

3 讨论

3.1 对照的选择 以相同质量的美洛西林和舒巴坦原料,按建立的方法进行测定,结果舒巴坦中聚合物的量远远小于美洛西林聚合物的量。而且舒巴坦聚合物很稳定,基本不受外界因素的影响。而注射用美洛西林钠舒巴坦钠中,美洛西林钠与舒巴坦钠的质量比为4:1,所以供试样品中聚合物基本来源于美洛西林钠原料药,舒巴坦原料对供试样品聚合物含量的影响很小,可以忽略不计。因此本文选取的对照是美洛西林,对供试样品聚合物的限度也是以美洛西林计。

3.2 流动相的选择 美洛西林钠的pH值范围为4.5~7.5,而《中国药典》2015年版二部采用pH 8.0的[0.05 mol·L⁻¹磷酸氢二钠溶液-0.05 mol·L⁻¹磷酸二氢钠溶液(95:5)]磷酸盐缓冲液对美洛西林的聚合物进行测定。因此,本文分别以pH 7.0和pH 8.0的[0.01 mol·L⁻¹磷酸氢二钠溶液-0.01 mol·L⁻¹磷酸二氢钠溶液(61:39)]磷酸盐缓冲液和pH 7.0和pH 8.0的[0.05 mol·L⁻¹磷酸氢二钠溶液-0.05 mol·L⁻¹磷酸二氢钠溶液(95:5)]磷酸盐缓冲液为流动相,对供试样品聚合物含量进行测定。结果发现,在pH 7.0的[0.01 mol·L⁻¹磷酸氢二钠溶液-0.01 mol·L⁻¹磷酸二氢钠溶液(61:39)]磷酸盐缓冲液流动相下测得聚合物的峰形、拖尾因子、分离度等是最优的。因此,选取pH 7.0的[0.01 mol·L⁻¹磷酸氢二钠溶液-0.01 mol·L⁻¹磷酸二氢钠溶液(61:39)]磷酸盐缓冲液为检测流动相。

3.3 波长的选择 《中国药典》2015年版二部以225 nm为美洛西林聚合物的检测波长。但是对美洛西林进行全波长扫描发现,美洛西林在225 nm处有最大吸收。因此本文选取225 nm和254 nm两个波长按拟定的流动相系统进行考察。结果在225 nm波长时测得的聚合物含量明显大于254 nm波长处测得的聚合物含量,灵敏度更高。因此,以225 nm作为该方法的检测波长。

4家生产企业中,仅有企业B的注册标准有控制聚合物的杂质含量。按拟定的方法对4家生产企业共102批次供试样品进行聚合物含量测定发现,企业B的供试样品聚合物含量均符合规定,其余3家生产企业的大部分供试样品聚合物含量均严重超标。102批次供试样品的合格率仅为30%。聚合物含量最大值甚至达到了0.86%。对聚合物含量的缺乏控制,很可能就是导致该品种过敏反应较为常见的原因。因此,本文拟定的测定注射用美洛西林钠舒巴坦钠聚合物含量的方法,能够为注射用美洛西林钠舒巴坦钠的质量控制提供有效的帮助。

参考文献

- [1] 金少鸿,胡昌勤. β-内酰胺类抗生素过敏反应的研究[J]. 医学研究通讯,2002,31(4):22.
- [2] 胡昌勤. β-内酰胺类抗生素聚合物分析技术的展望[J]. 中国新药杂志,2008,17(24):2098.
- [3] 颜耀东,黄晓洁,李强,等. 凝胶色谱法测定注射用美洛西林钠舒巴坦钠中聚合物[J]. 解放军药学报,2013,29(2):149-151.
- [4] 国家药典委员会编. 中国药典(2015年版二部)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015,844.
- [5] 李进,张培培,姚尚辰,等. 注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠的聚合物杂质分析[J]. 药物分析杂志,2019,39(7):1279-1294.

注射用头孢曲松钠临床配伍稳定性研究

郑光雅(四川省监狱管理局中心医院,四川成都 610000)

摘要:目的 考察注射用头孢曲松钠在与临床常用输液配伍后稳定性。**方法** 从关键质量属性:有关物质、含量测定、聚合物、pH值、溶液颜色评价配伍后稳定性。**结果** 注射用头孢曲松钠配伍后在室温6 h下稳定。**结论** 注射用头孢曲松钠在输液中稳定性有限,为了保证用药安全,应引起临床用药注意。

关键词: 头孢曲松钠;配伍;稳定性

中图分类号:R927 文献标识码:A 文章编号:1006-3765(2021)-06-0062-03

The Stability of Ceftriaxone Sodium for Injection for Clinical Compatibility

ZHENG Guang-ya(Central Hospital of Sichuan Provincial Prison Administration, Chengdu 610000, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE The essay is to investigate the stability of ceftriaxone sodium for injection after compatibility with clinical common infusion. **METHODS** The compatibility stability was evaluated in terms of the critical quality attributes such as related substances, content assay, polymers, colours of solution. **RESULTS** Ceftriaxone sodium for injection was stable at room temperature for 6 hours after compatibility. **CONCLUSION** The stability of

作者简介:郑光雅,女(1986-)。主要研究方向为临床药学、药事服务研究等。

ceftriaxone sodium for injection is limited in other injection. Therefore, in order to ensure drug safety, clinical medication should be paid special attention to.

KEY WORDS: Ceftriaxone sodium; Compatibility; Stability

头孢曲松钠为第三代头孢菌素类抗生素。对肠杆菌科细菌有强大活性。对流感嗜血杆菌、淋病奈瑟菌和脑膜炎奈瑟菌有较强抗菌作用,对溶血性链球菌和肺炎球菌亦有良好作用。用于敏感致病菌所致的下呼吸道感染、尿路、胆道感染,以及腹腔感染、盆腔感染、皮肤软组织感染、骨和关节感染、败血症、脑膜炎等及手术期感染预防^[1]。

注射用头孢曲松钠原研厂家为英国罗氏,其说明书中指出:新配制的溶液能在室温下保持其物理及化学稳定性达6 h或在2~8℃环境下保持24 h,但按一般原则,配制后的溶液应立刻使用。依其浓度及保存时间的不同,溶液呈现为淡黄色到琥珀色。肌肉注射:本品0.25 g溶于1.06%盐酸利多卡因1 mL中,1 g溶于3.5 mL中,用于肌肉注射,以注射于相对大些的肌肉为好,不主张在一处的肌肉内注射1 g以上剂量。利多卡因溶液绝对不能用于静脉注射。静脉注射:本品0.25 g溶于5 mL灭菌注射用水中,1 g溶于10 mL中用于静脉注射,应在5 min内给药。静脉滴注:静脉滴注时间至少要30 min,本品2 g溶于40 mL下述其中一种无钙静脉注射液如:氯化钠溶液、0.45%氯化钠+2.5%葡萄糖注射液、5%葡萄糖、10%葡萄糖、5%葡萄糖中加6%葡聚糖、6%~10%羟乙基淀粉注射液、灭菌注射用水等。由于可能会产生药物间的不相容性,故不能将本品混合或加入含有其他抗菌药物之溶液中。亦不能将其稀释于以上列出的溶液之外的其他液体中。

根据临床上使用操作可行性及常用配伍输液方法研究^[2,3],按照说明书要求,主要考察灭菌注射用水、0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、右旋糖酐40葡萄糖注射液、羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液与注射用头孢曲松钠配伍后,在室温下的稳定性。

1 实验材料

注射用头孢曲松钠(2 g),英国罗氏(Roche),批号:B1920B08;灭菌注射用水(500 mL),四川美大康佳乐药业有限公司,批号:19060114;氯化钠注射液(100 mL:0.9 g),四川科伦药业股份有限公司,批号:C19111505A;葡萄糖注射液(250 mL:12.5 g),四川科伦药业股份有限公司,批号:A19092101B;右旋糖酐40葡萄糖注射液(500 mL),四川科伦药业股份有限公司,批号:T19033104-1;羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液(500 mL),成都正康药业有限公司,批号:3319090302。仪器:高效液相色谱仪,安捷伦1260;pH值测定仪,梅特勒FE20。

2 检测方法

参照中国药典2015年版二部^[4]头孢曲松钠项下,有关物质、聚合物、含量测定方法进行测定。

3 稳定性考察结果

将注射用头孢曲松钠照说明书中用法用量,分别与A(灭

菌注射用水)、B(0.9%氯化钠注射液)、C(5%葡萄糖注射液)、D(右旋糖酐40葡萄糖注射液)、E(羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液)配伍,在室温下放置,于0、2、4、6、8、12、24 h取样考察其性状、溶液颜色、pH、有关物质、含量、聚合物。结果(见表1~5)。代表性图谱(见图1~3)。

表1 稳定性结果一(溶液颜色)

配伍溶剂	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
A	<0.5号	<0.5号	<0.5号	<0.5号	<0.5号	<1号	<2号
B	<1号	<1号	<1号	<1号	<2号	<2号	<3号
C	<2号	<2号	<2号	<2号	<2号	<3号	<5号
D	<2号	<2号	<2号	<2号	<2号	<3号	<5号
E	<1号	<1号	<1号	<1号	<2号	<2号	<3号

表2 稳定性结果二(pH值)

配伍溶剂	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
A	6.42	6.47	6.41	6.45	6.43	6.42	6.44
B	6.31	6.29	6.32	6.27	6.30	6.31	6.33
C	6.39	6.41	6.37	6.42	6.43	6.38	6.39
D	6.42	6.48	6.43	6.56	6.52	6.49	6.56
E	6.36	6.38	6.36	6.35	6.34	6.34	6.35

表3 稳定性结果三(含量测定)(%)

配伍溶剂	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
A	100.2	100.3	99.8	100.1	99.6	99.1	98.1
B	100.8	100.5	101.1	100.3	99.5	98.7	97.4
C	99.8	100.1	99.6	99.4	98.9	97.8	95.6
D	101.2	100.8	100.9	100.3	99.6	98.9	97.2
E	100.5	99.9	100.1	99.8	99.4	98.8	97.9

表4 稳定性结果四(有关物质:总杂)(%)

配伍溶剂	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
A	0.18	0.20	0.21	0.21	0.22	0.24	0.28
B	0.21	0.19	0.22	0.21	0.23	0.25	0.30
C	0.19	0.21	0.23	0.24	0.26	0.26	0.36
D	0.19	0.20	0.21	0.23	0.24	0.26	0.33
E	0.17	0.19	0.19	0.21	0.23	0.27	0.30

表5 稳定性结果五(聚合物)(%)

配伍溶剂	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
A	0.27	0.25	0.23	0.26	0.27	0.26	0.28
B	0.33	0.30	0.31	0.34	0.35	0.36	0.38
C	0.29	0.28	0.29	0.32	0.33	0.38	0.42
D	0.30	0.31	0.29	0.33	0.35	0.36	0.41
E	0.36	0.38	0.37	0.39	0.41	0.40	0.44

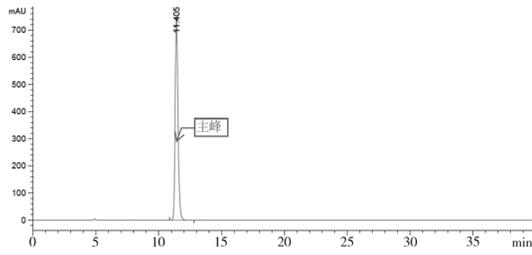


图1 含量测定图谱

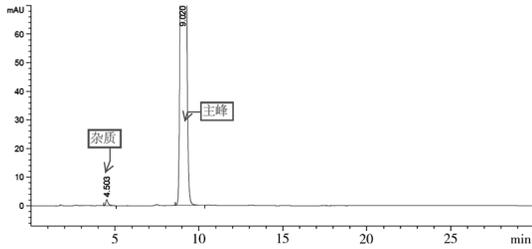


图2 有关物质检测图谱

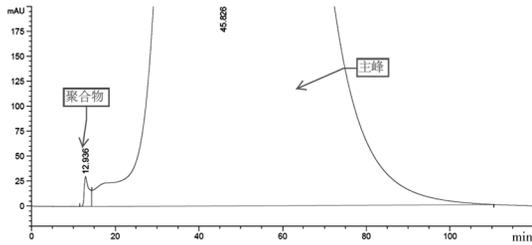


图3 聚合物检测图谱

4 讨论

注射用头孢曲松钠在与灭菌注射用水、0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、右旋糖酐40葡萄糖注射液、羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液配伍后,室温下,24 h内,pH值基本较稳定,溶液也澄清。与灭菌注射用水配伍后,溶液颜色在8 h内均无色(小于0.5号),8 h放置以后,溶液颜色开始变深。与其他注射液配伍后,溶液颜色为浅黄色或黄绿色,6 h内颜色变化不明显,8 h后,溶液颜色逐渐变深。从含量测定、有关物质和聚合物考察结果显示,6 h内,基本稳定,随着放置时间延长,含量出现降低,有关物质和聚合物增加。

综上所述,为了用药安全,注射用头孢曲松钠在临床配伍使用时,尽量临用新制,保证药品稳定性及用药安全性。

参考文献

- [1]毛羽. 头孢曲松与其他药物临床联合应用的效果研究[J]. 心血管外科杂志(电子版),2020,1:186-186.
- [2]吴永佩,焦雅辉. 临床静脉用药调配与使用指南(第1版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2010,96-97.
- [3]胡晓,陈富超,余世荣,等. 注射用盐酸罗沙替丁醋酸酯与注射用头孢曲松钠配伍的稳定性研究[J]. 湖北医药学院学报,2019,5:446-450.
- [4]国家药典委员会编. 中国药典(2015年版二部)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015,253-254.