

# 头孢噻肟钠在 0.9% 氯化钠注射液中的稳定性

王 彬, 李捷伟, 张国庆(上海东方肝胆外科医院药材料, 200438)

**摘要:** 目的: 考察温度、浓度及光照等条件对头孢噻肟钠在 0.9% 氯化钠注射液中稳定性的影响。方法: 将头孢噻肟钠粉针用 0.9% 氯化钠注射液溶解, 并稀释成三种不同浓度。每个浓度取 4 份, 共 12 份。各浓度分别取 1 份存放于 5℃ 遮光、5℃ 光照、25℃ 遮光、25℃ 光照条件下, 按一定时间间隔取样, 采用 HPLC 法测定含量, 并以 0h 测得浓度为 100% 进行比较。结果: 温度对头孢噻肟钠的分解有较大影响( $P < 0.05$ )。随着温度的升高, 头孢噻肟钠分解速率增大。结论: 随着医院药学的发展, 静脉药物的集中配制将逐渐取代各病区护士加药, 本文为头孢噻肟钠配制成品的存放条件和存放期限提供了参考。

**关键词:** 头孢噻肟钠; HPLC 法; 稳定性

中图分类号: R942

文献标识码: A

文章编号: 1006- 0111(2001)06- 0334- 03

头孢噻肟为第 3 代头孢菌素类抗生素, 其抗菌谱较广, 对革兰阴性菌、革兰阳性菌和大多数厌氧菌都有一定的杀灭作用, 因此被广泛地运用于临床。有报道表明, 头孢噻肟钠在 pH5~7 范围内稳定<sup>[1]</sup>, 过去临床常用头孢菌素类的葡萄糖溶液作静滴, 因葡萄糖溶液 pH 较低, 头孢菌素类易酸催化分解, 目前临床改用 0.9% 氯化钠注射液配制头孢噻肟静滴液。随着医院静脉药物配置服务的发展, 静脉药物的集中配置已成为趋势, 静脉药物已不再是现配现用, 因此研究静脉药物配制成品的稳定性, 以期对静脉药物配制成品的存放提供依据, 具有重要的实用意义。本研究采用 HPLC 法, 模拟我院头孢噻肟钠注射液的常规用法, 考察浓度、温度及光照等条件对头孢噻肟 0.9% 氯化钠注射液溶液稳定性的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器与试剂

Waters 液相色谱仪(515 泵, 7725i 手动进样器, 996DAD 紫外检测器, Millennium<sup>32</sup> 数据处理系统, 美国)。

头孢噻肟钠粉针, 规格 1g(华北制药, 批号为 000902); 0.9% 氯化钠注射液(百特, 批号为 010011); 甲醇为色谱纯, 水为双蒸水; 磷酸二氢钾、磷酸氢二钠均为分析纯; 输液袋(Viaflex, 由上海百特医疗用品有限公司提供)。

### 1.2 色谱条件<sup>[2]</sup>

流动相: 缓冲液(磷酸二氢钾 60mg, 磷酸氢二钠 1.2g 溶于 1000ml 水) - 甲醇(85 : 15); 流速: 1.0ml/min; 分析柱为 C8(5 $\mu$ m, 4.6mm  $\times$  150mm, 大连依利特); 检测波长: 254nm。

### 1.3 测定方法

将头孢噻肟钠粉针用 0.9% 氯化钠注射液溶解, 并稀释成  $1\text{g} \cdot 50\text{ml}^{-1}$  ( $20\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , A)、 $2\text{g} \cdot 50\text{ml}^{-1}$  ( $40\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , B)、 $1\text{g} \cdot 5\text{ml}^{-1}$  ( $200\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , C) 三种浓度。A 和 B 分别装于输液袋中, C 装于原装西林瓶中, 每个浓度取 4 份, 共 12 份。各浓度分别取 1 份存放于 5℃ 遮光(1)、5℃ 光照(2)、25℃ 遮光(3)、25℃ 光照(4)条件下, 按一定时间间隔精确移取各 A 液 1ml、B 液 0.5ml、C 液 0.1ml 置 250ml 容量瓶中, 加 0.9% 氯化钠注射液至刻度, 摇匀, 取 20 $\mu$ l 进样, 并设定 0h 所测浓度为 100% 进行比较。存放后药物浓度为初始浓度的 90% 以上, 即认为稳定。

## 2 结果

2.1 按上述色谱条件, 头孢噻肟钠的色谱图见图 1。

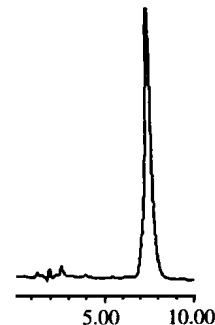


图 1 头孢噻肟钠色谱图

2.2 依据上述色谱条件, 考察温度、浓度、光照和放置时间对头孢噻肟钠稳定性的影响, 结果见表 1。

2.3 上述结果采用正交试验方差分析(浓度 3 水平, 温度、光照各 2 水平), 温度对头孢噻肟钠的分解影响较大( $P < 0.05$ ); 浓度对头孢噻肟钠的分解影响较小, 光照次之( $P$  均  $> 0.05$ )。

表 1 不同浓度、不同存放条件下头孢噻肟钠稳定性比较 (%) (n = 3)

编号	取 样 时 间(h)								
	6	12	18	24	48	72	96	120	144
A1	—	97.66	—	98.16	97.01	95.77	94.80	94.41	93.43
A2	—	100.33	—	97.78	96.68	95.87	93.33	90.65	88.65
A3	96.95	94.72	93.28	90.10	—	—	—	—	—
A4	97.78	95.02	91.51	90.27	—	—	—	—	—
B1	—	99.66	—	100.98	96.91	96.10	94.24	92.96	93.23
B2	—	97.39	—	96.42	94.17	93.79	91.91	89.53	86.45
B3	95.07	90.53	90.48	84.89	—	—	—	—	—
B4	92.95	90.27	86.60	83.59	—	—	—	—	—
C1	—	98.54	—	97.29	91.88	89.92	90.70	85.89	84.34
C2	—	100.75	—	97.37	92.80	92.13	90.90	86.34	84.77
C3	92.91	90.35	87.82	85.27	—	—	—	—	—
C4	90.46	89.85	85.62	83.81	—	—	—	—	—

2.4 分别以百分含量的对数  $\log(C\%)$  对时间  $t$  作回归, 结果见表 2。说明头孢噻肟钠在水溶液中分解遵循一级动力学; 同时, 按各分解的线性方程估计出头孢噻肟钠在各存放条件下的  $t_{0.9}$ 。

表 2 不同浓度、不同存放条件下头孢噻肟钠分解速度常数和  $t_{0.9}$

编号	$K \times 10^{-3} (h^{-1})$	R	$t_{0.9} (h)$
A1	0.4205	-0.9706	250
A2	0.8417	-0.9862	125
A3	4.1189	-0.9932	25
A4	4.5176	-0.9923	23
B1	0.5960	-0.9550	176
B2	0.8818	-0.9834	119
B3	6.2863	-0.9726	16
B4	7.1554	-0.9865	14
C1	1.1711	-0.9754	90
C2	1.1927	-0.9807	88
C3	6.2517	-0.9728	16
C4	6.8049	-0.9449	15

表 3 不同浓度、不同存放条件的头孢噻肟钠配制成品使用期限

存放条件	存放期限 (h)	使用条件	使用期限 (h)
1g/50ml; 冷藏; 遮光	218	1g/50ml; 常温; 光照	221
1g/50ml; 冷藏; 光照	109	1g/50ml; 常温; 光照	112
1g/50ml; 常温; 遮光	22	1g/50ml; 常温; 光照	25
1g/50ml; 常温; 光照	20	1g/50ml; 常温; 光照	23
2g/50ml; 冷藏; 遮光	140	2g/50ml; 常温; 光照	143
2g/50ml; 冷藏; 光照	95	2g/50ml; 常温; 光照	98
2g/50ml; 常温; 遮光	13	2g/50ml; 常温; 光照	16
2g/50ml; 常温; 光照	11	2g/50ml; 常温; 光照	14
1g/5ml; 冷藏; 遮光	71	2g/50ml; 常温; 光照	74
1g/5ml; 冷藏; 光照	70	2g/50ml; 常温; 光照	73
1g/5ml; 常温; 遮光	13	2g/50ml; 常温; 光照	16
1g/5ml; 常温; 光照	12	2g/50ml; 常温; 光照	15

3.3 表 3 中头孢噻肟钠溶液在各条件下的分解速度常数提示: 浓度和光照条件对头孢噻肟钠稳定性仍有一定影响, 而且, 浓度的影响比光照更为明显: 在低温条件下, 浓度越低, 光照对其的影响越大; 当浓度较高时, 光照对其基本无影响。常温存放时, 因为温度等因素对头孢噻肟钠溶液稳定性的影响远远

2.5 根据各存放条件下分解速度常数, 计算各存放条件下头孢噻肟钠配制成品的使用期限, 见表 3(以各条件下取出后, 于常温、光照下 3h 内用完计)。

### 3 讨论

3.1 不同浓度、不同存放条件下, 头孢噻肟钠在 0.9% 氯化钠注射液中的分解均遵循一级动力学, 与文献报道一致<sup>[3]</sup>。

3.2 头孢噻肟钠的热稳定性较差, 温度升高 10℃, 分解速度增加 2~4 倍, 抗菌活性降低。以浓度为  $1g \cdot 50ml^{-1}$  的头孢噻肟钠溶液为例, 同在遮光条件下, 5℃能存放近 250h, 而 25℃仅可存放 25h。说明头孢噻肟钠溶液室温存放时间较短, 冷藏能存放较长时间。因此, 头孢噻肟钠配制成品应低温保存。

大于其他因素, 浓度和光照条件对稳定性影响表现不出。因此, 头孢噻肟钠配制成品仍应尽量低浓度、遮光保存。

3.4 随着医院药学的发展, 静脉药物的集中配置将逐渐取代各病区护士加药, 静脉药物(主要是抗生素)需现配现用的观点也在逐渐改变。国外很早就

## 双黄连针剂与抗生素药物配伍研究概况

李文杰(解放军第 251 医院, 张家口 075000)

**摘要:** 综述了近年来双黄连针剂与抗生素类药物配伍后理化性质稳定性研究, 研究结果证实, 双黄连针剂与某些抗生素配伍后化学性质稳定, 溶液外观无变化, 相互配伍能增强抗菌能力, 提高疗效, 可以配伍应用。但与某些抗生素配伍后, 化学性质发生明显改变, 稳定性差, 溶液颜色发生改变, 产生沉淀, 不宜配伍。

**关键词:** 双黄连; 抗生素; 配伍应用

中图分类号: R942

文献标识码: A

文章编号: 1006- 0111(2001)06- 0336- 03

双黄连针剂是由金银花、黄芩、连翘提取制成一种中药复方制剂, 其主要成分为黄芩苷、绿原酸, 它具有较好抗病毒及抗菌作用, 目前广泛用于病毒性肺炎、上呼吸道感染, 扁桃体炎等多种病毒感染及细菌感染性疾病, 但在临床使用中与抗生素类药物配伍增多, 配伍不当不仅不能提高疗效, 反而导致药效降低, 或药物不良反应发生, 甚至毒性增加, 因此, 双黄连针与抗生素类药物合理配伍是保证药物安全、有效的重要因素, 也是临床迫切需要解决的问题。本文综述了近年来双黄连针剂与抗生素类药物配伍研究概况, 为临床用药提供参考。

### 1 与青霉素类配伍

陈晓盈等<sup>[1]</sup>对双黄连注射液与青霉素钠配伍考察后, 发现放置 4h, 溶液未见出现混浊、结晶、颜色等异常变化, pH 值无显著变化, 经配伍后溶液用紫外吸收光谱考察, 溶液的吸收光谱特征无显著改变, 可以配伍。李仲昆等<sup>[2]</sup>采用体外 MIC 试验证明: 双黄连粉针与青霉素钠配伍, 可使双黄连对细菌 MIC 下降 85~ 95%, 双黄连可使青霉素对金葡菌的 MIC 显著降低, 两者配伍有显著协同抗菌作用, 其机制作者认为  $\beta$ - 内酰胺抗生素破坏了细菌细胞壁, 使双黄连容易进入细胞内, 而发挥抗菌作用。张风彦等<sup>[3]</sup>采用系数倍率法测定了双黄连粉针与青霉素配伍后 24h 内含量变化。结果: 双黄连粉针与青霉素

配伍后, 溶液中黄芩苷和连翘苷的含量降低, 而绿原酸的含量增高, 而配伍后 pH 值变化不大。林杉等<sup>[4]</sup>研究结果认为双黄连粉针与青霉素配伍, 具有较好生物稳定性及安全性, 治疗轻中度肺炎可明显增强抗感染效果, 与单用青霉素治疗有显著性差异, 特别是降低细菌的耐药性具有治疗意义, 两药可以同瓶滴注。张玉广等<sup>[5]</sup>将青霉素分别加到含有双黄连注射液 60ml 的 5% 葡萄糖注射液 500ml 或 0.9% 生理盐水 500ml 的溶液中, 观察外观变化、性状及 pH 值变化, 结果无显著变化。李建凯等最近研究<sup>[6]</sup>, 将青霉素 80 万 u 和双黄连注射液 4ml 配伍 24h, 外观无明显变化, 但用白细胞移动抑制试验(LIMIT 法)配伍 3 种剂量时, 均出现阳性反应, 作者认为青霉素不能与双黄连合用, 否则增加青霉素弱阳性或假阴性患者发生过敏反应的危险, 可间隔一定时间交替应用, 更换品种或配伍液皮试阴性后再用, 也不主张同时在两个不同用药部位分别给药。

李峰等<sup>[7]</sup>用紫外分光光度计测定了氨苄青霉素的血药浓度, 结果表明配伍后氨苄青霉素的血药浓度高于单用。临床应用中证实氨苄青霉素与双黄连针剂联用疗效增强, 作者认为其机制是氨苄青霉素与双黄连针剂的排泄主要都在肾小管有关, 可竞争性抑制氨苄青霉素从肾小管分泌, 从而提高氨苄青霉素的血药浓度。张玉广等<sup>[5]</sup>将氨苄青霉素加

和使用期限提供了参考。

### 参考文献:

- [1] Das GV. Stability of cefotaxime sodium as determined by HPLC [J]. J Pharm Sci, 1984, 73: 565.
- [2] 中国药典[S], 2000 版二部. 2000: 197.
- [3] Belliveau P P. Stability of cefotaxime sodium and metronidazole in 0.9% sodium chloride injection or in ready-to-use metronidazole bags[J]. Am J Health-Syst Pharm, 1995, 52: 1561.

收稿日期: 2001- 07- 06

有大量实验数据为静脉药物配置服务提供有力依据, (如美国 ASHP 编辑的 HANDBOOK ON INJECTABLE DRUGS), 而国内在用药品种、药品的生产工艺等各方面因素都同国外存在较大差异, 单沿用国外的参考资料, 已不能完全适应我国静脉药物配置服务的发展, 因此, 我们需要大量、系统的实验研究。本文也为头孢噻肟钠配制成品的存放条件