

甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与质子泵抑制剂配伍稳定性研究

刘晓月, 李月阳, 陈秋燃, 高欢* (吉林大学第一医院药学部, 长春 130000)

摘要: 目的 分析甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与质子泵抑制剂的配伍稳定性。方法 室温(25 °C)条件下考察甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液分别与注射用奥美拉唑钠、注射用泮托拉唑钠和注射用兰索拉唑配伍后放置 0, 2, 4, 6, 8 h 的外观及 pH 值变化; 采用 HPLC 和分光光度法测定含量和溶血率。结果 甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与注射用奥美拉唑钠、注射用泮托拉唑钠和注射用兰索拉唑配伍后立即发生颜色变化并且随着配伍时间延长逐渐形成沉淀, 配伍后溶液的 pH 值有明显变化, 甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液的含量分别降为 83%, 76%和 83%, 溶血率明显增加。结论 甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与注射用奥美拉唑钠、注射用泮托拉唑钠和注射用兰索拉唑存在配伍禁忌, 因此甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液不能与质子泵抑制剂类药物同容器配制, 如需联合使用时应在使用前后冲洗输液管路。

关键词: 配伍稳定性; 甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液; 质子泵抑制剂; 溶血率; 用药安全

中图分类号: R914.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)18-2185-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.18.002

引用本文: 刘晓月, 李月阳, 陈秋燃, 等. 甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与质子泵抑制剂配伍稳定性研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(18): 2185-2189.

Compatible Stability of Pazufloxacin Mesylate Sodium Chloride Injection and Proton Pump Inhibitors

LIU Xiaoyue, LI Yueyang, CHEN Qiuran, GAO Huan* (Department of Pharmacy, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the compatible stability of pazufloxacin mesylate sodium chloride injection with proton pump inhibitors. **METHODS** Appearances and pH changes of the solution containing pazufloxacin mesylate sodium chloride injection and omeprazole, pantoprazole and lansoprazole were observed at room temperature(25 °C) for different period. HPLC was adopted to determine the content. Spectrophotometric method was used to determine hemolytic rate. **RESULTS** The color of pazufloxacin sodium chloride injection changed immediately when mixing with proton pump inhibitors, and gradually formed precipitation. When two drugs were mixed, the pH values of mixtures were changed obviously, and the contents of pazufloxacin mesylate were decreased by 83%, 76% and 83%, respectively. The hemolytic rates of the mixtures were increased with the time increasing. **CONCLUSION** It is unstable of the solution containing pazufloxacin mesylate sodium with omeprazole sodium, pantoprazole sodium or lansoprazole. Pazufloxacin mesylate sodium chloride injection should not be used with any proton pump inhibitors in the same infusion container, and the infusion tube should be washed before and after using above drugs.

KEYWORDS: compatible stability; pazufloxacin mesylate sodium chloride injection; proton pump inhibitors(PPI); hemolytic rate; drug safety

甲磺酸帕珠沙星是第 4 代喹诺酮类抗菌药, 是一种广谱抗菌剂, 作用于细菌 DNA 拓扑异构酶 II 和 IV, 主要治疗呼吸道、泌尿道和皮肤组织感染, 特别是对复杂性感染、急性感染、重度感染、手术及外伤感染和对一般抗感染药有耐药性的细菌有较好的疗效^[1]。质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是常用的胃部相关性治疗药物, 通过抑制 H⁺-K⁺-ATP 酶阻断胃酸分泌, 抑酸作用强、特异性高。国内上市的 PPI 注射剂包括埃索美拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑及雷贝拉唑等^[2]。目前, 甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液

广泛应用于临床, 温雅丽^[3]研究发现注射用甲磺酸帕珠沙星与注射用泮托拉唑钠配伍后产生沉淀, 但未探究沉淀产生的原因, 本研究选择临床使用频次较多的奥美拉唑钠、泮托拉唑钠和兰索拉唑与甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液进行配伍, 考察各组配伍溶液在常温下(25 °C)不同时间点溶液的外观、pH 值、含量及溶血率变化, 旨在为临床合理用药提供依据。

1 材料

1.1 仪器

1220 高效液相色谱仪(美国 Agilent); FE20 pH

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81903712); 吉林大学第一医院青年基金项目(JDYY92018014)

作者简介: 刘晓月, 女, 药师 Tel: 13843089659 E-mail: 736881095@qq.com *通信作者: 高欢, 女, 博士, 药师 Tel: (0431)88782482 E-mail: gaohhhh_1027@163.com

计(梅特勒-托利多仪器有限公司); FA2004 电子分析天平(上海舜宁恒平有限公司); 7600-210 酶标仪(HITACHI 公司); TGL20M 高速冷冻离心机(上海赫田科学仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液[重庆莱美药业股份有限公司, 批号: S181041; 规格: 100 mL(帕珠沙星 0.3 g 与氯化钠 0.9 g)]; 甲磺酸帕珠沙星对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 130460-200701; 纯度>99%); 注射用奥美拉唑钠(江苏奥赛康药业有限公司, 批号: 17120813; 规格: 40 mg); 注射用泮托拉唑钠(成都天台山制药有限公司, 批号: 180927; 规格: 42.3 mg); 注射用兰索拉唑(江苏奥赛康药业有限公司, 批号: 1811087; 规格: 30 mg); 0.9%氯化钠注射液(吉林康奈尔药业有限公司, 批号: 18080605; 规格: 100 mL)。

2 方法

2.1 配伍溶液的配制

本实验参考临床用药浓度, 在室温(25 °C)条件下, 取注射用奥美拉唑钠 40 mg、注射用泮托拉唑钠 42.3 mg 和注射用兰索拉唑 30 mg 溶于 0.9% 100 mL 氯化钠注射液中, 配制后的溶液分别与甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液 0.3 g·(100 mL)⁻¹ 进行配伍混合摇匀。

2.2 外观

将甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与注射用奥美拉唑钠稀释液、注射用泮托拉唑钠稀释液、注射用兰索拉唑稀释液配伍后的溶液各取 5 mL, 放置在清洁透明的塞纳氏比色管中, 在 0, 2, 4, 6 和 8 h 进行观察并记录颜色变化, (-)表示无明显变化, (+)表示有颜色变化或者产生沉淀, (+)的数量表示变化程度, 采用 pH 检测仪测定各组 pH 值的变化。

2.3 含量测定

2.3.1 色谱条件 色谱柱: 20RBAX SB-C₁₈ (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-0.1%磷酸(25:75); 流速: 1 000 mL·min⁻¹; 柱温: 35 °C; 检测波长: 243 nm; 进样量: 10 μL; 在上述条件下甲磺酸帕珠沙星色谱峰峰形良好, 分离清晰, 出峰时间为 6.724 min, 见图 1。

2.3.2 溶液的制备 ①对照品溶液: 精密量取 20 mg 甲磺酸帕珠沙星对照品, 用甲醇定容至

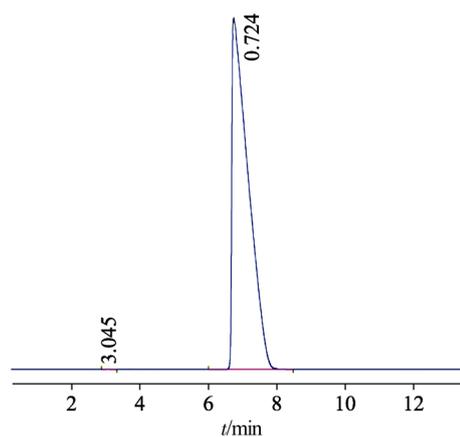


图 1 甲磺酸帕珠沙星 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatogram of pazufloxacin mesylate

10 mL 干燥量瓶中(2 mg·mL⁻¹); ②供试品溶液: 称取注射用奥美拉唑钠 40 mg、注射用泮托拉唑钠 42.3 mg 和注射用兰索拉唑 30 mg 与 0.9% 100 mL 氯化钠注射液混合并摇匀, 经 0.22 μm 过滤器滤过后进样。

2.3.3 线性范围 取适量甲磺酸帕珠沙星对照品溶液配制浓度为 50, 250, 500, 1 000 和 2 000 μg·mL⁻¹ 的溶液, 按“2.3.1”项下色谱条件进样 10 μL, 重复进样 6 次, 以浓度(c)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归, 线性回归方程为 $y=225.25c+81.876$ ($r^2=0.999$)。结果表明甲磺酸帕珠沙星检测浓度在 50~2 000 μg·mL⁻¹ 内线性关系良好。

2.3.4 仪器精密度试验 取适量甲磺酸帕珠沙星对照品溶液配制浓度为 250, 500 和 1 000 μg·mL⁻¹ 的溶液, 按“2.3.1”项下色谱条件进样测定, 连续进样 6 次, 计算 RSD 分别为 0.45%, 0.68%和 0.91%, 表明仪器精密度良好。

2.3.5 回收率试验 取甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液 5 mL, 加入甲磺酸帕珠沙星对照品溶液 1 mL (1 000 μg·mL⁻¹), 按“2.3.1”项下色谱条件进样 10 μL, 根据峰面积和标准曲线计算含量和回收率, 结果表明回收率为(99.40±0.34)%, 符合实验要求。

2.3.6 重复性试验 取甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液 6 份, 按“2.3.1”项下色谱条件进样测定, 连续进样, RSD 为 1.54%, 满足 RSD<2%的要求, 说明该方法重复性良好。

2.3.7 甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液和 PPIs 配伍输液稳定性结果 按“2.3.1”项下色谱条件, 取

适量待测定的甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与注射用奥美拉唑钠、注射用泮托拉唑钠和注射用兰索拉唑，将配伍后溶液的上清液经 0.22 μm 过滤器过滤后，取 1 mL 置 10 mL 量瓶中，加流动相稀释至刻度，摇匀，进样，分别测定甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液和上清液中的甲磺酸帕珠沙星与注射用奥美拉唑钠、注射用泮托拉唑钠和注射用兰索拉唑的峰面积，以 0 h 时浓度为 100% 含量计算药物相对含量。

2.3.8 溶血与凝聚试验 取兔血数毫升，放入锥形瓶中振摇 10 min，除去纤维蛋白原，使其成为脱纤血液，加入 0.9% 氯化钠注射液，摇匀，1 000 r·min⁻¹ 离心 15 min，用 0.9% 氯化钠注射液洗涤至上清液不显红色，将所得红细胞加 0.9% 氯化钠注射液配制成 2% 红细胞混悬液备用^[4-5]。取洁净玻璃试管进行编号，分别为样品管、阴性对照管、阳性对照管、空白对照管，依次加入 2% 红细胞混悬液、0.9% 氯化钠注射液、蒸馏水、供试液，

将各管混匀后在 37 °C 的恒温箱中保温 3 h，再将各管溶液离心 10 min，取上清液，在酶标仪上以蒸馏水为空白，读取各管溶液的吸光度值。

3 结果

3.1 外观变化

根据临床常用量将“2.1”项配制后的溶液 7 组，置于常温(25 °C)观察 8 h，在不同时间点量取 10 mL 溶液于试管中，从外观观察其药液的澄明度、色泽变化，结果见表 1。

3.2 pH 值变化

甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与注射用奥美拉唑钠、注射用泮托拉唑钠和注射用兰索拉唑配伍后 pH 值有明显变化，结果见表 2。

3.3 含量测定

通过含量测定分析，甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与注射用奥美拉唑钠、注射用泮托拉唑钠和注射用兰索拉唑配伍后的含量明显降低，结果见表 3~4。

表 1 甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与质子泵抑制剂配伍后溶液放置不同时间的外观变化

Tab. 1 Appearance of the compatibility of pazufloxacin mesylate sodium chloride injection with PPIs at different time

药物名称	0 h		2 h		4 h		6 h		8 h	
	颜色	沉淀	颜色	沉淀	颜色	沉淀	颜色	沉淀	颜色	沉淀
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液	无色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
注射用奥美拉唑钠	无色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液+ 注射用奥美拉唑钠	棕色	(+)	(+)	(+)	(++)	(++)	(++)	(+++)	(+++)	(+++)
注射用泮托拉唑钠	无色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液+ 注射用泮托拉唑钠	粉色	(+)	(+)	(+)	(++)	(+)	(++)	(+)	(+++)	(++)
注射用兰索拉唑钠	无色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液+ 注射用兰索拉唑钠	黄色	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(++)	(++)	(++)	(++)

表 2 甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与质子泵抑制剂配伍后放置不同时间的 pH 变化

Tab. 2 pH value of the compatibility of pazufloxacin mesylate sodium chloride injection with PPIs at different time

药物名称	pH				
	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液	3.38	3.43	3.57	3.32	3.41
注射用奥美拉唑钠	8.76	8.81	8.96	8.19	8.11
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液+ 注射用奥美拉唑钠	4.94	5.11	4.93	5.07	5.03
注射用泮托拉唑钠	8.21	8.18	8.32	7.82	7.78
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液+ 注射用泮托拉唑钠	4.95	5.12	4.71	4.61	4.56
注射用兰索拉唑钠	8.08	8.18	8.45	7.69	7.55
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液+ 注射用兰索拉唑钠	4.36	4.34	4.38	4.45	4.51

表 3 甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与质子泵抑制剂配伍后放置不同时间的浓度变化

Tab. 3 Concentration of compatibility of pazufloxacin mesylate sodium chloride injection with PPIs at different time

药物名称	浓度/mg·mL ⁻¹				
	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液	1.472 5	1.455 2	1.401 0	1.398 8	1.395 3
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液+ 注射用奥美拉唑钠	0.900 8	0.861 9	0.770 1	0.759 3	0.747 7
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液+ 注射用泮托拉唑钠	0.972 9	0.894 4	0.812 2	0.768 5	0.739 9
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液+ 注射用兰索拉唑钠	0.953 2	0.904 4	0.863 5	0.819 3	0.792 1

表 4 甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与质子泵抑制剂配伍后的含量变化

Tab. 4 Content of compability of pazufloxacin mesylate sodium chloride injection with PPIs

药物名称	相对含量/%
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液+注射用奥美拉唑钠	83
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液+注射用泮托拉唑钠	76
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液+注射用兰索拉唑	83

3.4 溶血率测定

计算不同药物的溶血率,通过 SPSS 16.0 分析,配伍后药物的溶血率明显增加。甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与注射用奥美拉唑钠、注射用泮托拉唑钠和注射用兰索拉唑配伍发生相互作用,测得各组的溶血率见表 5。

4 讨论

通过考察甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与注射用奥美拉唑钠、注射用泮托拉唑钠和注射用兰索拉唑配伍后的溶液外观性状、pH 值、含量以及溶血率的变化,发现甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与 PPIs 存在配伍禁忌。相关文献报道甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与痰热清注射液、注射用头孢哌酮钠、注射用头孢匹胺钠和 5%碳酸氢钠注射液等存在配伍禁忌^[6-10]。甲磺酸帕珠沙星化学结构中含有羧酸结构,与碱性药物配伍后会因 pH 值改变而发生化学反应,继而导致主要有效成分的稳定性发生变化,引起不良反应。本研究通过含量测定发现,甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与

PPIs 配伍后的含量明显降低,在配伍 8 h 后含量 <90%,配伍溶液对红细胞影响较大,使溶血率明显升高。因此,甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与注射用奥美拉唑钠、注射用泮托拉唑钠、注射用兰索拉唑不宜配伍使用,以减少不良反应的发生。

静脉注射是临床治疗常用的给药方式,但存在诸多问题需要明确,如序贯滴注速度、配制液放置时间等^[11]。相关报道表明 PPIs 存在联合用药不适宜、溶剂选择不适宜、与药物配伍后发生物理化学变化等问题^[12]。本实验采用甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液配伍 PPIs,并对外观性状、pH 值、含量以及溶血率进行研究,结果显示两者配伍后出现明显的变色和沉淀,因此两者在临床治疗时不应配伍使用。如需联合应用时则应序贯给药,一种药物输注结束需使用 0.9%氯化钠注射液冲管,再继续输注另一种药物,以避免两者直接接触发生化学反应。因此,医护人员需要密切关注药物配制后的稳定性和药物之间联合配伍的稳定性,保障临床用药安全。

综上所述,甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与 PPIs 配伍稳定性对临床输液安全至关重要。静脉用药调配中心输液配制时,应加强对药物配伍医嘱的审核,谨慎与其他药物同瓶配伍,集中调配时应保证输液配制和使用的时间间隔 <4 h,成品输液标签应当标示“序贯滴入需冲管,1 h 内输注完毕”等输液提醒,从多方面保证临床安全合理用药。

表 5 甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与质子泵抑制剂溶血率试验结果

Tab. 5 Hemolytic rate of pazufloxacin mesylate sodium chloride injection with PPIs

药物名称	溶血率/%					
	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液	6.84±1.57	10.89±2.65	17.24±3.13	24.13±4.79	24.79±5.11	40.41±6.37
注射用奥美拉唑钠	12.75±1.86	14.13±0.79	21.03±1.45	23.79±2.95	35.51±4.72	36.55±5.17
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液+注射用奥美拉唑钠	1.72±1.41	28.27±1.58	45.86±4.21 ¹⁾	42.41±6.38 ¹⁾	52.75±6.86 ¹⁾	51.37±7.93
注射用泮托拉唑钠	8.96±1.55	7.93±1.10	11.03±2.44	13.10±3.5	20.34±5.48	26.20±5.69
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液+注射用泮托拉唑钠	6.55±1.72	15.86±2.69	53.10±5.34 ¹⁾	56.55±5.17 ¹⁾	53.10±7.34 ¹⁾	67.93±9.10 ¹⁾
注射用兰索拉唑	8.62±1.06	26.55±4.17	30.68±6.96	34.13±7.79	30.34±7.83	31.03±5.44
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液+注射用兰索拉唑	6.34±1.48	31.03±4.45	54.13±5.79	65.17±6.24 ¹⁾	62.75±8.86 ¹⁾	60.34±7.48 ¹⁾

注:与同一时间点甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液比较,¹⁾P<0.05。

Note: Compared with the pazufloxacin mesylate sodium chloride injection at the same time point, ¹⁾P<0.05.

REFERENCES

- [1] PAN X G, WANG Y, ZHANG X Z. Determination of pazufloxacin mesylate sodium chloride injection and its related substances by HPLC [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2008, 28(12): 989-992.
- [2] MALCOLM W F, COTTEN C M. Metoclopramide, H₂ blockers, and proton pump inhibitors: Pharmacotherapy for gastroesophageal reflux in neonates [J]. Clin Perinatol, 2012, 39(1): 99-109.
- [3] 温雅丽. 注射用甲磺酸帕珠沙星与泮托拉唑之间存在配伍禁忌[J]. 中国实用医药, 2013, 8(1): 243.
- [4] ZHU S M, KUANG R, YAO Z, et al. Application of the mensuration of hemolysis ratio to the safety Re-evaluation of Yuxingcao injection [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2008, 25(3): 233-235.
- [5] 徐黎玲. 分光光度法测定香丹注射液的溶血率[J]. 医药导报, 2004, 23(8): 585-586.
- [6] 王金秀, 程淑芳, 孙世萍. 痰热清注射液与甲磺酸帕珠沙星注射液存在配伍禁忌[J]. 临床误诊误治, 2010, 23(S2): 126.
- [7] 陈武梅, 廖芬. 注射用头孢哌酮钠与注射用甲磺酸帕珠沙星存在配伍禁忌[J]. 临床军医杂志, 2013, 41(1): 27.
- [8] 段妍. 甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与注射用头孢匹胺钠存在配伍禁忌[J]. 解放军护理杂志, 2013, 30(2): 5.
- [9] 陈彩虹, 韩春英. 5%碳酸氢钠注射液与甲磺酸帕珠沙星氯化钠存在配伍禁忌[J]. 护理实践与研究, 2013, 10(15): 38.
- [10] 任爱兰. 头孢替唑钠与甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液及果糖注射液存在配伍禁忌[J]. 中华现代护理杂志, 2011, 17(16): 1984.
- [11] 陈春梅, 李吉明. 注射用奥美拉唑钠与 20 种常用中药注射剂配伍稳定性[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(9): 164-165.
- [12] 孙艳飞. 注射用奥美拉唑在输液中的配伍稳定性及联合用药配伍禁忌性研究[J]. 北方药学, 2017, 14(9): 190-191.

收稿日期: 2019-11-16

(本文责编: 沈倩)