

诺氟沙星银的研制及临床应用

宋兴发 李瑞真 李恭润 姜秀云(连云港 222002 连云港市第一人民医院)

摘要 目的: 研制诺氟沙星银(Ag-FNL), 提高临床治疗效果。方法: 将诺氟沙星在碳酸钠水溶液中与无机银作用制得诺氟沙星银(Ag-FNL)的试验研制, 制订了完整的质量控制标准, 并通过临床与磺胺嘧啶银(Ag-SD)进行了疗效比较。结果: Ag-FNL 浓度仅为 Ag-SD 的 1/10 就能达到 Ag-SD 的抗菌效果。结论: Ag-FNL 疗效与 Ag-SD 进行比较, 其抗感染作用明显优于后者。
关键词 诺氟沙星银; 磺胺嘧啶银; 质量标准; 疗效比较

Preparation of Ag-FNL and its clinical study

Song xing fa, Li rui zhen, Li gong yurt, Jiang xiu yun(N o. 1 P eop les hosp ita l of L ian yun gang 222002)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To prepare Ag-FNL and improve its clinical effect. **METHOD:** Ag-FNL was prepared from FNL and Ag⁺ in sodium carbonate solution and complete quality specifications was established. The clinical effect was compared between Ag-FNL and Ag-SD. **RESULTS:** Ag-FNL, only 1/10 of the concentration of the Ag-SDS had the same effect as the latter. **CONCLUSION:** The antimicrobial effect of Ag-FNL was superior to that of Ag-SD.

KEY WORDS Ag-FNL, Ag-SD, Quality specification, Effect comparison

防止烧伤感染, 局部应用抗菌药具有重要的临床意义。过去主要应用磺胺嘧啶银(Ag-SD)^[1], 由于广泛和大量应用, 一些对 Ag-SD 耐药的菌株已经出现, 而且有些对磺胺药过敏的病人在应用 Ag-SD 受到限制, 因而国内外已转向开发新的创面用药。我院根据临床需求, 参考有关文献^[2,3], 研制出诺氟沙星银(Ag-FNL), 并应用于Ⅱ°烧伤创面, 结果显示其具有控制创面感染作用能力强, 缩短创面愈合时间短的特点, 现报告如下:

1 Ag-FNL 的制备和抑菌实验

1.1 材料

诺氟沙星原料(注射用, 含量>99%, 浙江江南制药厂 991123)硝酸银(上海贵稀金属提炼厂医药级 981025)、蒸馏水(自制)其它试剂均为分析纯。

1.2 Ag-FNL 合成步骤:

(1)量取 1000ml 0.1mol/l 碳酸钠溶液, 倒入烧杯中, 置于 60℃ 水浴中保温, 加入诺氟沙星 32g, 搅拌至全溶, 过滤, 得 A 液。

(2)将 0.1mol/l 硝酸银溶液 1000ml, 在不断搅拌下, 慢慢加入 A 液中, 30 分钟后过滤, 滤饼反复用蒸馏水洗涤至滤液无 Ag⁺ 为止。

(3)滤饼于 50℃ 避光抽真空干燥即得成品, 回收率约为 94%, 熔点: 178~180℃ 分解。

1.3 质量标准

1.3.1 性状

本品为白色或类白色结晶性粉末, 遇光遇热极易分化, 不溶于水、甲酸、乙醇、丙酮等常用溶剂。

1.3.2 鉴别

①取本品约 50mg, 置干燥试管中, 加丙二酸约 30mg 与

醋酐 0.5ml 在 80~90℃ 水浴中加热 5~10 分钟, 显红棕色。

②本品显有机氯化物的鉴别反应(《中国药典》2000 版附录Ⅲ)。

③取本品 0.1g 加稀硝酸 5ml 使溶解, 过滤, 滤液显银盐的鉴别反应。

④取本品与诺氟沙星对照品适量, 分别加入 10ml 水和甲酸 0.05ml 溶解后, 用水稀释成每 1ml 中含供试品 5μg 的溶液与每 1ml 含对照品 5μg 的溶液, 按照分光光度法(《中国药典》2000 版附录ⅣA)测定, 在 273nm 的波长有最大吸收。

1.3.3 pH

应为 pH 6.0~7.5

1.3.4 含量测定

取供试品 0.8g, 精密称定, 置瓷坩埚内, 炽灼灰化冷却后, 移置锥形瓶中, 用 10ml 稀硝酸将坩埚残银加热溶解, 过滤, 用水洗净, 滤液合并于锥形瓶中, 加水适量约 100ml, 加铁矾指示液 2ml, 以硫氰酸铵液 0.1mol/l 滴定即得。每 1ml 的硫氰酸铵液(0.1mol/l)相当于 10.79mg 的银。

1.4 Ag-FNL 抑菌试验

采用 Kirby-Bauer 法, 分别对不同浓度的 Ag-FNL、Ag-SD 测定其对具有代表性四种标准菌株的敏感性, 纸片孔径为 6.1 毫米, 标准菌株为我院检验科购自卫生部北京临床检验中心。结果见表 1。

结果显示:

从表 1 的反映可以看到, 0.5% 的 Ag-FNL 就能达到对铜绿假单胞菌的中度敏感, 而 Ag-SD 的浓度只有达到 5% 时, 显示出同样的效果, 抑菌浓度相差十倍, 说明应用 Ag-FNL 疗效优于 Ag-SD, 故临床采用 0.5% 的 Ag-FNL 治疗。

表 1 不同浓度的 Ag-NFL、Ag-SD 对细菌的敏感性

	铜绿假单胞菌 ATCC27853	金黄色葡萄球菌 ATCC29213	大肠埃希氏菌 ATCC25922	类链球菌 ATCC29212
0.1% Ag-NFL	R	I	R	S
0.5% Ag-NFL	I	S	I	S
1% Ag-NFL	S	S	S	S
1% Ag-SD	R	S	S	S
2% Ag-SD	R	S	S	S
5% Ag-SD	I	S	S	S

S= 敏感 R= 耐药 I= 中度敏感

2 临床应用

2.1 临床资料: 1999 年 4 月~ 2000 年 4 月, 我院采用 Ag-NFL 治疗的Ⅱ°烧伤(体总表面积 TBSA ≤ 10%) 病人 136 例, 其中男性 93 例, 女性 43 例, 年龄 9~ 52 岁; 烧伤面积 7.1 ± 1.4%, 采用 Ag-SD 作为 Ag-NFL 治疗的对照组, 分析两种药物对Ⅱ°创面愈合时间的比较。

2.2 治疗方法: 随机分组, 每组各 50 名, 每天换药两次。

治疗组: 创面早期采用 0.5% Ag-NFL 混悬液保痂, 观察有无痂下积液及痂下愈合时间。

对照组: 应用 5% Ag-SD 方法同上。

2.3 结果: 显示应用 Ag-NFL 创面感染控制快, 愈合时间短, 比应用 Ag-SD 创面愈合时间平均缩短约 2 天。见表(2)。

表 2 Ag-NFL 和 Ag-SD 疗效对照表

组 别	例数	TBSA(%)	深Ⅱ°(%)	创愈时间(d)
5% Ag-SD	50	7.1 ± 1.4	4.3 ± 0.5	23.5 ± 3.5
0.5% Ag-NFL	50	7.5 ± 1.5	4.2 ± 0.4	21.0 ± 2.5

3 讨 论

3.1 Ag-NFL 遇光遇热极易氧化, 制备过程中温度和干燥时间, 对样品表面氧化影响很大, 其使含量降低, 我们参考文献^[2], 对制备工艺进行了改进, 用碳酸钠代替氢氧化钠的合成, 高温合成过程结束后, 立即放入冰水中降温, 50℃ 避光抽

真空干燥, 并在干燥箱中放入干燥剂, 采用双重干燥方法, 缩短样品干燥时间, 在整个制备过程中避光操作, 提高了样品含量和稳定性。

3.2 Ag-NFL 是诺氟沙星和银结合后形成的新的外用抗菌药物^[4], 其作用是通过 Ag⁺ 取代细菌 DNA 中的氢键, 使原来的 N•H•N(30A) 形成 N-Ag-N(3.8A), 此结合比氢键更牢固, 细菌就不能分裂和繁殖, 另外诺氟沙星的酸根与细菌内 DNA 旋转酶 A 上的亚甲基相结合影响细菌的分裂, 对 G⁺ 和 G⁻ 细菌都有效。

3.3 0.5% Ag-NFL 与 5% Ag-SD 相比, 其用药浓度小 10 倍, 但抗菌效果相当, 这与廖晚珍^[5]报告相一致, Ag⁺ 和诺氟沙星均有很强的抗菌作用, 是治疗绿脓杆菌创面脓毒症较好的新型外用药物。

3.4 深Ⅱ°创面治疗往往需较长时间, 是检验药物治疗效果的重要依据。笔者为了排除其他因素的干扰, 集中选择了中小面积病例, 采取非手术治疗的Ⅱ°创面作对象, 重点分析了局部应用不同药物处理对创面愈合时间的影响。根据我们对Ⅱ°病例治疗经验, 表明采用诺氟沙星银对烧伤创面治疗, 是目前对抗绿脓杆菌感染, 减少脓毒症发生的良好途径。

参考文献

1 黎 鳌. 关于我国烧伤防治研究工作存在问题的商榷, 中华外科杂志, 1992, 30(5): 260.

2 钱康年, 蔡惠娟, 徐平等. 诺氟沙星银的软膏的研制和实验观察. 中国药房, 1996, 7(3): 107.

3 邵建本, 宋论桑, 康利军等. 诺氟沙星锌的制备及其体外抑菌试验, 中国药学杂志, 1995, 30(14): 236.

4 霍正禄, 葛绳德, 谢振荣等. 诺氟沙星银与磺胺嘧啶银对大鼠烧伤绿脓杆菌创面、脓毒症疗效比较, 中华整形烧伤外科杂志, 1993, 9(2): 120.

5 廖晚珍, 梁胜媛, 赵子余等. 诺氟沙星银、磺胺嘧啶银及湿润烧伤膏对烧伤创面、细菌、抑菌效果的观察, 中华整形烧伤外科杂志, 1993, 9(3): 184.