

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.06.005

· 论 著 ·

小儿电解质补给注射液与两种抗菌药物配伍稳定性考察

马伟峰, 周建超, 赵丹, 牛进波, 朱俊霞, 任艳丽 (郑州大学第三附属医院, 郑州 450052)

[摘要] 目的:探讨小儿电解质补给注射液与注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠和注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠的配伍稳定性。**方法:**25℃(室温)自然光和4℃自然光条件下考察小儿电解质补给注射液分别与注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠和注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠配伍后放置不同时间内的有关物质、外观、不溶性微粒和pH的变化情况。**结果:**小儿电解质补给注射液与注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠配伍后,在测定时间内除头孢哌酮杂质C超过限量要求外,外观、不溶性微粒和pH均未见明显变化。小儿电解质补给注射液与注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠配伍后,在测定时间内,有关物质、外观、不溶性微粒和pH均未见明显变化。**结论:**室温和4℃自然光条件下,小儿电解质补给注射液与注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠不能配伍使用,而室温自然光条件下小儿电解质补给注射液与注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠的配伍液在8h内可保持稳定。

[关键词] 小儿电解质补给注射液; 注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠; 注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠; 配伍; 稳定性

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)06-0016-04

Compatibility Stability of Pediatric Electrolyte Supplement Injection with Two Kinds of Antibacterial Drugs

Ma Weifeng, Zhou Jianchao, Zhao Dan, Niu Jinbo, Zhu Junxia, Ren Yanli (The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] Objective: To probe into the compatibility stability of pediatric electrolyte supplement injection with cefoperazone sodium/sulbactam sodium for injection and piperacillin sodium/tazobactam sodium for injection. **Methods:** Under room temperature (25℃) and 4℃ natural light, the related substances, appearance, insoluble particles, and pH variations of pediatric electrolyte supplement injection were examined after being mixed with cefoperazone sodium/sulbactam sodium for injection and piperacillin sodium/tazobactam sodium for injection, respectively. **Results:** After the pediatric electrolyte supplement injection was combined with cefoperazone sodium/sulbactam sodium, except that the impurity C of cefoperazone exceeded the limit requirement, there were no obvious changes in appearance, insoluble particles and pH. After the pediatric electrolyte supplement injection was combined with piperacillin sodium/tazobactam sodium, there were no significant changes in related substances, appearance, insoluble particles and pH within the measurement time. **Conclusion:** Pediatric electrolyte supplement injection and cefoperazone sodium/sulbactam sodium for injection cannot be used together under room temperature and 4℃ natural light, while the compatibility of pediatric electrolyte supplement injection and piperacillin sodium/tazobactam sodium for injection under room temperature can remain stable within 8 h.

[Keywords] pediatric electrolyte supplement injection; cefoperazone sodium/sulbactam sodium for injection; piperacillin sodium/tazobactam sodium for injection; compatibility; stability

头孢哌酮钠/舒巴坦钠和哌拉西林钠/他唑巴坦钠是临床抗感染治疗常用的抗菌药物^[1-2]。临床治疗中,对于危重患儿,在输注小儿电解质补给注射液进行补液治疗的同时,有时还需输注抗菌药物进行抗感染治疗。但儿童每日补液量有限,若超过这个限制可导致诸多问题^[3-4],因此常有临床医护人员咨询能否将小儿电解质补给注射液作为抗菌药物的溶媒使用。目前关于头孢哌酮钠/舒巴坦钠和哌拉西林钠/他唑巴坦钠与小儿电解质补给注射液配伍稳定性研究的文献较少,仅马爱玲等^[5]探讨了头孢哌酮钠/舒巴坦钠与小儿电解质补给注射液配伍稳定性,发现头孢哌酮钠/舒巴坦钠与小儿电解质补给注射液配伍后24h内稳定,临床可配伍使用。但其局限性在于仅研究了配伍后主药的含量变化,未探讨有关物质含量的变化。马明欣等^[6]发现杂质含量超

标也是引起药物不良反应的原因。因此,本研究拟从配物溶液外观、pH、不溶性微粒和有关物质的变化方面对注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠和注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠分别与小儿电解质补给注射液进行配伍稳定性考察,旨在为临床药物溶媒选择提供参考。

1 材料

1.1 仪器

Waters 2695 高效液相色谱仪(紫外检测器,沃特世科技上海有限公司)、雷磁 pH 计(PHS-3C,上海仪电科学仪器股份有限公司)、Eclipse Plus C₁₈ 柱(安捷伦科技中国有限公司)、Sephadex G-10 凝胶柱(400 mm×14 mm, 40~120 μm, 郑州科信生物)、GWF-5JS 型微粒分析仪(天津天河分析仪器有限公司)。

基金项目:河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目,编号LHGJ20190406。

作者简介:马伟峰(1981.01-),男,硕士,副主任药师,主要从事医院药品风险管理及药品综合性评价研究,E-mail: 315471977@qq.com。

通信作者:任艳丽(1965.11-),女,硕士,主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: yanli535@163.com。

1.2 药品与试剂

小儿电解质补给注射液(规格 100 mL,含葡萄糖 3.750 g、氯化钠 0.225 g,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 200116EN);注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠(规格 1.0 g,辉瑞制药有限公司,批号 CN5493);注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠(规格 2.25 g,珠海联邦制药有限公司中山分公司,批号 03083105);磷酸(分析纯,天津市永大化学试剂有限公司,批号 20200513);氢氧化四丁基铵(分析纯,天津市科密欧化学试剂有限公司,批号 20190805);磷酸二氢钠(分析纯,国药集团化学试剂有限公司,批号 20190316);甲醇(色谱纯,天津市川普伟业科技有限公司,批号 20191020)。

2 方法和结果

2.1 配伍溶液配制

模拟临床用药浓度,称取注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠 1.0 g、注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠 3.37 g 分别加入到 100 mL 小儿电解质补给注射液中,配制成配伍溶液。

2.2 配伍溶液变化考察指标与判定标准

混合后的配伍溶液置于聚丙烯离心管中,室温(25 ℃)自然光条件下,分别于 0、1、2、4、6、8 h 观察配伍液外观变化,测定 pH、不溶性微粒变化情况,并于室温自然光和 4 ℃ 自然光条件下测定有关物质含量的变化情况,含量变化以刚配好的溶液为 100% 对照,进行配伍稳定性考察。如配伍溶液出现以下情况即判定为不能配伍:变色、气泡、沉淀、浑浊等明显外观变化;配伍溶液 8 h 内 pH 变化明显;不溶性微粒数量超过 2020 版《中国药典(四部)》制剂通则 0903 不溶性微粒数检查法中光阻法测定的限量要求;含量变化 > 10%。

2.3 外观考察及 pH 测定

两种抗菌药物的配伍溶液各取 4 份进行外观考察及 pH 测定,测定结果见表 1。注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠与小儿电解质补给注射液的配伍液 0~8 h 内为澄清无色溶液,pH 略呈上升趋势,但未见明显变化(RSD < 2%)。注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠与小儿电解质补给注射液的配伍液 0~8 h 内为澄清无色溶液,pH 略呈下降趋势,但未见明显变化(RSD < 2%)。

2.4 不溶性微粒测定

室温自然光条件下测定 0~8 h 内各时间点配伍溶液的不溶性微粒(≥ 10 μm 和 ≥ 25 μm),依照 2020 版《中国药典(四部)》制剂通则 0903 不溶性微粒数检查法中的光阻法,各取供试品 4 份,每份供试品平行测 3 次,第 1 次数据不计,取后 2 次测定结果的平均值,见表 2。注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠和注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠分别与小儿电解质补给注射液配伍后的不溶性微粒均符合 2020 版《中国药典(四部)》规定,每个供试品容器(份)中含 ≥ 10 μm 微粒数不超过 6 000 粒,含 ≥ 25 μm 微粒数不超过 600 粒。

表 1 注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠溶液和注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠溶液外观、pH 测定结果

时间	注射用头孢哌酮钠/ 舒巴坦钠			注射用哌拉西林钠/ 他唑巴坦钠		
	澄明度	颜色	pH	澄明度	颜色	pH
0 h	澄清	无色	4.68	澄清	无色	5.43
1 h	澄清	无色	4.69	澄清	无色	5.45
2 h	澄清	无色	4.78	澄清	无色	5.36
4 h	澄清	无色	4.74	澄清	无色	5.36
6 h	澄清	无色	4.80	澄清	无色	5.31
8 h	澄清	无色	4.80	澄清	无色	5.27
平均值			4.75			5.36
RSD/%			1.13			1.28

表 2 注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠溶液和注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠溶液不溶性微粒测定结果(n=4) 粒/份

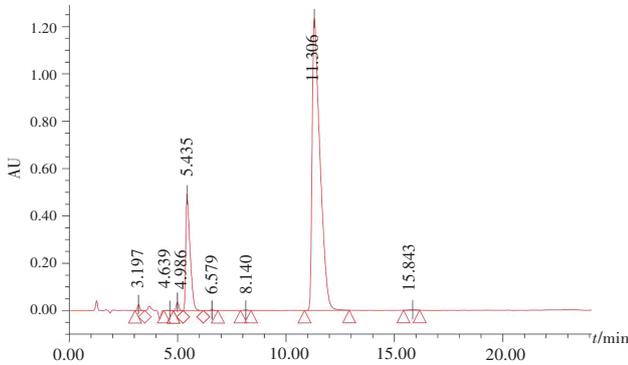
时间	注射用头孢哌酮钠/ 舒巴坦钠溶液		注射用哌拉西林钠/ 他唑巴坦钠溶液	
	≥ 10 μm	≥ 25 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm
0 h	553.32±25.36	10.00±3.00	4 202.26±325.54	142.20±28.67
1 h	552.27±41.74	3.37±0.65	4 573.32±680.25	128.91±39.40
2 h	303.35±12.51	0	4 115.68±74.92	100.05±22.17
4 h	233.37±30.13	6.75±2.34	3 873.34±393.96	106.77±31.65
6 h	133.30±9.85	13.31±5.89	3 760.05±563.05	140.01±50.63
8 h	170.05±35.62	23.38±7.28	3 893.36±105.24	220.02±26.57

2.5 有关物质的考察

观察室温自然光及 4 ℃ 自然光条件下配伍溶液分别在 0、1、2、4、6、8 h 不同时间点的有关物质变化情况。

2.5.1 注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠 (1) 色谱条件:依据 2020 版《中国药典(四部)》高效液相色谱法通则 0512 测定,临用新制。采用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以 0.005 mol/L 氢氧化四丁基铵溶液(取 40% 氢氧化四丁基铵溶液 6.6 mL,加水 1 800 mL 后,以 1 mol/L 磷酸溶液调节 pH 至 4.0,再用水稀释至 2 000 mL)-乙腈(750:250)为流动相,检测波长 220 nm,进样量 10 μL。(2) 溶液配制:① 配伍溶液,取供试品 1 g,精密称定,加入小儿电解质补给注射液 100 mL 使溶解,摇匀,作为配伍溶液。② 供试品溶液:精密量取配伍溶液适量,用流动相稀释制成每 1 mL 中约含 4 mg 溶液。③ 对照溶液:精密量取供试品溶液 1 mL,置 100 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀。(3) 测定法:精密量取供试品溶液、对照溶液,分别注入液相色谱仪,记录色谱图至头孢哌酮峰保留时间的 3 倍,色谱图见图 1。(4) 限度:供试品溶液色谱图中如有杂质峰,头孢哌酮杂质 A 按外标法以峰面积计算,不得超过 1.5%(配比 1:1);头孢哌酮杂质 C 按外标法以峰面积计算,不得过 0.5%(配比 1:1);其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液中 2 个主峰面积和的 1.5 倍(1.5%,配比 1:1),其他各杂质峰面积的和不得大于对照溶液中 2 个主峰面积和的 3 倍(3.0%),小于对照溶液中 2 个主峰面积和 0.05 倍的峰忽略不计。(5) 含量测定结果:以配伍溶液 0 h 含量为 100%,以峰面积归一化法计算配伍液中其他有关物质含量,结果表明,室温和 4 ℃ 自然光条件下,在 0~8 h 内,

杂质 C 的含量随着时间延长呈增加趋势,且均大于 2020 版《中国药典(四部)》不大于 0.5% 的规定。除此之外的其他主要成分头孢哌酮钠和舒巴坦钠均未见明显变化(RSD<10%)。见表 3。



峰 1($t = 3.197$)为杂质 A;峰 3($t = 4.986$)为杂质 C;峰 4($t = 5.435$)为舒巴坦钠;峰 7($t = 11.306$)为头孢哌酮钠

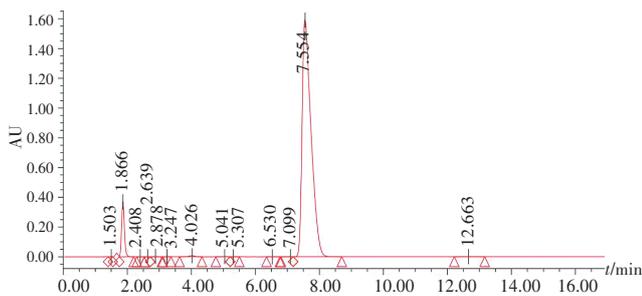
图 1 注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠溶液色谱图

2.5.2 注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠 (1) 色谱条件:依据 2020 版《中国药典(四部)》高效液相色谱法通

则 0512 测定,临用新制。采用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以甲醇-水-0.2 mol/L 磷酸二氢钠溶液-10% 四丁基氢氧化铵溶液(450 : 447 : 100 : 3)为流动相,检测波长为 220 nm,进样体积 10 μ L。(2)溶液配制:① 供试品溶液,取配伍溶液适量,加流动相溶解并稀释制成每 1 mL 中含哌拉西林(按 $C_{23}H_{27}N_5O_7S$ 计) 2.0 mg 的溶液。② 对照溶液:精密量取供试品溶液适量,用流动相定量稀释制成每 1 mL 中含哌拉西林(按 $C_{23}H_{27}N_5O_7S$ 计) 40 μ g 的溶液。(3)测定法:精密量取供试品溶液与对照溶液,分别注入液相色谱仪,记录色谱图至哌拉西林峰保留时间的 2 倍,色谱图见图 2。(4)限度:供试品溶液色谱图中如有杂质峰,单个杂质峰面积不得大于对照溶液 2 个主峰面积之和(2.0%);各杂质峰面积之和不得大于对照溶液 2 个主峰面积之和的 2 倍(4.0%),小于对照溶液 2 个主峰面积之和的 0.05 倍的峰忽略不计。(5)含量测定:以配伍溶液 0 h 含量为 100%,以峰面积归一化法计算配伍液中其他有关物质含量,结果表明,25 $^{\circ}$ C(室温)自然光和 4 $^{\circ}$ C 自然光条件下,在 0~8 h 内,主要成分和杂质含量均未见明显变化(RSD<10%)。见图 2、表 4。

表 3 注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠 25 $^{\circ}$ C、4 $^{\circ}$ C 条件下有关物质测定结果($n=3$)

时间	杂质 A/%		杂质 C/%		其他单个杂质/%		总杂质/%		头孢哌酮钠/%		舒巴坦钠/%	
	25 $^{\circ}$ C	4 $^{\circ}$ C										
0 h	0.50	0.51	0.69	0.66	0.10	0.14	1.46	1.60	88.71	86.03	14.63	16.74
2 h	0.46	0.48	0.76	0.72	0.17	0.13	1.60	1.52	83.37	83.31	13.76	16.12
4 h	0.44	0.54	0.82	0.78	0.18	0.21	1.65	1.74	80.67	86.56	13.40	16.73
6 h	0.48	0.51	0.93	0.80	0.11	0.17	1.80	1.74	86.13	83.55	14.30	16.27
8 h	0.47	0.51	0.91	0.80	0.14	0.26	1.74	1.74	82.19	84.35	13.69	16.28
平均值	0.47	0.51	0.82	0.75	0.14	0.18	1.65	1.67	84.22	84.76	13.96	16.43
RSD/%	4.76	4.16	12.27	8.11	25.25	29.44	7.97	6.15	3.81	1.73	3.57	1.75



峰 2($t = 1.866$)为他唑巴坦钠;峰 12($t = 7.554$)为哌拉西林钠

图 2 哌拉西林钠/他唑巴坦钠溶液色谱图

表 4 注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠 25 $^{\circ}$ C、4 $^{\circ}$ C 条件下有关物质测定结果($n=3$)

时间	他唑巴坦钠/%		哌拉西林钠/%		单个杂质/%		总杂质/%	
	25 $^{\circ}$ C	4 $^{\circ}$ C						
0 h	6.63	6.71	91.37	92.44	0.29	0.29	0.57	0.54
1 h	6.63	6.69	91.55	92.23	0.30	0.30	0.59	0.58
2 h	6.59	6.69	90.76	92.43	0.31	0.30	0.62	0.56
4 h	6.72	6.67	92.88	92.29	0.33	0.31	0.66	0.58
6 h	6.76	6.65	93.66	92.02	0.35	0.31	0.68	0.57
8 h	6.72	6.64	93.15	91.73	0.36	0.31	0.71	0.57
平均值	6.68	6.68	92.23	92.19	0.32	0.30	0.64	0.57
RSD/%	1.00	0.40	1.25	0.29	8.32	2.75	8.73	2.38

3 讨论

本研究中头孢哌酮钠/舒巴坦钠与小儿电解质补给注射液配伍后,25 $^{\circ}$ C(室温)和 4 $^{\circ}$ C 自然光条件下,0 时刻起配伍溶液中头孢哌酮杂质 C 的含量即超过了 2020 版《中国药典(四部)》规定,且随时间延长,头孢哌酮杂质 C 的含量呈上升趋势。此外,室温自然光条件下,0~8 h 内配伍液的 pH、外观、不溶性微粒和其他主要成分的含量均未见明显异常。头孢哌酮杂质 C 是制剂中的主要有关物质,2020 版《中国药典(四部)》规定头孢哌酮杂质 C 不得超过标示量的 0.5%(配比 1 : 1),头孢哌酮钠对光不稳定^[7],杂质 C 除了药物合成过程中引入之外,在配伍储存过程中也能水解产生^[8-9],杂质 C 含量超标是引起药物不良反应的重要原因^[6]。哌拉西林钠/他唑巴坦钠与小儿电解质补给注射液配伍后,室温自然光条件下,0~8 h 内配伍液的 pH、外观、不溶性微粒均未见明显异常变化;室温和 4 $^{\circ}$ C 自然光条件下,有关物质含量也未见明显异常。

本研究除了考察配伍溶液外观、pH、不溶性微粒和主要成分含量变化之外,还考察了配伍溶液中有关物质含量的变化情况,从而发现头孢哌酮钠/舒巴坦钠配伍溶液存

在头孢哌酮杂质 C 含量超标的现象,影响配伍溶液的使用,可对药物配伍稳定性考察方法学的选择提供参考。本研究结果显示,在室温自然光条件下,0~8 h 内,哌拉西林钠/他唑巴坦钠与小兒电解质补给注射液的配伍液可保持稳定,而头孢哌酮钠/舒巴坦钠与小兒电解质补给注射液的配伍液存在头孢哌酮杂质 C 含量超标的现象,对临床药物溶媒的选择提供了一定借鉴意义。

本研究仅考察了配伍溶液外观、pH 值、不溶性微粒和有关物质在室温和部分 4 ℃ 条件下的稳定性,未考察光照对配伍溶液稳定性的影响。此外,在本研究中仅选择了一个厂家同一批号的头孢哌酮钠/舒巴坦钠,未排除药物本身是否存在质量问题对实验结果的影响,存在一定局限性,有待进一步研究。

参考文献:

[1] 韩江雪,刘忆霜,肖春玲. β-内酰胺酶抑制剂研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(6): 647-653.
 [2] 邢利鹏,牛长河,黄蓉,等. 头孢哌酮钠/舒巴坦钠在儿童群体中的药动学研究和剂量优化[J]. 中国医院药学杂志,

2020, 40(20): 2102-2107.
 [3] NAVARRO L H, BLOOMSTONE J A, AULER J O, et al. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group [J]. Perioperative medicine, 2015, 4(3): 1-20.
 [4] NICE Guideline. Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital [S/OL]. (2015-12-09). <http://www.nice.org.uk/guidance/ng29>.
 [5] 马爱玲,赵宁民,杜云锋,等. 头孢哌酮钠/舒巴坦钠与小兒电解质补给注射液配伍稳定性研究[J]. 儿科药理学杂志, 2022, 28(9): 14-16.
 [6] 马明欣,李冰,傅蓉,等. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠中头孢哌酮杂质 C 的含量测定[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(6): 464-467.
 [7] 侯钦云,赵京春,姜红. 注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠的稳定性研究[J]. 医药导报, 2009, 28(7): 946-948.
 [8] 上官丹罡,周星辰,李菘清,等. 头孢哌酮及其复方制剂中有关物质分析[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(10): 2013-2020.
 [9] 李丹凤,朱健萍. HPLC 测定注射用头孢哌酮钠/他唑巴坦钠中的有关物质[J]. 华西药理学杂志, 2016, 31(6): 660-662.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2022-04-21 修回日期:2022-06-05)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.06.006

· 论著 ·

药品集中带量采购政策在儿童专科医院实施现状:以某三甲儿童专科医院为例

马瑞娟,黄伟,段彦彦,陶兴茹,张胜男(郑州大学附属儿童医院,河南省儿童医院郑州儿童医院,郑州 450053)

[摘要]目的:了解国家组织药品集中带量采购在儿童专科医院的实施现状,分析存在的困难和问题,为今后集中带量采购政策的完善提供参考。方法:利用 Excel 对本案例医院信息系统中国家集中带量采购执行 2 年期间(2020-2021 年国家药品带量采购试点扩围、第三批)中选药品及相关药品的采购数据和销售数据进行统计分析,调查案例医院国家集中带量采购政策落实情况。利用 Excel 对国家药品带量采购试点扩围到第五批全国药品集中采购中选品种供应清单中口服类药品进行统计,为完善国家集中带量采购儿童用药需求提供参考。结果:案例医院在试点扩围及第三批采购周期内虽能完成涉及中选药品的约定采购量,节约药品费用,但部分中选品种可替代药品在集中带量采购实施后费用依然增长。试点扩围到第五批国家集中带量采购全国中选品种清单中适宜儿童使用的口服类药品(散剂、分散片、颗粒剂、口服液等)仅占 3.25%。儿童用药在执行国家集中带量采购政策时主要的困难和问题体现在中选药品的剂型、规格不适宜;中选药品说明书缺乏儿童用药信息或内容不规范;中选品种可替代药品参考监测范围中部分药品在儿童用药时不能完全被替代。结论:建议集采中选结果中能够针对儿童患者增加适宜的口服剂型和规格;同时规范中选药品说明书监管,鼓励中选企业健全儿童患者用药信息;医保部门在可替代药品采购监测和数据报送中,兼顾儿童患者用药需求。

[关键词]药品集中带量采购;中选药品;儿童专科医院;问题;建议

[中图分类号]R95

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)06-0019-04

Implementation Status of Centralized Drug Quantity Purchase Policy in Children's Hospitals: Taking a Grade Three, Class A Children's Hospital as an Example

Ma Ruijuan, Huang Wei, Duan Yanyan, Tao Xingru, Zhang Shengnan (Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450053, China)