

中图分类号: R917; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)17-0090-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.17.017



集中带量采购注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠与不同基础 输液配伍质量评价*

赵月^{1,2,3}, 李秋月^{1,2}, 李国春^{1,2,△}

(1. 西南医科大学附属中医医院静脉用药调配中心, 四川 泸州 646000; 2. 成品输液质量检测与精准用药技术创新泸州市重点实验室, 四川 泸州 646000; 3. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000)

摘要:目的 促进集中带量采购注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠的临床安全、合理用药。方法 参照2020年版《中国药典(四部)》和第20版美国《药品注射剂手册》中的注射剂质量标准与临床医嘱,将注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠与0.9%氯化钠注射液(NS)、5%葡萄糖注射液(5%GS)、10%葡萄糖注射液(10%GS)、葡萄糖氯化钠注射液(GNS)分别配伍成质量浓度为20 mg/mL的配伍液,分别于0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h时观察配伍液的外观性状,测定pH、渗透压摩尔浓度、不溶性微粒数、主药相对百分含量、有关物质含量、细菌生长情况。结果 24 h内,各配伍液的外观性状、pH、渗透压摩尔浓度均相对稳定,主药相对百分含量下降低于5%,无菌检测结果均为阴性;GNS的配伍液中粒径 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒在0 h时超过2020年版《中国药典(四部)》的规定限度,2~24 h内合格;4种配伍液中头孢哌酮杂质C含量在12~24 h超过2020年版《中国药典(四部)》规定限度。结论 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠配伍NS, 5%GS, 10%GS, GNS, 12 h内符合2020年版《中国药典(四部)》中的注射剂质量标准。与GNS配伍时应注意充分溶解,与10%GS和GNS配伍时用药期间应加强监护。

关键词:注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠;基础输液;配伍液;质量评价

Quality Evaluation of the Compatibility of Centrally Procured Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection with Different Basic Infusion Solutions

ZHAO Yue^{1,2,3}, LI Qiuyue^{1,2}, LI Guochun^{1,2}

(1. Pharmacy Intravenous Admixture Service, The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, China 646000; 2. Compounded Infusion Quality Testing Analysis and Precision Medication Technological Innovation Key Laboratory of Luzhou, Luzhou, Sichuan, China 646000; 3. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, China 646000)

Abstract: Objective To promote the clinical safety and rational use of centrally procured Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection. **Methods** Referring to the quality standard of injections in the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 Edition, Volume IV), the 20th edition of the *US Handbook on Injectable Drug* and clinical prescriptions, Cefoperazone sodium and Sulbactam Sodium for Injection were combined with 0.9% Sodium Chloride Injection (NS), 5% Glucose Injection (5%GS), 10% Glucose Injection (10%GS), and Glucose Sodium Chloride Injection (GNS) with a concentration of 20 mg/mL. The appearance of the solutions was observed at 0, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 h. Additionally, the pH value, osmolality, the number of insoluble particles, the relative percentage content of the main drug and related substances, and bacterial growth were detected. **Results** Within 24 h, the appearance, pH value, and osmolality of each solution remained relatively stable. The relative percentage content of the main drug decreased by lower than 5%, and sterility test results were negative. The number of insoluble particles with a particle size of $\geq 10\ \mu\text{m}$ in the GNS solution exceeded the limit specified by the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 Edition, Volume IV) at 0 h, but complied with the standard from 2 h to 24 h. Cefoperazone impurity C in all four solutions exceeded the limit specified by the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 Edition, Volume IV) from 12 h to 24 h. **Conclusion** The combination of Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection with NS, 5%GS, 10%GS, and GNS can meet the quality standard for injections as specified in the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 Edition, Volume IV) within 12 h. When combined with GNS, attention should be paid to sufficient dissolution, and when combined with 10%GS and GNS, monitoring should be strengthened during medication.

Key words: Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection; basic infusion solutions; compatibility solution; quality evaluation

注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠具有广谱抗菌活性, 单用可治疗多数细菌感染^[1]。该药药品说明书注明为临

*基金项目: 国家中医优势专科建设单位(临床药学)[国中医药医政函[2024]90号]; 四川省泸州市科技计划面上项目[2022-SYF-47]; 西南医科大学校级科研项目[2022QN098]。

第一作者: 赵月, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学和医院药学, (电子信箱)1298073547@qq.com。

△通信作者: 李国春, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为临床药学和医院药学, (电子信箱)951374839@qq.com。

用现配,可与0.9%氯化钠注射液(NS)、5%葡萄糖注射液(5%GS)和葡萄糖氯化钠注射液(GNS)配伍。三级医疗机构需建设静脉用药调配中心(PIVAS),开展静脉用药集中调配^[2-3]。调配方式的改变使调配的产品无法真正做到临用现配,还可能存在突发情况,导致患者不能及时使用药品^[4]。审方药师在医嘱审核过程中还发现,部分医嘱会配伍10%葡萄糖注射液(10%GS),而该药的药品说明书未注明二者配伍的合理性。为解决上述实际问题,本研究中参照2020年版《中国药典(四部)》通则0102 注射剂质量标准^{[5]3-5},考察了集中带量采购注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠与4种临床常用基础输液配伍的质量,旨在探索配伍液的稳定时间及配伍药品说明书未推荐的基础输液的合理性。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

LC-2030型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司);SPX-250-Ⅲ型生化培养箱(上海跃进医疗器械有限公司);MJ-70F-I型霉菌培养箱(上海一恒科学仪器有限公司);PHS-3E型pH计(上海仪电科学仪器股份有限公司);SMC 30DS型渗透压摩尔浓度测定仪、GWF-8JDS型不溶性微粒检测仪(天津天河分析仪器有限公司);MS205DU/A型电子分析天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为0.1 mg)。

1.2 试药

注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(山东润泽制药有限公司,国药准字H20057996,规格为每支1.0 g,批号分别为5231000723,5230700729,5231000745);NS(批号为W22050403),5%GS(批号为C22042109),10%GS(批号为S22040104),GNS(批号为S21111603),均购自四川科伦药业股份有限公司;头孢哌酮对照品(批号为Y09M8C30304,纯度不低于98.0%),舒巴坦对照品(批号为HI22M-MC,纯度大于98.0%),均购自北京谱析标准技术有限公司;头孢哌酮杂质A对照品(中国食品药品检定研究院,批号为130428-202006,纯度为99.3%);头孢哌酮杂质C对照品(美国QCC公司,批号为25-APR-22-03,纯度为95.0%);胰酪大豆胨液体培养基(TSB,批号为20220920),硫乙醇酸盐流体培养基(FTM,批号为20220817),pH 7.0无菌氯化钠蛋白胨缓冲液(批号为20220825),均购自青岛高科技工业园海博生物技术有限公司;乙腈为色谱纯,磷酸、四丁基氢氧化铵溶液均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Shim-pack GIST-C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:0.005 mol/L四丁基氢氧化铵溶液(取

10%四丁基氢氧化铵溶液26.4 mL,加水1 800 mL后,用磷酸调pH至4.0,再用水稀释至2 000 mL)-乙腈(750:250,V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:220 nm;柱温:30℃;进样量:10 μL。

2.2 溶液制备

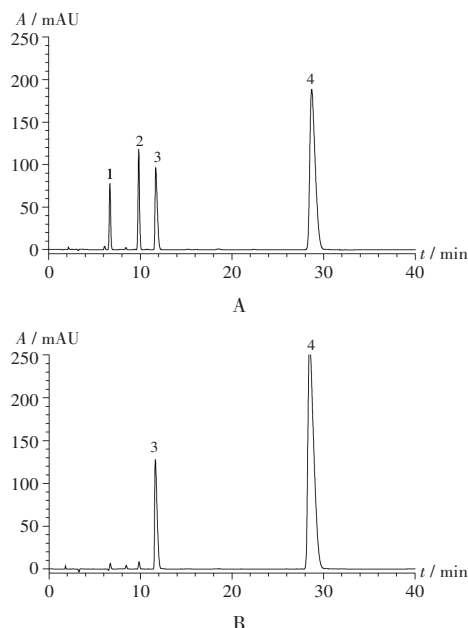
混合对照品溶液:取头孢哌酮、舒巴坦、头孢哌酮杂质A和头孢哌酮杂质C对照品各适量,精密称定,加流动相溶解成每1 mL分别约含头孢哌酮和舒巴坦各0.5 mg、头孢哌酮杂质A 0.05 mg、头孢哌酮杂质C 0.025 mg的溶液。

配伍液:模拟临床医嘱,按标准操作规程,由具有3年以上工作经验的同一药学专业技术人员在PIVAS的Ⅱ级A2型生物安全柜中分别用NS,5%GS,10%GS,GNS 100 mL溶解注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠2支,制得质量浓度为20 mg/mL的配伍液,每个批号平行制备3份,即得。

供试品溶液:取配伍液或样品适量,加流动相溶解成每1 mL分别约含头孢哌酮和舒巴坦各0.5 mg的溶液。

2.3 方法学考察

专属性试验:取2.2项下混合对照品溶液和供试品溶液各适量,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果供试品溶液色谱中,在与混合对照品溶液色谱相同保留时间处有相应色谱峰出现,且各色谱峰峰形和分离度均良好。详见图1。



1. 头孢哌酮杂质A 2. 头孢哌酮杂质C 3. 舒巴坦 4. 头孢哌酮
A. 混合对照品溶液 B. 供试品溶液

图1 高效液相色谱图

1. Cefoperazone impurity A 2. Cefoperazone impurity C 3. Sulbactam
4. Cefoperazone

A. Mixed reference solution B. Test solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

线性关系考察:分别取头孢哌酮、舒巴坦、头孢哌酮杂质A、头孢哌酮杂质C对照品各适量,精密称定,加流动相溶解成每1 mL分别约含头孢哌酮和舒巴坦375、300、225、150、75、30 μg ,头孢哌酮杂质A和头孢哌酮杂质C 75.0、60.0、45.0、30.0、15.0、7.5 μg 的系列标准溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,以峰面积(Y)为纵坐标、待测成分质量浓度(X , $\mu\text{g}/\text{mL}$)为横坐标进行线性回归。结果见表1,表明各待测成分在各自质量浓度范围内与峰面积线性关系良好。

表1 线性关系考察结果($n=6$)

Tab. 1 Results of the linear relation test ($n=6$)

成分	回归方程	r	线性范围($\mu\text{g}/\text{mL}$)
头孢哌酮	$Y=18\,068X-8\,727$	0.999 7	30~375
舒巴坦	$Y=3\,972X-746$	0.999 8	30~375
头孢哌酮杂质A	$Y=18\,929X+11\,566$	0.999 9	7.5~75.0
头孢哌酮杂质C	$Y=54\,959X-47\,394$	0.999 1	7.5~75.0

检测限与定量限确定:取头孢哌酮杂质A和头孢哌酮杂质C对照品各适量,用流动相逐级稀释,按2.1项下色谱条件进样测定,分别以信噪比(S/N)为3和10时的质量浓度为检测限和定量限。结果头孢哌酮杂质A、头孢哌酮杂质C的检测限分别为0.26、0.30 $\mu\text{g}/\text{mL}$,定量限分别为0.94、0.60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

精密度试验:分别取头孢哌酮和舒巴坦对照品各适量,加流动相溶解成每1 mL分别约含头孢哌酮、舒巴坦0.1 mg的溶液,按2.1项下色谱条件于同1 d内重复进样测定6次,或连续进样测定3 d,记录峰面积。结果头孢哌酮和舒巴坦日内精密度的 RSD 分别为0.40%和0.22%($n=6$),日间精密度的 RSD 分别为0.71%和0.46%($n=3$),表明仪器精密度良好。

重复性试验:取同一批(批号为5231000723)注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠适量,加流动相溶解成每1 mL分别约含头孢哌酮、舒巴坦0.1 mg的溶液,平行6份,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果头孢哌酮和舒巴坦峰面积的 RSD 分别为0.13%和0.14%($n=6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取同一批(批号为5231000723)注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠适量,精密称定,平行9份,分别加入低、中、高质量浓度(80、100、120 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的对照品溶液适量,各3份,加流动相溶解并定容,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算回收率。结果头孢哌酮和舒巴坦的平均回收率分别为100.62%和100.76%, RSD 分别为1.80%和1.67%($n=9$),表明方法准确度良好。

2.4 配伍液质量检测

评价标准:分别于0、2、4、6、8、12、24 h时检测配伍液的各项指标,参照2020年版《中国药典(四部)》^{[5]3-5}

和第20版美国《药品注射剂手册》^[6]中的注射剂质量标准评价配伍液的质量。

外观性状:参照2020年版《中国药典(四部)》通则0902 澄清度检查法^{[5]124-125},分别于各考察时间点取样,取配伍液,置纳氏比色管中,在白色背景下,目测成品输液。与0 h比较,若存在显著颜色改变、气泡、浑浊、沉淀或可见异物,则认为配伍液质量不稳定^[7]。取外观性状稳定的配伍液,进行丁达尔试验,采用单向光源的红色激光笔垂直入射成品输液,若出现丁达尔现象,则判定配伍液不合格^[8-9]。结果与0 h比较,4种配伍液24 h内的溶液均澄清,颜色均无显著变化,均无可见异物,均未见沉淀或气泡产生。

pH^{[5]84-85}:采用pH计测定4种配伍液的pH,各考察时间点测定3次,结果以均值计。配伍液的pH应在4~9范围内^[10]。与0 h比较,若pH变化不超过1.00,则判定配伍液质量稳定^[10-11]。结果4种配伍液的pH为4.51~4.70;与0 h比较,pH变化均未超过1.00。详见表2。

表2 pH测定结果($n=3$)

Tab. 2 Detection result of pH value ($n=3$)

配伍溶剂	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
NS	4.65	4.66	4.70	4.70	4.70	4.69	4.65
5%GS	4.64	4.65	4.67	4.68	4.69	4.70	4.66
10%GS	4.56	4.55	4.57	4.59	4.58	4.58	4.57
GNS	4.51	4.51	4.52	4.53	4.53	4.52	4.52

渗透压摩尔浓度^{[5]85-86}:采用渗透压摩尔浓度测定仪检测4种配伍液的渗透压摩尔浓度,各考察时间点测定3次,结果以均值计。正常人体血液的渗透压摩尔浓度为285~310 mOsmol/kg,人体外周静脉可耐受最大渗透压为830 mOsmol/kg^[12]。结果与NS、5%GS、10%GS、GNS配伍,渗透压摩尔浓度分别为381~456 mOsmol/kg、374~468 mOsmol/kg、669~817 mOsmol/kg、662~787 mOsmol/kg;与0 h比较,24 h内各配伍液的渗透压摩尔浓度均呈逐渐升高趋势,但均在人体可耐受的渗透压范围内。详见表3。

表3 渗透压摩尔浓度测定结果(mOsmol/kg, $n=3$)

Tab. 3 Detection result of osmolality (mOsmol/kg, $n=3$)

配伍溶剂	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
NS	381	387	392	402	409	432	456
5%GS	374	383	400	402	410	421	468
10%GS	669	691	713	729	738	762	817
GNS	662	672	694	712	725	757	787

不溶性微粒^{[5]125-126}:采用不溶性微粒检测仪测定4种配伍液的不溶性微粒数,各考察时间点测定4次,弃第1次数据,结果以后3次数据的均值计。粒径 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 的不溶性微粒数不得超过25粒,粒径 $\geq 25\ \mu\text{m}$ 的不溶

性微粒数不得超过 3 粒^{[5]3-5},则判定配伍液质量稳定。结果与 NS,5%GS,10%GS 配伍,粒径 $\geq 10\text{ }\mu\text{m}$ 的不溶性微粒数均符合 2020 年版《中国药典(四部)》规定;与 GNS 配伍,粒径 $\geq 10\text{ }\mu\text{m}$ 的不溶性微粒数 0 h 时超过 2020 年版《中国药典(四部)》规定限度,2 h 后数量降低并符合规定;与 NS,5%GS,10%GS,GNS 配伍,粒径 $\geq 25\text{ }\mu\text{m}$ 的不溶性微粒数在考察时间限度内均符合 2020 年版《中国药典(四部)》规定。详见表 4。

表 4 不溶性微粒检测结果(粒/mL, $n=3$)

Tab. 4 Detection results of insoluble particles (number / mL, $n=3$)								
微粒粒径	配伍溶剂	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
$\geq 10\text{ }\mu\text{m}$	NS	7.7	6.0	4.0	3.2	1.7	2.8	2.8
	5%GS	13.1	8.9	4.3	3.0	7.6	3.3	0.7
	10%GS	10.9	7.6	5.4	3.3	2.8	4.8	1.9
	GNS	38.4*	16.7	9.7	4.8	3.4	3.4	2.9
$\geq 25\text{ }\mu\text{m}$	NS	0.1	0.0	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0
	5%GS	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0
	10%GS	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1
	GNS	0.5	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0

注:*表示不溶性微粒数超过 2020 年版《中国药典(四部)》规定限度。表 6 同。

Note: * indicates that the number of insoluble particles exceeds the limit specified in the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 Edition, Volume IV) (for Tab. 4 and Tab. 6).

主药相对百分含量:精密量取各配伍液适量,分别按 2.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积,按外标法计算头孢哌酮和舒巴坦的相对百分含量。以 0 h 时的主药含量为 100% 计算各考察时间的主药相对百分含量。参照 2020 年版《中国药典(四部)》通则 9001 原料药物与制剂稳定性试验指导原则^{[5]457-460},与 0 h 比较,主药相对百分含量变化大于 5%,则判定配伍液质量变化显著。结果各配伍液 24 h 内的主药相对百分含量变化均小于 5%。详见表 5。

表 5 主药相对百分含量测定结果(%, $n=3$)

Tab. 5 Detection results of the relative percentage of main drugs (%, $n=3$)								
主药成分	配伍溶剂	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
头孢哌酮	NS	100.00	100.60	100.21	97.09	96.49	99.29	102.25
	5%GS	100.00	101.17	98.18	100.50	103.06	103.51	101.92
	10%GS	100.00	97.36	98.94	98.43	98.51	96.06	100.56
	GNS	100.00	98.37	98.06	96.93	99.37	99.05	101.38
舒巴坦	NS	100.00	100.24	99.92	97.04	96.58	99.86	103.52
	5%GS	100.00	99.73	99.23	99.60	102.23	102.58	102.17
	10%GS	100.00	97.76	99.15	98.57	98.88	96.64	101.64
	GNS	100.00	98.44	98.13	97.32	99.28	99.78	101.98

有关物质含量^{[5]285}:精密量取 2.2 项下供试品溶液 1 mL,置 100 mL 容量瓶中,用流动相定容,制得对照溶液。按 2.1 项下色谱条件,于同一考察时间点同时进样供试品溶液和对照溶液测定,记录色谱图至头孢哌酮峰保留时间的 3 倍。2020 年版《中国药典(四部)》规定,供试品溶液中如出现杂质峰,头孢哌酮杂质 A 含量不得超过 2.0%,头孢哌酮杂质 C 含量不得超过 0.6%;其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液中两主峰面积和的 2 倍,其他各杂质峰面积的和不得大于对照溶液中两主峰面积和的 3 倍。结果 12 h 内,各配伍液中头孢哌酮杂质 A、头孢哌酮杂质 C、单个杂质、总杂质的含量均符合 2020 年版《中国药典(四部)》规定;24 h 时,头孢哌酮杂质 C 含量均超过限度。详见表 6。

表 6 有关物质含量测定结果($n=3$)

Tab. 6 Detection results of the content of relevant substances ($n=3$)								
有关物质	配伍溶剂	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
杂质 A(%)	NS	0.24	0.28	0.30	0.28	0.23	0.20	0.20
	5%GS	0.24	0.23	0.20	0.16	0.22	0.19	0.19
	10%GS	0.21	0.19	0.18	0.24	0.21	0.17	0.09
	GNS	0.16	0.16	0.15	0.18	0.16	0.15	0.14
杂质 C(%)	NS	0.28	0.36	0.39	0.44	0.48	0.54	0.73*
	5%GS	0.27	0.35	0.41	0.44	0.48	0.54	0.72*
	10%GS	0.27	0.39	0.41	0.43	0.49	0.53	0.65*
	GNS	0.28	0.35	0.40	0.45	0.48	0.55	0.70*
单个杂质(倍)	NS	1.28	1.24	1.33	1.36	1.34	1.44	1.47
	5%GS	1.15	1.17	1.13	1.22	1.32	1.35	1.40
	10%GS	1.00	1.14	1.21	1.29	1.34	1.32	1.48
	GNS	1.14	1.16	1.26	1.28	1.34	1.36	1.48
总杂质(倍)	NS	1.78	1.74	1.88	1.66	1.74	1.78	1.92
	5%GS	2.15	2.17	2.13	2.22	2.72	2.35	2.00
	10%GS	2.00	2.14	1.81	1.99	2.04	2.02	2.28
	GNS	2.44	2.36	2.26	1.95	2.24	2.58	2.08

无菌检测:分别于各考察时间点取样,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,按 2020 年版《中国药典(四部)》通则 1101 无菌检查法^{[5]156-160},采用薄膜过滤法进行无菌检查。操作前,用含氯消毒剂对供试品容器表面进行彻底消毒;用 pH 7.0 无菌氯化钠蛋白胨缓冲液适量,过滤润湿滤膜;精密量取各供试品溶液适量,分别置 2 份滤器中过滤,每份滤器以 pH 7.0 无菌氯化钠蛋白胨缓冲液 100 mL 冲洗,1 份滤器中加 100 mL FTM,1 份滤器中加 100 mL TSB。同法但不加供试品溶液制备阴性对照。添加菌液,同法操作,以大肠埃希菌作为阳性对照。将上述接种供试品后的 FTM 置 30~35℃ 培养 14 d,接种供试品后的 TSB 置 20~25℃ 培养 14 d;阴性对照管培养 14 d;阳性对照管培养 5 d。培养期间逐日定期观

察,并记录是否有菌生长。结果阳性对照管生长良好,阴性对照管和供试品管均无菌生长,符合规定。

3 讨论

3.1 试验条件选择

对于配伍液的质量评价,目前尚无统一的标准和指导性文件。从给药途径与药物特性分析,配伍液即大容量的静脉用注射液,故本研究中参照2020年版《中国药典(四部)》中注射剂的标准评价注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠的质量。配伍医嘱选取了临床常用医嘱;调配方式选择PIVAS集中调配,由具有3年以上工作经验的同一药学专业技术人员完成调配;样品放置过程模拟临床真实场景(室温、光照),以消除系统误差的影响。

流动相选择时,最初选择甲醇-水进行梯度洗脱,结果出峰时间较晚且峰形不佳;进而采用醋酸三乙胺:乙腈(70:30, V/V,用磷酸调pH至5.0),得到的色谱峰峰形仍不理想;最后在2020年版《中国药典(二部)》^[13]的基础上进一步优化,将40%四丁基氢氧化铵-甲醇溶液换成10%四丁基氢氧化铵-水溶液,柱温由25℃升至30℃,缩短了出峰时间,且色谱峰峰形与重复性均良好。

3.2 4种配伍液质量评价结果比较

以配伍液的外观性状与丁达尔效应、pH、渗透压摩尔浓度、不溶性微粒数、主药相对百分含量、有关物质限度和无菌检测为质量判定指标^[7]。本研究结果显示,4种配伍液24h内的外观性状均无显著变化,均无丁达尔效应出现,无菌检测结果均呈阴性,表明集中带量采购注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠可与NS,5%GS,10%GS,GNS配伍,溶液相容且配伍液物理性质稳定。

人体外周静脉可耐受用药的pH范围为4~9,pH过高或过低都会对血管壁产生刺激或损伤,可能导致输液疼痛,严重者可能损伤血管内壁,导致静脉炎等不良反应^[14-16]。另外,短时间内静脉输液的pH变化过大也可能导致血管刺激,配伍用药时还可能导致药效降低或药品质量改变^[17]。本研究结果显示,4种配伍液24h内的pH维持在4.51~4.70,且较0h的变化均小于1.00,表明配伍液24h内的pH稳定;另外,4种基础输液的pH不同,而4种配伍液的pH接近,表明配伍液的pH多由药品决定,受基础输液的影响较小。

正常人体血液的渗透压摩尔浓度为285~310 mOsmol/kg,而人体外周静脉可耐受的最大渗透压摩尔浓度为830 mOsmol/kg。本研究结果显示,4种配伍液的渗透压摩尔浓度均高于正常人体血液的渗透压摩尔浓度范围,但均在外周血管可耐受的最大范围内。美国《静脉输液实践标准指南》认为,当溶液的渗透压摩尔浓度超过600 mOsmol/kg时可能引发静脉炎、静脉痉挛、血栓等并发症,建议采取中心静脉输注^[18]。另有研究发现,

外周静脉由于内皮细胞薄弱、血流量较低,仅可耐受8h的渗透压摩尔浓度为820 mOsmol/kg的液体输注^[19]。集中带量采购注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠配伍液一般为100 mL,输注时间为30~60 min,故在有效监护下,10%GS和GNS的配伍液可经外周静脉短时输注。GNS的配伍液在0h时粒径 $\geq 10\mu\text{m}$ 的不溶性微粒数超过2020年版《中国药典(四部)》的规定限度,其余时间点逐渐降低且均合格,考虑可能是由于该药难溶和配伍之初药品溶解不完全。

第20版美国《药品注射剂手册》指出,药品与基础输液配伍后,主药含量下降小于10%则说明药品与该基础输液可配伍^[6]。而2020年版《中国药典(四部)》要求更严格,认为主药含量变化大于5%则判定为质量显著变化^[20]。本研究中4种配伍液24h内两主药的相对百分含量下降均小于5%,表明药品与4种基础输液可配伍,且24h内质量稳定。有关物质含量测定结果显示,12h后头孢哌酮杂质C含量超过2020年版《中国药典(四部)》规定限度,这可能与药品的水分活度和水分含量相关^[21],配伍液放置时间过长,主药降解,产生杂质的含量增加。

3.3 方法评价

注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠与NS,5%GS,10%GS,GNS均可配伍,与GNS配伍时应注意充分溶解,建议配伍液在12h内使用完毕;因与10%GS和GNS的配伍液渗透压较高,使用期间应加强输液监护。综上所述,本研究结果可解决临床实践中的疑问,为医嘱审核提供参考,确保医嘱的合理性,进而保障配伍液的质量;为配伍液存放时间提供了试验数据参考,保障临床静脉注射用药安全、有效,避免药品浪费和重复劳动。

参考文献

- [1] 何冠兰,吕淑娟,李娜,等. 头孢哌酮舒巴坦单药或联合阿米卡星治疗剖宫产后产褥感染的临床效果与安全性[J]. 临床合理用药,2024,17(14):143-146.
- [2] YANG CS, NI XF, ZHANG LL, et al. Intravenous compounding robots in pharmacy intravenous admixture services: A systematic review[J]. Medicine, 2023, 102(19): e33476.
- [3] WANG X, GU M, GAO XQ, et al. Application of information intelligence technologies in pharmacy intravenous admixture services in a Chinese third-class hospital[J]. BMC Health Ser Res, 2022, 22(1): 1238.
- [4] 李杨,李光灿,刘耀,等. 重庆市医疗机构静脉用药集中调配中心运行现状调查与分析[J]. 中国药业,2025,34(5):9-14.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [6] TRISSEL LA. Handbook on Injectable Drugs 20th edition[M]. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2018: VII-XI.