

头孢噻利与甲硝唑注射液的配伍稳定性考察

雷虹, 华俊彦, 田伟强*, 张丽芬(丽水市中心医院药剂科, 浙江 丽水 323000)

摘要: 目的 考察头孢噻利与甲硝唑氯化钠注射液的配伍稳定性。方法 采用高效液相色谱法(HPLC)测定头孢噻利与甲硝唑氯化钠注射液配伍 8 h 内的含量变化, 并考察其外观、pH 值变化。结果 头孢噻利与甲硝唑氯化钠注射液配伍后, 8 h 内二者含量变化不大, 溶液澄清, pH 值基本稳定。结论 头孢噻利与甲硝唑氯化钠注射液可配伍使用。

关键词: 头孢噻利; 甲硝唑注射液; 配伍稳定性

中图分类号: R969.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)03-0274-03

Compatible Stability of Cefoselis Sulsate with Metronidazole Injection

LEI Hong, HUA Junyan, TIAN Weiqiang*, ZHANG Lifan(Department of Pharmacy, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the compatible stability of cefoselis sulsate with metronidazole injection. **METHODS** The content of the mixture of cefoselis sulsate and metronidazole within 8 h were determined by HPLC, meanwhile the changes in appearances and the pH values were observed. **RESULTS** The content of cefoselis sulsate and metronidazole injection was stable within 8 h. The mixture was clear, pH value was also stable. **CONCLUSION** Cefoselis sulsate can be mixed with metronidazole injection for clinical use.

KEY WORDS: cefoselis sulsate; metronidazole injection; compatible stability

头孢噻利(cefoselis sulsate, CFSL)是新型第 4 代头孢菌素类抗菌药物^[1], 独特的结构特点使它与第 3 代头孢菌素相比, 抗菌谱更广, 对肺炎链球菌、溶血性链球菌、甲氧西林耐药金葡萄球菌抗菌活性增强。临床主要用于由阴性杆菌所致的医院和社区获得性严重的下呼吸道感染、复杂性尿路感染、败血症菌血症、中性粒细胞减少症患者感染, 此外对革兰氏阳性球菌作用增强都使其在临床有着广阔的应用前景。甲硝唑(metronidazole, MNZ)为硝基咪唑类抗原虫与抗厌氧菌药, 广泛应用于毛滴虫感染、阿米巴病和其他原虫感染, 对幽门螺旋杆菌亦有抗菌作用, 对厌氧菌具有选择性抗菌活性, 是治疗和预防厌氧菌感染的基本药物。两药能否配伍使用, 文献中没有相关报道。本试验模拟临床配伍操作, 参考有关文献[2-6], 使用 HPLC 对两药配伍液在相同温度下不同时间内的含量进行测定, 并对外观、pH 进行考察, 为临床联合用药提供依据。

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, 包括 G1379A 在线脱气机, G1311A 四元泵, G1314A 紫外检测器, Agilent 1100 色谱化学工作站); P^HS-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)。

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%); 甲硝唑对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 100191-200305, 含量: 99.6%); 注射用硫酸头孢噻利(浙江恒瑞医药股份有限公司, 批号为 09060422, 规格: 0.5 g); 甲硝唑氯化钠注射液(浙江国镜药业有限公司, 批号 100621, 规格: 100 mL 含药 0.5 g); 乙腈为色谱纯(国药集团化学试剂有限公司); 其余试剂均为分析纯。

基金项目: 浙江省医学会基金项目(2007ZYC57)

作者简介: 雷虹, 女, 药师 Tel: (0578)2681488
E-mail: lstianwq@126.com

E-mail: leihong120@163.com

*通信作者: 田伟强, 男, 主任药师 Tel: (0578)2681490

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Agilent 1100 型- C_{18} 柱(4.6 mm $\times$ 250 mm, 5 μ m); Agilent 1100- C_{18} 保护柱(4.6 mm $\times$ 12.5 mm, 5 μ m); 流动相: 磷酸盐缓冲液(pH 6.5)-乙腈-甲醇(85:5:10); 流速为 1.0 mL $\cdot$ min $^{-1}$; 检测波长: 254 nm; 柱温: 25 $^{\circ}$ C; 进样量: 20 μ L。在该色谱条件下, 头孢噻利和甲硝唑色谱峰分离度良好, 见图 1。

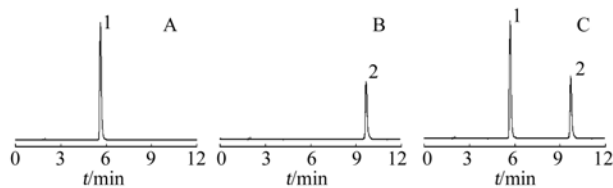


图 1 高效液相色谱图

A-硫酸头孢噻利对照品; B-甲硝唑对照品; C-配伍液; 1-硫酸头孢噻利; 2-甲硝唑

Fig 1 HPLC chromatograms

A-cefoselis sulsate standard; B-metronidazole standard; C-mixed solution; 1-cefoselis sulsate; 2-metronidazole

2.2 标准溶液及配伍溶液配制

2.2.1 硫酸头孢噻利标准溶液 精密称取硫酸头孢噻利对照品 20 mg, 用水溶解并稀释至 100 mL, 配制成浓度为 200 μ g $\cdot$ mL $^{-1}$ 的硫酸头孢噻利贮备液, 4 $^{\circ}$ C 冷藏。

2.2.2 甲硝唑标准溶液 精密称取甲硝唑对照品 20 mg, 用水溶解并稀释至 100 mL, 配制成浓度为 200 μ g $\cdot$ mL $^{-1}$ 的甲硝唑贮备液, 4 $^{\circ}$ C 冷藏。

2.2.3 配伍溶液 精密称取注射用硫酸头孢噻利 0.5 g, 用甲硝唑氯化钠注射液溶解并稀释至 100 mL, 混匀定容, 观察外观为淡黄色澄清溶液。

2.3 线性关系考察

表 1 精密度试验结果($n=3$)

Tab 1 Precision test results($n=3$)

药物	浓度/ μ g $\cdot$ mL $^{-1}$	日内精密度 RSD		日间精密度 RSD	
		测得量/ μ g $\cdot$ mL $^{-1}$	RSD/%	测得量/ μ g $\cdot$ mL $^{-1}$	RSD/%
头孢噻利	16	16.004 $\pm$ 0.027	0.17	15.991 $\pm$ 0.018	0.11
	40	39.984 $\pm$ 0.046	0.12	39.979 $\pm$ 0.064	0.16
	64	63.998 $\pm$ 0.084	0.13	63.998 $\pm$ 0.119	0.19
甲硝唑	16	15.999 $\pm$ 0.029	0.18	16.000 $\pm$ 0.042	0.26
	40	40.000 $\pm$ 0.014	0.03	39.999 $\pm$ 0.018	0.05
	64	63.996 $\pm$ 0.029	0.05	63.997 $\pm$ 0.042	0.07

2.3.1 硫酸头孢噻利线性曲线 分别精密量取硫酸头孢噻利标准溶液 1.0, 2.0, 4.0, 5.0, 6.0, 8.0, 10 mL 置 25 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀, 定容, 得浓度为 8, 16, 32, 40, 48, 64, 80 μ g $\cdot$ mL $^{-1}$ 的系列溶液。按“2.1”项下色谱条件, 从低浓度到高浓度分别进样分析, 并记录峰面积。以浓度 $C(\mu$ g $\cdot$ mL $^{-1})$ 为横坐标, 峰面积 A 为纵坐标绘制标准曲线, 得头孢噻利的回归方程为 $A=59.515C-0.7833$, $r=0.9999(n=2)$, 结果表明头孢噻利在范围内线性关系良好。

2.3.2 甲硝唑线性曲线 分别精密量取甲硝唑标准溶液 1.0, 2.0, 4.0, 5.0, 6.0, 8.0, 10 mL 置 25 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀, 定容, 得浓度为 8, 16, 32, 40, 48, 64, 80 μ g $\cdot$ mL $^{-1}$ 的系列溶液。按“2.1”项下色谱条件, 从低浓度到高浓度分别进样分析, 并记录峰面积。以浓度 $C(\mu$ g $\cdot$ mL $^{-1})$ 为横坐标, 峰面积 A 为纵坐标绘制标准曲线, 得甲硝唑的回归方程为 $A=15.29C-1$, $r=0.9999(n=2)$, 结果表明甲硝唑在范围内线性关系良好。

2.4 精密度试验

分别配制硫酸头孢噻利高、中、低(16, 40, 64 μ g $\cdot$ mL $^{-1}$)3 个浓度的溶液, 甲硝唑注射液高、中、低(16、40、64 μ g $\cdot$ mL $^{-1}$)3 个浓度的溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样, 分别在同 1 d 内重复进样 3 次, 连续测 3 d, 计算日内及日间精密度, 结果见表 1。

2.5 回收率试验

精密量取适量硫酸头孢噻利和甲硝唑标准液混合并用水定容, 分别准确配制成含硫酸头孢噻利和甲硝唑标准品注射液 16, 40, 64 μ g $\cdot$ mL $^{-1}$, 各配置 3 份, 按“2.1”项下色谱条件进样, 测定并记录峰面积, 计算回收率, 结果见表 2。

表 2 回收率试验结果(n=3)

Tab 2 Results of recovery test (n=3)

药物	加入量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	测得量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	平均回收率/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	RSD/ %
头孢噻利	16	16.012	100.2±0.14	0.14
	16	16.037		
	16	16.058		
	40	39.984		
	40	40.041	100.0±0.07	0.07
	40	40.028		
	64	63.964		
	64	64.032		
甲硝唑	64	64.084	100.0±0.09	0.09
	16	16.036		
	16	15.892		
	16	15.827		
	40	40.025	99.5±0.67	0.68
	40	39.894		
	40	40.005		
	64	64.020		
	64	64.223	100.0±0.30	0.30
	64	63.831		

表 3 稳定性试验结果(n=3)

Tab 3 Results of stability test(n=3)

项 目	时间/h						
	0	1	2	3	4	6	8
pH 值	5.12	5.12	5.12	5.12	5.12	5.12	5.12
头孢噻利百分含量/%	100.0	99.6	100.0	99.6	99.9	100.0	99.9
甲硝唑百分含量/%	100.0	100.0	99.7	99.5	99.8	99.9	100.0

3 讨论

本实验结果表明,在室温下,硫酸头孢噻利与甲硝唑注射液配伍,8 h 内配伍液未见任何颜色改变、气泡产生及肉眼可见的沉淀生成,pH 值稳定,说明两药配伍后无理化变化。经测定,配伍液在 8 h 内硫酸头孢噻利与甲硝唑的回收率良好。同时,配伍液经高效液相色谱分析,未见有新的峰出现,说明两药配伍后溶液中没有新物质或降解物质产生。试验结果表明,注射用硫酸头孢噻利与甲硝唑氯化钠注射液配伍溶液稳定,在上述条件下可配伍使用。

REFERENCES

[1] XU C S, CHEN G H, LIANG M F. The characteristic effect and application prospect of fourth generation Cephalosporins

2.6 注射用硫酸头孢噻利与甲硝唑注射液配伍溶液的稳定性试验

2.6.1 配伍溶液外观、pH 值变化试验 在室温条件下,分别于 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8 h 时对头孢噻利与甲硝唑配伍溶液进行色泽及可见异物检查,并测定 pH 值。8 h 内配伍液均为淡黄色澄清溶液(颜色同黄色 3 号标准比色液),无肉眼可见的沉淀及气泡产生,不溶性微粒符合中国药典 2010 年版要求。不同时间内 pH 无变化,结果见表 3。

2.6.2 配伍溶液含量变化试验 在室温下,分别于 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8 h 时精密量取 2 mL 头孢噻利与甲硝唑配伍溶液,置 250 mL 量瓶中,用水稀释至刻度,混匀、定容。按“2.1”项下色谱条件进样,记录峰面积。按“2.3”项下回归方程计算样品溶液中硫酸头孢噻利和甲硝唑的含量,并以 0 h 的含量为 100%计算其他时间两者的相对百分含量,结果见表 3。

[J]. Jiangsu Pharm Sci Clin Res(江苏药学与临床研究), 2001, 9(4): 6-7
[2] 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.
[3] TIAN W Q, HUA J Y, ZHU Y Y, et al. Compatible stability of cefoselis mixed with five hemostatics [J]. Her Med(医药导报), 2010, 29(3): 383-387.
[4] 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.
[5] 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.
[6] 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: 2011-05-29