

## · 药剂学进展 ·

## 头孢噻肟在两种腹膜透析液中的稳定性

CHRISTOPHER M. PAAP: (美国俄亥俄州大学药学院儿科药物疗法研究员)

苟奎斌 祖万友译 张紫洞审

头孢噻肟 (Cefotaxime) 是广谱第三代头孢菌素, 具有抗革兰氏阴性及革兰氏阳性微生物的活性。头孢噻肟的独特之处, 在于它的主要代谢物脱乙酰头孢噻肟可保留母体化合物10~50%的抗微生物活性。有些研究表明, 头孢噻肟腹膜内给药与连续腹膜透析 (CAPD) 治疗腹膜炎是有效的。

头孢噻肟水溶液的不同pH值、温度、离子浓度以及常用的静脉添加物中的稳定性已作过研究。据报道头孢噻肟降解属假一级反应, 受pH、温度、时间的影响。然而, 头孢噻肟在腹膜透析液中的稳定性尚未采用HPLC技术测定。对各种抗菌药物在腹膜透析液中的稳定性研究, 以前均采用微生物学检测法, 这些生物分析方法虽灵敏但变异性宽, 而且指示不稳定。对于头孢噻肟这种具有可干扰结果活性代谢物的药物, 可导致实质上的误差。另外, 透析液在注入腹腔前温度升高 (37°C) 的影响也没评价。

本研究设计了头孢噻肟于两种腹膜透析液中, 在室温 (25°C) 和体温 (37°C), 经过24小时至72小时的稳定性测定。

## 一、方 法

1. 透析液: ①Dianeal PD-1与1.5%葡萄糖2000ml; ②Dianeal PD-1与4.25%葡萄糖500ml。

每100ml透析液含NaCl 567mg、乳酸钠392mg、CaCl<sub>2</sub> 25.7mg、MgCl<sub>2</sub> 15.2mg。以上两种溶液各分三袋用于研究, 总共12袋。

2. 样品制备: 玻璃瓶装2g头孢噻肟钠, 以注射用无菌蒸馏水溶解, 于空气净化橱内无菌操作, 分别加2g及500mg头孢噻肟钠到各种温度的2000ml 1.5%葡萄糖溶液袋及500ml 4.25%葡萄糖溶液袋内, 使之理论浓度为1000mg/L。贮存在25°C的袋装样品, 于0、12、24、48和72小时在空气净化条件下无菌操作取出。贮存在37°C细菌培养箱内的样品, 于0、6、12和24小时, 在空气净化条件下无菌取出。每个样品的pH值用标准pH计测定, 所有样品均作双份分析。

3. 分析方法: HPLC采用贝克曼型110A泵, 波长254nm, Waters型27324 10- $\mu$ m  $\mu$ -Bondapak C18柱。80:20离子对流动相含0.01M乙酸盐缓冲液, 0.007M硫酸氢四丁铵及乙腈。pH值用NaOH调至5.2。流速为2.0ml/分; 图纸速度为2.5mm/分, 头孢噻肟保留时间约为4.5分, 内标头孢西丁为7.5分。标准曲线以头孢噻肟500~1500mg/L浓度测定并绘制。

4. 数据分析: 头孢噻肟在每一间隔时间、温度和葡萄糖浓度中的浓度, 较初浓度减少10%以上, 就可认为头孢噻肟的效力有较大降低。损失的平均 $\pm$ SD百分率, 由测定每一条件下的三种溶液 (n=6) 的每一双份样品损失百分率计算而得。

## 二、结果与结论

头孢噻肟浓度损失率大于10%出现在37°C12小时及12小时之后、室温的24小时及48小时之间。所有透析液的pH值在整个研

究过程中的各种条件下,均在 $4.97 \pm 0.06$ ,未发现物理性外观的变化。

作者认为,头孢噻肟钠注射液在含有1.5%和4.25%葡萄糖的腹膜透析液中,于

37℃ 6小时和25℃ 24小时的本研究条件下是稳定的。

[AJHP《美国医院药学期刊》, 17(1): 147~50, 1990(英文)]

## 葡萄糖注射液中5-羟甲基糠醛问题的探讨

解放军第261医院

鱼爱和 胡梅

葡萄糖注射液是大液体中最重要的一类制剂,在实际工作中由于种种原因常出现液体变黄现象。《中国药典》(1985版)实施后,这就作为较突出的问题提出来了。本文着重就液体变黄的有关因素及解决的办法加以阐述。

### 一、液体变黄的原因:

根据日本药局方解说书第九改正版,葡萄糖水溶液在弱酸性条件下较稳定;在强酸性条件下加热分解为5-羟甲基呋喃甲醛(以下称5-HMF),乙酰丙酸( $\alpha$ -戊酮酸)和甲酸等。葡萄糖溶液灭菌前的pH如偏碱性,则可能一部份葡萄糖生成焦糖,使溶液呈淡黄色,吸收度增加<sup>(1)</sup>。也有人认为葡萄糖在弱酸溶液中脱水而成5-HMF,再分解为甲酸,乙酰丙酸和一种有色物质<sup>(2)</sup>。

日本学者研究了葡萄糖分解产物在紫外波长为200~300nm间不同的吸收峰得出结论:在波长200~300nm区间有葡萄糖分解产物5-HMF等杂质的吸收峰出现,当其紫外吸收度增大,则说明杂质质量增加。5-HMF最大吸收峰的波长为283nm。甲酸为211或273nm,  $\alpha$ -戊酮酸为230nm。焦糖水溶液在211及283nm波长处有肩峰及吸收峰,说明焦糖也为葡萄糖分解产物的混合物<sup>(3)</sup>。我们检查的数批液体中发现在250nm波长处也有吸收。有人认为液体黄色的物质是5-HMF;也有人分离了黄色物质后,发现此黄色物不是5-HMF<sup>(4)</sup>是否是5-HMF的聚合物?此

结论还有待于进一步证实。实践证明液体变黄的程度总是与5-HMF的多少相关的。美、英、日、中等国家先后在药典中提出了检查5-HMF的项目。《中国药典》规定葡萄糖注射液在284( $\pm 1$ )nm处,吸收度 $< 0.32$ ;糖盐注射液吸收度 $< 0.25$ <sup>(5)</sup>。

5-HMF对葡萄糖制剂的主要影响为:易使溶液变黄;使溶液pH值下降。5-HMF对人体有一定毒害,它可引起动物横纹肌麻痹及内脏损害。甚至有的国家规定公共场所的空气中含5-HMF量不得超过 $20\text{mg}/\text{m}^3$ ,以此作为环境保护指标。

### 二、产生5-HMF有关的因素及解决的方法

1. 原料的影响 国产葡萄糖原料杂质含量因不同厂家,同一厂家不同批号而有较大差异。试验证明葡萄糖注射液中5-HMF含量与原料成正比。两者呈高度相关( $r = 0.9192$ )。酸酶法生产的葡萄糖杂质含量较酸法生产的原料为低<sup>(6)</sup>。

2. 溶液的pH 灭菌前调溶液pH是降低5-HMF的重要步骤,一般认为5-HMF的形成程度与pH值下降几乎是平行的。有人在研究热压灭菌条件下葡萄糖降解的同时,发现5-HMF形成的中间产物所产生的 $\text{H}^+$ 可造成溶液pH下降。有实验证明pH为4条件下吸收度最小,即葡萄糖降解最少。PH5~9时在相同压力下吸收度的变化随pH的增