

• 医院药学 •

注射用头孢西丁钠与茵栀黄注射液的配伍稳定性研究

张洪峰, 霍好利*, 王 乐, 陈 晨, 李 倩, 魏亚超, 李 慧, 白 敏

邯郸市中心医院 药剂科, 河北 邯郸 056001

摘要: 目的 考察注射用头孢西丁钠与茵栀黄注射液在 5%葡萄糖注射液中的配伍稳定性。方法 采用高效液相色谱法 (HPLC) 测定头孢西丁钠与茵栀黄注射液配伍后 4 h 内头孢西丁和黄芩苷, 并考察配伍后外观、pH 值及不溶性微粒的变化。结果 配伍后的液体在 4 h 内的外观、pH 值无明显改变, 但不溶性微粒数逐渐增多, 二者的含量均逐渐降低。结论 头孢西丁钠与茵栀黄注射液配伍后 4 h 内不稳定, 不建议临床配伍使用。

关键词: 注射用头孢西丁钠; 茵栀黄注射液; 头孢西丁; 黄芩苷; 稳定性; 高效液相色谱

中图分类号: R927 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)03-0385-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.034

Compatible stability of cefoxitin sodium for injection and Yinzhihuang Injection

ZHANG Hong-feng, HUO Hao-li, WANG Le, CHEN Chen, LI Qian, WEI Ya-chao, LI Hui, BAI Min

Department of Pharmacy, HanDan Central Hospital, Handan 056001, China

Abstract: **Objective** To investigate the compatible stability of cefoxitin sodium for injection and Yinzhihuang Injection (a compound injection of Chinese materia medica) in 5% glucose injection. **Methods** high performance liquid chromatography (HPLC) was established for the quantitative determination of cefoxitin and baicalin within 4 h after the compatibility of cefoxitin sodium for injection and Yinzhihuang Injection, and the changes of solution color, pH value, and insoluble particles were observed. **Results** The solution color and pH value showed no obvious changes. But the contents of cefoxitin and baicalin as well as the insoluble particles were increased with the compatible time extending. **Conclusion** The solution is unstable within 4 h after the compatibility of cefoxitin sodium for injection and Yinzhihuang Injection. So it should not be used in the compatibility.

Key words: cefoxitin sodium for injection; Yinzhihuang Injection; cefoxitin; baicalin; compatible stability; HPLC

头孢西丁钠是第二代头孢菌素,对革兰阳性菌、革兰阴性杆菌以及厌氧菌有良好的抗菌活性^[1]。茵栀黄注射液由茵陈、栀子、黄芩经过水提醇沉工艺制成的灭菌水溶液,作为静脉注射针剂使用^[2],临床上主要用于治疗急性、慢性、迁延性肝炎,还可治疗返流性食管炎、胆道蛔虫症、急性胆源性胰腺炎、急性胆囊炎、胆总管结石、泌尿系结石、湿疹等^[3]。随着中药注射剂的广泛应用,与其他药物配伍使用日益增多,然而,中药注射剂成分复杂,配伍使用不当会产生严重的后果。曾有文献报道茵栀黄注射液联合抗生素治疗急性胆囊炎^[4],因此,本

实验进行了注射用头孢西丁钠与茵栀黄注射液配伍的稳定性考察。茵栀黄注射液不能与生理盐水配伍使用^[5-6],因此本实验考察了注射用头孢西丁钠与茵栀黄注射液配伍后在 5%葡萄糖溶液中的稳定性,为临床用药提供参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

美国 Agilent 1200 高效液相色谱仪 (在线脱气机,四元泵,自动进样器),GWJ—4 型智能微粒检测仪 (天津市天大天发科技有限公司),雷磁 PHS—25 pH 计 (上海精密科学仪器有限公司)。

收稿日期: 2013-02-05

作者简介: 张洪峰, 主任药师, 研究方向: 医院药学管理。Tel: (0310) 2118084

*通信作者 霍好利, 女, 药物分析专业硕士, 研究方向: 临床药学。Tel: (0310) 2118084 E-mail: 362761939@qq.com

1.2 试药

注射用头孢西丁钠（深圳致君制药有限公司，0.5 g/支，批号 D20111222），茵栀黄注射液（神威药业有限公司，10 mL/支，批号 12062144），5%葡萄糖注射液（石家庄四药有限公司，500 mL，批号 121227277），头孢西丁标准品（中国食品药品检定研究院，批号 130572-201102），黄芩苷对照品（中国食品药品检定研究院，批号 110715-201117），甲醇等其他试剂为色谱纯，实验用水为重蒸水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Diamonsil C₁₈ 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相：甲醇（A）和 0.2%甲酸-水（B），梯度洗脱，洗脱程序：0~5 min，20%~40%A；5~15 min，40%~75%A；15~20 min，75%~95%A；20~25 min，保持 95%A 不变；体积流量：0.8 mL/min；检测波长：270 nm；进样量：5 μL。理论塔板数按黄芩苷峰计不低于 3 000。在此色谱条件下黄芩苷与其他杂质峰分离度均大于 1.5。色谱图见图 1。

2.2 溶液的制备

2.2.1 标准品溶液的制备 精密称取头孢西丁标准品适量，用 pH 7.1 的磷酸盐缓冲液溶解并制成 2.4 mg/mL 的溶液。取黄芩苷对照品适量，精密称定，用甲醇溶解并稀释成 1.2 mg/mL 的溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 模拟临床用药浓度，将注射用头孢西丁钠 0.5 g 溶解于 500 mL 5%葡萄糖注射液中，摇匀。茵栀黄注射液 10 mL，用 5%葡萄糖注射液 500 mL 稀释，摇匀，取 1 mL 经 0.45 μm 滤膜滤过，即得。

2.3 方法学考察

2.3.1 线性关系考察 精密吸取头孢西丁标准品溶液适量，分别稀释成 0.3、0.6、1.2、1.8、2.4 mg/mL 的系列溶液；黄芩苷对照品溶液适量，分别稀释成 0.15、0.3、0.6、0.9、1.2 mg/mL 的系列溶液。进样测定，记录色谱图，以峰面积对质量浓度进行线性回归，得到回归方程。头孢西丁： $Y=5\,553.0 X+29.594$ ， $r^2=0.999\,9$ ；黄芩苷： $Y=17\,154 X-497.56$ ， $r^2=0.999\,7$ 。结果表明，头孢西丁、黄芩苷分别在 3.00~24.00 μg、1.50~12.00 μg 与峰面积具有良好的线性关系。

2.3.2 重复性试验 分别取 2.4 mg/mL 头孢西丁和 1.2 mg/mL 黄芩苷对照品溶液，连续进样 6 次，记

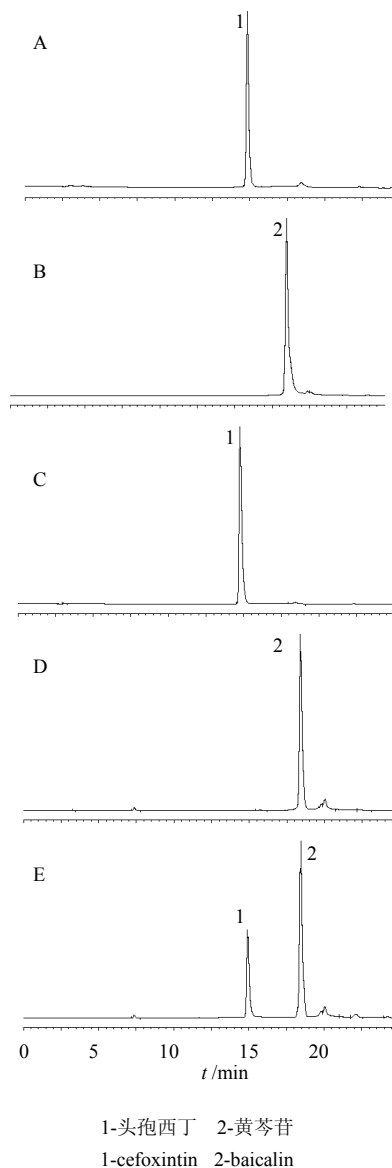


图 1 头孢西丁标准品 (A)、黄芩苷对照品 (B)、注射用头孢西丁钠 (C)、茵栀黄注射液 (D) 和混合样品 (E) 的 HPLC 谱图

Fig 1 HPLC chromatograms of cefoxitin sodium standard (A), baicalin reference substance (B), cefoxitin sodium for injection (C), Yinzhihuang Injection (D), and mixed sample solution (E)

录峰面积，结果头孢西丁和黄芩苷峰面积的 RSD 值分别为 0.33%、0.49%。

2.3.3 精密度试验 分别取注射用头孢西丁钠供试品溶液和茵栀黄注射液稀释液各 6 份，进样测定，结果头孢西丁和黄芩苷峰面积的 RSD 值分别为 1.32%、1.58%。

2.3.4 稳定性试验 取注射用头孢西丁钠供试品溶液和茵栀黄注射液稀释液，分别于 0、0.5、1.0、1.5、

2.0、4.0 h 进样, 记录峰面积。结果头孢西丁与黄芩苷峰面积的 RSD 值分别为 0.60%、1.20%, 表明两种溶液在 4 h 内稳定。

2.3.5 回收率试验 精密量取注射用头孢西丁钠供试品溶液和茵栀黄注射液稀释液各 0.5 mL, 分别精密加入头孢西丁标准品 397、499、597 μg , 黄芩苷对照品 317、396、476 μg , 每个水平 3 份, 共 9 份, 头孢西丁用磷酸盐缓冲液、茵栀黄用葡萄糖注射液稀释至 1 mL, 摇匀, 微孔滤膜滤过, 即得。进样测

定, 记录色谱峰面积, 计算加样回收率, 结果头孢西丁的平均回收率为 99.5%, RSD 值为 0.69%; 黄芩苷的平均回收率为 99.1%, RSD 值为 0.53%。

2.4 配伍稳定性实验

注射用头孢西丁钠供试品溶液和茵栀黄注射液混合, 在室温下, 分别于 0、0.5、1.0、1.5、2.0、4.0 h 观察配伍液的外观, 测定 pH 值、不溶性微粒及两者含量的变化 (以 0 h 含量为 100% 计算)。结果见表 1。

表 1 注射用头孢西丁钠与茵栀黄注射液配伍后外观、pH 值、不溶性微粒及含量的变化

Table 1 Changes of external appearance, pH values, insoluble particulate and content after compatibility of cefoxitin sodium for injection and Yinzhihuang Injection

时间/h	外观	pH 值	不溶性微粒数/(个·mL ⁻¹)		质量分数/%	
			$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	头孢西丁	黄芩苷
0	淡黄色澄明	7.30	6.9 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.2	100	100
0.5	淡黄色澄明	7.29	9.8 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 0.1	99.68	99.80
1.0	淡黄色澄明	7.31	10.7 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.2	98.80	98.64
1.5	淡黄色澄明	7.23	11.4 $\pm$ 0.6	1.6 $\pm$ 0.2	98.55	98.55
2.0	淡黄色澄明	7.25	16.6 $\pm$ 0.8	3.3 $\pm$ 0.1	97.23	97.69
4.0	淡黄色澄明	7.23	28.6 $\pm$ 0.8	3.5 $\pm$ 0.1	97.67	96.35

结果表明, 注射用头孢西丁钠与茵栀黄注射液配伍后, 在 4 h 内配伍液的外观和 pH 值没有明显变化。根据《中国药典》2010 版一部规定^[7], 标示装量为 100 mL 或 100 mL 以上的静脉用注射液, 每 1 mL 中含 10 μm 及 10 μm 以上的微粒不得过 12 粒, 含 25 μm 及 25 μm 以上的微粒不得过 2 粒。结果显示, 随着时间的延长, 不溶性微粒数逐渐增多, 头孢西丁和黄芩苷的含量均逐渐降低。2 h 时配伍液中 10 μm 以上的微粒已超过 12 粒, 25 μm 以上的微粒已超过 2 粒, 不符合药典标准。

3 讨论

文献报道, 茵栀黄注射液在 0.9% 的氯化钠注射液中不稳定, 而头孢西丁钠在 0.9% 的氯化钠注射液和葡萄糖注射液中均稳定, 因此本实验采用葡萄糖注射液作为稀释液。为了模拟临床用药浓度, 按照说明书, 将 0.5 g 头孢西丁钠和 10 mL 茵栀黄注射液分别溶于 500 mL 葡萄糖注射液中。临床上输液时间不等, 但一般均在 4 h 内完成, 因此本实验考察的稳定性均在 4 h 内。

茵栀黄注射液黄芩苷含量最高^[8], 文献中强

调以黄芩苷的量作为定量对象, 因此本实验采用高效液相色谱法, 以头孢西丁和黄芩苷为检测对象, 考察了配伍液的稳定性。另外, 全波长扫描下, 头孢西丁的最大吸收波长为 254 nm, 黄芩苷的最大吸收波长为 277 nm, 测定过程中, 当选择的波长接近 260 nm 时, 黄芩苷已经检测不到, 而接近 270 nm 时, 两者均可检测到。因此选择 270 nm 作为测定波长。

查阅相关文献, 测定头孢西丁和黄芩苷时所用的流动相均非常复杂。本实验进行流动相的选择, 用甲醇-水时, 无论任何比例, 头孢西丁均不出峰, 后加入色谱纯甲酸, 出峰, 并且峰型较好, 调整甲酸比例, 最后采用甲醇-含 0.2% 甲酸水溶液, 梯度洗脱, 结果头孢西丁和黄芩苷的保留时间分别为 14.46、18.10 min。

配伍稳定性试验结果表明, 注射用头孢西丁钠与茵栀黄注射液配伍后, 随着时间的延长, 不溶性微粒数逐渐增多, 头孢西丁和黄芩苷的含量均逐渐降低。中药注射液成分复杂, 与抗生素配伍后, 生物碱、氨基酸、苷类以及一些未被除尽的杂质可能

发生氧化、水解、缩合等反应,导致各粒径微粒数和主要成分含量的改变,很可能引起临床出现过敏反应。因此,应避免注射用头孢西丁钠与茵栀黄注射液配伍使用。

参考文献

- [1] 朱雪松,李 鹏,郑 芳,等. 头孢西丁钠与注射用炎琥宁配伍稳定性考察 [J]. 中国药师, 2010, 13(4): 539-540.
- [2] 张 英. 高效液相色谱法测定茵栀黄注射液成分的研究 [J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2002, 3(3): 202-205.
- [3] 杜延琪,张 帆,龚文菲,等. 茵栀黄注射液的药理作

用及不良反应研究分析 [J]. 中药材, 2009, 32(4): 641-643.

- [4] 李德福,李利明,刘晓峰. 茵栀黄注射液联合抗生素治疗急性胆囊炎的临床观察 [J]. 中国社区医师, 2006, 22(1): 45.
- [5] 黄镜娟,龙起权,韩一波. 5 种中药注射剂在生理盐水中的稳定性 [J]. 黑龙江医药, 2005, 18(6): 446.
- [6] 欧阳荣,刘红宇,周新蓓. 茵栀黄注射液与 5 种输液的配伍稳定性 [J]. 中国药房, 2002, 13(10): 622-623.
- [7] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 附录 59-60.
- [8] 韩梅海,成爱华,王江梅. RP-HPLC 法测定茵栀黄注射液中黄芩苷的含量 [J]. 中成药, 2002, 24(4): 313-314.