

两种输液分别配伍六个厂家头孢哌酮钠后的质量考察

李莉, 李建凯, 米清优, 赵元文 (长庆石油勘探局职工总医院, 甘肃 庆阳 745101)

摘要:目的 考察输液中加入注射用头孢哌酮钠 (Cefoperazone Sodium for Injection)后输液质量的差异。方法 利用药典规定的方法,对输液中加入头孢哌酮钠前及加入后不同放置时间进行不溶性微粒等项目的测定。结果 六个厂家注射用头孢哌酮钠配伍两种输液后,输液的 pH在规定范围内,输液中头孢哌酮钠的含量在测定时间范围内变化不大,但不溶性微粒存在超标问题。温度和 pH是影响头孢哌酮钠溶解性的主要因素,头孢哌酮钠的溶解时间差异较大。结论 从头孢哌酮钠的溶解时间和输液不溶性微粒的情况来看,推荐临床使用 C或 F。

关键词:注射用头孢哌酮钠;不溶性微粒;溶解时间

中图分类号: R927.11 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2006)06-0498-03

Study the quality of two fusions matched cefoperazone sodium for injection from six pharmaceutical factories

LI Li, LI Jian-kai, MI Qing-you, ZHAO Yuan-wen (Department of Pharmacy Central Hospital of Changqing Petroleum Exploration Bureau, Qingyang 745101, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the quality of infusions matched cefoperazone sodium for injection among six pharmaceutical factories. **METHODS** The change in particulate matter and pH of infusions and contents of cefoperazone sodium for injection were determined by the method of pharmacopeia. **RESULTS** The superstandard problem of the numbers of particulate matter existed in different degree, the pH of infusions was qualified, there were not obviously difference in contents of cefoperazone sodium for injection in fusion when cefoperazone sodium for injection was dissolved in 0.9% sodium chloride injection or 5% glucose sodium chloride injection. Temperature and pH are important elements in these dissolving phases. There were much difference in the dissolved time among six pharmaceutical factories. **CONCLUSION** It is suggested that C or F might be used better in clinical according to the dissolved time of Cefoperazone Sodium for Injection and the particulate matter in fusion in this experiment.

KEY WORDS: cefoperazone sodium for injection; particulate matter; dissolved time

注射用头孢哌酮钠属于第三代头孢类广谱抗生素,对G⁺菌、G⁻菌均有较强的抗菌作用,而广泛应用于临床。但个别厂家的产品我院在临床应用中出现了液体浑浊的现象。为此,笔者比较了六个厂家注射用头孢哌酮钠分别加入9g·L⁻¹氯化钠注射液和葡萄糖氯化钠注射液后,两种温度条件下输液的不溶性微粒、pH及头孢哌酮钠的含量,以期为临床用药提供依据。

1 药品

9g·L⁻¹氯化钠注射液 (9g·L⁻¹ NaCl 京西制药厂 500mL批号 020408111); 50g·L⁻¹葡萄糖氯化钠注射液 (GNS 京西制药厂 500mL批号 020413121); 头孢哌酮钠 (石家庄制药集团有限公司 1g批号 010918 以下简称 A; 上海先锋药业公司 1g批号 020464 以下简称 B; 哈尔滨神奇药业有限公司 1g批号 20021119 以下简称 C; 哈药集团三精药业有限公司 1g批号 0203022 以下简称 D; 汕头金石粉针剂有限公司 1g批号 021131 以下简称 E; 哈尔滨制药总厂 1g溶媒结晶 批号 20020602 以下简称 F)。一次性输液器 (山东威高集团医用高分子制品股份有限公司 批号 200203011)。

1.2 仪器

WZR - D951型药用电子振荡器 (苏州市东吴医用电子仪器厂); 751分光光度计 (上海分析仪器厂); pH S - 3C型精密酸度计 (上海光电器件厂)。

2 方法及结果

2.1 常温组

取2支头孢哌酮钠,溶于10mL上述输液中,置于震荡器上振摇,肉眼观察头孢哌酮钠完全溶解,记录溶解时间;将此溶解液回注到原输液瓶中,混匀。依次测定溶解前、溶解后、溶解后1h及经输液器过滤后的输液不溶性微粒 (\bar{x} , 个数/mL)^{[1]附录}、pH及输液中头孢哌酮钠的吸收度 (254nm)^{[1]186}, 并观察外观的变化情况。

2.2 低温组

将头孢哌酮钠和输液均贮备于电冰箱的冷藏箱 (10℃以下) 12h以上,照上法测定。

2.3 结果判断

按药典规定注射液微粒检测的取样常规取样,分别测出≥10μm、≥25μm通道的微粒数量,计算出每个通道5次测试的均数再乘2,即为该通道每毫升的微粒含量。结果见表1。

表 1 两种输液分别配伍六个厂家头孢唑酮钠后的质量考察

Tab 1 Study the quality of two fusions matched cefoperazone sodium for injection from six pharmaceutical factories

厂家	观察时间	不溶性微粒	常温下 (9g·L ⁻¹ 氯化钠注射液)			常温下 (50g·L ⁻¹ 葡萄糖氯化钠注射液)			10℃下 (9g·L ⁻¹ 氯化钠注射液)			10℃下 (50g·L ⁻¹ 葡萄糖氯化钠注射液)		
			\bar{x}	pH	含量 ^t (m in)	\bar{x}	pH	含量 ^t (m in)	\bar{x}	pH	含量 ^t (m in)	\bar{x}	pH	含量 ^t (m in)
A	溶解前	≥25 μ m	1.6	5.70	22.50	0	3.80	19.50	0	5.20	26.50	0	3.72	34.50
		≥10 μ m	14.4			2.8			3.2			3.2		
	溶解后	≥25 μ m	4.8*	4.36	1.00	11.6*	4.07	0.96	12.8*	4.28	0.90	2.4*	3.97	1.00
		≥10 μ m	167.2*			309.6*			302*			177.6*		
	溶解后 1h	≥25 μ m	8.4*	4.33	1.02	4.4*	4.04	0.96	6*	4.33	0.89	5.2*	3.95	0.99
		≥10 μ m	439*			219.2*			113.6*			161.6*		
过滤后	≥25 μ m	1.6	4.28	1.01	0.8	4.12	0.96	0	4.32	0.90	1.6	4.02	0.96	
	≥10 μ m	12.8			6.4			16			6			
B	溶解前	≥25 μ m	0	5.35	4.57	0	4.07	11.00	0.4	5.40	14.00	0	3.90	14.00
		≥10 μ m	1.6			6			0.4			2.4		
	溶解后	≥25 μ m	2.4*	4.14	1.00	11.2*	4.13	0.98	4.8*	4.27	0.94	7.6*	4.05	0.95
		≥10 μ m	1123.2*			353.2*			134.8*			362*		
	溶解后 1h	≥25 μ m	2.8*	4.15	0.99	15.2*	4.13	0.98	21.2*	4.26	0.93	10.8*	4.05	0.95
		≥10 μ m	300.8*			394*			286*			342*		
过滤后	≥25 μ m	1.6	4.21	0.98	0	4.11	0.98	0	4.20	0.94	0	4.07	0.95	
	≥10 μ m	9.2			10.4			11.6			17.6			
C	溶解前	≥25 μ m	0	5.36	4.25	0	3.73	3.83	0	5.16	4.08	0	3.75	5.33
		≥10 μ m	1.6			0			1.6			13.6		
	溶解后	≥25 μ m	0.8	4.27	0.96	0.4	3.88	0.89	3.6*	4.21	0.87	0	3.86	0.88
		≥10 μ m	90*			70.4*			76.4*			87.2*		
	溶解后 1h	≥25 μ m	4.8*	4.24	0.98	0.8	3.88	0.90	3.2*	4.21	0.86	0.8	3.87	0.89
		≥10 μ m	112.8*			115.2*			173.6*			204*		
过滤后	≥25 μ m	2	4.26	0.97	0	3.88	0.90	0	4.23	0.86	0	3.88	0.89	
	≥10 μ m	4.8			8			3.2			11.2			
D	溶解前	≥25 μ m	0.4	5.45	4.75	0.4	3.80	5.08	0	5.28	5.50	1.2	3.74	7.67
		≥10 μ m	1.6			12			6.4			3.6		
	溶解后	≥25 μ m	3.6*	4.38	0.93	2	3.96	0.92	16*	4.35	0.91	7.6*	3.93	0.94
		≥10 μ m	101.6*			89.6*			574*			190.4*		
	溶解后 1h	≥25 μ m	1.2	4.37	0.90	0	3.97	0.93	18.8*	4.33	0.90	5.2*	3.94	0.92
		≥10 μ m	158.8*			85.6*			752*			226*		
过滤后	≥25 μ m	0	4.39	0.89	0.8	3.97	0.94	0	4.32	0.90	0.4	3.93	0.93	
	≥10 μ m	10			9.6			128.8**			20.4**			
E	溶解前	≥25 μ m	1.2	5.35	7.57	0	3.78	9.71	0	5.29	5.33	1.2	3.70	10.79
		≥10 μ m	1.6			2.8			5.6			4.8		
	溶解后	≥25 μ m	1.2	4.28	0.95	1.6	3.92	0.98	2.4*	4.26	0.95	4*	3.78	0.90
		≥10 μ m	120*			159.6*			174.4*			440*		
	溶解后 1h	≥25 μ m	3.2*	4.28	0.96	8.8*	3.94	0.97	1.2	4.24	0.94	5.2*	3.82	0.92
		≥10 μ m	135.2*			273.6*			154.4*			270*		
过滤后	≥25 μ m	0.8	4.28	0.95	1.2	3.95	0.97	1.6	4.22	0.94	0.8	3.83	0.92	
	≥10 μ m	10			12			53.6**			51.2**			
F	溶解前	≥25 μ m	0	5.36	1.00	0	3.94	1.17	1.6	5.25	1.50	0.4	3.95	2.25
		≥10 μ m	0			2.8			0.8			3.2		
	溶解后	≥25 μ m	0	4.19	0.92	5.6*	3.98	0.90	4.4*	4.19	0.89	5.6*	3.95	0.92
		≥10 μ m	26.8*			1392.8*			112*			76.4*		
	溶解后 1h	≥25 μ m	0.4	4.20	0.90	1.2	3.94	0.90	4.4*	4.25	0.87	10.4*	3.97	0.92
		≥10 μ m	80*			344*			284*			300*		
过滤后	≥25 μ m	0.4	4.28	0.89	0.4	3.96	0.89	0	4.34	0.88	1.6	3.96	0.91	
	≥10 μ m	6.4			6			4.4			14.4			

注: * 表示该数据超出中国药典的规定; ** 表示经过输液器过滤后该数据还超出中国药典的规定。

Note: * show this data exceeded the range prescribed by Chinese Pharmacopoeia; ** show this data still exceeded the range prescribed by Chinese Pharmacopoeia after filtered by infusion sets.

3 讨论

3.1 外观变化

头孢哌酮钠溶解后加入到上述两种输液中,肉眼观察到输液的外观没有明显变化。

3.2 不溶性微粒

头孢哌酮钠加入后,两种输液的不溶性微粒明显增加,从溶解后和溶解后 1h 这两点的检测情况来看, $\geq 10\mu\text{m}$ 的不溶性微粒全部不合格 (48/48), $\geq 25\mu\text{m}$ 的不溶性微粒有 34 处不合格 (34/48)。头孢哌酮钠的加入大大地引起了这两种输液中不溶性微粒的超标,不容忽视。

3.3 低温对输液不溶性微粒的影响

配伍液经过输液器的过滤后, D 和 E 配伍液在低温状态下 $\geq 10\mu\text{m}$ 的不溶性微粒超标,其他厂家的 $\geq 10\mu\text{m}$ 、 $\geq 25\mu\text{m}$ 头孢哌酮钠的配伍液在两种温度条件下的不溶性微粒均符合规定。说明低温状态 (10℃ 以下) 对头孢哌酮钠的溶解性确有影响。这解释了较低温度的环境下输液时,个别厂家的产品析出结晶的现象。

3.4 头孢哌酮钠的溶解时间

从结果可以看出,不论常温或低温情况下, C 和 D 的溶解时间均在 5min 左右, F 的溶解时间在 2min 左右,其他厂的头孢哌酮钠溶解时间在 5.33 ~ 34.50min, 差异较大。生产厂家应积极进行生产工艺的改进,生产价格较低的溶媒结晶型产品。

3.5 输液 pH 对头孢哌酮钠溶解性的影响

头孢哌酮钠为 β 内酰胺类抗生素,为增加其稳定性,药典规定^[1]其 pH 应控制在 4.5 ~ 6.5 之间, $9\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ NaCl 的 pH 为 4.5 ~ 7.0^[1] 907, GNS 的 pH 为 3.5 ~ 5.5^[1] 816。本实验加入头孢哌酮钠后 $9\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ NaCl 的 pH 降至 4.14 ~ 4.39, GNS 的 pH 至 3.7 ~ 4.13, 两者均低于头孢哌酮钠所要求的范围。邱少华等^[2]的研究也证实在一定头孢哌酮钠的浓度下,头孢

哌酮钠溶液变浑浊的程度随着 pH 值的减少而增大。据肖克岳等^[3]报道 pH 是影响头孢哌酮钠溶解性的主要原因,可以通过每 500mL 输液中加入 1mL $50\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 碳酸氢钠注射液或维生素 C 注射液,可使输液澄清。

为使配伍液的 pH 降低幅度不要太大,提高头孢哌酮钠的溶解性,溶解头孢哌酮钠时最好选择 $9\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ NaCl 作为溶媒,建议厂家生产头孢哌酮钠专用溶解用水。

3.6 头孢哌酮钠的含量

头孢哌酮钠的含量在溶于输液后的 2h 内没有明显的变化。

3.7 输液安全

药典对输液及冻干粉针剂分别有不溶性微粒的判定标准,但对加入药物后的输液未做规定。作者认为无论加入几种药物,为了达到安全用药的目的,配伍后输液的微粒数应符合中国药典规定的输液判定标准。本实验表明如果没有过滤器的作用,不溶性微粒超标严重,应引起重视。

结果显示头孢哌酮钠加入输液后,温度和 pH 是影响输液质量的主要因素。从头孢哌酮钠溶解时间、不溶性微粒超标情况考虑,建议临床选择 C 和 F。推荐使用药物振荡器和采取适当的保温措施,提高头孢哌酮钠的溶解性,从而保证配伍后输液的质量。

参考文献

- [1] ChP(2000) Vol II [S]. 2000. Appendix; 186; 188; 907; 816.
- [2] QIU S H, ZHAO H. The study on the problem in cefoperazone sodium for injection matched infusion[J]. Chinese Journal of Misdiagnosis, 2002, 2(10): 1589.
- [3] XIAO K Y, TAN H S. Stability observation of cefoperazone sodium in infusion fluids by orthogonal test[J]. Chin Pharm J, 1998, 33(5): 288.