

# 注射用头孢吡肟与二羟丙茶碱注射液在 4 种输液中配伍后的稳定性

翟晓波 顾 斌(上海 200120 上海市东方医院药剂科)

**摘要** 目的:考察室温下 6h 内注射用头孢吡肟与二羟丙茶碱注射液在 4 种输液中配伍后的稳定性。方法:采用双波长和一阶导数分光光度法测定各配伍液中头孢吡肟和二羟丙茶碱的含量变化情况。结果:室温下注射用头孢吡肟或二羟丙茶碱注射液单独与 4 种输液配伍后 6h 基本保持稳定;头孢吡肟与二羟丙茶碱注射液配伍后,室温下二羟丙茶碱在 4 种输液中 6h 基本无降解,而头孢吡肟降解 1% 左右。结论:注射用头孢吡肟与二羟丙茶碱注射液配伍后在 4 种输液中 6h 内保持基本稳定。  
**关键词** 头孢吡肟;二羟丙茶碱;配伍稳定性;一阶导数光谱法;双波长光谱法

## The stability after compatibility of cefepime and diprophylline in different kinds of intravenous infusions

Zhai Xiaobo Gu Bing(*The pharmacy department of shanghai Dongfang hospital*)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To inspect the stability after compatibility of cefepime and diprophylline in four kinds of infusions in 6 hours in room temperature. **METHOD:** To test the contents of cefepime and diprophylline in all kinds of infusions using double-wavelength and first order derivative spectrophotometry. **RESULTS:** The contents of cefepime and diprophylline kept stability in 6 hours after they admixture with the four kinds of infusions alone. After the compatibility of cefepime and diprophylline in the four kinds of infusions, The contents of diprophylline degraded little, and that of cefepime degraded for about 1%. **CONCLUSION:** After the compatibility of cefepime and diprophylline in the four kinds of infusions, they kept relatively stability.  
**KEY WORDS** cefepime, diprophylline, compatibility, stability, double-wavelength spectrophotometry, first order derivative spectrophotometry

氨茶碱和二羟丙茶碱是常用的茶碱制剂,两者都是平喘药,临床医生出于治疗的需要,习惯将茶碱类与头孢菌素类药配伍。已有学者证实当氨茶碱注射液与注射用头孢吡肟混合于 0.9% 氯化钠中,浓度分别为 1g/L、4g/L 时,室温条件下头孢吡肟 18h 损失 37%<sup>[1]</sup>。但二羟丙茶碱与头孢吡肟能否配伍国内外尚未见报道。为此我们对其在常用的 4 种输液中的稳定性进行了考察,现报告如下。

### 1 仪器与试剂

贝克曼紫外分光光度计,型号:DU-640,生产厂家:美国贝克曼光学仪器公司;酸度计,型号:PH s-3C;头孢吡肟粉针剂(中美上海施贵宝制药有限公司,批号:1E43822,分装批号:0107797);二羟丙茶碱注射液(上海信谊药厂,批号:B010604);5% 葡萄糖注射液(中国上海百特医疗用品有限公司,批号:LOTS0108045);10% 葡萄糖注射液(中国上海百特医疗用品有限公司,批号:LOTS0108015);5% 葡萄糖氯化钠注射液(中国上海百特医疗用品有限公司,批号

LOTS0109004);0.9%氯化钠注射液(中国上海百特医疗用品有限公司,批号 LOTS0102038)。

2 方法与结果

2.1 测定方法 按处方浓度,分别用5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、5%葡萄糖氯化钠注射液、0.9%氯化钠注射液配置成头孢吡肟 4g/L 的溶液;二羟丙茶碱 2g/L 的溶液;头孢吡肟 4g/L、二羟丙茶碱 2g/L 的混合液,用上述 4 种输液稀释 500 倍后在 200—400nm 波长范围内进行光谱扫描。可见头孢吡肟最大吸收波长在 256nm 处,此处与二羟丙茶碱互为干扰,所以选用双波长—等吸收波长法<sup>[2]</sup>作为含量测定方法。选择头孢吡肟测定波长为 256nm,参比波长为 286nm,在此处能消除二羟丙茶碱的干扰。二羟丙茶碱最大吸收峰在 273nm 处,与头孢吡肟互为干扰,但无法用双波长法消除,头孢吡肟零阶光谱图近似直线,与二羟丙茶碱有较大差别,于是绘制一阶导数光谱图,果然在 260nm 处二羟丙茶碱有吸收,而头孢吡肟基本无振幅值,表明一阶导数光谱法<sup>[2]</sup>可消除头孢吡肟对二羟丙茶碱测定的干扰,因此选用振幅值 D260nm(峰—零法)作为二羟丙茶碱的定量信息。

2.2 标准曲线绘制

(1)精密称取头孢吡肟 100mg 四份至四个 25ml 容量瓶中,吸取二羟丙茶碱(125mg/L)0.4ml 至四个 25ml 容量瓶中,分别加入 5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、5%葡萄糖氯化钠注射液、0.9%氯化钠注射液至刻度,使成 4g/L 头孢吡肟溶液;二羟丙茶碱 2g/L 的溶液。(2)精密吸取二羟丙茶碱(125mg/L)0.4ml 至四个 25ml 容量瓶中,分别用上述 4 种注射液稀释至刻度,使成头孢吡肟 4g/L、二羟丙茶碱 2g/L 的溶液。然后各精密吸取(1)、(2)、(3)这三种溶液 0.05ml、0.75ml、0.10ml、0.15ml、0.20ml 至 50ml 容量瓶中,分别用上述 4 种注射液稀释至刻度。头孢吡肟溶液在 256 nm 处测定吸收度;二羟丙茶碱溶液在 273nm 处测定吸收度;头孢吡肟、二羟丙茶碱混合溶液中头孢吡肟在 256nm、286nm 处测定吸收度,二羟丙茶碱在 260nm 处测定振幅值 D,将结果分别进行回归,得回归方程见表 1、2、3、4。

2.3 配伍稳定性结果。将头孢吡肟溶液,二羟丙茶碱溶液,头孢吡肟、二羟丙茶碱混合溶液在 25℃下放置 0、1、2、3、4、5、6h,各时间段测定 PH 值,结果均无明显变化。同时精密吸取 0.1ml 至 50ml 容量瓶中,用上述 4 种注射液稀释至刻度,各以 4 种注射液为空白,在 200nm—400nm 波长范围内进行扫描,吸收峰形无变化,吸收峰位有时会有 1nm 的微小位移,表明没有新物质产生。以零时的含量为 100%,测定各时间段的相对百分含量(标示量),含量变化见表 5、6、7、8。从中可看出二羟丙茶碱、头孢吡肟单独与 5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、5%葡萄糖氯化钠注射液、0.9%氯化钠注射液配伍后 6h 几乎没有降解。而头孢吡肟与二羟丙茶碱配伍于这 4 种注射液后,二羟丙茶碱除在 0.9%氯化钠中 6h 降解 1.64%,在其它三种注射液中几乎没有降解;头孢吡肟于这 4 种注射液中降解幅度在 1%左右。

3 讨论

从图 2 可以看出,虽然用一阶导数光谱法可消除头孢吡肟的干扰,但二羟丙茶碱在 260nm 处的振幅值小于 0.01 (峰—零法),有人担心这可能会影响测定结果的准确性。如果增加二羟丙茶碱的浓度就会脱离临床用药的实际。从我们的实验结果看,配伍混合液中二羟丙茶碱的一阶导数回归方程  $\gamma$  都在 0.999 以上(见表 3),有很好的线性关系,故其准确性是不容质疑的。

头孢吡肟为第四代头孢菌素,注射制剂呈白色或淡黄色粉末,头孢吡肟中含一定量的 L—精氨酸,使配制后的注射液 PH 维持在 4—6。L—精氨酸仅在 200—215nm 处有微弱吸收,在 220—400nm 范围内对头孢吡肟的吸收无干扰,故在测定头孢吡肟的吸收度时 L—精氨酸可忽略不计<sup>[3]</sup>。头孢类抗生素最稳定的 PH 范围为 3.5—6.5,在碱性溶液中不稳定<sup>[3]</sup>。氨茶碱为茶碱和乙二胺的复合物,其水溶液呈碱性,1%水溶液 PH 为 9.2—9.6;二羟丙茶碱是茶碱 N—7 位上被二羟丙基取代的衍生物,其 1%水溶液呈中性,PH 为 6.5—7.4<sup>[4]</sup>,从对各溶液的 PH 值测定结果来看,与二羟丙茶碱混合后,PH 值比原液有小幅度的提高,但都维持在 4.1—5.6 之间,且在 6h 内保持稳定,证明了二羟丙茶碱碱性不强。故注射用氨茶碱与注射用头孢吡肟配伍于 4 种输液中时,头孢吡肟降解较快,而注射用头孢吡肟与二羟丙茶碱注射液配伍于同样 4 种输液中时,其降解程度较小。

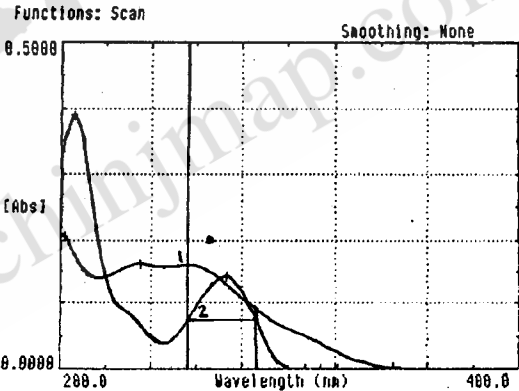


图 1 曲线 1 为头孢吡肟,曲线 2 为二羟丙茶碱,可见头孢吡肟吸收峰在 256nm 处,此处与二羟丙茶碱互为干扰,故选择头孢吡肟测定波长为 256nm,参比波长为 286nm,能消除二羟丙茶碱的干扰。

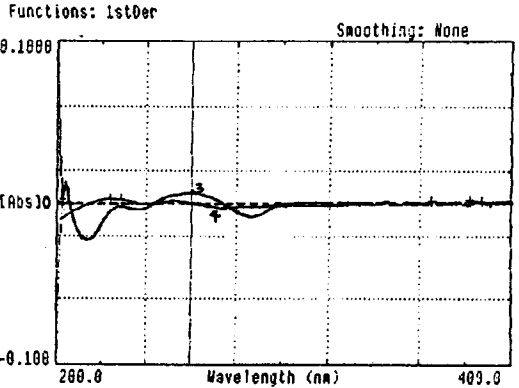


图 2 一阶导数光谱图。曲线 3 为二羟丙茶碱,曲线 4 为头

胞吡肟,可见二羟丙茶碱吸收峰在 260nm 处,此处头孢吡肟基本无振幅值,可消除干扰。故选择振幅值 D260nm 作为二羟丙茶碱的定量信息。

表 1 二羟丙茶碱在不同输液中的回归方程

| 输液名称        | 回归方程                  | 相关系数            |
|-------------|-----------------------|-----------------|
| 5%葡萄糖注射液    | $A=-0.03919+0.04226C$ | $\gamma=0.9996$ |
| 10%葡萄糖注射液   | $A=-0.00644+0.04325C$ | $\gamma=0.9994$ |
| 5%葡萄糖氯化钠注射液 | $A=-0.05727+0.04607C$ | $\gamma=0.9998$ |
| 0.9%氯化钠注射液  | $A=-0.00804+0.04102C$ | $\gamma=0.9999$ |

表 2 头孢吡肟在不同输液中的回归方程

| 输液名称        | 回归方程                  | 相关系数            |
|-------------|-----------------------|-----------------|
| 5%葡萄糖注射液    | $A=-0.00139+0.02014C$ | $\gamma=0.9999$ |
| 10%葡萄糖注射液   | $A=0.00138+0.02036C$  | $\gamma=0.9997$ |
| 5%葡萄糖氯化钠注射液 | $A=-0.00354+0.01989C$ | $\gamma=0.9999$ |
| 0.9%氯化钠注射液  | $A=0.00265+0.01957C$  | $\gamma=0.9999$ |

表 4 配伍混合液中头孢吡肟在不同输液中的回归方程

| 输液名称        | 回归方程                                    | 相关系数            |
|-------------|-----------------------------------------|-----------------|
| 5%葡萄糖注射液    | $A_{256nm}-A_{286nm}=-0.00116+0.00895C$ | $\gamma=0.9992$ |
| 10%葡萄糖注射液   | $A_{256nm}-A_{286nm}=0.00047+0.00932C$  | $\gamma=0.9996$ |
| 5%葡萄糖氯化钠注射液 | $A_{256nm}-A_{286nm}=0.08643+0.00829C$  | $\gamma=0.9998$ |
| 0.9%氯化钠注射液  | $A_{256nm}-A_{286nm}=0.00051+0.00850C$  | $\gamma=0.9999$ |

表 5 二羟丙茶碱与 4 种输液配伍后不同时间(h)的含量变化(%)和 pH 变化

| 输液名称        | 二羟丙茶碱 标示量 % |        |        |        |        |        |        |
|-------------|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|             | 0           | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      |
| 5%葡萄糖注射液    | 100.00      | 101.4  | 100.82 | 99.98  | 100.25 | 100.36 | 100.44 |
| PH 原液:4.45  | 4.52        | 4.57   | 4.53   | 4.55   | 4.54   | 4.52   | 4.49   |
| 10%葡萄糖注射液   | 100.00      | 100.16 | 100.03 | 101.04 | 100.52 | 100.13 | 99.86  |
| PH 原液:4.20  | 4.22        | 4.23   | 4.22   | 4.20   | 4.19   | 4.16   | 4.15   |
| 5%葡萄糖氯化钠注射液 | 100.00      | 100.75 | 100.93 | 100.62 | 100.89 | 100.58 | 100.23 |
| PH 原液:4.34  | 4.38        | 4.39   | 4.39   | 4.40   | 4.40   | 4.40   | 4.40   |
| 0.9%氯化钠注射液  | 100.00      | 101.10 | 100.24 | 100.43 | 100.55 | 100.88 | 100.33 |
| PH 原液:5.55  | 5.55        | 5.57   | 5.57   | 5.57   | 5.58   | 5.54   | 5.51   |

表 6 头孢吡肟与 4 种输液配伍后不同时间(h)的含量变化(%)和 PH 变化

| 输液名称        | 头孢吡肟 标示量 % |        |        |        |        |        |        |
|-------------|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|             | 0          | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      |
| 5%葡萄糖注射液    | 100.00     | 100.45 | 100.64 | 101.24 | 100.43 | 100.04 | 99.94  |
| PH 原液:4.45  | 4.51       | 4.52   | 4.52   | 4.52   | 4.52   | 4.52   | 4.51   |
| 10%葡萄糖注射液   | 100.00     | 100.34 | 100.11 | 101.08 | 100.02 | 99.87  | 99.01  |
| PH 原液:4.20  | 4.51       | 4.51   | 4.51   | 4.50   | 4.48   | 4.48   | 4.46   |
| 5%葡萄糖氯化钠注射液 | 100.00     | 100.87 | 100.61 | 100.38 | 100.12 | 100.64 | 100.14 |
| PH 原液:4.34  | 4.48       | 4.48   | 4.49   | 4.49   | 4.49   | 4.49   | 4.49   |
| 0.9%氯化钠注射液  | 100.00     | 100.02 | 100.08 | 99.96  | 99.98  | 100.45 | 100.04 |
| PH 原液:5.55  | 4.53       | 4.54   | 4.54   | 4.54   | 4.54   | 4.54   | 4.54   |

表 7 配伍混合液中二羟丙茶碱不同时间(h)的含量变化(%)和 PH 变化

| 输液名称        | 二羟丙茶碱 标示量 % |        |        |        |        |        |        |
|-------------|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|             | 0           | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      |
| 5%葡萄糖注射液    | 100.00      | 100.43 | 100.66 | 100.47 | 100.04 | 99.95  | 100.16 |
| PH 原液:4.45  | 4.59        | 4.60   | 4.60   | 4.60   | 4.60   | 4.60   | 4.60   |
| 10%葡萄糖注射液   | 100.00      | 101.22 | 100.55 | 100.08 | 100.86 | 100.62 | 100.46 |
| PH 原液:4.20  | 4.44        | 4.44   | 4.44   | 4.44   | 4.42   | 4.41   | 4.40   |
| 5%葡萄糖氯化钠注射液 | 100.00      | 100.32 | 99.98  | 99.76  | 100.34 | 100.02 | 99.80  |
| PH 原液:4.34  | 4.60        | 4.61   | 4.61   | 4.61   | 4.61   | 4.61   | 4.61   |

表 3 配伍混合液中二羟丙茶碱在不同输液中的回归方程

| 输液名称        | 回归方程                    | 相关系数            |
|-------------|-------------------------|-----------------|
| 5%葡萄糖注射液    | $D=0.003717+0.001389C$  | $\gamma=0.9996$ |
| 10%葡萄糖注射液   | $D=0.000328+0.001357C$  | $\gamma=0.9991$ |
| 5%葡萄糖氯化钠注射液 | $D=-0.000137+0.001381C$ | $\gamma=0.9995$ |
| 0.9%氯化钠注射液  | $D=0.000180+0.001332C$  | $\gamma=0.9998$ |

| 输液名称       | 二羟丙茶碱 标示量% |        |        |        |        |       |       |
|------------|------------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|
|            | 0          | 1      | 2      | 3      | 4      | 5     | 6     |
| 0.9%氯化钠注射液 | 100.00     | 101.18 | 100.90 | 100.67 | 100.16 | 99.58 | 98.34 |
| PH 原液:5.55 | 5.55       | 5.56   | 5.55   | 5.55   | 5.54   | 5.52  | 5.49  |

表 8 配伍混合液中头孢吡肟不同时间(h)的含量变化(%)

| 输液名称        | 头孢吡肟标示量% |        |        |        |        |       |       |
|-------------|----------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|
|             | 0        | 1      | 2      | 3      | 4      | 5     | 6     |
| 5%葡萄糖注射液    | 100.00   | 100.33 | 100.52 | 100.38 | 101.04 | 99.96 | 99.02 |
| 10%葡萄糖注射液   | 100.00   | 100.22 | 100.34 | 101.08 | 100.86 | 99.84 | 99.16 |
| 5%葡萄糖氯化钠注射液 | 100.00   | 100.42 | 100.88 | 99.96  | 100.02 | 99.06 | 98.60 |
| 0.9%氯化钠注射液  | 100.00   | 101.56 | 100.88 | 101.12 | 100.06 | 99.42 | 98.50 |

## 参考文献

- 1 Ringwood MA, Vance VH. Cefepime IM, and compatibility studies for U. S. registrational filing, Bristol—Myers squibb company, Syracuse, New York, 1992, May 13.
- 2 安登魁. 药物分析[M],第2版. 北京:人民卫生出版社,1986:317.
- 3 郑师明,司徒冰,黎刚,等. 注射用头孢吡肟与克林霉素、氨茶碱、维生素C注射液的配伍稳定性考察. 中国药房,2000,11(2):87.
- 4 杨藻宸、江明性. 医用药理学,第3版. 北京:人民卫生出版社,1992:588.

收稿日期:2001-10-29