

• 医院药学 •

头孢噻肟溶液稳定性研究

合肥市第二人民医院 张中梅 张绪伍

提要 本文采用紫外分光光度法对CTX溶液的含量及稳定性进行了实验研究。结果表明：该方法简便可行，本品最大吸收峰在234 nm(± 1 nm)处，CTX溶液在pH 3.7—8.0之间稳定，有效期为2.1天，与5%葡萄糖液、10%葡萄糖液、5%葡萄糖氯化钠液、林格氏液、0.9%NaCl液配伍(25℃)，在48小时内含量变化不大，可以联合应用。

关键词：CTX，紫外分光光度法，稳定性

头孢噻肟(Cefotaxime CTX)为近年来新发展的第三代半合成头孢菌素，具有广谱、高效、低毒等特点，临床应用日趋广泛。但因结构中含不稳定的 β -内酰胺环，故亦有溶解后水解降低效价问题。与输液配伍的稳定性如何，也是人们所关注的。为此，我们进行了CTX溶液的稳定性实验研究。

实验材料与方法

1. 材料

头孢噻肟钠 四川长征制药厂
批号：861101

主要仪器 751G型分光光度计
日立UV 200-20型分光光度计25型酸度计

所需试剂均为分析纯

输液为本院制剂室生产

2. 含量测定方法 紫外分光光度法

取精密配制的约0.2% Na-CTX溶液，吸取1 ml置100 ml容量瓶中，蒸馏水稀释至刻度。以蒸馏水作空白，在350—210 nm波长范围扫描^[1]，结果表明本品在234 nm(± 1 nm)处有最大吸收值(见图1)。本文中的含量均采用此波长测定。

一、标准曲线制备

精密称取约0.05 g Na-CTX于50 ml容量瓶中，以蒸馏水稀释至刻度后，分别从中吸取1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5 ml于100 ml容量瓶中，蒸馏水稀释至刻度，以蒸馏水作空白校正，在751G分光光度计

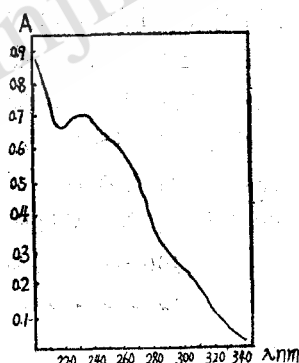


图1 Na-CTX紫外吸收曲线

于234 nm(± 1 nm)处测定其吸收度，得回归方程为：

$$A = 0.0081 + 0.00347 C \quad (\mu\text{g/ml})$$

$$r = -0.9999 \quad n = 6$$

回收实验结果 平均回收率 $\bar{x} = 100.33\%$
标准偏差 $SD = 1.105$ 变异系数 $CV = 1.1\%$ 见表1。

表1 回收实验结果

编号	投入量 (μg)	测得量 (μg)	回收率 (%)	$\bar{x}$, SD, CV
1	21.41	21.73	101.48	$\bar{x}=100.33\%$ $\text{SD}=1.105$ $\text{CV}=1.10\%$
2	19.72	19.94	101.11	
3	18.96	18.76	98.93	
4	20.42	20.31	99.41	
5	20.20	20.34	100.71	

二、pH 对于 CTX 的影响

精密配制约含 0.2% Na-CTX 的不同 pH 缓冲液, 置 $40^\circ\text{C}(\pm 1^\circ\text{C})$ 恒温水浴中, 间隔一定时间测定其含量变化, 以 $\lg C$ 对时间 t 回归, 得到不同 pH 对 CTX 的水解速度常数 K , 结果见表 2。

表2 CTX在不同pH时的水解速度常数
($40^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$)

pH值	回归方程	r	$K(\text{h}^{-1})$
3.17	$\lg C = 1.3086 - 0.0069t$	-0.9439	1.59×10^{-2}
3.77	$\lg C = 1.2851 - 0.0012t$	-0.9846	2.81×10^{-3}
4.01	$\lg C = 1.2962 - 0.0010t$	-0.9505	2.18×10^{-3}
4.15	$\lg C = 1.3181 - 0.0011t$	-0.9966	2.42×10^{-3}
4.61	$\lg C = 1.3095 - 0.0014t$	-0.9285	3.31×10^{-3}
5.85	$\lg C = 1.3166 - 0.0020t$	-0.9732	4.63×10^{-3}
6.86	$\lg C = 1.3169 - 0.0019t$	-0.9748	4.42×10^{-3}
7.92	$\lg C = 1.3119 - 0.0026t$	-0.9746	5.95×10^{-3}
8.36	$\lg C = 1.2958 - 0.0075t$	-0.9467	1.72×10^{-2}

CTX 在 $\text{pH} > 9$ 的缓冲液中立即变黄至棕黄色。

三、CTX 有效期预测 (采用恒温加速方法)^[2]

精密配制约 0.2% 的 Na-CTX 溶液 4 份, 分别置于 45°C 、 50°C 、 55°C 、 60°C 的恒温水浴中, 间隔一定时间测定含量变化, 以各个实验温度下的 $\lg C$ 对时间 t 作图得到一直线。故 CTX 水解反应符合一级反应。附图 2。

回归分析得到各温度下反应速度常数 K , 见表 3。

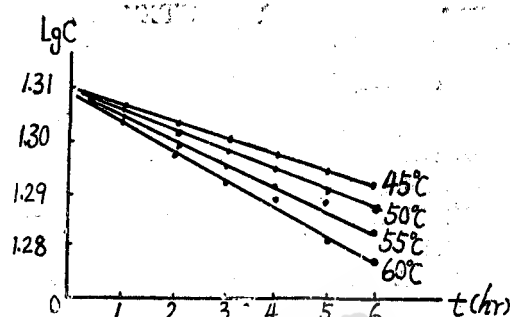


图2 各实验温度下 $\lg C-t$ 关系

表3 CTX在各温度下的反应速度常数

温度 $^\circ\text{C}$	回归方程	r	$K(\text{h}^{-1})$	n
45	$\lg C = 1.3099 - 0.0029t$	-0.9986	0.66×10^{-2}	6
50	$\lg C = 1.3094 - 0.0035t$	-0.9977	0.81×10^{-2}	6
55	$\lg C = 1.3090 - 0.0046t$	-0.9954	1.06×10^{-2}	6
60	$\lg C = 1.3093 - 0.0060t$	-0.9976	1.38×10^{-2}	6

各实验温度下的反应速度常数 K 的对数对 $\frac{1}{T}$ 回归, 得一直线方程:

$$\lg K = 4.9833 - 2281.1 \frac{1}{T}, \gamma = -0.9974,$$

其关系符合 Arrhenius 公式。由此推测 25°C 、 20°C 、 10°C 、 0°C 时反应速度常数 K , 有效期 $t_{0.9}$, 见表 4。

表4 CTX溶液的有效期

温度 $^\circ\text{C}$	反应速度常数	有效期($t_{0.9}$)	
	$K(\text{h}^{-1})$	小时	天
25	2.67×10^{-3}	49.5	2.1
20	1.58×10^{-3}	66.8	2.8
10	8.37×10^{-4}	125.9	5.2
0	4.24×10^{-4}	248.4	10.4

四、与五种输液配伍的稳定性实验

精密配制约含 0.2% Na-CTX 的五种常用输液, 测定 pH, 间隔一定时间测定含量变化, 并观察其澄明度。结果见表 5。

以上配伍的输液在放置 24 小时左右颜色逐渐变黄, 但未见沉淀析出。

表5 CTX与五种输液配伍含量变化(20℃—25℃)

输液名称	混合前	混合后	不同时间(h)内的含量(%)					
	pH	pH	0	2	4	8	24	48
5%葡萄糖液	4.03	4.52	100.0	99.3	97.9	98.2	95.1	94.0
10%葡萄糖液	3.92	4.49	100.0	98.4	98.0	97.6	96.9	92.1
5%葡萄糖氯化钠液	4.35	3.40	100.0	98.3	98.5	96.7	93.0	93.9
林格氏液	5.50	4.50	100.0	100.0	98.3	99.1	96.5	92.4
0.9%氯化钠液	5.65	4.00	100.0	100.8	99.7	98.6	95.3	91.2

讨论与小结

1. 采用紫外分光光度法测定CTX含量及稳定性的方法是可行的,且操作简便。

2. CTX溶液水解速度受pH影响。上述实验表明本品溶液在pH 3.7—8.0之间比较稳定,可供临床配伍应用时参考。

3. 推测本品溶液25℃有效期为2.1天。

4. 本实验表明CTX与5%葡萄糖液、

10%葡萄糖液、葡萄糖氯化钠液、林格氏液、0.9%氯化钠液配伍在48小时内含量变化不大,可以联合应用,但24小时左右有颜色加深现象,故临床应用时应注意缩短配伍时间。

参考文献

- [1] 藤井忠男: 药剂学 1986;46(2):120
- [2] 庞贻慧: 药物稳定性预测方法 第4版 北京人民卫生出版社 1987:35

Experimental Research on Stability of Cefotaxime Solution

Zhang Zhongme Zhang Xuwn

(The Second Hospital of Hefei, Anhui)

Abstract

The contents and stability of the Cefotaxime (CTX) were determined by ultraviolet spectrophotometry. The results showed that the maximum wavelength of absorbance is 234 nm (± 1 nm), the CTX solutions are stable in pH 3.7~8.0 and its indate is 2.1 days, the contents of CTX mixed with 5% Glucose Injection, 10% Glucose Injection, 5% Glucose Injection with 0.9% Sodium Chloride Injection, Ringer Solution for Injection and 0.9% Sodium Chloride Injection don't change within 48 hours (at 25℃). So CTX can be Combined with the above five Injections.

Key words CTX Stability