

青霉素皮试剂与 0.9%氯化钠溶液的配伍稳定性研究

陈冠华, 谢晏星, 应志洪, 邢玉婷, 钱欣(浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 浙江 金华 321016)

摘要: **目的** 通过对青霉素皮试剂与 0.9%氯化钠注射液的配伍稳定性研究, 确认现有产品使用说明书的合理性。**方法** 取 3 批青霉素皮试剂, 按现有药品使用说明书配制溶液, 在不同的温度下存放, 采用 HPLC 考察不同时间青霉素皮试剂的有关物质、含量指标的变化情况。**结果** 青霉素皮试剂的有关物质在 0.9%氯化钠注射液中随着时间的推移呈上升趋势: 在 25℃ 室温条件下存放, 4 h 后杂质总量接近 1.0%; 8 h 后已经接近 2.0%, 明显超出企业内控标准(1.0%)。在 2~8℃ 低温条件下, 24 h 后杂质总量仍<1.0%。**结论** 青霉素皮试剂与 0.9%氯化钠注射液的配伍稳定性与存放的温度和时间条件相关性大。在实际临床应用中, 建议配制好的药液在 25℃ 左右室温条件下存放≤4 h; 在 2~8℃ 低温条件下可以存放 24 h。建议企业及时修订青霉素皮试剂的使用说明书, 在说明书的用法用量中注明存放条件和存放时间, 以确保皮试的准确性和用药的安全性。

关键词: 青霉素皮试剂; 有关物质; 含量; 高效液相色谱; 0.9%氯化钠注射液; 配伍; 稳定性

中图分类号: R917 **文献标志码:** B **文章编号:** 1007-7693(2018)06-0832-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.06.010

引用本文: 陈冠华, 谢晏星, 应志洪, 等. 青霉素皮试剂与 0.9%氯化钠溶液的配伍稳定性研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(6): 832-835.

Compatibility Study of Penicillin for Skin Test with 0.9% Sodium Chloride

CHEN Guanhua, XIE Yanxing, YING Zhihong, XING Yuting, QIAN Xin(Zhejiang Jinhua Conba Bio-pharm Co., Ltd., Jinhua 321016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the compatibility of penicillin for skin test with 0.9% sodium chloride, to verify the rationality of current drug use instruction. **METHODS** Three batches of penicillin for skin test were prepared into solution according to current drug use instruction, and stored for different period under different temperature, evaluating the change in related substances and assay for different storage period by HPLC. **RESULTS** The related substances in penicillin for skin test dissolved in 0.9% sodium chloride tend to rise over time: at the room temperature of 25℃ for 4 h, total impurities were close to 1.0%; at the room temperature for 8 h, total impurities were close to 2.0%, and obviously exceed the in-house specification (1.0%); at the low temperature of 2~8℃ for 24 h, total impurities were <1.0%. **CONCLUSION** The compatibility stability of penicillin for skin test with 0.9% sodium chloride is closely related to storage temperature and time. It is suggested that during clinical use, prepared penicillin solution for skin test shall be used within 4 h at about 25℃ and within 24 h at 2~8℃. The enterprises shall revise the drug use instruction of penicillin for skin test in time, stating the storage temperature and time under the usage and dosage, in order to ensure the accuracy of skin test and safety of drug.

KEY WORDS: penicillin for skin test; related substances; content; HPLC; 0.9% sodium chloride; compatibility; stability

青霉素适用 A 组及 B 组溶血性链球菌、肺炎链球菌、对青霉素敏感金黄色葡萄球菌等革兰阳性球菌所致的各种感染, 如血流感染、肺炎、脑膜炎、扁桃体炎、中耳炎、猩红热、丹毒、产褥热等。青霉素也用于治疗草绿色链球菌和肠球菌属所致的心内膜炎(与氨基糖苷类联合); 梭状芽孢杆菌所致的破伤风、气性坏疽、白喉、流行性脑脊髓膜炎、鼠咬热、梅毒、钩端螺旋体病、樊尚(Vincent)咽峡炎、放线菌病等^[1]。青霉素毒性虽低,

但过敏反应较常见, 在各种抗感染药物中居首位, 严重的不良反应——过敏性休克(I 型变态反应)的发生率为 0.004%~0.015%, 若不及时抢救, 病死率高^[1]。因此患者在使用青霉素类药物之前必须进行青霉素皮试^[2-3], 以确保患者用药安全^[4]。已发表的文献大多针对青霉素与各类输液的配伍质量稳定性开展^[5-6], 对产品使用说明书制定的合理性以及临床用药指导作用描述较少。浙江金华康恩贝生物制药有限公司生产的青霉素皮试剂 2 500

作者简介: 陈冠华, 女, 高级工程师 Tel: (0579)82278218 E-mail: 664217923@qq.com

单位(相当于 1.5 mg)用 0.9%氯化钠溶液 5 mL^[7-8]直接定量溶解配制,取 0.1 mL 对患者进行皮试,药物剂量浓度控制准确,使用方便。本实验对青霉素皮试剂与 0.9%氯化钠溶液配伍的稳定性进一步进行研究,为产品说明书的制定提供科学依据^[9],以期更好地指导临床用药。

1 仪器与试剂

Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);XP-105DR 电子天平(瑞士梅特勒公司)。

青霉素对照品(中国药品生物制品检定所,批号:130437-201306;纯度:93.1%);青霉素皮试剂(浙江金华康恩贝生物制药有限公司,批号:GC1701001-1,GC1701001-2,GC1701002-3;规格:每瓶 2 500 单位);0.9%氯化钠溶液(双鹤药业,批号:161014XQ,规格:250 mL:2.25 g);甲醇、乙腈、磷酸均为色谱纯,购自美国默克公司;磷酸二氢钾(分析纯,国药集团);水为超纯水。

2 方法

2.1 检测方法

2.1.1 有关物质的检测方法 以中国药典 2015 年版二部青霉素钠^[10]的有关物质检测方法为基础,结合青霉素皮试剂的实际剂量,制定皮试剂的有关物质测定方法:取青霉素皮试剂 10 瓶,精密加入水 10 mL,溶解并定量,稀释制成每 1 mL 约含 1.5 mg 的溶液,作为供试品溶液;精密量取 1 mL,置 100 mL 量瓶中,用水稀释至刻度,作为自身对照溶液。

色谱条件:Kromasil C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);以 0.5 mol·L⁻¹磷酸二氢钾溶液(用磷酸调 pH 至 3.5)-甲醇-水(10:30:60)为流动相 A,以 0.5 mol·L⁻¹磷酸二氢钾溶液(用磷酸调 pH 至 3.5)-甲醇-水(10:50:40)为流动相 B;流速为 1.0 mL·min⁻¹;柱温为 35℃;检测波长为 225 nm。先以流动相 A-B(70:30)等度洗脱;待青霉素峰洗脱完毕后立即进行梯度洗脱:0~20 min,70%A→0%A;再以流动相 100%B 等度洗脱 15 min。取青霉素对照品约 2 mg,加水 1 mL 使溶解,摇匀,制成每 1 mL 中约含 2 mg 青霉素钠的溶液,取 40 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图应与标准图谱一致。取对照溶液 40 μL 注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分色谱峰的峰高约为满量程的 20%。精密量取上述供试品溶液与自身对照溶液各

40 μL,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。供试品溶液的色谱图中如有杂质峰,各杂质峰面积的和不得超过自身对照溶液主峰面积的 1.0%。

2.1.2 含量测定方法 依据青霉素皮试剂国家药品标准^[11]规定进行含量测定。

色谱条件与系统适用性试验:Kromasil C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);0.05 mol·L⁻¹磷酸二氢钾溶液-乙腈(75:25)为流动相;流速为 1.0 mL·min⁻¹;柱温为 35℃;检测波长为 230 nm。理论板数按青霉素钠峰计算应≥2 000。

测定方法:取本品 10 瓶,分别精密加入水 5 mL,摇匀,取出所有溶液,混匀,配置成每 1 mL 含 0.3 mg 青霉素钠的溶液,作为供试品溶液,精密量取 10 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图;另取青霉素对照品适量,精密称定约 30 mg 置 100 mL 量瓶中,加水溶解并定量稀释制成每 1 mL 中约含 0.30 mg 青霉素钠的溶液,作为对照溶液。按外标法以峰面积计算出每瓶的含量,并求出 10 瓶的平均含量,即得。其结果乘以 1.065 8,即为试品中 C₁₆H₁₇N₂NaO₄S 的含量。

注:在配伍试验时用 0.9%的氯化钠溶液替代水来制备供试品溶液。

2.2 测试液制备

2.2.1 有关物质测试液制备 取青霉素皮试剂 10 瓶,用 10 mL 0.9%氯化钠溶液洗出内容物,混匀,配制成每 1 mL 含 1.5 mg 青霉素钠的溶液,作为供试品溶液。

2.2.2 含量测试液制备 取青霉素皮试剂 10 瓶,分别精密加入 5 mL 0.9%氯化钠溶液,摇匀,取出所有溶液,混匀,配制成每 1 mL 含 0.3 mg 青霉素钠的溶液,作为供试品溶液。

2.3 配伍时间考察

将“2.1”项下配置的有关物质和含量供试品溶液放置 2~8℃环境中,分别于 0, 2, 4, 6, 8, 10, 16, 20, 24 h 取样,按“2.1”项下色谱条件检测含量、有关物质,考察各指标的变化情况。

将“2.1”项下配制的有关物质和含量供试品溶液放置于(25±5)℃环境中,分别于 0, 2, 4, 6, 8, 10 h 取样,按“2.1”项下色谱条件检测含量、有关物质,考察各指标的变化情况。

3 结果

取在 2~8℃环境中存放不同时间段后的测试

液,按“2.1”项下方法检测,显示在 2~8 ℃保存条件下青霉素皮试剂含量在 24 h 内略有下降;有关物质在 24 h 内有上升趋势,但并未产生新的杂质,且小于标准规定的 1.0%。数据汇总结果见表 1,典型图谱见图 1。

取在室温 25 ℃环境中存放不同时间段后的

测试液按“2.1”项下方法检测,青霉素皮试剂配液在室温 25 ℃条件下保存,含量在 10 h 内有所下降;有关物质在 4 h 内有上升趋势,但未超出标准,4 h 后上升趋势明显且超出标准范围,但并未产生新的杂质。数据汇总结果见表 2,典型图谱见图 1。

表 1 2~8 ℃环境下保存的样品检测结果

Tab. 1 Results of sample determination stored at 2~8 ℃

批号	项目	含量/%								
		0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	16 h	20 h	24 h
GC1701001-1	单杂	0.13	0.13	0.13	0.14	0.15	0.17	0.21	0.23	0.25
	总杂	0.57	0.58	0.59	0.58	0.60	0.61	0.67	0.70	0.72
	含量	100.00	100.00	99.80	99.80	99.70	99.70	99.30	98.90	98.80
GC1701001-2	单杂	0.13	0.13	0.14	0.16	0.18	0.20	0.25	0.28	0.30
	总杂	0.63	0.63	0.65	0.66	0.67	0.72	0.76	0.81	0.85
	含量	99.60	99.40	99.50	99.20	99.30	99.10	99.00	98.80	98.50
GC1701002-3	单杂	0.13	0.13	0.16	0.17	0.19	0.22	0.27	0.29	0.33
	总杂	0.58	0.59	0.63	0.63	0.66	0.69	0.75	0.79	0.83
	含量	95.80	95.80	95.60	95.50	95.40	95.40	95.30	95.10	94.90
限度值		总杂质不得过 1.0%; 按标示量计 90.0%~115.0%。								

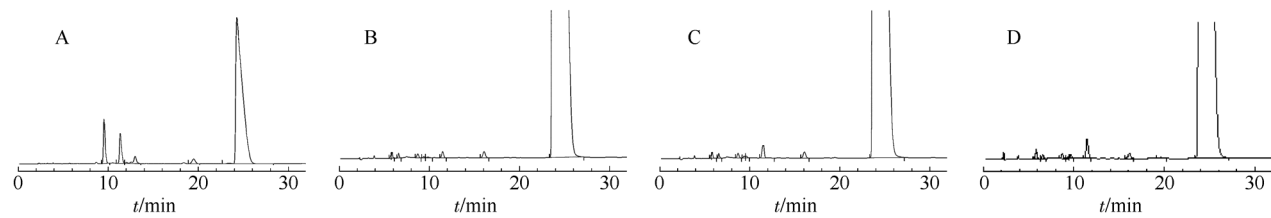


图 1 高效液相色谱图

A-系统适用性; B-有关物质(0 h); C-有关物质(2~8 ℃, 24 h); D-有关物质(25 ℃, 4 h)。

Fig. 1 HPLC chromatograms

A-system suitability; B-related substances (0 h); C-related substances (2-8 ℃, 24 h); D-related substances (25 ℃, 4 h).

表 2 25 ℃环境下保存的样品检测结果

Tab. 2 Results of sample determination stored at 25 ℃

批号	项目	含量/%						
		0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	
GC1701001-1	单杂	0.14	0.21	0.22	0.24	0.37	0.53	
	总杂	0.76	0.82	0.98	1.10	1.70	2.30	
	含量	101.00	100.00	99.30	98.70	98.10	97.60	
GC1701001-2	单杂	0.14	0.19	0.22	0.23	0.36	0.50	
	总杂	0.70	0.80	0.91	1.10	1.60	2.20	
	含量	98.8	98.00	97.4	96.60	96.00	95.40	
GC1701002-3	单杂	0.16	0.18	0.21	0.29	0.38	0.49	
	总杂	0.76	0.84	0.97	1.20	1.60	2.10	
	含量	98.40	97.70	97.00	96.30	95.60	94.90	
限度值		总杂质不得过 1.0%; 按标示量计 90.0%~115.0%						

结果显示,青霉素皮试剂有关物质在 0.9%氯化钠注射液中随着时间的推移呈上升趋势:在 25℃室温条件下存放,4 h 后杂质总量接近 1.0%,但符合企业内控标准;8 h 后已经接近 2.0%,明显超出企业内控标准(1.0%)。在 2~8℃低温条件下,24 h 杂质总量仍<1.0%,结果明显优于室温条件下存放。青霉素皮试剂含量有下降趋势:在室温 25℃存放的条件下,8 h 内的变化≤2.0%;在 2~8℃低温条件下,24 h 内的变化≤2.0%,结果明显好于室温条件下存放。结果表明,青霉素皮试剂与 0.9%氯化钠注射液的配伍稳定性与存放的环境温度和存放时间条件均有相关性。

4 讨论

根据 3 个批次青霉素皮试剂与 0.9%氯化钠注射液的配伍稳定性考察结果,可知青霉素皮试剂的配伍稳定性与存放的时间和温度均相关;严格控制存放时间和低温保存都有利于青霉素皮试剂溶液的稳定性。在实际临床应用中,建议将配制好的药液,如在室温下存放,时间不宜超过 4 h;如在 2~8℃环境中存放可供 24 h 内使用。故建议企业适时修订青霉素皮试剂的使用说明书,在说

明书的用法用量中注明存放条件和使用要求,以确保药物的疗效和用药的安全性。

REFERENCES

- [1] 中华人民共和国临床用药须知:化学药和生物制品卷[M]. 2010 年版. 北京:中国医药科技出版社,2011:624-628.
- [2] 谭玲,车宁. 药物皮试知识概述[J]. 中国临床医师, 2005, 33(2): 46-47.
- [3] 邓少娟. 不同溶媒对青霉素皮试结果的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(4): 466-466.
- [4] 刘萍. 青霉素皮试安全问题的探讨[J]. 中国保健营养(中旬刊), 2012, 22(5): 463.
- [5] 王艳,韩莹旻. HPLC 法考察青霉素类抗菌药物配伍稳定性概述[J]. 实用药物与临床, 2011, 14(6): 516-518.
- [6] 路永生. 注射用青霉素钠在配制和使用过程中的稳定性研究[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(15): 165-166.
- [7] YUAN B, ZHANG L, YUAN L. Research on the stability of penicillin skin reagent [J]. Heilongjiang Med J(黑龙江医药), 2003, 16(1): 28-29.
- [8] 梁卫. 不同厂家青霉素皮试剂质量的实验研究[J]. 广西中医学院学报, 2000, 17(4): 61-63.
- [9] 张莉. 谈青霉素类药物皮试研究分析[J]. 医学信息, 2016, 29(11): 332-333.
- [10] 中国药典. 二部[S]. 2015: 596-597.
- [11] 国家药品标准. WS-10001(HD-0332)-2002[S].

收稿日期: 2017-09-08

(本文责编:李艳芳)