注射用亚胺培南西司他丁钠用于儿童的分剂量及稳定性研究Δ

张先明*,朱增燕,王文静,杜小换#(苏州大学附属儿童医院药剂科,江苏 苏州 215000)

中图分类号 R978.1;R917 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408(2025)01-0101-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.01.17

摘 要 目的 考察注射用亚胺培南西司他丁钠(ICS)的分剂量对其主药亚胺培南(IPN)含量一致性的影响以及不同浓度药液的稳定性,为儿童安全、有效使用ICS提供参考。**方法** 3名操作员按照临床儿童常用的2种分剂量方式(以10 mL或20 mL的0.9%氯化钠注射液制成ICS初溶药液,自初溶药液中吸取所需药量)制备ICS供试液,平行处理后通过超高效液相色谱-串联质谱联用法测定IPN的含量,根据IPN含量变异系数(CV)<15%判断每组供试液的含量一致性。按照说明书配制ICS供试液X_1,再将X_1以0.9%氯化钠注射液按1∶1和1∶2体积比稀释后制得供试液X_2和X_3,分别置于室温[(23.0±0.5)℃]、30 ℃恒温水浴锅以及2~8 ℃冰箱内保存,以规定放置温度和时间下测得的IPN质量浓度与初始(0 h)质量浓度之比判断药液稳定性(比值≥90%则认为药液稳定)。**结果** 每位操作员以2种分剂量方式制得的每组药液中,IPN含量的CV均小于15%,表明IPN的含量偏差较小。3个质量浓度水平的药液在室温6 h或冷藏18 h条件下均较稳定;在30 ℃放置6 h时,供试液X_1和X_2也可保持稳定,但供试液X_3中IPN的质量浓度较0 h时的质量浓度下降约20%。**结论** ICS在儿童常用的2种分剂量方式下,其主药IPN的含量一致性较好。ICS药液的稳定性受浓度、温度和时间的影响,更低的浓度在更高的温度下会导致IPN的稳定性降低。临床应注意控制医嘱溶媒量以及配制和使用过程中的环境温度与时间。

关键词 注射用亚胺培南西司他丁钠;亚胺培南;分剂量;儿童;稳定性

Study on manipulation and stability of Imipenem and cilastatin sodium for injection in children

ZHANG Xianming, ZHU Zengyan, WANG Wenjing, DU Xiaohuan (Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To evaluate the effect of manipulation of Imipenem and cisplatin sodium (ICS) for injection on the consistency of its main drug imipenem (IPN) content, and the stability of different concentrations of ICS solution, to provide a reference for the safe and effective use of ICS in children. **METHODS** Three operators prepared ICS solutions according to the two commonly used dosage methods for children (10 mL or 20 mL 0.9% Sodium chloride injection to prepare the initial ICS solution and draw the required dose from the initial suspension). The content of IPN was determined by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry after parallel processing. The content consistency of solutions in each group was determined according to the coefficient of variation (CV)<15% of the IPN content. ICS test solution X_1 was prepared according to the instructions, and then test solutions X_2 and X_3 were prepared by diluting X_1 with 0.9% Sodium chloride injection in the volume ratios of 1∶1 and 1∶2, which were stored at room temperature [(23.0±0.5) ℃], in a thermostatic water bath at 30 ℃, and in a refrigerator at 2-8 ℃. The stability of the drug solution was determined by the ratio of the IPN mass concentration measured at the specified temperature and time to the initial (0 h) mass concentration (if the ratio was≥90%, it was considered that the drug solution was stable). **RESULTS** CV of IPN content was <15% in each group of solutions prepared with two manipulation methods by each operator, indicating a small deviation in IPN content. The solutions at the three concentration levels were stable at room temperature for 6 h or refrigerated for 18 h. The test solutions X_1 and X_2 were also stable when placed at 30 ℃ for 6 h, but the IPN concentration in test solution X_3 decreased by about 20% compared with that of 0 h. **CONCLUSIONS** The consistency of the content of IPN is good in the two commonly used methods for ICS manipulation in children. The stability of ICS solution is affected by concentration, temperature and time. Lower concentrations at higher temperatures resulted in decreased stability of IPN. Clinical attention should be paid to controlling the amount of solvent as well as temperature and time during preparation and use.

KEYWORDS Imipenem and cisplatin sodium for injection; imipenem; manipulation; children; stability

儿童适宜药品缺乏是全球普遍情况,儿童在使用成人剂型和规格的药品时,需要进行分剂量操作[1-2]。但如果分剂量操作不规范,就会产生剂量不准确、交叉污染等风险[3-5]。已有学者对口服剂型的分剂量方式、药物稳定性等方面开展研究[6],并制定了团体标准[7],但注

Δ **基金项目** 江苏省药学会-恒瑞医院药学基金立项课题(No. H202342)

* **第一作者** 副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: 395607153@qq.com

通信作者 副主任药师,硕士。研究方向:治疗药物监测与儿童个体化用药。E-mail:dxhszet@163.com

射剂型的分剂量尚未得到关注，尤其是需要预先复溶的难溶性注射用无菌粉末，例如注射用亚胺培南西司他丁钠（imipenem and cilastatin sodium for injection，ICS）。

ICS是由亚胺培南（imipenem，IPN）和西司他丁按1∶1（*m*/*m*）制成的复方制剂，根据该药药品说明书中的用法用量[8]，低体重患儿需要分剂量后才能使用。对包括ICS在内的注射用无菌粉末进行分剂量，医院静脉用药调配中心（Pharmacy Intravenous Admixture Servers，PIVAS）配制人员或护士多采用“规格法”配制，即取一定量的溶媒加入到西林瓶中制成初溶药液，然后根据医嘱用药量抽取相应体积的药液[9]。但IPN具有难溶性[10]，即使以西林瓶可容纳的最大体积溶媒溶解，其初溶药液仍无法完全溶解，始终呈混悬状态，而从混悬状态的药液中抽取理论药量是否可能影响剂量的准确性和一致性有待验证。

IPN除了具有难溶性，其配制后药液的稳定性也较低。按ICS药品说明书配制的药液终浓度为5 mg/mL，25 ℃条件下可放置4 h[8]。但笔者在实际工作中发现，ICS药液终浓度低于5 mg/mL的医嘱很常见。有研究显示，药液的浓度、存储温度以及pH变化等均可能影响IPN的稳定性[11-13]，但目前尚未见有研究关注质量浓度低于5 mg/mL的ICS药液的稳定性。因此，本研究拟通过建立一种超高效液相色谱-串联质谱联用（ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry，UPLC-MS/MS）法实现ICS主药IPN的含量测定，分析在现行ICS分剂量方式下其主药IPN的含量一致性情况，并考察在临床实际工作场景中不同质量浓度药液的稳定性，为促进儿童安全、有效使用ICS提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

ACQUITY UPLC I-Class型UPLC-MS/MS仪购自美国Waters公司；Fresco 21型高速冷冻离心机购自美国Thermo Fisher Scientific公司；ME155DU型电子分析天平购自瑞士Mettler Toledo公司；Direct-Q5型超纯水仪购自美国Millipore公司；Vortex-Genie 2型涡旋振荡器购自美国Scientific Industries公司。

1.2 主要试剂与药品

对照品IPN（纯度98.5%，批号FS1617612）和美罗培南（meropenem，MPN；内标，纯度99.9%，批号FS1645535）均购自天津阿尔塔科技有限公司；甲醇和乙腈均为色谱纯，均购自德国Merck公司；甲酸为质谱级，购自美国ACS公司；水为超纯水，由实验室自制。

ICS（国药准字HJ20181007、国药准字HJ20181008，规格：IPN 500 mg和西司他丁500 mg）购自美国Merck Sharp & Dohme LLC公司；氯化钠注射液（国药准字H12020024，规格：100 mL∶0.9 g）购自中国大冢制药有限公司。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

色谱柱为Waters ACQUITY UPLC BEH C_{18}（2.1 mm×100 mm，1.7 μm）；流动相A相为含0.1%甲酸的水，B项为含0.1%甲酸的乙腈，采用梯度洗脱（0～1.0 min，1%B→30%B；1.0～3.0 min，30%B→98%B；3.0～3.5 min，98%B；3.5～6.0 min，98%B→1%B）；流速为0.3 mL/min；柱温为40 ℃；进样量为1 μL。

采用电喷雾离子源，以多反应监测模式进行正离子扫描；毛细管电压为3.0 kV；锥孔电压为50 V；脱溶剂气温度为400 ℃；脱溶剂气流速为1 000 L/h；锥孔气流速为20 L/h。用于定量分析的离子对分别为*m*/*z* 300.1→142.0（IPN：锥孔电压30 V，碰撞电压26 V）、*m*/*z* 384.2→141.1（MPN：锥孔电压8 V，碰撞电压14 V）。

2.2 溶液的配制与样品预处理

2.2.1 对照品和内标溶液的配制

精密称取IPN对照品3.99 mg，置于棕色小瓶中，加水溶解后制得质量浓度为1 mg/mL的IPN对照品储备液；取上述储备液，以水逐级稀释，得质量浓度分别为50、100、150、200、250 μg/mL的IPN系列标准曲线工作液以及质量浓度分别为120、220 μg/mL的质控工作液。精密称取MPN对照品2.36 mg，置于棕色小瓶中，加水溶解后制得质量浓度为1 mg/mL的MPN内标储备液；取该储备液，以水稀释成质量浓度为200 μg/mL的MPN内标工作液。将各储备液和工作液分装成若干份，置于－80 ℃冰箱内保存，每次取用后不再冻存。

2.2.2 供试液的配制

（1）含量一致性考察的供试液配制。为了考察操作人员之间的操作误差，分别由3名操作员（实验人员、PIVAS配制人员和护士）按照常用的“规格法”配制供试液。具体操作步骤如下：将0.9%氯化钠注射液10 mL或20 mL注入ICS西林瓶，充分混匀1～2 min，晃动西林瓶使瓶内复溶液体保持混悬状态，用1 mL注射器从同一个西林瓶内重复取样10份，再以0.9%氯化钠注射液稀释制得IPN理论质量浓度均为5 mg/mL的供试液（不考虑装量差异）。

（2）稳定性考察的供试液配制。参照ICS药品说明书的标准配制方法，先从0.9%氯化钠注射液100 mL输液袋中抽出20 mL（10 mL×2），再将10 mL 0.9%氯化钠注射液注入ICS西林瓶，充分摇匀1～2 min，将复溶混悬液注入0.9%氯化钠注射液输液袋，然后以另外的10 mL 0.9%氯化钠注射液荡洗西林瓶并将液体注入输液袋，以确保西林瓶内容物完全转移至输液袋内，摇匀后即得澄清的供试液X_1。取供试液X_1适量，以0.9%氯化钠注射液分别按照1∶1和1∶2（*V*/*V*）的比例稀释，制成稀释2倍的供试液X_2和稀释3倍的供试液X_3。将供试液X_1、X_2和X_3分别在室温[（23.0±0.5）℃]放置0、4、5、6 h，或在30 ℃恒温水浴锅中放置0、2、4、6 h；将供试液X_2和X_3在

2～8 ℃冰箱内冷藏18 h。各放置条件下，每个质量浓度水平的供试液分别平行配制3份。

2.2.3　样品预处理

分别取IPN标准曲线工作液、质控工作液和各供试液（先以水稀释至100 μg/mL）30 μL，加入MPN内标工作液20 μL，再加入超纯水500 μL，涡旋混匀2 min，以14 000 r/min离心2 min后取100 μL上机，待测。

2.3　判定标准

2.3.1　含量一致性判定标准

在相同的检测条件下，分别测定“2.2.2（1）”项下各供试液中IPN的含量，并计算每组含量的均值、标准差（standard deviation，SD）和变异系数（coefficient of variation，CV）。参照2020年版《中国药典》定量分析方法中对于精密度的要求[14]，若每组供试液的CV均小于15%，则表明IPN的含量具有一致性，即无论采用20 mL或10 mL 0.9%氯化钠注射液配制ICS，其主药IPN的含量偏差都可控。

2.3.2　药液稳定性判定标准

以各质量浓度水平供试液0 h的IPN质量浓度为初始值，供试液在规定的温度和时间放置后，若测得的IPN质量浓度与0 h质量浓度均值之比≥90%，则该供试液被认为是稳定的[12-13]。

2.4　结果

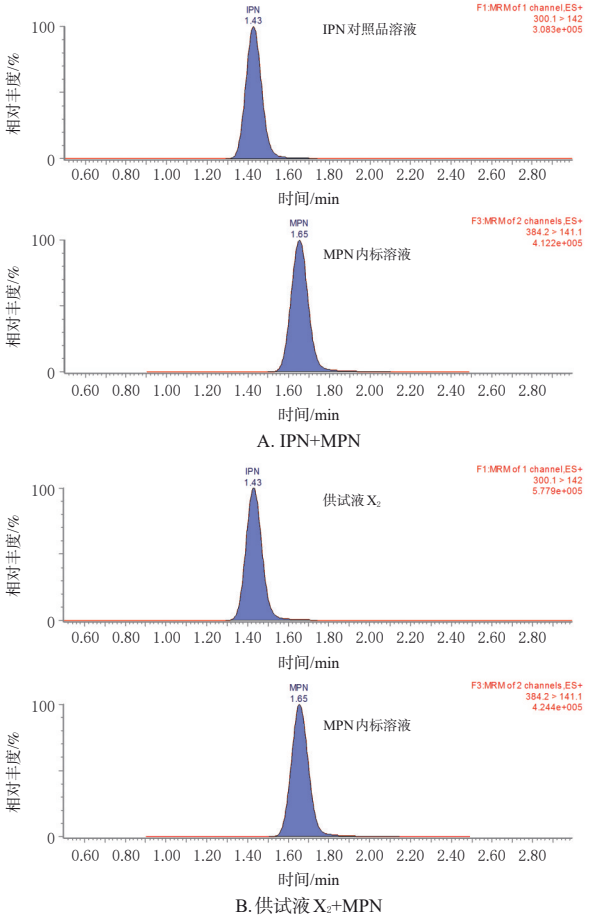
2.4.1　方法学的建立和验证

分别取空白溶液（0.9%氯化钠注射液）、IPN对照品溶液（50 μg/mL）和供试液（X_2），按“2.2.3”项下方法预处理，再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析，记录色谱图（图1）。由图1可知，IPN和MPN的峰形良好，与其他色谱峰完全分离，保留时间分别为1.43、1.65 min；空白溶液对测定无干扰（图略），说明该方法专属性良好。

取“2.2.1”和“2.2.3”项下的IPN标准曲线工作液及预处理后的IPN标准曲线工作液，按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定，记录峰面积，以IPN对照品质量浓度为横坐标（X）、IPN与内标MPN的峰面积比值为纵坐标（Y）进行线性回归，得回归方程为 $Y=0.049\ 326X+0.979\ 693$（$R^2=0.999\ 2$），表明IPN的质量浓度在50～250 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。取“2.2.1”和“2.2.3”项下的质控工作液及预处理后的质控工作液，按“2.1”项下色谱与质谱条件连续进样测定6次，记录峰面积，结果显示，IPN峰面积的RSD分别为1.90%、1.84%（n均为6），表明仪器精密度良好。取同一批次ICS，按“2.2.2（2）”和“2.2.3”项下方法平行制备6份供试液，按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定，记录峰面积，并根据标准曲线计算IPN含量，结果显示，IPN含量的RSD为3.46%（$n=6$），表明该方法重复性良好。

2.4.2　含量一致性考察结果

按“2.2.2（1）”项下方法配制的各供试液中IPN实测含量及其偏差结果见表1。由于ICS固有的装量差异，



A. IPN+MPN

B. 供试液X_2+MPN

图1　UPLC-MS/MS图

因此取自6支ICS制得的6组供试液中的IPN含量均值略有偏差。由CV结果可见，在相同的检测条件下，实验人员或PIVAS配制人员或护士采用20 mL或10 mL 0.9%氯化钠注射液配制ICS，再以注射器从混悬状态的药液中随机吸取1 mL所得的10份供试液中，IPN含量的CV均小于15%，表明不同的操作人员采用20 mL或10 mL 0.9%氯化钠注射液配制ICS，其主药IPN的含量偏差较小，具有一致性。

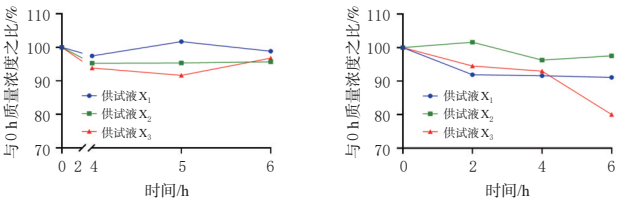
表1　IPN含量一致性考察结果（$n=10$）

IPN测定结果	以20 mL 0.9%氯化钠注射液配制			以10 mL 0.9%氯化钠注射液配制		
	实验人员	PIVAS配制人员	护士	实验人员	PIVAS配制人员	护士
实测质量浓度/(μg/mL)	101.07	100.32	111.94	95.68	103.64	112.29
	97.59	119.56	101.11	86.43	103.20	86.27
	107.63	105.27	96.20	82.23	109.81	105.84
	116.36	127.94	108.50	92.74	100.61	115.02
	105.32	95.67	98.86	84.50	101.89	102.70
	113.93	110.71	104.36	89.20	106.73	89.16
	114.37	119.30	102.05	87.23	104.03	99.94
	105.17	101.97	111.13	94.99	99.03	90.67
	102.57	106.21	121.01	103.44	96.84	92.73
	118.24	104.56	105.35	90.05	99.09	102.24
均值/(μg/mL)	108.23	109.15	106.05	90.65	102.49	99.69
SD	7.08	10.13	7.32	6.26	3.87	9.82
CV/%	6.54	9.28	6.91	6.91	3.78	9.85

2.4.3　不同浓度供试液的稳定性考察结果

供试液X_1、X_2和X_3在室温条件下放置4 h后，其IPN

质量浓度与0 h时的IPN质量浓度均值之比分别为97.45%、95.29%和93.86%；放置5 h后的质量浓度均值之比分别为101.72%、95.36%和91.65%；放置6 h后的质量浓度均值之比分别为98.86%、95.68%和96.78%。由此可见，ICS药液浓度为药品说明书所述药液终浓度的1/2或1/3时，在室温6 h内可以保持稳定。结果见图2A。



A. 室温　　B. 30 ℃恒温水浴

图2　不同质量浓度IPN在室温和30 ℃恒温水浴条件下的稳定性（n=3）

供试液X_1、X_2和X_3在30 ℃恒温水浴锅中放置2 h后，其IPN质量浓度与0 h的IPN质量浓度均值之比分别为91.90%、101.63%和94.52%；放置4 h后的质量浓度均值之比分别为91.62%、96.28%和92.97%；放置6 h后的质量浓度均值之比分别为91.11%、97.56%和80.05%。由此可见，ICS药液浓度为药品说明书中药液终浓度的1/2时，在30 ℃放置6 h较为稳定；但ICS药液浓度为药品说明书终浓度的1/3时，在30 ℃放置6 h后，IPN存在明显降解。结果见图2B。

在2～8 ℃冰箱内冷藏18 h后，供试液X_2和X_3中的IPN质量浓度与0 h的IPN质量浓度均值之比分别为101.42%和97.15%，均较为稳定。供试液X_1为按照药品说明书方法配制，其药品说明书已记载“2～8 ℃冰箱内可冷藏24 h”，因此本研究未对其进行稳定性考察。

3　讨论

3.1　分剂量操作对ICS中IPN含量一致性的影响

为了更好地了解国内其他儿童医院对ICS的分剂量方式，在开展本研究之初，本课题组先以问卷调查的形式对国内多家儿童医院PIVAS分剂量方式进行了初步调查（拟另文发表）。调查结果显示，在29家涉及ICS分剂量的医疗机构中，使用1.0 g规格的占76%（22/29），使用0.5 g规格的占24%（7/29）；对1.0 g规格的ICS分剂量，73%（16/22）的医疗机构采用10 mL 0.9%氯化钠注射液配制，23%（5/22）的医疗机构采用20 mL 0.9%氯化钠注射液配制。由此可见，了解这2种分剂量方式是否可能影响IPN的含量一致性具有实际的指导意义。

一项对新生儿常用14种抗生素用药剂量准确性的研究显示，采用“规格法”配制，除ICS和红霉素的实际用量与理论剂量之间的差异大于10%，其余12种抗生素的剂量差异均小于10%，提示上述2种药物以“规格法”配制时，药物剂量的准确性差异较大[9]。但该研究是以IPN含量500 mg计，加入5 mL 0.9%氯化钠注射液作为溶媒，IPN的浓度是由量筒量取稀释后的药液体积推算得出，并未检测所制备药液中IPN的实际浓度。

本研究采用实际工作中常用的2种体积（10、20 mL）的0.9%氯化钠注射液分别制备ICS初溶药液，从每份初溶药液中随机抽取1 mL视为分剂量操作，同时考虑了不同操作人员之间可能存在的操作误差，对每组药液中的IPN含量进行测定和分析。由表1结果可知，每位操作员在2种分剂量方式下所制备药液中的IPN含量偏差≤10%，可见，从混悬状态的ICS药液中随机抽取一定量的药液，其主药IPN的含量偏差较小。需要注意的是，在每次抽取所需药量时，应当保持药液始终处于均匀分散的混悬状态。此外，ICS原研药与国内仿制药的复溶时间测定结果显示，原研产品的复溶时间更快（1 min内溶解完全），仿制药则需要更长的复溶时间（1.5～4.5 min）[10]。本研究以原研药为实验药物，复溶时间为1～2 min，而对于应用仿制药的医疗机构在配制时还应当注意保证足够的复溶时间。

3.2　IPN在不同浓度、不同温度条件下的稳定性

与IPN治疗效果相关的药动学/药效学参数为游离药物浓度大于最低抑菌浓度的时间占给药间隔的百分比，因此通过延长输注时间（2～4 h）可以提高ICS的临床有效率和细菌清除率，减少耐药菌的产生[15-16]。在采取延长输注时间的治疗方式时应当首先考虑不同浓度的药液在实际临床环境中的稳定性。

在一项考察以注射泵延长输注7种β-内酰胺类抗生素的可行性和稳定性研究中，研究者将ICS药液在重症监护病房实际工作环境中放置8 h后的IPN质量浓度对比0 h质量浓度的偏差＜10%视为药液稳定[12]。该研究采用高效液相色谱法测定IPN质量浓度，与0 h时的IPN质量浓度相比，放置2 h和4 h时的IPN质量浓度偏差分别保持在±5%和±10%范围内，放置6 h和8 h时的IPN质量浓度偏差＞10%，因此该研究不建议重症监护病房采用注射泵延长输注ICS。但该研究仅考虑了按照药品说明书方式制得的一个质量浓度（5 mg/mL）药液在室温条件下的稳定性。另一项来自泰国的研究评价了IPN 2种品牌、2种常用质量浓度（5、10 mg/mL）在3个不同温度（25、30、40 ℃）下在聚氯乙烯袋中的药液稳定性[13]。该研究结果显示，IPN质量浓度为5 mg/mL时，2种品牌药液在3个温度下均可稳定6 h；而IPN质量浓度为10 mg/mL时，2种品牌药液在25 ℃环境下的稳定性存在明显差异——A品牌仅在3 h内稳定，B品牌在6 h内稳定，且2种品牌药液在30 ℃或40 ℃条件下的稳定时间均小于1 h。由此可见，在更高浓度或更高温度下，IPN的稳定性更差，且不同品牌的IPN稳定性也存在差异。

PIVAS在实际医嘱审核时，一般仅控制所配制药液的终浓度不高于药品说明书规定的浓度，由于儿童用药剂量低，按医嘱溶媒量配制后的药液浓度往往低于药品说明书规定的浓度，因此，本研究考察了ICS药液浓度为药品说明书中药液终浓度的1/2和1/3时，在室温或更高温度下的稳定性。本研究发现，当所配制的ICS药液

浓度为药品说明书所述终浓度的1/3时，其在室温和冰箱冷藏条件下稳定，但在30 ℃放置6 h时，IPN存在明显降解——与0 h相比，质量浓度下降约20%；而药液浓度为药品说明书所述终浓度的1/2时，ICS药液在30 ℃条件下放置6 h可保持稳定。本研究结果提示，在开具或审核ICS医嘱时，应注意控制溶媒量以及配制、运输和输注药液时的环境温度；在考虑采取延长输注的方式时，应当注意药液配制完成时的时间。

综上所述，本研究验证了在儿童常用的2种ICS分剂量方式下，主药IPN的含量一致性较好。ICS药液的稳定性受浓度、温度和时间的影响，更低的浓度在更高的温度下会导致IPN的稳定性降低。临床应注意控制医嘱溶媒量以及配制和使用过程中的环境温度与时间。

参考文献

[1] DELMORAL-SANCHEZ J M, GONZALEZ-ALVAREZ I, GONZALEZ-ALVAREZ M, et al. Availability of authorizations from EMA and FDA for age-appropriate medicines contained in the WHO essential medicines list for children 2019[J]. Pharmaceutics, 2020, 12(4): 316.

[2] 朱石秀，邱日想，张雅溶，等. 我院新生儿静脉用药集中调配工作模式的建立及成效[J]. 中国药房，2015，26(1)：74-76.
ZHU S X, QIU R X, ZHANG Y R, et al. Establishment and effect of neonatal pharmacy intravenous admixture mode in our hospital[J]. China Pharm, 2015, 26(1): 74-76.

[3] 倪映华，叶俊杰，赵华伟，等.《药品分剂量操作规范》团体标准解读[J]. 中国现代应用药学，2023，40(22)：3057-3059.
NI Y H, YE J J, ZHAO H W, et al. Interpretation of the association standard of *Practice Specification for Manipulation of Drugs*[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2023, 40(22): 3057-3059.

[4] 江周虹，洪诚韬，张莉雯，等. 我国儿科药品分剂量工作现状及思考[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(24)：2584-2588.
JIANG Z H, HONG C T, ZHANG L W, et al. Drug manipulation for pediatric dosing in China[J]. Chin J Hosp Pharm, 2020, 40(24): 2584-2588.

[5] 汪凤梅，张骁，吴凡，等. 新生儿用药分剂量操作及其国际管理现状[J]. 中国现代应用药学，2022，39(12)：1572-1579.
WANG F M, ZHANG X, WU F, et al. Divided-dose operation of neonatal medicines and its international management status[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2022, 39(12): 1572-1579.

[6] RICHEY R H, HUGHES C, CRAIG J V, et al. A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in paediatric practice[J]. Int J Pharm, 2017, 518(1/2): 155-166.

[7] 浙江省健康服务业促进会. 药品分剂量操作规范[EB/OL].(2023-10-07)[2024-03-05].https://news.qq.com/rain/a/20231024A0A7LT00.
Zhejiang Council for Health Services Promotion. Drug dosage operation specification[EB/OL]. (2023-10-07)[2024-03-05]. https://news.qq.com/rain/a/20231024A0A7LT00.

[8] MSD. 泰能®（亚胺培南/西司他丁钠）最新产品说明书[EB/OL]. [2024-11-13]. https://www.msdchina.com.cn/product/#p1Y.
MSD. TIENAM®（imipenem/cilastatin sodium）updated product sheet[EB/OL]. [2024-11-13]. https://www.msdchina.com.cn/product/#p1Y.

[9] 薛艳，唐云飞，吕栋，等. 新生儿重症监护病房抗生素实际用药剂量准确性研究[J]. 护理学杂志，2021，36(11)：4-6.
XUE Y, TANG Y F, LYU D, et al. Dose accuracy of a commonly used antibiotics preparation method in neonatal intensive care unit[J]. J Nurs Sci, 2021, 36(11): 4-6.

[10] 彭洁，贾艳花，李佩，等. 注射用亚胺培南西司他丁钠质量分析[J]. 中国抗生素杂志，2024，49(3)：297-303.
PENG J, JIA Y H, LI P, et al. Quality assessment of imipenem and cilastatin sodium for injection[J]. Chin J Antibiot, 2024, 49(3): 297-303.

[11] BIGLEY F P, FORSYTH R J, HENLEY M W. Compatibility of imipenem-cilastatin sodium with commonly used intravenous solutions[J]. Am J Hosp Pharm, 1986, 43(11): 2803-2809.

[12] CURTI C, SOUAB H K, LAMY E, et al. Stability studies of antipyocyanic beta-lactam antibiotics used in continuous infusion[J]. Pharmazie, 2019, 74(6): 357-362.

[13] SORNSUVIT C, WIENTONG P, UITRAKUL S, et al. Influence of concentration and temperature on stability of imipenem focused on solutions for extended infusion[J]. Dose Response, 2021, 19(4): 15593258211059325.

[14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[M]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：466-472.
National Pharmacopoeia Committee. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: volume Ⅳ[M]. 2020 edition. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020: 466-472.

[15] MOUTON J W, DUDLEY M N, CARS O, et al. Standardization of pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update[J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(5): 601-607.

[16] 陈灿，应颖秋，闫盈盈，等. 碳青霉烯类抗菌药物延长或持续输注治疗严重感染的疗效及安全性的系统评价[J]. 中国医院药学杂志，2017，37(16)：1622-1628，1634.
CHEN C, YING Y Q, YAN Y Y, et al. Efficacy and safety of extended or continuous intravenous infusion of carbapenemes against severe infection: a systematic review[J]. Chin J Hosp Pharm, 2017, 37(16): 1622-1628, 1634.

（收稿日期：2024-05-06　修回日期：2024-12-05）
（编辑：胡晓霖）