

室温下注射用头孢西丁稳定性研究*

王洪锐¹, 徐玉红^{2△}, 何英²

(1. 广东省深圳市宝安区福永人民医院, 广东 深圳 518103; 2. 中山大学附属第八医院, 广东 深圳 518033)

摘要:目的 探讨注射用头孢西丁在室温贮存条件下的稳定性,为温度变异条件下的药品贮存提供依据。方法 参照2015年版《中国药典(二部)》注射用头孢西丁项下方法测定不同温度条件下药品含量、有关物质含量、酸度,检查药品澄清晰度及颜色;采用药物稳定性长期试验方法研究注射用头孢西丁在室温下贮存6个月后的稳定性及杀菌能力变化;采用经典恒温法研究注射用头孢西丁热降解规律,预测其在不同温度条件下的有效期。结果 注射用头孢西丁在26℃和30℃分别贮存6个月和3个月后,其含量、有关物质、酸度及溶液澄清晰度与颜色仍符合法定质量标准要求,杀菌能力未发生明显变化;在试验温度范围内的热降解符合一级动力学特征,在20℃和25℃温度条件下,预期有效期分别为29个月和17个月。结论 温度对注射用头孢西丁的稳定性有较大影响,贮存温度在20~30℃波动时,注射用头孢西丁至少在3个月内可维持质量稳定。

关键词:注射用头孢西丁;稳定性;有效期;室温;药品贮存

中图分类号:R965.3;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)18-0018-04

Study on Stability of Cefoxitin Sodium for Injection at Room Temperatures

Wang Hongrui¹, Xu Yuhong², He Ying²

(1. Fuyong People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong, China 518103; 2. The Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong, China 518033)

Abstract: Objective To investigate the stability of Cefoxitin Sodium for Injection at room temperature, and to provide a evidence for its storage in the condition of temperature fluctuation. **Methods** According to the detection method of Cefoxitin Sodium for Injection in Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition, Volume II), the drug content, related substances content, acidity were determined, the clarity and color were checked at different temperatures. The stability and bactericidal activity of Cefoxitin Sodium for Injection after storage at room temperature for 6 months were studied by long-term stability test. The thermal degradation of Cefoxitin Sodium for Injection was studied by classic homeothermia method, and the validity periods at different temperatures were predicted. **Results** The content, related substances, acidity, solution clarity and color of Cefoxitin Sodium for Injection still met the requirements of the statutory quality standards after 6 months and 3 months of storage at 26℃ and 30℃, respectively, and the bactericidal ability did not change significantly. The thermal degradation in the range of test temperature conformed to the first-order kinetic characteristics, and the expected validity periods were 29 months and 17 months at 20℃ and 25℃, respectively. **Conclusion** The temperature has significant influence on the stability of Cefoxitin Sodium for Injection. The quality of Cefoxitin Sodium for Injection can be maintained for at least 3 months at the storage temperature in the range of 20 to 30℃.

Key words: Cefoxitin Sodium for Injection; stability; validity period; room temperature; drug storage

药品效期是指药品在规定贮藏条件下,能维持其质量标准的最大期限。每种药品都标示有经药品监管部门批准的贮藏条件及有效期,严格遵守药品规定的贮藏条件,并在有效期内使用,是保证药品安全性和有效性的前提。而实际情况是,市场上流通使用的药品,说明书【贮藏】项标示为冷处及阴凉处贮藏的药物越来越多,而在药品供应、使用的终端环节,如急救车、医院药房备药环节,患者出院带药环节及临床配液给药环节,很难保证药品在贮存、使用全过程中完全符合贮藏条件^[1-5]。头孢西丁为半合成的第2代头孢菌素类抗菌药物,对革兰阳性菌、革兰阴性菌及厌氧菌均有杀灭作用,且具有高度

抗β-内酰胺酶性质,临床应用广泛。注射用头孢西丁需遮光、密闭、在阴凉干燥处保存(不超过20℃),但医院药房、配液室等终端贮存、使用环节多不能满足此贮存条件,常需要26℃空调室温环境下短暂贮存药品。本研究采用药物稳定性长期及加速试验方法,观察室温贮藏条件下注射用头孢西丁的稳定性,为在温度变异条件下药品的短期贮存管理提供依据。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 1100 型高效液相色谱仪,包括 G1311A 四元泵、G1322A 真空脱气机、G1315B-DAD 检测器、

*基金项目:广东省深圳市科技计划项目[201202160]。

第一作者:王洪锐,大学本科,副主任药师,研究方向为医院管理和医院药学,(电话)0755-27384626(电子信箱)406294661@qq.com。

△通信作者:徐玉红,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)szfxyh@126.com。

D1316A 柱温箱, rheodyne-7725i 手动进样器、Chem-Station 工作站(美国安捷伦公司);UV-2201 型紫外分光光度计(日本岛津公司);AG285 型电子天平(梅特勒托利多仪器有限公司);pHS-3C 数字 pH 计(上海精科雷磁仪器厂);DGX-90703B-1 型电热鼓风干燥箱(10~250℃,温度波动范围为±1℃,上海福玛实验设备有限公司)。

1.2 试药

头孢西丁对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 130572-201102,质量分数为 95.3%,供含量测定用);注射用头孢西丁(海南某制药有限公司,批号分别为 140301,140602,141001,规格为每支 2.0 g);甲醇、乙腈均为色谱纯(德国 Merck 公司);其他试剂均为分析纯,水为高纯水。所有试剂及缓冲液使用前均经 0.45 μm 微孔滤膜滤过。

2 方法与结果

2.1 含量及有关物质测定^[6]

色谱柱:Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:水-乙腈-冰醋酸(81:19:1);检测波长:270 nm;流速:1.0 mL/min;柱温:25℃;进样量:10 μL。系统适用性试验符合药典要求。有关杂质含量测定采用梯度洗脱法进行。

2.2 长期稳定性试验

取足够数量 3 个批号的注射用头孢西丁(试验开始日期距离标示生产日期不超过 6 个月),以市售原包装形式分别贮存在 18,26,30℃ 3 个温度条件下放置 6 个月,首次测定分析后每隔 1 个月取样测定分析。比较含量、

杂质、酸度、澄清度和颜色变化情况,以评估注射用头孢西丁在规定贮藏条件下和非规定贮藏条件下的质量稳定性。结果显示,在 18℃ 和 26℃ 贮存 6 个月后,其质量可维持稳定;在 30℃ 贮存 6 个月后,批号为 141001 的药品标示含量不达标,颜色及杂质总量接近高限。结果见表 1 至表 3。

2.3 杀菌效力试验

选取质控菌株金黄色葡萄球菌 ATCC29213、大肠埃希菌 ATCC25922 及 1 株临床分离经生化鉴定为肺炎克雷伯菌且对头孢西丁敏感的菌株为试验对象,采用常量肉汤稀释法比较不同温度条件下贮存 0,3,6 个月后 3 批注射用头孢西丁最小抑菌/杀菌浓度(MIC/MBC)的变化情况。

结果各批号注射用头孢西丁在 18℃ 和 26℃ 贮存 6 个月后,对金黄色葡萄球菌 ATCC29213、大肠埃希菌 ATCC25922 及临床分离的肺炎克雷伯菌的 MIC/MBC 未发生变化;30℃ 贮存 6 个月后,批号为 140602 及 141001 的药品在 3 个月或 6 个月时对上述菌株 MIC 发生变化,但按美国临床和实验室标准化协会(clinical and laboratory standard institute, CLSI)标准规定^[7],仍在规定范围内。

2.4 等温加速试验

采用经典恒温法对注射用头孢西丁在 25℃ 的有效期进行推算。分别将若干支注射用头孢西丁置 40,50,60,70℃ 4 个温度条件下,分别在设定试验时间(*t*)取样进行含量测定,并计算其标示量(*A*)。结果见表 4。得到的数据分别按 0 级、1 级和 2 级化学反应动力学方程

表 1 注射用头孢西丁 18℃ 长期稳定性试验结果

项目	批号	时间(月)						
		0	1	2	3	4	5	6
标示含量(%)	140301	96.5	96.4	96.0	96.1	96.3	96.2	95.8
	140602	97.1	97.0	96.8	97.1	96.5	96.8	96.9
	141001	95.8	96.1	96.0	96.4	95.9	96.0	95.4
pH	140301	5.5	5.6	5.4	5.7	5.6	5.7	5.7
	140602	5.6	5.7	5.6	5.4	5.7	5.4	5.6
	141001	5.4	5.8	5.6	5.5	5.5	5.4	5.3
溶液澄清度与颜色	140301	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
	140602	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	近澄清	澄清
	141001	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	近澄清
最大杂质(%)	140301	0.21	0.22	0.31	0.25	0.30	0.27	0.31
	140602	0.15	0.18	0.21	0.18	0.24	0.19	0.26
	141001	0.22	0.23	0.19	0.28	0.26	0.31	0.29
总杂质(%)	140301	1.2	1.4	2.0	1.9	1.8	1.9	2.1
	140602	1.2	1.5	1.7	1.5	1.6	1.8	1.7
	141001	1.0	1.1	1.0	1.2	1.1	1.2	1.3

表2 注射用头孢西丁 26℃ 长期稳定性试验结果

项目	批号	时间(月)						
		0	1	2	3	4	5	6
标示含量(%)	140301	96.5	96.4	96.0	95.2	95.3	95.0	94.2
	140602	97.1	97.0	96.5	96.3	95.8	95.5	95.0
	141001	95.8	96.2	96.1	95.4	95.0	95.1	94.1
pH	140301	5.5	5.5	5.6	5.3	5.6	5.6	5.4
	140602	5.6	5.8	5.5	5.4	5.3	5.3	5.6
	141001	5.4	5.7	5.7	5.4	5.4	5.4	5.2
溶液澄清度与颜色	140301	澄清	澄清	澄清	近澄清	1号色	5号色	5号色
	140602	澄清	澄清	澄清	澄清	近澄清	1号色	3号色
	141001	澄清	澄清	澄清	澄清	近澄清	1号浊	2号色
最大杂质(%)	140301	0.21	0.24	0.29	0.26	0.30	0.33	0.35
	140602	0.15	0.19	0.31	0.27	0.30	0.24	0.27
	141001	0.22	0.23	0.19	0.28	0.26	0.31	0.28
总杂质(%)	140301	1.2	1.6	2.1	1.9	2.0	1.9	2.2
	140602	1.2	1.4	1.9	1.8	2.1	1.9	2.1
	141001	1.0	1.3	1.3	1.4	1.6	1.7	1.9

表3 注射用头孢西丁 30℃ 长期稳定性试验结果

项目	批号	时间(月)						
		0	1	2	3	4	5	6
标示含量(%)	140301	96.5	96.4	95.5	95.1	94.3	93.6	92.1
	140602	97.1	96.7	96.3	95.8	95.2	94.9	94.0
	141001	95.8	94.1	93.3	92.4	91.1	89.7	90.0
pH	140301	5.5	5.7	5.8	5.8	5.7	5.8	5.7
	140602	5.6	5.5	5.4	5.3	5.8	5.6	5.6
	141001	5.4	5.4	5.7	5.6	5.5	5.6	5.5
溶液澄清度与颜色	140301	澄清	澄清	近澄清	近澄清	2号色	4号色	5号色
	140602	澄清	澄清	澄清	1号浊	2号色	5号色	7号色
	141001	澄清	澄清	近澄清	2号色	2号色	6号色	8号色
最大杂质(%)	140301	0.21	0.24	0.34	0.35	0.33	0.35	0.34
	140602	0.15	0.17	0.23	0.21	0.29	0.31	0.38
	141001	0.22	0.21	0.20	0.25	0.28	0.33	0.35
总杂质(%)	140301	1.2	1.6	2.1	1.9	2.2	2.2	2.4
	140602	1.2	1.5	1.9	1.8	2.0	2.3	2.5
	141001	1.0	1.3	1.4	1.5	2.3	2.9	3.5

进行拟合,以获得其最佳热降解动力学方程。结果表明,在设定温度范围内,注射用头孢西丁热降解可用一级反应动力学方程 $\ln C = \ln C_0 - Kt$ 描述。不同温度时间条件下的线性回归方程及相关系数见表5,各方程斜率相反数即对应各温度下的速率常数。根据阿伦尼乌斯(Arrhenius)公式,以速率常数(K)的自然对数($\ln K$)对热力学温度(T)的倒数作图并进行线性回归,得方程 $\ln K = -9269.6/T + 19.444$ ($R^2 = 0.9807$)。将温度 20℃ 和 25℃ 分别代入方程,即可推算出注射用头孢西丁在 20℃ 及 25℃ 的速率常数分别为 $K_{20} = 5.07 \times 10^{-6}/h$, $K_{25} = 8.62 \times 10^{-6}/h$,按浓度下降至初始浓度的 10% 为

有效期计算,20℃ 有效期为 29 个月,与药品说明书标识效期接近;25℃ 有效期为 17 个月,缩短约 40%。假定初始标示含量为 100.00%,在 25℃ 贮存约 6 个月后,经推算,其标示含量约为初始标示含量的 96.00%。

3 讨论

目前,药品稳定性研究文献中,国内报道基本集中在药品研发、临床配液使用或与其他药品相互配伍稳定性方面,关于市售完整包装药品在温度波动情况下的稳定性研究基本没有^[8-10]。本研究中对需在阴凉处贮存的注射用头孢西丁在非规定贮存温度下的稳定性进行了初步研究。6 个月长期稳定性试验结果表明,注射用头

表4 注射用头孢西丁不同温度、不同时间含量测定结果
(标示含量)

40 ℃		50 ℃		60 ℃		70 ℃	
时间(h)	含量(%)	时间(h)	含量(%)	时间(h)	含量(%)	时间(h)	含量(%)
0	99.42	0	99.42	0	99.42	0	99.42
20	99.32	10	99.32	5	99.27	3	99.23
40	99.25	20	99.25	10	99.15	6	99.01
60	99.18	30	99.17	15	99.04	9	98.85
80	99.12	40	99.08	20	98.95	12	98.68

表5 不同温度时间条件下 $\ln A - t$ 回归方程及相关系数

温度	线性方程	r
40 ℃	$y = -4 \times 10^{-5}t + 4.5992$	0.9907
50 ℃	$y = -8 \times 10^{-5}t + 4.5993$	0.9973
60 ℃	$y = -2.1 \times 10^{-4}t + 4.5992$	0.9912
70 ℃	$y = -6.5 \times 10^{-4}t + 4.5995$	0.9972

孢西丁在 26 ℃ 和 30 ℃ 2 个非规定贮存温度条件下分别贮存 6 个月和 3 个月,其含量、有关物质、酸度及检查项(溶液澄清度与颜色)仍符合法定质量标准要求,杀菌效力也未发生明显变化,表明在此模拟贮存条件下和时限内,头孢西丁质量仍相对稳定可靠。

药物有效期预测方法的理论基础是化学动力学,为预测注射用头孢西丁在常温条件下的稳定性及有效期,本研究中采用经典恒温法对其降解规律及有效期进行了研究和预测。结果表明,在试验温度范围内,注射用头孢西丁热降解动力学模式最符合一级动力学反应特征。随着温度逐渐升高,注射用头孢西丁的热降解速率常数逐渐增大,符合温度每升高 10 ℃,反应速率常数增加 2~4 倍规律特征。研究结果证实,温度对于注射用头孢西丁的稳定性有较大影响,在 20 ℃ 贮存,预测效期为 29 个月,与说明书标识有效期接近;25 ℃ 贮存时,预测效期为 17 个月,相比 20 ℃ 缩短约 40%。据此推测,假定标示含量为 100.00% 的注射用头孢西丁从贮存温度条件符合规定的医院药库领出后,在 25 ℃ 贮存 6 个月,药品标示含量约为原始标示量的 96.00%,含量项仍符合法定质量标准要求,与长期留样试验结果相符。如果按其药品质量标准标示含量为 90.00%~110.00% 计算,药品可在 25 ℃ 贮存 6 个月的前提是初始标示量不得低于 94.00%,且初始标示含量越低,25 ℃ 对应的贮存时间越短。在 30 ℃ 温度条件下,其推算有效期只有 10 个月。结果表明,温度变化越剧烈,相应的使用效期缩短越明显。

本研究为注射用头孢西丁在医院药房、配液室等终端短暂超规定温度存放提供了一定的参考依据,但也存在一定的局限。如研究只对某一厂家生产的注射用头孢西丁在高于规定贮存温度条件下的稳定性进行了研究,

鉴于不同生产厂家生产的同一种药品,工艺质量上可能存在差异,故研究结果不能武断推及其他生产厂家的注射用头孢西丁;即使同一厂家也可能存在工艺质量稳定性差异。对于易致过敏性的药物,温度变异下杂质变化对其致敏性的影响也需要重视。虽然本研究为注射用头孢西丁可能发生的非规定温度条件下的贮存提供了依据,但从监管、法律角度而言,尚无实际意义,在实际药品贮存中应尽可能遵守药品说明书。

药品的稳定性取决于温度、湿度等多种因素,对于完整包装的市售药品,温度因素最关键,温度升高常导致药品降解加速、临床疗效下降,甚至毒性增加。鉴于在药品流通运输、贮存及使用过程中,特别是对于需阴凉处保存的药品,不可避免地会出现超出温度上限的情况,非规定贮存温度条件下短期贮存药品在世界范围内均不可避免^[1-5]。因此,对非规定贮存温度条件下药品质量维持程度,如药品的最高耐受温度、在某一温度范围内其可耐受的时间极限等进行研究有现实意义^[11]。

参考文献:

- [1] 曹锦红,李雪峰. 我院药库药品贮藏条件调查分析[J]. 中国药业,2012,21(12):67-68.
- [2] 侯晓宁. 对规范药品贮藏温度标示的若干思考[J]. 中国药房,2008,19(10):788-789.
- [3] De Winter S, Vanbrabant P, Vi NT, et al. Impact of temperature exposure on stability of drugs in a real-world out-of-hospital setting[J]. Ann Emerg Med,2013,62(4):380-387.
- [4] Cohen V, Jellinek SP, Teperikidis L, et al. Room-temperature storage of medications labeled for refrigeration[J]. Am J Health Syst Pharm,2007,64(16):1711-1715.
- [5] Brown LH, Krumpnerman K, Fullagar CJ. Out-of-hospital medication storage temperatures: a review of the literature and directions for the future[J]. Prehosp Emerg Care, 2004,8(2):2000-2006.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:250-252.
- [7] CLSI M100-S23, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-third informational supplement[S].
- [8] 杨静,刘自玲,杨建,等. 注射用头孢西丁钠与钠钾镁钙葡萄糖注射液配伍稳定性考察[J]. 中国药房,2014,25(34):3217-3218.
- [9] 刘伟祥,罗宇芬,曾颖. 头孢西丁与 4 种止血药配伍的稳定性考察[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(2):84-85.
- [10] 刘放,陈丽,吴小平,等. 注射用赖氨匹林的稳定性预测[J]. 中国新药杂志,2009,18(10):958-968.
- [11] Kommanaboyina B, Rhodes CT. Trends in stability testing, with emphasis on stability during distribution and storage[J]. Drug Dev Ind Pharm,1999,25(7):857-868.

(收稿日期:2018-01-10;修回日期:2018-02-24)