	不溶性微粒数					
		0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
果糖注射液	≥ 10	15.2 \pm 0.5	13.8 \pm 0.4	10.6 \pm 0.4	8.0 \pm 0.4	5.7 \pm 0.5	3.8 \pm 0.3
	≥ 25	1.3 \pm 0.1	0.8 \pm 0.2	1.4 \pm 0.1	0.1 \pm 0.1	0	0.2 \pm 0.2
转化糖注射液	≥ 10	13.9 \pm 0.4	9.7 \pm 0.5	10.0 \pm 0.5	4.7 \pm 0.2	4.0 \pm 0.4	2.7 \pm 0.4
	≥ 25	1.1 \pm 0.2	0.4 \pm 0.1	0.6 \pm 0	0	0	0.1 \pm 0

2.5.3 伏立康唑相对百分含量 取“2.2”项下配伍液各适量,在室温条件下,分别于上述时间点精密量取0.50 mL,置于50 mL量瓶中,用注射用水稀释至刻度,摇匀,按“2.3”项下色谱条件进样分析,测定各配伍液中伏立康唑的含量。以配制0 h时伏立康唑的含量为100%,计算各个时间点的相对百分含量。结果显示,配制后5 h内,各配伍液中伏立康唑的相对百分含量呈下降趋势(95.28%~100%),但其变化均在0 h含量的 $\pm 5\%$ 范围

内,RSD分别为1.74% (与果糖注射液配伍, $n=6$)和1.64% (与转化糖注射液配伍, $n=6$),详见表3。

表3 伏立康唑相对百分含量的测定结果

Tab 3 Results of relative content of voriconazole

溶剂	伏立康唑相对百分含量, %						RSD, %
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	
果糖注射液	100	99.72	98.34	98.02	97.46	95.28	1.74
转化糖注射液	100	98.45	98.16	98.48	95.98	95.89	1.64

3 讨论

在含量测定方法建立的过程中,本研究最初选择乙腈与磷酸二氢钾水溶液作为流动相,结果发现该混合溶液的pH对伏立康唑保留时间的影响较小,但对其峰形的影响较大;而混合溶液的比例则主要影响伏立康唑的保留时间。故最终选择流动相的体积比为48:52,将pH调至6.10,在此条件下,伏立康唑的保留时间适宜(约4.64 min),且峰形较好。

注射用伏立康唑为无防腐剂的单剂无菌冻干粉剂,从微生物学的角度考虑,该药稀释后应立即使用;依据药品说明书,该静脉制剂最终应配制成伏立康唑质量浓度为0.5~5 mg/mL的溶液,滴注时间应持续1~2 h。因此,结合临床实际情况,本研究考察了注射用伏立康唑与2种溶剂配伍后5 h内的稳定性。

伏立康唑在体内药动学特征呈非线性^[10-11],代谢速率即使变化很小,也可能对血药浓度产生不同程度的影响,这就提示有必要对伏立康唑进行治疗药物浓度监测,尤其是代谢功能异常的患者^[12]。因此,当伏立康唑与其他药物或溶剂配伍时,临床应更加关注其配伍稳定性,保证用药安全。本研究结果显示,注射用伏立康唑分别与果糖注射液、转化糖注射液配伍后,在室温条件下放置5 h,各配伍液外观无明显变化,均为澄清透明液体;果糖配伍液pH为3.91~4.02,转化糖配伍液pH为4.02~4.26,RSD均小于3%;各配伍液中的不溶性微粒数均符合2015年版《中国药典》(四部)的规定;伏立康唑的相对百分含量虽有下降趋势,但RSD小于2%。这表明注射用伏立康唑与果糖注射液、葡萄糖注射液配伍后5 h内稳定性良好,可将二者作为溶剂。

此外,本研究存在如下不足:(1)参照果糖注射液、转化糖注射液药品说明书,果糖注射液每日用量为500~1 000 mL,转化糖注射液每日用量为250~1 000 mL,体积相对较大,在保证临床疗效的前提下(0.5~5 mg/mL),使用250 mL注射液溶解稀释200 mg的伏立康唑,配伍液的质量浓度相对较低(0.74 mg/mL)。故临床上常用高质量浓度配伍液的稳定性还有待进一步试验验证。(2)目前临床上常用国产注射用伏立康唑,以羟丙基- β -环糊精为增溶剂,或以丙二醇和乙醇的混合物作为专用溶剂溶解^[13]。本试验考察的是进口注射用伏立康唑,其辅料与国产注射剂不同,为硫代丁基醚- β -环糊精钠,故国产伏立康唑注射剂与果糖、转化糖注射液的配伍稳定性还有待进一步研究。

肺癌合并肺部流感嗜血杆菌感染的临床病因、血清分型及耐药性分析

朱珊*,方寅飞(金华市中心医院检验科,浙江金华 321000)

中图分类号 R378.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2346-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.12

摘要 目的:探讨肺癌合并肺部流感嗜血杆菌(Hi)感染的临床病因、血清分型及耐药情况,为预防感染和合理用药提供参考。方法:收集我院2009年1月—2016年6月8 025例肺癌合并肺部感染住院患者的临床资料,分析肺部Hi感染的临床病因。采用玻片凝集法进行Hi血清分型试验,头孢硝噻吩纸片法检测其产 β -内酰胺酶情况,纸片扩散法进行药敏试验,并采用WHONET 5.6软件处理药敏试验结果。结果:年龄、临床分期、侵入性操作、手术、放化疗、住院时间、使用广谱抗菌药物或激素等11种因素与肺癌患者发生肺部Hi感染密切相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。8 025份标本中,共检出Hi 104株,检出率为1.30%。其血清分型以非分型为主,占44.23%;可分型菌株以b型居多(22.12%),其次为f型(17.31%)和a型(11.54%)。104株Hi中,检出产 β -内酰胺酶菌株56株,产酶率为53.85%。104株Hi对氨苄西林、阿莫西林、复方磺胺甲噁唑和氯霉素的耐药率均超过35%,对 β -内酰胺酶抑制剂、头孢菌素类、碳青霉烯类和阿奇霉素等其他抗菌药物的耐药率均低于20%;产 β -内酰胺酶菌株对氨苄西林、阿莫西林、复方磺胺甲噁唑和氯霉素的耐药率显著高于非产酶菌株,差异均有统计学意义($P < 0.01$);而非产酶和非产酶菌株对其他抗菌药物的耐药率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:肺癌患者发生肺部Hi感染的临床病因十分复杂。我院检出的Hi以非分型为主,且产酶情况不容乐观,但对多数抗菌药物耐药率较低。临床治疗可首选 β -内酰胺酶抑制剂、头孢菌素类、碳青霉烯类和阿奇霉素等抗菌药物。

关键词 流感嗜血杆菌;肺癌;肺部感染;临床病因;血清分型;耐药性

Analysis of Clinical Etiology, Serum Type and Drug Resistance of Lung Cancer Complicated with Pulmonary *Haemophilus influenzae* Infection

ZHU Shan, FANG Yinfei (Laboratory Department, Jinhua Municipal Central Hospital, Zhejiang Jinhua 321000, China)

综上所述,注射用伏立康唑与果糖注射液、转化糖注射液配伍后,在5 h内其外观和pH无明显变化,不溶性微粒数符合2015年版《中国药典》标准;各配伍液中伏立康唑相对百分含量的变化在 $\pm 5\%$ 范围内,稳定性良好。本研究仅对伏立康唑与2种注射液的配伍稳定性进行了考察,但作为新一代的广谱抗真菌药,还需进行更加深入的临床应用研究,以充分发挥其抗菌谱广、生物利用度和安全性高等特点,为临床治疗提供便利。

参考文献

- [1] 张娟,廖银根.伏立康唑的抗真菌机制与治疗药物监测进展[J].中国药房,2012,23(14):1322-1324.
- [2] 罗璨,任俊.2010—2012年南京地区34家医院抗真菌药物使用分析[J].世界临床药物,2014,35(4):232-236.
- [3] 陈江飞,苗彩云,徐萍.抗真菌药伏立康唑的临床药代动力学研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(9):1072-1080.
- [4] Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Immunocompromised hosts: immunopharmacology of modern antifungals [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(2): 226-235.
- [5] 任晓蕾,张海英,李玉珍.抗真菌新药伏立康唑[J].临床药物治疗杂志,2007,5(1):47-50、60.
- [6] 戴慧萍.转化糖注射液用于糖尿病产妇手术输液中的临床研究及观察[J].中国现代医生,2013,51(28):138-139、142.
- [7] 黎凤珍,陈勇星,曾泽勇.长期使用果糖注射液对糖尿病患者血糖和血压的影响[J].中国医药科学,2013,3(14):25-27.
- [8] 胡保荣,任俊玲,李昊,等.注射用氨曲南与3种输液的配伍稳定性考察[J].中国药房,2010,21(6):515-517.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:114-115.
- [10] Purkins L, Wood N, Ghahramani P, et al. Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(8): 2546-2553.
- [11] Lazarus HM, Blumer JL, Yanovich S, et al. Safety and pharmacokinetics of oral voriconazole in patients at risk of fungal infection: a dose escalation study[J]. *J Clin Pharmacol*, 2002, 42(4): 395-402.
- [12] Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, et al. Voriconazole [J]. *Clin Ther*, 2003, 25(5): 1321-1381.
- [13] 陈秀强,韦曦,欧阳小琳,等.两种国产注射用伏立康唑与输液配伍稳定性研究[J].中国抗生素杂志,2015,40(2):120-123.

* 技师。研究方向:临床检验。电话:0579-82552088。E-mail: 18969387286@163.com

(收稿日期:2016-07-19 修回日期:2017-02-25)
(编辑:张元媛)