

不同厂家氨苄西林钠粉针剂的溶解性能及稳定性考察

李 阳 王 峰¹ 张毕奎¹ 李焕德¹ (汉寿 415900 湖南汉寿县人民医院药剂科; ¹长沙 410011 湖南医科大学附属第二医院临床药学研究室)

摘要 目的:由于不同工艺生产的氨苄西林钠粉针剂溶解性能上有很大差别,为了筛选溶解性能好、稳定性高、价格合理的产品,故进行了溶解性能及稳定性考察。方法:取4个不同厂家生产的氨苄西林钠粉针剂,溶解于3种不同的注射液中(10%葡萄糖注射液,0.9%氯化钠注射液,灭菌注射用水),即时观察其溶解速度,用微粒仪测定其放置不同时间的微粒数,观察其不同时间颜色变化,用HPLC法测定其不同时间的含量。结果:用溶媒结晶法生产的氨苄西林钠溶解性要好于其它工艺生产的同一品种($t = 2'37''$, $t_{\text{其}} = 3'39''$),在10%葡萄糖注射液中氨苄西林钠稳定性差($C_{2h} = 93.51\%$, $C_{5h} = 73.38\%$, $C_{24h} = 51.16\%$,而其它溶媒在24h以内,测量均在95%以上),这可能与溶媒pH值及葡萄糖有关,临床上不宜配伍。

关键词 氨苄西林钠;溶解性;稳定性

氨苄西林钠为临床常用的半合成β-内酰胺类抗生素,水溶液比青霉素稳定。但其溶液稳定性较差,在酸性、中性或碱性环境中均能分解成失去活性的青霉二酸和青霉烯酸。目前生产氨苄西林粉针剂的工艺有冻干法、喷雾干燥法和溶媒结晶法,不同工艺生产的产品在溶解性能上差别比较大。为了筛选溶解性能好、稳定性高、价格合理的产品,方便临床选用最优产品,我们选择了采用溶媒结晶新工艺的张家口制药总厂生产的注射用氨苄西林钠粉针剂(0.5g/支,批号:9903006,以下简称A)与国内另3个厂家[以下简称B(批号:A980816),C(批号:9806035),D(批号:981229)]的同类产品与临床常用的3种输液配伍,对溶解性能、溶液颜色、注射液透明度以及稳定性进行了对比考察。现将结果报告如下。

1 3种输液名称、批号及pH值

3种输液名称、批号及pH值见表1。

表1 3种输液的生产批号及pH值

名 称	生产批号	pH值
灭菌注射用水	994012	6.0
生理盐水/NS	9802216	5.3
10%葡萄糖注射液/10%GS	980813	3.9

2 配伍后微粒考察

取上述4厂家A、B、C、D氨苄西林钠粉针剂各1g,分别溶于灭菌注射用水、10%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液中,按临床用药配制,根据《中国药典》95版规定方法,用长沙湘仪厂生产的ZWF-4型微粒计数仪,于加药前、加药后立即进行微粒计数,每份样读数3次,

取平均值计算微粒数,结果见表2。发现4厂家产品溶于输液后微粒无明显差别。

表2 4厂家氨苄西林钠与各溶媒配伍后微粒计数情况/ $n = 5$

药 品	微粒大小	灭菌用水	0.9%NS	10%NS
加药前	$\geq 10\mu\text{m}$	2	0	6
	$\geq 25\mu\text{m}$	0	0	0
加药后A	$\geq 10\mu\text{m}$	2	0	6
	$\geq 25\mu\text{m}$	0	0	0
B	$\geq 10\mu\text{m}$	13	7	5
	$\geq 25\mu\text{m}$	1	0	0
C	$\geq 10\mu\text{m}$	3	7	27
	$\geq 25\mu\text{m}$	0	0	1
D	$\geq 10\mu\text{m}$	6	2	14
	$\geq 25\mu\text{m}$	1	0	0

3 溶解速度的考察

取上述4厂家A、B、C、D氨苄西林钠粉针剂各1g,分别加入上述3种溶媒各4ml,使溶解,观察其溶解速度,每个厂家各做2份,取平均值,结果见表3。从表3看出,A溶解速度较B、C、D均快。

表3 溶解速度考察

		注射用水	0.9%NS	10%GS
A	1	2'45"	2'10"	2'35"
	2	2'45"	2'35"	2'55"
B	1	4'35"	4'40"	2'25"
	2	3'10"	5'20"	3'05"
C	1	5'25"	5'20"	3'05"
	2	2'15"	4'50"	2'50"
D	1	2'50"	3'15"	3'30"
	2	1'45"	3'20"	2'40"

4 溶解后的性状考察

将上述溶解后的氨苄西林钠在室温下放置不同时间观察其颜色的变化,结果见表4,A厂家产品溶液颜色较浅。

表4 4厂家氨苄西林钠用不同溶媒溶解后在不同时间内颜色比较

溶媒	时间	颜色			
		A	B	C	D
灭菌注射用水	即时	-	+	+	+
	2h	-	+	+	+
	5h	-	+	+	+
	24h	±	++	++	+
生理盐水	即时	-	+	+	+
	2h	-	+	+	+
	5h	-	+	+	+
	24h	±	++	++	++
10%葡萄糖	即时	+	+	+	+
	2h	+	+	+	+
	5h	+	+	+	+
	24h	++	++	+++	++

注:--表示无色;±-表示微黄色;+-表示浅黄色;+-+表示黄色;++++表示黄色较深

5 溶解后注射液的稳定性考察

用HPLC法^[2]测定注射液中主峰氨苄西林钠的相对含量,并用归一化法计算主峰及杂质峰的含量,由此考察4厂家产品在不同溶媒中的稳定性。

5.1 色谱测定条件

色谱仪:岛津LC-9A,固定相:ODS柱(4.0×10cm,美国惠普公司);流动相:0.012mol/L KH₂PO₄;溶液:乙腈(100:10);检测器:岛津SPD-6AV;检测波长:230nm;灵敏度:0.04AUFS。

5.2 样品测定方法

取A、B、C、D粉针剂各1g,分别加入上述3种输液各4ml,溶解后,分别用各自输液稀释成临床常用浓度,

即1g/100ml。取此稀溶液5μl进样,于0、2、5和24h测定其相对含量(以0h含量为100%),结果见表5。4厂家产品在灭菌注射用水、生理盐水中均较稳定,24h含量仍>95%;而在10%葡萄糖中不稳定,5h含量仅为70%左右,24h后降为50%左右,这可能与10%GS的pH值较低有关。

表5 4厂家氨苄西林钠与各溶媒配伍后0~24h内的含量变化

溶媒	时间/h	含量			
		A	B	C	D
灭菌注射用水	0	100.0	100.0	100.0	100.1
	2	100.0	99.89	99.72	99.75
	5	99.65	99.85	99.41	99.07
	24	95.76	98.41	99.08	98.56
生理盐水	0	100.0	100.0	100.0	100.0
	2	99.92	99.86	99.68	99.70
	5	99.47	99.16	98.38	98.65
	24	98.96	98.24	97.89	98.04
10%葡萄糖	0	100.0	100.0	100.0	100.0
	2	92.28	94.09	93.77	93.91
	5	73.60	73.60	73.73	72.60
	24	45.97	52.60	53.71	52.36

结果显示,张家口制药总厂产品在溶解速度和溶液颜色上明显优于其它厂家的同类产品,而在澄明度和稳定性方面无显著差异。且发现4厂家的氨苄西林钠粉针剂与10%葡萄糖配伍时均易分解,临床上不宜配伍。

参考文献

- 1 李正化主编.药物化学.第3版.北京:人民卫生出版社,1987:281.
- 2 刘金芳,冷智生,郑绍生.反相高效液相色谱法测定氨苄青霉素含量.中国医院药学杂志,1995,8(15):368.