

HPLC 考察硫酸头孢噻利在右旋糖酐注射液中的配伍稳定性

朱雅艳¹, 华俊彦¹, 田伟强^{1*}, 张颖异²(1.丽水市中心医院药剂科, 浙江 丽水 323000; 2.温州医学院药学院, 浙江 温州 325035)

摘要: 目的 考察注射用硫酸头孢噻利在右旋糖酐 40 葡萄糖注射液中的配伍稳定性。方法 考察配伍液分别在 4, 25, 37 °C 下, 6 h 内外观、pH 值的变化, 同时采用高效液相色谱法(HPLC)测定配伍液中硫酸头孢噻利的含量变化。结果 在 4, 25, 37 °C 下配伍液 6 h 内外观、pH 值、含量无明显变化。结论 硫酸头孢噻利与右旋糖酐 40 葡萄糖注射液在 6 h 内配伍稳定。

关键词: 高效液相色谱法; 硫酸头孢噻利; 配伍; 稳定性

中图分类号: R927.13; R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)12-1132-04

Compatible Stability of Cefoselis Sulfate for Injection in Dextran 40 Glucose Injection by HPLC

ZHU Yayan¹, HUA Junyan¹, TIAN Weiqiang^{1*}, ZHANG Yingyi²(1.Pharmacy Department, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, China; 2.College of Pharmaceutical Science, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the compatible stability of cefoselis sulsate for injection in dextran 40 glucose injection.

METHODS Investigated the transmutation of the compatible fluid in appearance, pH value in 6 h at 4, 25, 37 °C, then determined the content of cefoselis sulsate in dextran 40 glucose injection by HPLC. **RESULTS** There were no obvious changes in appearance, pH value, and also no significant changes in the content of the compatible fluid in 6 h at 4, 25, 37 °C.

CONCLUSION The cefoselis sulsate for injection is stable in 6 hours after mixing with dextran 40 glucose injection .

KEY WORDS: HPLC; cefoselis sulfate; compatible; stability

基金项目: 浙江省医学会基金项目(2007ZYC57)

作者简介: 朱雅艳, 女, 副主任药师 Tel: (0578)2681490

E-mail: zjlszj0051@yahoo.com.cn

*通信作者: 田伟强, 男, 主任药师

Tel: (0578)2681490 E-mail: lstianwq@126.com

硫酸头孢噻利是注射用氨噻肟型第 4 代头孢菌素类抗生素, 其抗菌活性和抗菌谱都优于第 3 代头孢菌素类抗生素^[1], 为院内感染的治疗提供了新的选择^[2], 具有广阔的应用前景。临床上主要用于治疗呼吸道感染、妇产科感染、眼科感染、外科感染等。右旋糖酐 40 葡萄糖注射液为血容量扩充剂, 可降低血液粘滞性, 改善微循环。临床上常用于治疗失血、创伤、烧伤、中毒等各种原因引起的休克, 预防手术后静脉血栓的形成, 治疗心绞痛、脑血栓形成、脑供血不足、血栓闭塞性脉管炎等。临床上对于休克、术后的患者并发重症感染时, 常需将头孢噻利与之合用。已有研究表明^[3-7], 临床治疗中, 硫酸头孢噻利经常与其他药物同时使用, 但右旋糖酐 40 葡萄糖注射液是否会影响头孢噻利的稳定性尚未见报道。本试验模拟临床用药浓度, 考察了注射用硫酸头孢噻利在右旋糖酐 40 葡萄糖注射液中的配伍稳定性, 为临床合理用药提供依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司), 含 G1314A 紫外检测器, Agilent 1100 色谱化学工作站; pH S-3C 型酸度计(上海雷磁仪器厂); Sartorius 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); GM-0.33 隔膜真空泵(天津市腾达过滤器件厂)。

1.2 试剂

硫酸头孢噻利对照品(江苏豪森药业股份有限公司, 批号: 40871RS090103, 含量: 99.3%); 注射用硫酸头孢噻利(江苏恒瑞医药股份有限公司, 批号 10062823; 规格: 0.5 g·瓶⁻¹); 右旋糖酐 40 葡萄糖注射液(江苏正大丰海制药有限公司, 批号: 1006242, 规格: 500 mL : 30 g 右旋糖酐与 25 g 葡萄糖); 甲醇(国药集团化学试剂有限公司, 色谱纯); 纯净水(杭州娃哈哈集团有限公司)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Agilent ZORBAX Extend-C₁₈ 柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm); Agilent ZORBAX SB-C₁₈ 保护柱(4.6 mm × 12.5 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水(15 : 85); 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长: 254 nm; 柱温: 25 °C; 进样量: 20 μL。

2.2 专属性试验

精密称取硫酸头孢噻利对照品约 10 mg 置 100 mL 量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 再精密吸取硫酸头孢噻利稀释液 5.0 mL 置 50 mL 量瓶中, 用流动相定容, 摇匀, 配制成含硫酸头孢噻利浓度约为 10 μg·mL⁻¹ 的溶液, 用 0.45 μm 的微孔滤膜滤过, 取续滤液, 按“2.1”项下色谱条件进样。模拟临床用药配比浓度, 配制硫酸头孢噻利与右旋糖酐 40 葡萄糖注射液的配伍液, 同法用流动相配制、进样。色谱图可见图 1, 硫酸头孢噻利峰形良好, 分离完全, 无杂质峰干扰, 保留时间为 6.4 min。右旋糖酐 40 葡萄糖注射液基本上没有吸收^[8]。右旋糖酐 40 葡萄糖注射液对硫酸头孢噻利的测定无影响。

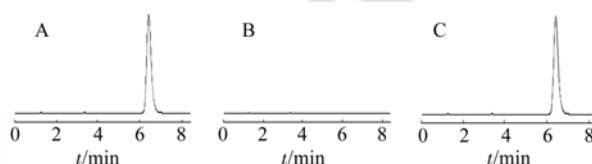


图 1 HPLC 色谱图

A-硫酸头孢噻利; B-右旋糖酐 40 葡萄糖注射液; C-硫酸头孢噻利+右旋糖酐 40 葡萄糖注射液

Fig 1 HPLC chromatograms

A-cefoselis sulfate; B-dextran 40 glucose injection; C-cefoselis sulfate+dextran 40 glucose injection

2.2 对照品溶液及配伍溶液的配制

2.2.1 硫酸头孢噻利对照品溶液的配制 精密称取硫酸头孢噻利对照品 15 mg 置 100 mL 量瓶中, 加流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 得浓度为 150 μg·mL⁻¹ 的硫酸头孢噻利贮备液, 于 4 °C 冰箱冷藏, 用时用流动相稀释至适宜浓度。

2.2.2 配伍溶液的配制 模拟临床用药配比浓度, 精密称取注射用硫酸头孢噻利 0.4 g 置 100 mL 量瓶中, 用右旋糖酐 40 葡萄糖注射液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 观察外观为微黄、澄清透明液体。

2.3 标准曲线的绘制

分别精密吸取硫酸头孢噻利贮备液 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0 mL 置 50 mL 量瓶中, 用流动相定容, 摇匀, 配制成浓度分别为 6.0, 9.0, 12.0, 15.0, 18.0, 21.0, 24.0 μg·mL⁻¹ 的系列溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样, 记录峰面积。以峰面积为纵坐标, 硫酸头孢噻利浓度为横坐标, 得回归方程: $Y=57.822X+8.075(r=0.9999)$ 。结果表明, 硫酸头孢噻利的浓度在 6.0~24.0 μg·mL⁻¹ 内呈现良好的线性关系。

2.4 精密度试验

分别精密吸取贮备液 3.0, 5.0, 7.0 mL 置 50 mL 量瓶中, 用流动相定容, 摇匀, 配制成硫酸头孢噻利高、中、低(9.0, 15.0, 21.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)3 个浓度的溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样, 记录峰面积, 分别于日内不同的时间点测定 5 次及日间连续测定 5 d, 计算日内及日间精密度。结果见表 1。

表 1 精密度试验结果($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Tab 1 Results of precision test($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

加入量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	日内精密度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	RSD/ %	日间精密度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	RSD/ %
8.88	8.84 $\pm$ 0.02	0.21	8.78 $\pm$ 0.05	0.46
14.80	14.82 $\pm$ 0.02	0.16	14.70 $\pm$ 0.08	0.54
20.72	20.73 $\pm$ 0.04	0.19	20.61 $\pm$ 0.11	0.55

2.5 回收率试验

精密量取已知含量的配伍液 1.5 mL 置 100 mL 的量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀。再精密量取上述稀释液 5 mL 分置 9 个 50 mL 的量瓶中, 加入硫酸头孢噻利贮备液 1.0, 3.0, 5.0 mL 各 3 份分置上述量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀定容, 配制成含硫酸头孢噻利高、中、低(9.0, 15.0, 21.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)3 个浓度的溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样, 记录峰面积, 计算回收率。结果见表 2。

表 2 回收率试验结果($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab 2 Results of recovery test($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

样品量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	加入量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	测定量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	回收率/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	平均回收率/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	RSD/ %
6.24	2.96	9.18	99.8		
6.24	8.88	15.13	100.1	100.2	0.59
6.24	14.80	21.16	100.6		

2.6 配伍稳定性试验

取“2.2.2”项下配伍液适量, 分别于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱, 25 $^{\circ}\text{C}$ 常温和 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴锅放置, 在 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 h 时观察配伍溶液的外观及色泽变化, 并测定 pH 值。另精密量取 1 mL 配伍溶液, 至 50 mL 量瓶中, 用流动相定容, 摇匀。再从稀释液中精密量取 10 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用流动相定容, 摇匀, 平行配制 3 份, 分别于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱, 25, 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴锅放置, 在 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 h 时, 按“2.1”项下色谱条件进样, 记录峰面积。按回归方程计算样品溶液中硫酸头孢噻利的含

量, 并以 0 h 的含量为 100% 计算其它时间两者的相对百分含量。结果硫酸头孢噻利与右旋糖酐 40 葡萄糖注射液配伍溶液 6 h 内溶液均为微黄色、澄清透明液, 未见气泡产生及肉眼可见的沉淀生成 pH 值基本稳定, 结果见表 3。

表 3 6 h 内配伍液的含量、pH 值变化

Tab 3 Change in content, pH values of the mixture within 6 hours

时间/h	4 $^{\circ}\text{C}$		25 $^{\circ}\text{C}$		37 $^{\circ}\text{C}$	
	pH 值	含量/%	pH 值	含量/%	pH 值	含量/%
0	3.96	100.0	3.97	100.0	3.96	100.0
1	3.97	100.5	3.95	100.1	3.98	100.4
2	3.96	100.9	3.95	100.3	3.98	101.3
3	3.95	100.3	3.96	100.0	3.99	100.6
4	3.95	100.5	3.96	100.4	3.98	100.9
5	3.97	100.7	3.97	99.9	3.99	100.3
6	3.96	100.6	3.95	100.2	3.99	99.8

3 讨论

本实验采用 HPLC 测定硫酸头孢噻利的浓度^[5,9], 并对色谱条件进行实验优化, 最终以甲醇-水(15:85)组合作为流动相, 检测波长 254 nm, 流速: 1.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 结果保留时间适当, 峰形良好, 无拖尾现象, 符合含量测定要求。本实验具有简便、灵敏、准确、干扰少、特异性好等优点, 可用于硫酸头孢噻利与其它药物配伍稳定性的研究。

本试验结果表明, 在 4, 25, 37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 注射用硫酸头孢噻利与右旋糖酐 40 葡萄糖注射液配伍后 6 h 内, 配伍液外观均为微黄色、澄清透明, 未见任何颜色改变、气泡产生及肉眼可见的沉淀生成, pH 值也较稳定, 经测定, 在 6 h 内, 配伍液中硫酸头孢噻利的最低相对百分含量均大于 99%, 同时, 与对照品比较, 配伍后 HPLC 图谱峰形、保留时间基本无变化, 未见有新的峰出现, 说明两药配伍后没有新物质或降解物质产生, 两药配伍后无理化变化。硫酸头孢噻利精密度高, 配伍液回收率良好, RSD(<2%)也符合规定。说明配伍液在 6 h 内稳定性良好, 可以配伍使用。

与 4, 25 $^{\circ}\text{C}$ 相比, 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下, 注射用硫酸头孢噻利与右旋糖酐 40 葡萄糖配伍液 pH 值略有下降, 故为了临床用药的安全、有效, 该配伍液宜放置在阴凉处贮藏。

REFERENCES

- [1] JIN X Y, LI P. Analysis of the utilization of cephalosporins in our hospital [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2009, 6(13): 1206-1207.
- [2] ZHOU Y Q, ZHANG T T. 4th generation broad-spectrum cephalosporins: Research progress in cefoselis [J]. China Pharm(中国药房), 2002, 3(12): 753-754.
- [3] HE W Z, TIAN W Q, JIN C X. Study on the compatible stability of cefoselis sulfate for injection combined with ornidazole and sodium chloride injection [J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2009, 21(11): 14-17.
- [4] LUO S M, TIAN W Q, HUA J Y, et al. Compatible stability of cefoselis mixed with five hemostatics [J]. Heral Med(医药导报), 2010, 29(3): 283-287.
- [5] HUA J Y, YE W H, TIAN W Q. Compatible stability of cefoselis sulsate for injection with vitamin C injection by RP-HPLC [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2011, 27(3): 210-212.
- [6] TIAN W Q, HUA J Y, ZHU Y Y, et al. Stability of cefoselis sulfate for injection in 4 kinds of transfusions [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2009, 39(3): 243-244.
- [7] JI H X, WANG Y, SHAO M Z, et al. Stability of cefoselis sulfate for injection in xylitol injection [J]. China Pharm(中国药房), 2009, 20(35): 2761-2762.
- [8] XU J F, XU S D, HE H H. Determination of content of dextran 40 glucose injection by HPLC [J]. China Pharm(中国药业), 2004, 13(1): 57.
- [9] HUA J Y, ZHU Y Y, TIAN W Q, et al. Determination of concentration of cefoselis in human plasma by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(6): 548-550.

收稿日期: 2011-03-16