

冻干型和溶媒结晶型注射用头孢哌酮钠在 5 种输液中的稳定性考察

杨道沈, 项娟萍(三门县人民医院, 浙江 台州 317100)

摘要:目的 研究冻干型和溶媒结晶型注射用头孢哌酮钠在 5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、0.9%氯化钠注射液、复方氯化钠注射液等 5 种输液中的稳定性。方法 应用紫外分光光度计、酸度计分别测定冻干型和溶媒结晶型注射用头孢哌酮钠与 5 种输液在 25、37℃条件下配伍后 6h 内含量、pH 值及外观的变化情况。结果 在 25、37℃条件下,冻干型和溶媒结晶型注射用头孢哌酮钠与 5 种输液配伍后 6h 内基本稳定。结论 在 25、37℃条件下 6h 内,注射用头孢哌酮钠可与 5 种输液配伍使用,冻干型和溶媒结晶型注射用头孢哌酮钠在这 5 种输液中稳定性无明显差别。

关键词:冻干型;溶媒结晶型;注射用头孢哌酮钠;输液;配伍;稳定性

中图分类号:R927.13;R978.11

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2004)04-0335-03

The stabilities of freezing dried and crystalline cefoperazone sodium for injection in 5 kinds of injections

YANG Dao-shen, XIANG Juan-ping(The People's Hospital of Sanmen, Taizhou 317100, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To study the stabilities of freezing dried and crystalline cefoperazone sodium for injection in 5 kinds of injections. **METHOD** The contents, pH and appearance of concomitance were measured. **RESULTS** Freezing dried and crystalline cefoperazone sodium for injection were stable within 6 hours after they coexisted with 5 kinds of injections at 25℃ and 37℃. **CONCLUSION** Freezing dried and crystalline cefoperazone sodium can be compatible with these 5 kinds of injections.

KEY WORDS:freezing dried; crystalline; cefoperazone sodium for injection; compatible; stability

头孢哌酮(cefoperazone)是第三代头孢类抗生素,对各种革兰阳性菌、革兰阴性菌以及绿脓杆菌等具有良好的抗菌活性,但因其化学结构具有 β -内酰胺环,在溶液中不稳定,故头孢哌酮钠制剂常为冻干粉或结晶,并要求冷藏储存^[1]。目前市场上注射用头孢哌酮钠有冻干型和溶媒结晶型两种产品,两者价格相差悬殊。根据资料检索,笔者未见两者在输液中的稳定性比较的相关报道。本实验将注射用头孢哌酮钠两种产品与常用输液进行配伍,考察其 pH 值、外观及含量的变化,为临床用药提供参考。

1 仪器与试剂

UV-265FW 紫外分光光度计(日本岛津);PHS-3C 型精密 pH 计(上海雷磁仪器厂);冻干型注射用头孢哌酮钠(1g,山东齐鲁制药厂,03010024);溶媒结晶型注射用头孢哌酮钠(1g,山东齐鲁制药厂,02110184);5%葡萄糖注射液(100mL,湖南科伦制药厂,030120-4);10%葡萄糖注射液(100mL,湖南科伦制药厂,030118-1);葡萄糖氯化钠注射液(100mL,湖南科伦制药厂,030213-4);0.9%氯化钠注射液(100mL,湖南科伦制药厂,030214-3);复方氯化钠注射液(500mL,湖南科伦制药厂,021214-11)。

2 方法与结果

2.1 测定波长的选择

配制约含头孢哌酮钠 20 μ g/mL 的水溶液,以蒸馏水为空白,于紫外分光光度计在 200~300nm 波长内扫描并自动绘制吸收曲线。结果在 265nm 波长处有最大吸收,本实验选择此波长为测定波长。

2.2 标准溶液的配制

精密称取头孢哌酮钠约 1.0g,置 100mL 量瓶中,用蒸馏水溶解并稀释至刻度,摇匀。移取 10mL 置 100mL 量瓶中,加水稀释至刻度摇匀,制成头孢哌酮钠标准溶液(1mg/mL)。

2.3 标准曲线的绘制

精密吸取头孢哌酮钠标准溶液 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0mL 分置 100mL 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,以蒸馏水作空白,在波长 265nm 处测定吸光度,以吸光度(A)对浓度(C)进行线性回归。结果表明,头孢哌酮钠在 5~40 μ g/mL 范围内线性良好,回归方程为 $C = 42.25A - 0.1326$, $r = 0.9999$ 。

2.4 配伍液的制备

模拟临床常规用药浓度(每 100mL 含 1g),各取冻干型和溶媒结晶型注射用头孢哌酮钠 1g 分别加入到 5 种常用输液中,定容于 100mL 量瓶,放置于 25、37℃恒温箱中。因该药用复方氯化钠注射液直接溶解产生混浊,故改为先加注射用水 5mL 溶解,再用复方氯化钠注射液稀释至 100mL。

2.5 配伍液的含量测定

按照“2.3”项下配制各种溶液,分别于 0、1、2、4、6h 取 0.2mL 置 100mL 量瓶中加水稀释摇匀,以水为空白,在 265nm 处测定吸收度,代入回归方程计算头孢哌酮钠相对百分含量见表 1~5。

2.6 pH 值及外观变化

分别在 0、1、2、4、6h 取样观察外观变化并测定 pH 值,除

用复方氯化钠注射液直接溶解产生混浊外,改用注射用水先溶解,再用复方氯化钠注射液稀释。结果 6h 内外观无变化, pH 值变化见表 1~5。

表 1 注射用头孢哌酮钠在 5 %葡萄糖注射液(pH = 4.17) 中稳定性变化

Tab 1 The change of the stabilities of cefoperazone sodium in 5 % glucose injection(pH = 4.17)

药物类型	时间 (h)	相对含量(%)		pH 值	
		25 ℃	37 ℃	25 ℃	37 ℃
冻干型	0	100.00	100.00	4.16	4.16
	1	98.87	98.43	4.18	4.17
	2	97.85	97.98	4.18	4.18
	4	97.70	97.98	4.17	4.15
	6	96.92	97.55	4.17	4.13
溶媒结晶型	0	100.00	100.00	4.14	4.15
	1	99.08	99.77	4.15	4.15
	2	98.12	98.59	4.14	4.15
	4	97.64	99.30	4.15	4.14
	6	96.58	98.22	4.12	4.13

表 2 注射用头孢哌酮钠在 10 %葡萄糖注射液(pH = 4.01) 中稳定性变化

Tab 2 The change of the stabilities of cefoperazone sodium in 10 % glucose injection(pH = 4.01)

药物类型	时间 (h)	相对含量(%)		pH 值	
		25 ℃	37 ℃	25 ℃	37 ℃
冻干型	0	100.00	100.00	4.14	4.14
	1	99.43	98.89	4.12	4.12
	2	98.56	98.01	4.14	4.13
	4	96.98	97.35	4.13	4.07
	6	96.46	96.98	4.10	4.06
溶媒结晶型	0	100.00	100.00	4.15	4.15
	1	98.68	97.59	4.12	4.12
	2	98.47	96.93	4.13	4.12
	4	98.24	95.83	4.11	4.05
	6	96.25	96.10	4.10	4.09

表 3 注射用头孢哌酮钠在 5 %葡萄糖氯化钠注射液(pH = 3.74) 中稳定性变化

Tab 3 The change of the stabilities of cefoperazone sodium in 5 % glucose and sodium chloride injection(pH = 3.74)

药物类型	时间 (h)	相对含量(%)		pH 值	
		25 ℃	37 ℃	25 ℃	37 ℃
冻干型	0	100.00	100.00	4.12	4.12
	1	100.12	98.36	4.10	4.10
	2	98.42	100.00	4.10	4.09
	4	98.65	98.13	3.99	4.01
	6	97.45	97.52	3.96	4.02
溶媒结晶型	0	100.00	100.00	4.10	4.10
	1	99.78	97.81	4.12	4.11
	2	98.96	97.59	4.10	4.10
	4	97.92	96.05	3.96	3.98
	6	97.10	96.85	3.92	3.96

表 4 注射用头孢哌酮钠在 0.9 %氯化钠注射液(pH = 5.52) 中稳定性变化

Tab 4 The change of the stabilities of cefoperazone sodium in 0.9 % sodium chloride injection(pH = 5.52)

药物类型	时间 (h)	相对含量(%)		pH 值	
		25 ℃	37 ℃	25 ℃	37 ℃
冻干型	0	100.00	100.00	4.15	4.15
	1	99.42	98.65	4.15	4.15
	2	98.84	98.20	4.10	4.09
	4	97.90	97.08	4.07	4.06
	6	97.15	97.10	4.03	4.01
溶媒结晶型	0	100.00	100.00	4.15	4.15
	1	99.10	100.68	4.14	4.14
	2	98.87	98.86	4.09	4.09
	4	97.74	97.95	4.06	4.03
	6	97.21	97.58	4.01	4.00

表 5 注射用头孢哌酮钠在复方氯化钠注射液(pH = 5.56) 中稳定性变化

Tab 5 The change of the stabilities of cefoperazone sodium in compound sodium chloride injection(pH = 5.56)

药物类型	时间 (h)	相对含量(%)		pH 值	
		25 ℃	37 ℃	25 ℃	37 ℃
冻干型	0	100.00	100.00	4.16	4.16
	1	99.68	99.78	4.17	4.16
	2	98.54	98.26	4.14	4.15
	4	98.20	98.47	4.11	4.13
	6	97.32	97.65	4.10	4.11
溶媒结晶型	0	100.00	100.00	4.16	4.16
	1	100.45	99.34	4.18	4.17
	2	99.10	97.82	4.14	4.17
	4	97.73	96.94	4.14	4.13
	6	96.86	96.44	4.09	4.10

3 讨论

3.1 头孢哌酮钠的含量测定常采用高效液相色谱法^[2],但有文献报道^[3],采用紫外分光光度法测定含量及其在输液中的稳定性。本实验选择 265nm 为测定波长,经回归分析,线性良好。在 25,37 ℃条件下扫描最大吸收峰位置基本无变化,实验证明此方法可行,操作简便。

3.2 头孢哌酮钠母核头孢烯 4-位上有羧酸钠,遇钙离子而产生头孢烯 4-羧酸钙析出沉淀^[4],故用含钙离子的复方氯化钠注射液直接溶解头孢哌酮钠会产生白色沉淀。临床使用时,必须先用注射用水溶解后,再加入复方氯化钠注射液中。

3.3 在 25,37 ℃条件下,冻干型和溶媒结晶型注射用头孢哌酮钠分别与 5 种输液配伍后,外观无色澄清,6h 内 pH 值和外观均无明显变化,相对含量都不低于 95.00 %,临床上可于配伍后 6h 内使用。据文献报道^[5],25 ℃时头孢哌酮钠溶于葡萄糖氯化钠注射液后,放置 8d 相对含量可保持在 90.00 % 以上。

3.4 头孢哌酮钠现有 2 种生产工艺:冷冻干燥和溶媒结晶。由此对应地形成无定型粉末与结晶型粉末,利用粉末 X-ray 衍射技术可以分辨两种不同工艺产品的晶型。结晶型头孢哌酮钠比无定型更稳定^[6]。本实验所用的冻干型和溶媒结晶型注射用头孢哌酮钠为同一药厂生产,使用说明书也完全

一样,除溶媒结晶型注射用头孢哌酮钠在输液中的溶解速度大于冻干型外,两者在输液中的稳定性无明显差别。然而药品的零售价格,溶媒结晶型注射用头孢哌酮钠是冻干型的2.5倍,从药物经济学角度来考虑,临床使用宜选用冻干型注射用头孢哌酮钠。

参考文献

- [1] The Extra Pharmacopoeia, ed 31[S].1996:1869.
- [2] 中国药典 2000 版.二部[S].2000:188.
- [3] 肖克岳,谈恒山.用正交法考察头孢哌酮钠在输液中的稳定性

[J].中国药学杂志,1998,33(5):288.

- [4] 王临润,蔡捷,李盈.头孢哌酮钠和氨茶碱在输液中的稳定性

[J].现代应用药学,1997,14(1):60.

- [5] Das Gupta V, Bethea C, dela Torre M. Chemical stabilities of cefoperazone sodium and ceftazidime in 5 % dextrose and 0.9 % sodium chloride injections[J]. J Clin Pharm Ther, 1988,13(3):199.

- [6] 杨利红,成双红,胡昌勤.国产注射用头孢哌酮钠的质量现状

[J].中国药事,2001,14(4):256.

收稿日期:2003-10-24