

• 医院药学 •

清开灵注射液配伍注射用头孢西丁钠的稳定性研究

张洪峰, 陈 晨*, 王 乐, 霍好利, 魏亚超, 李 慧, 刘燕娟

邯郸市中心医院 药剂科, 河北 邯郸 056001

摘 要: **目的** 研究清开灵注射液与注射用头孢西丁钠配伍的稳定性。**方法** 在模拟临床用药浓度条件下, 考察清开灵注射液与注射用头孢西丁钠配伍后 4 h 内溶液的外观、pH 值、不溶性微粒的变化, 并采用高效液相色谱法测定配伍液中黄芩苷和头孢西丁。**结果** 4 h 内配伍液的外观、pH 值无明显改变。随着时间的延长, 配伍液中 10 μm 、10 μm 以上的不溶性微粒数增多, 1 h 后超过《中国药典》2010 年版标准。黄芩苷和头孢西丁的质量浓度均逐渐降低。**结论** 清开灵注射液与注射用头孢西丁钠配伍后 4 h 内不稳定, 不建议配伍使用。

关键词: 清开灵注射液; 注射用头孢西丁钠; 黄芩苷; 头孢西丁; 配伍; 稳定性

中图分类号: R969.2

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2014)02 - 0189 - 003

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.02.020

Stability on Qingkailing Injection used in combination with Cefoxitin Sodium for injection

ZHANG Hong-feng, CHEN Chen, WANG Le, HUO Hao-li, WEI Ya-chao, LI Hui, LIU Yan-juan

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

Abstract: **Objective** To investigate the stability of Qingkailing Injection used in the combination with Cefoxitin Sodium for injection. **Methods** The changes of solution color, pH values, and insoluble particles were observed in the simulation conditions of clinical concentration within 4 h. The contents of baicalin and cefoxitin were determined in Qingkailing Injection used in the combination with Cefoxitin Sodium for injection within 4 h by HPLC. **Results** The solution color and pH values showed no obvious changes. With the extending of compatible time, the numbers of insoluble particles of 10 μm and above were increased and exceeded the *China Pharmacopoeia* (2010 Edition) requirements after 1 h. Meanwhile, the contents of baicalin and cefoxitin gradually decreased. **Conclusion** The solution is unstable after Qingkailing Injection used in the combination with Cefoxitin Sodium for injection within 4 h, therefore, it suggests not using Qingkailing Injection in the combination with Cefoxitin Sodium for injection.

Key words: Qingkailing Injection; Cefoxitin Sodium for injection; baicalin; cefoxitin; compatible stability

清开灵注射液是由黄芩、栀子、牛黄、金银花等 7 味中药组成的中药复方注射液, 具有清热解毒、化痰通络、醒神开窍、镇静安神作用, 临床用于肝炎、呼吸道感染、流行性脑脊髓膜炎^[1]。在临床治疗过程中, 清开灵注射液常与抗生素配伍使用来提高杀菌效果, 但由于清开灵注射液是复方制剂, 成分复杂, 配伍后可能发生产理改变而产生不良反应,

因此其与抗生素的配伍稳定性研究应引起足够的重视。清开灵注射液与注射用头孢哌酮钠、头孢拉定、阿米卡星和盐酸环丙沙星注射液的配伍研究已有报道^[2]。头孢西丁钠是第 2 代头孢菌素, 对革兰阳性菌、革兰阴性杆菌和厌氧菌有良好的抗菌活性^[3]。本实验考察了清开灵注射液与注射用头孢西丁钠配伍后 pH 值、微粒数和含量的变化, 以期临床安

收稿日期: 2013-06-19

作者简介: 张洪峰, 男, 药学硕士, 邯郸市中心医院药剂科主任。Tel: (0310) 2118084

*通信作者 陈 晨, 硕士, 研究方向为临床药学。Tel: (0310) 2118084 E-mail: 1388097@163.com

全、合理的使用中药注射剂,减少药源性疾病,提高疗效提供参考。

1 仪器与试剂

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,雷磁 PHS-25 pH 计(上海精密科学仪器有限公司)。

清开灵注射液(河北神威药业有限公司,10 mL/支,批号 210704A),注射用头孢西丁钠(深圳致君制药有限公司,按 $C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$ 计算 0.5 g/支,批号 D20111018),0.9%氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,250 mL/袋,批号 1202041304)。

黄芩苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110715-201117),头孢西丁对照品(中国食品药

品检定研究院,批号 130572-201102),甲醇等其他试剂均为色谱纯,实验用水为双蒸水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Diamonsil C_{18} 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μ m);流动相:甲醇(A)-0.2%甲酸水溶液(B),梯度洗脱,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 μ L。理论塔板数按黄芩苷峰和头孢西丁峰计算均不低于 3 000。在此色谱条件下两个主峰与其他杂质峰分离度均大于 1.5。黄芩苷与头孢西丁的保留时间分别为 18.52、14.98 min。色谱图见图 1。

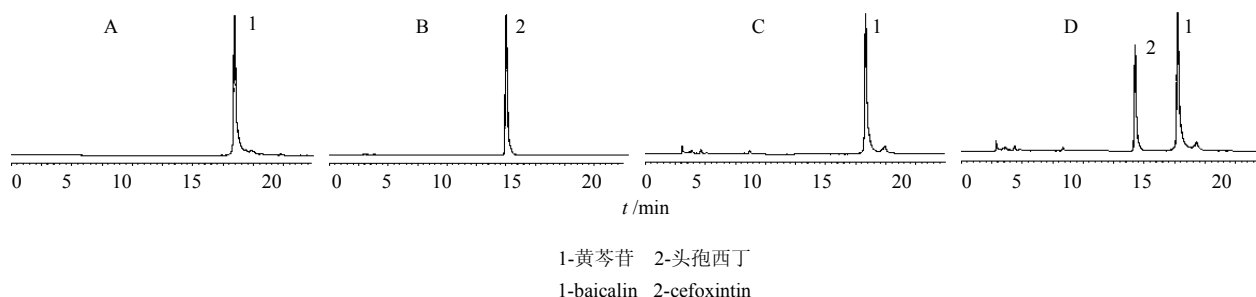


图 1 黄芩苷对照品(A)、头孢西丁对照品(B)、清开灵注射液(C)和混合样品溶液(D)的 HPLC 图谱

Fig. 1 HPLC chromatograms of baicalin reference substance (A), cefoxitin sodium reference substance (B), Qingkailing Injection (C), and mixed sample solution (D)

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取头孢西丁对照品适量,用 pH 7.1 磷酸盐缓冲液溶解,并稀释成质量浓度为 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质量浓度为 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 0.9%氯化钠注射液中,摇匀。将 20 mL 清开灵注射液溶解于 100 mL 0.9%氯化钠注射液中,摇匀。

2.2.3 混合样品溶液的制备 取上述配制好的注射用头孢西丁钠和清开灵注射液样品溶液等体积混合,摇匀,即得。

2.3 方法学试验考察

2.3.1 线性关系考察 精密吸取 2.4 mg/mL 头孢西丁对照品溶液适量,分别稀释成 0.3、0.6、1.2、1.8、2.4 mg/mL 的溶液;取 1.2 mg/mL 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,得回归方程。头孢西丁: $Y = 5\,553X + 29.594$ ($r = 0.999\,9$);黄芩苷: $Y = 17\,154X - 497.56$ ($r = 0.999\,9$)。结果表明,头孢西丁、黄芩苷分别在 3.00~24.00 μ g、1.50~12.00 μ g 线性关系良好。

2.3.2 精密度试验 分别精密吸取注射用头孢西丁钠和清开灵注射液各 6 份,制备供试品溶液,进样测定,结果头孢西丁峰面积的 RSD 值为 0.88%,黄芩苷峰面积的 RSD 值为 0.75%。

2.3.3 稳定性试验 精密吸取注射用头孢西丁钠和清开灵注射液,分别于 0、0.5、1.0、1.5、2.0、4.0 h 进样 5 μ L,测定峰面积。结果头孢西丁钠峰面积的 RSD 值为 0.87%,黄芩苷峰面积的 RSD 值为 1.12%,表明两种溶液在 4 h 内稳定。

2.3.4 重复性试验 精密吸取注射用头孢西丁钠和清开灵注射液各 6 份,制备供试品溶液,进样测定,

结果头孢西丁钠质量浓度的 RSD 值为 1.12%，黄芩苷质量浓度的 RSD 值为 0.96%。

2.3.5 回收率试验 取注射用头孢西丁钠和清开灵注射液各 0.5 mL，分别置于 1 mL 量瓶中，分别精密加入头孢西丁对照品 300、400、500 μg ，黄芩苷对照品 300、350、400 μg ，每个水平 3 份，共 9 份，注射用头孢西丁用磷酸盐缓冲液、清开灵注射液用氯化钠注射液稀释至刻度，制备供试品溶液，进样测定，计算加样回收率，结果平均加样回收率分别为 99.81%、99.69%，RSD 值分别为 0.59%、0.76%。

2.4 配伍稳定性试验

在室温下，混合样品溶液分别于 0、0.5、1.0、1.5、2.0、4.0 h 观察外观、pH 值、不溶性微粒及二者中头孢西丁和黄芩苷质量浓度的变化（以 0 h 质量浓度为 100% 计算），结果见表 1。模拟临床用药浓度条件下，注射用头孢西丁钠与清开灵注射液配伍后，在 4 h 内配伍液的外观和 pH 值没有明显变化。随着时间的延长，25 μm 及其以上的微粒数无明显变化，10 μm 和 10 μm 以上的不溶性微粒数增多，1 h 后配伍液中已多于 12 粒，超过《中国药典》2010 年版标准^[4]，并且黄芩苷和头孢西丁的质量浓度均逐渐降低。

表 1 配伍后混合样品溶液的外观、pH 值、不溶性微粒和质量浓度的变化

Table 1 Change of external appearance, pH values, insoluble particulates, and content after compatibility of mixed sample solution

时间/h	外观	pH 值	不溶性微粒数/(个·mL ⁻¹)		头孢西丁/%	黄芩苷/%
			≥10 μm	≥25 μm		
0	棕黄色澄明	6.33	6.3±0.8	1.3±0.2	100.00	100.00
0.5	棕黄色澄明	6.40	8.9±0.5	1.2±0.1	99.90	99.98
1.0	棕黄色澄明	6.23	18.9±0.7	1.5±0.1	99.75	99.26
1.5	棕黄色澄明	6.35	22.1±0.9	1.4±0.2	99.57	98.76
2.0	棕黄色澄明	6.37	24.0±0.6	1.2±0.1	98.22	98.02
4.0	棕黄色澄明	6.37	26.6±0.8	1.4±0.1	97.67	97.21

3 讨论

合理配伍是临床安全用药的内容之一，目的是为了增强药物疗效或减轻毒副作用^[5-6]。中药注射液中成分复杂，若配伍不当，会产生溶液 pH 值、澄明度、颜色等的改变以及药效的协同或拮抗作用，进而影响疗效，甚至产生一些不良反应^[7]。

清开灵注射液中生物碱、氨基酸、苷类等主要成分和一些未被除尽的杂质与抗生素配伍后，可能发生氧化、水解、缩合等反应，各粒径微粒数有不同程度的改变，从而导致配伍液成分含量的改变，这也是引起临床出现过敏反应的重要原因之一^[8]。因此，应避免注射用头孢西丁钠与清开灵注射液配伍使用。

参考文献

[1] 肖 兰, 王 峰, 赵绪元. 复方清开灵注射液的效应物质探索 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12): 139-

142.

[2] 沈国萍. 清开灵注射液与 4 种抗生素配伍前后不溶性微粒的变化 [J]. 临床合理用药, 2009, 2(19): 37-39.
 [3] 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.
 [4] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 附录 58-59.
 [5] 张俊华, 商洪才, 郑文科, 等. 双黄连注射剂与西药配伍研究的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 148-155.
 [6] 鄢 丹, 陈龙虎, 冯 雪, 等. 基于等温滴定量热技术的清开灵注射液临床联合用药相互作用表征研究 [J]. 中草药, 2012, 43(11): 2217-2221.
 [7] 张洪峰, 陈 晨, 李 倩, 等. 中药注射液与抗生素配伍稳定性的研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(3): 335-337.
 [8] 张洪峰, 霍好利, 王 乐, 等. 注射用头孢西丁钠与茵栀黄注射液的配伍稳定性研究 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 385-388.