

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01155

· 研究简报 ·

# 褶合光谱法考察硫酸长春新碱与6种药物配伍的稳定性

## Convolution spectrometry in examination of compatible stability of vincristine sulfate with six drugs

侯巍, 滕杨, 杨铭, 高金波\*

佳木斯大学药学院, 黑龙江省教育厅生物药剂剂重点实验室, 佳木斯 154007

[关键词] 褶合光谱法; 硫酸长春新碱;  $\beta$ -内酰胺类抗生素; 稳定性

[中图分类号] R 979.1 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2010)10-1155-03

褶合光谱法是一种全新概念的广义光谱法<sup>[1-4]</sup>,能直接计算出混合物中各种成分的含量,也能找出光谱信息极其相似的一组曲线间的差异,并以褶合光谱间差值的形式定量表达。褶合光谱法对药物配伍进行考察,既可定量测定配伍中各成分的含量变化,又可定性检查配伍的吸收曲线之间的差异。

有关长春新碱与 $\beta$ -内酰胺类药物配伍的稳定性报道较少,而且文献中一般考察外观和pH值的变化或单波长下D值的变化。本研究主要采用褶合光谱法<sup>[3-7]</sup>并以差谱值予以定量表达,同时结合外观观察和pH值检查法较为全面地考察注射用硫酸长春新碱与6种 $\beta$ -内酰胺类抗生素药物(注射用头孢曲松钠、头孢哌酮钠、氨苄西林钠、哌拉西林钠、头孢唑林钠、头孢拉定)配伍的稳定性。

### 1 仪器和试剂

1.1 仪器 UV/Vis-WC1型褶合光谱仪及褶合光谱软件包(上海玉田分析仪器有限公司);PB-20型pH计(北京赛多利股份有限公司)。

1.2 药品 注射用硫酸长春新碱(广州白云山明兴制药有限公司,1 mg/支,H44022399);注射用头孢唑林钠(哈药集团制药总厂,0.5 g/支,H23020946);注射用氨苄西林钠(哈药集团制药总厂,0.5 g/支,A05015316);注射用头孢拉定(哈药集团制药总厂,0.5 g/支,B050730411);注射用头孢曲松钠(哈药集团制药总厂,1.0 g/支,B050930909),注射用头孢哌酮钠(上海新先锋药业有限公司,1.0 g/支,H31020691);注射用哌拉西林钠(齐鲁制药有限公司,0.5 g/支,H37020555)。

### 2 方法和结果

#### 2.1 药品在5%葡萄糖注射液中的配伍稳定性考察

2.1.1 样品溶液的配制 配伍溶液的配制:考察时模拟临床应用药浓度进行配制,取注射用头孢曲松钠、头孢哌酮钠、氨苄西林钠、哌拉西林钠、头孢唑林钠、头孢拉定和硫酸长春新碱各1支,分别用5%的葡萄糖注射液稀释至250 ml得到7种溶液。

2.1.2 外观观察 取2.1.1项下配制的7种溶液在0、1、2、4、6、8 h分别进行目视法外观观察。观察结果:注射用头孢曲松钠、头孢哌酮钠、氨苄西林钠、哌拉西林钠、头孢唑林钠、头孢拉定、硫酸长春新碱在5%的葡萄糖溶液中均无变色、无浑浊产生等。

2.1.3 pH值的测定 取2.1.1项下配制的7种溶液在0、0.5、1、2、4、6、8 h分别测定pH值。测定结果见表1。由表1可知:室温下8 h内,这7种溶液pH值的变异系数分别为1.34、1.17、1.16、0.90、2.83、0.90、2.28,以蒸馏水作对照,差异无统计学意义( $P < 0.05$ ),较为稳定。

2.1.4 褶合光谱对药物配伍稳定性的考察 将2.1.1项下配制的溶液,每种溶液分别适当稀释成5个浓度( $D=0.2\sim 1.2$ ),用褶合光谱仪在200~300 nm波长范围内扫描采集光谱数据,0 h时每个浓度的溶液扫描5次,其他时刻每种溶液扫描3次,将0 h时所得到的25个光谱数据,随机分成两组,其中一组作为对照组,另一组作为样品组,利用褶合软件的定性进行运算并相互对比可得到0 h的褶合光谱的差谱值,训练结果应小于0.01%。再将1、2、4、6、8 h时得到15个光谱数据随机组合,作为各时刻的样品组,与0 h的对照组进行褶合运算比较得到1、2、4、6、8 h时的褶合光谱的差谱率(值),结果见表2。由表2可见:在200~300 nm波长范围内,头孢曲松钠、头孢哌酮钠、氨苄西林钠、哌拉西林钠、头孢唑林钠、头孢拉定、长春新碱与5%葡萄糖注射液混合后8 h的差谱值均 $< 10\%$ ,说明他们在5%的葡萄糖注射液中较为稳定。以差谱值(%)作为判断药物配伍稳定性的定量指标。

#### 2.2 硫酸长春新碱与6种药物的配伍稳定性考察

2.2.1 模拟临床配制以下各溶液 取注射用头孢曲松钠、头孢哌酮钠、氨苄西林钠、哌拉西林钠、头孢唑林钠和头孢拉定各1支分别与硫酸长春新碱1支进行混合,并分别用5%葡萄糖注射液稀释至250 ml。

2.2.2 外观观察 取2.2.1项下配制的溶液室温下放置8 h,在0、1、2、4、6、8 h分别对头孢曲松钠、头孢哌酮钠、氨苄西林钠、哌拉西林钠、头孢唑林钠、头孢拉定与注射用硫酸长春新碱配伍的溶液进行目视法外观观察,结果6种药物与长春新碱配伍后均无变色、无浑浊产生。

[收稿日期] 2010-02-02 [接受日期] 2010-07-02

[作者简介] 侯巍,教授. E-mail: houwei20072007@163.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 0454-6557559, E-mail: gaojinbo2001@163.com

2.2.3 pH值的测定 取2.2.1项下配制的各溶液在0、0.5、1、2、4、6、8 h分别测定pH值,结果见表3。由表3可知:室温下8 h内以上6种溶液pH值的RSD%分别为:

2.20、1.83、1.28、2.91、2.52、0.36,以蒸馏水作对照,差异无统计学意义( $P < 0.05$ ),说明较为稳定。

表1 不同时刻6种药物和硫酸长春新碱与5%葡萄糖注射液配伍的pH值

| 样品溶液        | 时间 <i>t</i> /h |      |      |      |      |      |      |
|-------------|----------------|------|------|------|------|------|------|
|             | 0              | 0.5  | 1    | 2    | 4    | 6    | 8    |
| 头孢曲松钠+5%葡萄糖 | 7.45           | 7.45 | 7.49 | 7.52 | 7.55 | 7.57 | 7.27 |
| 头孢哌酮钠+5%葡萄糖 | 7.04           | 7.00 | 6.97 | 6.96 | 6.91 | 6.86 | 6.81 |
| 氨苄西林钠+5%葡萄糖 | 8.34           | 8.31 | 8.24 | 8.18 | 8.20 | 8.12 | 8.08 |
| 哌拉西林钠+5%葡萄糖 | 7.42           | 7.41 | 7.38 | 7.37 | 7.33 | 7.29 | 7.24 |
| 头孢唑林钠+5%葡萄糖 | 6.26           | 6.08 | 6.08 | 5.87 | 5.85 | 5.81 | 5.86 |
| 头孢拉定+5%葡萄糖  | 7.40           | 7.39 | 7.36 | 7.38 | 7.38 | 7.37 | 7.21 |
| 长春新碱+5%葡萄糖  | 7.25           | 7.20 | 7.16 | 6.96 | 6.87 | 6.84 | 6.80 |

表2 不同时刻6种药物和硫酸长春新碱与5%葡萄糖注射液配伍的差谱值

| 样品溶液        | 时间 <i>t</i> /h |      |      |      |      |      | (%) |
|-------------|----------------|------|------|------|------|------|-----|
|             | 0              | 1    | 2    | 4    | 6    | 8    |     |
| 头孢曲松钠+5%葡萄糖 | 0.01           | 0.04 | 0.05 | 0.03 | 0.04 | 0.45 |     |
| 头孢哌酮钠+5%葡萄糖 | 0.01           | 0.09 | 0.11 | 0.16 | 1.53 | 4.10 |     |
| 氨苄西林钠+5%葡萄糖 | 0.00           | 0.91 | 0.87 | 2.41 | 5.87 | 4.06 |     |
| 哌拉西林钠+5%葡萄糖 | 0.00           | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 9.04 | 0.00 |     |
| 头孢唑林钠+5%葡萄糖 | 0.00           | 0.36 | 0.54 | 0.00 | 0.00 | 0.19 |     |
| 头孢拉定+5%葡萄糖  | 0.00           | 0.36 | 0.34 | 0.01 | 0.27 | 0.76 |     |
| 长春新碱+5%葡萄糖  | 0.00           | 4.14 | 4.13 | 5.45 | 6.18 | 7.40 |     |

表3 不同时刻6种药物与注射用硫酸长春新碱配伍的pH值变化

| 样品溶液       | 时间 <i>t</i> /h |      |      |      |      |      |      |
|------------|----------------|------|------|------|------|------|------|
|            | 0              | 0.5  | 1    | 2    | 4    | 6    | 8    |
| 头孢曲松钠+长春新碱 | 8.39           | 8.37 | 8.14 | 8.36 | 8.07 | 8.01 | 7.98 |
| 头孢哌酮钠+长春新碱 | 6.98           | 7.02 | 7.26 | 7.26 | 7.27 | 7.29 | 7.25 |
| 氨苄西林钠+长春新碱 | 8.24           | 8.21 | 8.20 | 8.15 | 8.12 | 8.04 | 7.96 |
| 哌拉西林钠+长春新碱 | 5.26           | 5.19 | 5.18 | 5.16 | 5.09 | 4.93 | 4.81 |
| 头孢唑林钠+长春新碱 | 4.32           | 4.36 | 4.50 | 4.60 | 4.34 | 4.37 | 4.54 |
| 头孢拉定+长春新碱  | 8.54           | 8.54 | 8.55 | 8.48 | 8.53 | 8.54 | 8.48 |

2.2.4 褶合光谱对药物稳定性的考察 将2.2.1配制的各溶液,适当稀释后按照2.1.4项下的操作方法,选取的波长范围为200~300 nm,进行褶合计算可得到褶合光谱的差谱值(%),判断各配伍溶液的稳定性。经褶合光谱仪定性鉴别系统进行数据处理,与0 h对照组作比较得到褶合光谱的差谱值结

果见表4。由表4数据可见:头孢曲松钠、头孢哌酮钠、哌拉西林钠、头孢唑林钠与注射用硫酸长春新碱配伍后,8 h的差谱值均<10%;氨苄西林钠与注射用硫酸长春新碱配伍后,2 h后的差谱值均为10%~20%;头孢拉定与注射用硫酸长春新碱配伍后,6 h后的差谱值均为>20%,已经很不稳定。

表4 不同时刻6种药物与注射用硫酸长春新碱配伍的差谱值

| 样品溶液       | 时间 <i>t</i> /h |      |       |       |       |       | (%) |
|------------|----------------|------|-------|-------|-------|-------|-----|
|            | 0              | 1    | 2     | 4     | 6     | 8     |     |
| 头孢曲松钠+长春新碱 | 0.00           | 0.00 | 0.02  | 0.07  | 0.03  | 0.03  |     |
| 头孢哌酮钠+长春新碱 | 0.00           | 2.68 | 1.63  | 2.66  | 2.78  | 2.71  |     |
| 氨苄西林钠+长春新碱 | 0.00           | 9.85 | 11.43 | 11.38 | 11.59 | 10.80 |     |
| 哌拉西林钠+长春新碱 | 0.00           | 0.00 | 0.00  | 0.18  | 0.03  | 5.09  |     |
| 头孢唑林钠+长春新碱 | 0.00           | 0.00 | 0.00  | 7.03  | 2.25  | 6.03  |     |
| 头孢拉定+长春新碱  | 0.00           | 0.00 | 0.02  | 0.02  | 31.23 | 27.97 |     |

### 3 讨论

3.1 波长的选择 本实验所选区域(200~300 nm)的曲线变化明显, 较为合适。

3.2 褶合法的优优势 注射用头孢哌酮钠与注射用硫酸长春新碱配伍在 0~6 h 的紫外光谱图见图 1。

从图 1 中紫外吸收光谱的比较可以看出, 4 个时刻的吸收光谱曲线无论从峰型、峰位和峰的高度均无明显差异, 注

射用头孢哌酮钠与注射用硫酸长春新碱配伍 0~6 h 的褶合差谱图见图 2。

比较图 2 中 4 个褶合光谱的差谱图, 不难看出其差异性很大。图 2A 灰色线条在同一平面上(无差异); 图 2B、2C、2D 在上 z 轴方向上均出现许多的黑色线条(有差异), 而且随着图 2B、2C、2D 的顺序黑色线条依次增多, 说明差异越来越大。因此, 褶合在考察药物配伍方面有着一定的优势。

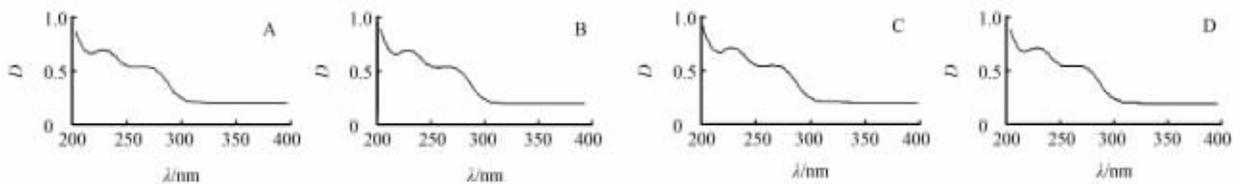


图 1 注射用头孢哌酮钠与注射用硫酸长春新碱配伍 0~6 h 的紫外吸收光谱图  
A: 1 h; B: 2 h; C: 4 h; D: 6 h

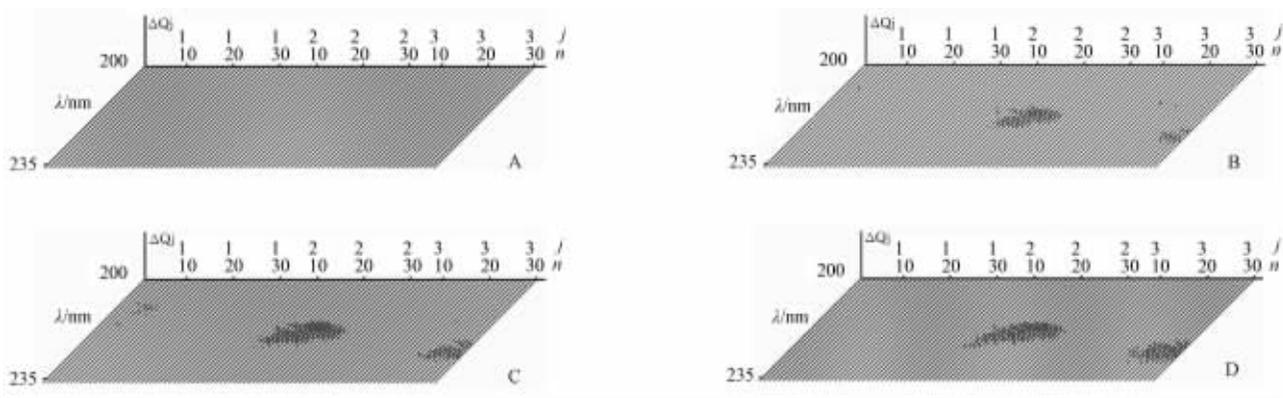


图 2 注射用头孢哌酮钠与注射用硫酸长春新碱配伍 0~6 h 褶合光谱图的差谱图  
A: 1 h; B: 2 h; C: 4 h; D: 6 h.  $\Delta Q_j$  为光密度值经褶合运算后得到的数学分量的变换量; j: 褶合点数; n: 褶合次数

褶合光谱法是通过考察物质在整个光区的吸收特性, 并通过一系列的褶合变换将近似图形的细微差别放大并以此区分结构类似的物质, 当考察稳定性的样品因组分较多难以定量时, 褶合光谱可以发现个别组分结构的微小变化并以差谱值定量表达, 在稳定性考察及相似物质鉴别等方面具有广阔的应用前景。

#### [参考文献]

[1] Wu Y, Wang G, Gong H. Application of computer aid convolution curve method to spectrophotometric analysis[J]. Med Coll PLA, 1987, 2: 342-346.  
[2] 吴玉田, 方慧生, 王志华, 王桂芳, 金文祥, 宋洪杰, 等. 褶合光谱分析法和 UV/Vis-W 褶合光谱仪研究[J]. 第二军医大学学报, 1995, 16: 501-506.  
Wu Y, Fang H, Wang Z, Wang G, Jin W, Song H, et al. Re-

search for convolution spectrometry and UV/Vis-W convolution spectrometer[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 1995, 16: 501-506.  
[3] 侯 巍, 焦淑清, 李抒诗, 王培旭. 褶合光谱法考察唑诺酮类药物与注射用头孢曲松钠的配伍稳定性[J]. 中国临床药学杂志, 2008, 17: 242-244.  
[4] 李抒诗, 李国清, 高金波. 褶合光谱法考察注射用穿琥宁与常用注射液的配伍稳定性[J]. 中医学报, 2007, 35: 40-41.  
[5] 高金波, 侯 巍, 赵 宏, 梁中威. 注射用双黄连在常用输液中与 4 种药物配伍稳定性考察[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29: 601-602.  
[6] 刘荔荔, 王 卓, 慈 薇, 陆 峰, 颜玲娣, 吴玉田. 褶合光谱法考察 5 种临床静滴液的化学稳定性[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20: 75-77.  
[7] 高金波, 杨 铭, 丁立新, 丁善磊. 褶合光谱法考察氟罗沙星与常用注射液的配伍稳定性[J]. 中国临床药学杂志, 2006, 15: 57-59.

[本文编辑] 尹 茶