

注射用炎琥宁与头孢呋辛钠配伍的稳定性考察

陈富超¹,李琴²,李鹏¹,方宝霞¹,陈琴华¹,朱军¹ (1. 鄖阳医学院附属东风总医院药学部,湖北十堰 442008; 2. 武汉市汉南区人民医院药剂科,湖北武汉 430000)

摘要 目的:考察注射用炎琥宁与注射用头孢呋辛钠在 0.9%氯化钠注射液中的配伍稳定性。方法:采用高效液相色谱法,测定注射用炎琥宁与注射用头孢呋辛钠配伍后在室温下 8 h 内的含量变化,并观察和检测配伍液的外观及 pH 值变化。结果:配伍液 pH 值无明显变化,颜色随时间变化逐渐加深,头孢呋辛钠相对百分含量在 5 h 后降至 95% 以下,4 h 后降解产物峰面积占总峰面积百分比超过 1%。结论:注射用炎琥宁与注射用头孢呋辛钠在 0.9%氯化钠注射液可配伍使用,但应在 4 h 内用完。

关键词 高效液相色谱法;炎琥宁;头孢呋辛钠;配伍;稳定性

中图分类号:R917;R944.1 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2009)02-0132-03

Compatible stability of potassium sodium dehydroandrographolide succinate for injection and cefuroxime sodium injection

CHEN Fu-chao¹, LI Qun², LI Peng¹, FANG Bao-xia¹, CHEN Qin-hua, ZHU Jun (1. Department of Pharmacy, The Affiliated Dongfeng General Hospital, Yunyang Medical College, Shiyan Hubei 442008, China; 2. Department of Pharmacy, Wuhan Hanna District People's Hospital, Wuhan 430000, China)

ABSTRACT Objective: To study the stability of the mixture of potassium sodium dehydroandrographolide succinate for injection with cefuroxime sodium injection in 0.9% sodium chloride injection. **Methods:** HPLC method was adopted. The contents were determined after mixing of potassium sodium dehydroandrographolide succinate with Cefuroxime injection in 0.9% sodium chloride injection under the room temperature within 8 hours, and the appearance of the solution was observed and its pH value was determined. **Results:** No significant differences were found in terms of pH value, but the colour gradually deepens as time goes on. The relative percentage of cefuroxime sodium drops to below 95% after 5 h, and the degradation product peak area accounts for the total peak area percentage to surpass 1% after 4 h. **Conclusions:** The mixture of potassium sodium dehydroandrographolide succinate with cefuroxime sodium injection in 0.9% sodium chloride injection can be used in NS under room temperature, but must be injected during 4 hours.

KEY WORDS HPLC; potassium sodium dehydroandrographolide succinate for injection; cefuroxime sodium; compatibility; stability

炎琥宁是传统中药穿心莲提取物穿心莲内酯的新型衍生物,炎琥宁有良好抗病毒、抗炎和解热作用,广泛用于病毒性肺炎和病毒性上呼吸道感染。头孢呋辛钠是临床上广泛应用的第 2 代广谱头孢菌素,对革兰阳性和阴性菌均有较强的抑制作用,临床上常将两药配伍应用治疗呼吸道感染^[1,2]。二者能否在同一输液中配伍使用未见报道,为配合临床合理用药,本实验参考文献^[3,4],对注射用炎琥宁与头孢呋辛钠在 0.9%氯化钠溶液中配伍稳定性进行了考察,旨在为临床合理用药提供参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 D D NEX-3000 高效液相色谱仪 (德国

戴安),包括二极管阵列检测器,Chromleon 色谱工作站;UV-2100 型紫外分光光度计 (日本岛津);pHs-3C 型酸度计 (上海华侨仪表厂);AEU-200 电子天平 (日本岛津)。

1.2 药品与试剂 头孢呋辛钠对照品 (中国药品生物制品检定所,批号:130493-200302,含量:95.6%);炎琥宁对照品 (重庆药友制药有限公司提供,含量:99.8%);注射用炎琥宁 (重庆药友制药有限公司,批号:08020401;规格:80 mg/支);注射用头孢呋辛钠 (南昌立健药业有限公司,批号:200804010;规格:1 g/支);0.9%氯化钠注射液 (四川科伦药业有限公司,批号:S071221H);磷酸二氢钾 (广东汕头西陇化工有限公司,分析纯);其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 色谱柱: Hypersil-C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈 (A) - 0.02 mol/L 磷酸二氢钾 (B) (磷酸调 pH 3.5), 梯度洗脱程序: 0 ~ 5 min, A 10%; 5 ~ 8 min, A 10% ~ 40%; 8 ~ 18 min, A 40%; 流速: 1.0 mL/min; 柱温: 室温。

2.2 测定波长的选择 分别准确称取头孢唑林钠对照品以及炎琥宁对照品各适量, 以蒸馏水溶解配制成浓度为 100 μg/mL 头孢唑林钠对照品溶液与 16 μg/mL 炎琥宁对照品溶液; 分别在 190 ~ 400 nm 内扫描, 结果显示: 炎琥宁在 252 nm 波长处有最大吸收, 头孢唑林钠在 274 nm 波长处有最大吸收, 故含量测定炎琥宁选择 252 nm 为测定波长, 头孢唑林钠选择 274 nm 为测定波长。

2.3 色谱专属性 将上述对照品溶液按上述色谱条件进样 20 μL, 记录色谱图, 详见图 1。在此条件下, 头孢唑林钠、炎琥宁保留时间分别为 3.67、14.54 min, 头孢他啶与炎琥宁色谱峰理论塔板数均 > 2 000, 分离度 > 1.5, 专属性均良好。

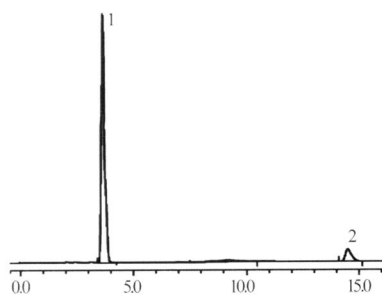


图 1 对照品混合溶液 HPLC 色谱图

1: 头孢唑林钠; 2: 炎琥宁; λ = 252 nm

2.4 标准曲线的绘制 精密称取炎琥宁对照品适量, 用蒸馏水配制成浓度为 40 μg/mL 的贮备液, 分别精密吸取贮备液各 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0 mL 于 10 mL 的量瓶中, 用蒸馏水定容, 混匀, 取 20 μL 进样测定。以峰面积 (A) 为纵坐标, 浓度 (C) 为横坐标绘制标准曲线, 结果炎琥宁回归方程为 $A_{\text{炎}} = 0.3334C_{\text{炎}} + 0.1662$ ($r = 0.9997$, $n = 6$); 另精密称取头孢唑林钠对照品适量, 用蒸馏水配制成浓度为 400 μg/mL 的贮备液, 分别精密吸取贮备液各 1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0 mL 于 10 mL 的量瓶中, 用蒸馏水定容, 混匀, 同上测定, 结果头孢唑林钠回归方程为 $A_{\text{头}} = 0.8091C_{\text{头}} + 0.0222$ ($r = 0.9998$, $n = 6$)。结果表明: 炎琥宁在 4 ~ 24 μg/mL; 头孢唑林钠在 40 ~ 160 μg/mL 浓度范围内线性关系良好。

2.5 精密度试验 分别精密吸取标准曲线项下 100 μg/mL 头孢唑林钠溶液与 16 μg/mL 炎琥宁溶液 20 μL, 重复进样 6 次, 测定峰面积, 结果头孢唑

林钠 RSD 为 0.28%; 炎琥宁 RSD 为 0.14%。

2.6 溶液稳定性试验 精密配制 100 μg/mL 头孢唑林钠溶液与 16 μg/mL 炎琥宁溶液, 置于常温下, 分别于 0、0.5、1.0、1.5、2.0 h 在上述色谱条件进样 20 μL, 测定峰面积。结果头孢唑林钠与炎琥宁 6 次测定峰面积 RSD 分别为 0.94%、0.26%。说明头孢唑林钠与炎琥宁溶液在 2 h 内稳定。

2.7 回收率实验 取已知含量的头孢唑林钠与炎琥宁的混合液适量, 精密加入高、中、低 3 种不同浓度的头孢唑林钠与炎琥宁对照品, 在上述色谱条件下进样 20 μL, 测定峰面积, 代入回归方程计算浓度 (C), 并计算回收率, 结果头孢唑林钠平均回收率为 99.82%, RSD 为 0.79%; 炎琥宁平均回收率为 99.68%, RSD 为 1.04%。

2.8 配伍稳定性试验

2.8.1 外观、pH 值变化 模拟临床用药浓度, 取注射用炎琥宁 160 mg, 注射用头孢唑林钠 1 g, 用 0.9% 氯化钠注射液溶解, 置于 100 mL 量瓶中定容, 摇匀, 制得混合液, 将混合液置室温下在 0、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0 h 用纳氏比色管观察颜色变化并测定 pH 值, 结果见表 1。

2.8.2 相对百分含量变化 精密吸取混合液 1.0 mL 至 100 mL 的量瓶中, 用蒸馏水稀释至刻度, 摇匀, 制得测定液在上述间隔时间内, 按 2.1 项下方法测定, 将不同时间测得的峰面积代入线性回归方程计算出头孢唑林钠与炎琥宁的含量, 以 0 h 含量为 100%, 计算各时间点相对百分含量, 并将所得结果进行统计学处理, 结果见表 1。

表 1 炎琥宁与头孢唑林钠配伍后外观、pH 值、含量变化

时间 (h)	炎琥宁含量 (%)	头孢唑林钠含量 (%)	pH 值	外观
0	100.0	100.0	7.33	微黄色澄清、无沉淀产生
1	101.4	100.5	7.47	微黄色澄清、无沉淀产生
2	102.8	100.8	7.51	微黄色澄清、无沉淀产生
3	103.6	101.2	7.53	淡黄色澄清、无沉淀产生
4	102.5	99.53	7.56	淡黄色澄清、无沉淀产生
5	101.0	97.79	7.60	淡黄色澄清、无沉淀产生
6	98.74	92.54	7.63	黄色澄清、无沉淀产生
8	99.80	93.45	7.69	黄色澄清、无沉淀产生

2.8.3 不同时间配伍液高效液相色谱图 配伍液不同时间高效液相色谱图见图 2。

3 讨论

3.1 流动相的选择 头孢唑林钠的极性较强, 具亲水性^[5], 我们选择四丁基氢氧化铵为离子对试剂, 采用乙腈作有机调节剂, 对乙腈 - 0.02 mol/L 磷酸二

(下转第 145 页)

分析:无依据盲目性的联合用药,共用三大类抗生素,违抗抗菌药物联合用药的原则^[3]。

5 体会

5.1 药师参加医院医疗查房工作,能对合理用药情况进行讲评,给了药师发挥作用的一个平台,使药师能从药品配发、制剂中走向服务患者第一线,对药师工作是一个考验和提升,这就要求药师不断提高自己的业务水平,能够及时地发现用药问题,只有言而有据,才能令人信服,对合理用药工作作出客观、正确的评价。

5.2 药师要不断地学习更新知识,不仅要掌握必须的药理学专业知识和技能,还应掌握与临床治疗关系密切的新的药学知识以及技能。了解和熟悉临床诊断学、临床药物治疗学、临床检验学的基本知识与技能及掌握基本医疗文书的知识与技能。

5.3 在合理用药点评中,要注意方式方法,掌握与医护人员的沟通技巧,首先要肯定医生用药好的方面,虚心学习医生用药的有益经验。不要带着挑剔的眼光和抱着找毛病的态度去做点评,但同时要大胆指出用药中存在的问题,而更重要的是要给出合理的用药建议,药师要成为医生的朋友,在医疗查房这块平台

上充分发挥药师应有的作用,树立药师的良好形象。通过两年的查房实践和不断的学习,我们已经从仅仅指出用药剂量和给药次数的不受到现在给医生建议合理的药疗方案。通过药师的合理用药评价,医生对药师在医疗中的作用有了全新的认识,现在我院医生在遇到用药问题时,经常电话咨询药师,或开会单请药师会诊寻求合理有效的药物治疗。

5.4 医疗查房中的合理用药点评工作,是提高医务人员合理用药意识,提高医院合理用药整体水平的行之有效的措施,查房中不光有医、药、护人员,也有院、部各级领导参加,合理用药作为一个系统工程,行政领导和干预是做好这项工作的保障,因此药师要珍惜机会,利用这一契机,不断总结合理用药点评方法,促进全院合理用药工作的开展。

参考文献:

- [1] 薛苏冬,张茜,钱晓萍,等.我院静脉输注药物配置中心常见不合理用药分析[J].抗感染药学,2008,5(1):51.
- [2] 陈盛新,栾智鹏,蒯丽萍.外科手术预防用抗感染药物的使用指南[J].药学实践杂志,2006,24(1):56.
- [3] 国家卫生部,国家中医药管理局,总后卫生部.抗菌药物临床应用指导原则[J].药物不良反应杂志,2005,4(3):279.

收稿日期:2008-05-19

(上接第 133页)

氢钾-10%四丁基氢氧化铵不同比例的流动相进行了测试,结果乙腈浓度变化对炎琥宁与头孢唑辛钠的保留影响较大,当乙腈浓度 < 30%时炎琥宁色谱保留时间过长, $t > 40$ min;而乙腈浓度在 30%以上时,头孢唑辛钠的出峰时间过快,约为 2 min左右,且色谱峰拖尾严重。而采用梯度洗脱时离子对试剂平衡色谱柱时间长,基线漂移严重,影响含量测定。

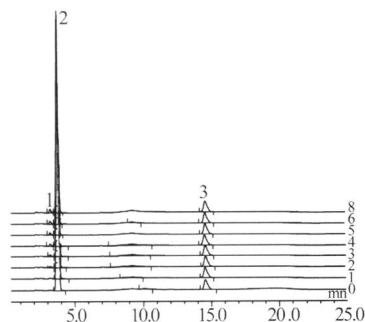


图 2 配伍液不同时间高效液相色谱图
1分解产物;2头孢唑辛钠;3炎琥宁

为同时兼顾色谱选择性和分析时间等因素,我们对乙腈-磷酸二氢钾不同比例、不同 pH 值、不同浓度磷酸二氢钾缓冲液进行了测试,结果流动相为乙腈(A)-0.02 mol/L 磷酸二氢钾(B)(磷酸调 pH3.5),梯度洗脱程序:0~5 min, A 10%;5~8 min, A 10%~40%;8~18 min, A 40%;炎琥宁与头孢唑辛

钠的色谱峰能获得很好的分离,符合测定要求。

3.2 配伍试验结果 注射用炎琥宁与头孢唑辛钠在 0.9%氯化钠注射液中配伍后,在室温(25℃)条件下 8 h 内配伍液外观澄明,未见气泡产生及肉眼可见的沉淀生成,溶液颜色随时间变化略有加深,溶液 pH 值无明显变化,运用光电二极管阵列紫外检测器对配伍液不同时间高效液相色谱图各色谱峰进行纯度分析,结果表明头孢唑辛钠与炎琥宁均为单一纯色谱峰,配伍液 8 h 内炎琥宁含量无明显变化,但头孢唑辛钠含量在 5 h 后降至 95%以下;随着时间延长,配伍液分解产物(峰 1)峰面积逐渐增大,而且配伍 4 h 后,降解产物峰面积占总峰面积百分比已经超过 1%。综合配伍试验各项结果,为安全合理用药,注射用炎琥宁与注射用头孢唑辛钠在 0.9%氯化钠注射液中可以配伍使用,但应在 4 h 内用完。

参考文献:

- [1] 闵存云,刘和强.炎琥宁治疗急性上呼吸道感染 210 例临床观察[J].中国中医急症,2006,15(6):582.
- [2] 黄健良.炎琥宁粉针联合抗生素治疗小儿支气管肺炎 52 例疗效观察[J].中国中医药科技,2007,14(1):46.
- [3] 张汉利,魏友霞,罗俊,等.炎琥宁注射液在不同输液中的稳定性[J].医药导报,2004,23(9):692.
- [4] 陈富超,方宝霞,李开俊,等.注射用炎琥宁与注射用头孢拉定配伍的稳定性考察[J].中国药房,2008,19(11):836.
- [5] 王雪芹,王国勇.注射用头孢他啶他唑巴坦钠的含量和有关物质的测定[J].华西药学杂志,2005,20(3):277.

收稿日期:2008-08-28