

盐酸左氧氟沙星注射液与五种止血药配伍的稳定性考察

汤永玖 汪凤梅 虞和永(杭州 310006 浙江大学医学院附属妇产科医院)

摘要 目的:研究盐酸左氧氟沙星注射液与五种止血药(酚磺乙胺、氨甲环酸、氨基己酸、氨甲苯酸注射液和注射用蛇毒血凝酶)配伍的稳定性。方法:采用紫外分光光度法考察盐酸左氧氟沙星与上述五种止血药配伍后室温下 3h 内的含量变化情况,并进行了外观观察、pH 值测量。结果:在室温条件下,盐酸左氧氟沙星注射液与上述药物配伍后含量和 pH 值都有不同程度的变化。结论:盐酸左氧氟沙星注射液不宜与上述止血药物混合输注。

关键词 盐酸左氧氟沙星;止血药;配伍稳定性

Study on compatible stability of levofloxacin hydrochloride injection with five kinds of hemostatic

Wang Fengmei, Tang Yongjiu, Yu Heyong(Women's Hospital, College of medicine, Zhejiang University, Hangzhou, 310006)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To study the compatible stability of levofloxacin hydrochloride injection with five kinds of hemostatic(etamsylate, tranexamic acid, aminocaproic acid, aminomethylbenzoic acid, hemocoagulase). **METHOD:**Investigation of compatible content of levofloxacin with above mentioned five kinds of hemostatic, and determination pH of compatible solution in ambient temperature within 3h by ultraviolet spectrophotometry and pH meter. **RESULTS:**The content of levofloxacin and pH of compatible solution varies in different degrees. **CONCLUSION:**It is not suitable for levofloxacin hydrochloride injection to mix with above mentioned five kinds of hemostatic.

KEY WORDS levofloxacin hydrochloride, hemostatic, compatible stability

左氧氟沙星为氧氟沙星的左旋体,其抗菌活性约为氧氟沙星的 2 倍^[1]。盐酸左氧氟沙星注射液是一种新的氟喹诺酮抗菌药物注射液,具有抗菌谱广、抗菌作用强的特点,适用于敏感细菌所引起的中、重度感染。酚磺乙胺、氨甲环酸、氨基己酸、氨甲苯酸注射液和注射用蛇毒血凝酶是五种常用的止血药。盐酸左氧氟沙星注射液与这五种止血药能否配伍静脉用药未见报道。本实验依据临床用药浓度,考察了盐酸左氧氟沙星注射液分别与五种止血药配伍后室温下 3h 内的稳定性,以供临床参考。

1 仪器与药品

1.1 仪器 Backman DU-640 型紫外分光光度计(美国贝克曼公司);pH 计型号 Sartorius Basic pH Meter PB-20(德国赛多利斯公司)。

1.2 药品 盐酸左氧氟沙星对照品(010501,浙江省药品检验所,左氧氟沙星含量 84.5%),盐酸左氧氟沙星注射液(江苏海慈药业有限责任公司,批号 020104-1,0.1g/100ml),注

射用蛇毒血凝酶(蓬莱华泰制药有限公司,批号 011001,1 个单位/2ml),氨基己酸注射液(常州市第二制药厂,批号 9906211,2g/10ml),氨甲苯酸注射液(国营武进制药厂,批号 20020119,0.1g/10ml),酚磺乙胺注射液(国营武进制药厂,批号 20020122,0.5g/2ml),氨甲环酸注射液(湖南洞庭药业股份有限公司,批号 20010406,0.5g/5ml)。

2 方法

2.1 紫外吸收光谱

取盐酸左氧氟沙星对照品、酚磺乙胺注射液、氨甲环酸注射液、氨甲苯酸注射液、氨基己酸注射液、注射用蛇毒血凝酶适量,分别用蒸馏水配成水溶液,以蒸馏水为空白,在 200nm~700nm 波长间扫描,得可见紫外吸收光谱。盐酸左氧氟沙星最大在 291nm,其次为 324nm。酚磺乙胺在 291nm 对左氧氟沙星测定有干扰,而在 320nm 之后影响不大,因此与酚磺乙胺混合时以 324nm 作为盐酸左氧氟沙星的测定波长,与氨甲环酸、氨甲苯酸、氨基己酸注射液及注射用蛇毒血

凝酶混合时均以 291 nm 作为盐酸左氧氟沙星的测定波长。

2.2 标准曲线的制作

精密称取盐酸左氧氟沙星对照品适量,配成 2.2g/L 浓度的水溶液,作为贮备液,再分别精密吸取贮备液适量于 100 ml 量瓶中定容,配成系列不同浓度的水溶液,以 291 nm 为波长测定溶液的吸光度,以吸光度对浓度进行回归得标准曲线(1):

$A_{291} = 0.0815C - 0.0072$ (n = 7, r = 0.9993) 浓度范围: 0.9295 ~ 29.744ng/ml

以 324 nm 为波长测定溶液的吸光度,以吸光度对浓度进行回归的标准曲线(2):

$A_{324} = 0.0327C - 0.0077$ (n = 8, r = 0.9993) 浓度范围: 0.9295 ~ 59.488ng/ml

2.3 加样回收率试验

精密吸取盐酸左氧氟沙星注射液 1.0 ml 至 100 ml 容量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度,作为测定液,在 292nm 处测定其吸光度,代入回归方程,得盐酸左氧氟沙星测定液的浓度为 9.00μg/ml,分别取此测定液 10 ml 于 4 只 50 ml 的容量瓶中,各加入盐酸左氧氟沙星对照液(185.9ug/ml) 0.5、4、7、12 ml,蒸馏水稀释至刻度,依次编号为 1、2、3、4。

1、2、3 号样品在 291 nm 处测定吸光度,代入回归方程 1,得样品浓度,计算样品平均加样回收率为 97.24%,RSD 为 1.85%,(n=9)。1、2、4 号样品在 324nm 处测定吸光度,代入回归方程 2,得样品浓度,计算样品平均加样回收率为 99.16%,RSD 为 1.72%,(n=9)。

2.4 精密度试验

取盐酸左氧氟沙星注射液 20 ml,及盐酸左氧氟沙星注射液 20 ml 分别加入 0.4 ml、1 ml、4 ml 水四份样品,依次编号为 1、2、3、4。于室温下放置 180 min,分别在 0、30、60、120、180 min 测定溶液 pH 及左氧氟沙星含量,以 0 min 含量为 100%计,结果见表 1:

表 1 180 min 内测定 pH 及左氧氟沙星含量精密度试验

样品	pH	RSD(%)	含量(%)	RSD(%)
1	4.12	0.7	99	1.6
2	4.16	0.7	99	1.7
3	4.21	0.8	99	1.9
4	4.25	0.5	101	2.5

2.5 配伍试验

取盐酸左氧氟沙星注射液 20 ml,分别加入注射用蛇毒血凝酶、酚磺乙胺注射液 0.4 ml、氨基己酸、氨甲苯酸注射液 4 ml、氨甲环酸注射液 1 ml,混合后,于 5、30、60、120、180 min 观察颜色、pH 值、不溶物、左氧氟沙星的含量以及混合前后紫外光谱的变化。分别以前述左氧氟沙星注射液 20 ml 加入 0.4 ml、4 ml、1 ml 蒸馏水的溶液作为相应配伍前左氧氟沙星的对照。取注射用蛇毒血凝酶、酚磺乙胺注射液 0.4 ml、氨基己酸、氨甲苯酸注射液 4 ml、氨甲环酸注射液 1 ml,分别加入蒸馏水稀释至 20 ml,作为各药物配伍前的对照。

左氧氟沙星溶液浓度的测定,是在上述混合前及混合后 3 h 内,定时取配伍液 1 ml 于 100 ml 的容量瓶中稀释,再取

各药配伍前的对照 1 ml 于 100 ml 的容量瓶中稀释,作为相应测定时的空白,在 291 nm 或 324nm 处测定溶液的吸光度,代入回归方程得溶液浓度。含量的变化是以混合后各时间的左氧氟沙星溶液浓度与混合前的对照浓度比的百分率表示。

此外,我们还进行了波长在 200 ~ 700nm 的扫描光谱变化的考察,即比较左氧氟沙星配伍前对照液、各药物对照液和配伍溶液 0 至 3 h 的光谱变化,考察左氧氟沙星及各药物对照液室温放置 3 h 的稳定性及加入的各种药物对左氧氟沙星注射液的影响。

表 2 盐酸左氧氟沙星注射液与五种药物配伍后的 pH 和含量变化(mean ± s, n = 4)

药 品	测定项目	时间(min)	
		混合前	混合后 5
氨甲环酸	pH	4.06 ± 0.01	5.66 ± 0.01
	含量(%)	100 ± 0.25	96 ± 0.35
酚磺乙胺	pH	4.34 ± 0.00	4.57 ± 0.01
	含量(%)	101 ± 0.55	99 ± 0.54
注射用蛇毒血凝酶	pH	4.34 ± 0.00	4.50 ± 0.00
	含量(%)	100 ± 0.42	97 ± 0.96
氨甲苯酸	pH	4.46 ± 0.01	3.99 ± 0.00
	含量(%)	100 ± 0.34	102 ± 0.24
氨基己酸	pH	4.46 ± 0.01	6.49 ± 0.01
	含量(%)	100 ± 0.34	86 ± 0.06

* 测定项目为盐酸左氧氟沙星注射液的配伍前后的值,
* 与混合前相比, P > 0.01。

3 结果与讨论

通过扫描发现各药物配伍前对照液 0 h 与 3 h 图谱比较无显著变化,左氧氟沙星配伍前对照液 0 h 与 3 h 图谱比较亦无显著变化,说明各药物及左氧氟沙星在室温下单独放置 3 h 吸收无变化,含量稳定。

盐酸左氧氟沙星与酚磺乙胺注射液配伍后,溶液颜色无显著变化,亦无不溶物出现,pH 值及含量变化见表 2,配伍后图谱 3 h 与 0 h 比较,在 280nm ~ 320nm 波长间吸收略增加;与注射用蛇毒血凝酶、氨甲环酸和氨甲苯酸注射液配伍后,溶液颜色无显著变化,亦无不溶物出现,pH 值及含量变化见表 2,配伍后 0 h 与 3 h 图谱基本一致;与氨基己酸注射液配伍后,溶液颜色变化,盐酸左氧氟沙星对照液原有的黄绿色变浅,此后的 3 h 内无明显变化,无沉淀出现,pH 值及含量变化见表 2,与氨基己酸注射液配伍后盐酸左氧氟沙星在 291 nm 波长吸收显著减弱,但配伍后图谱 3 h 与 0 h 比较,在 200 nm ~ 280 nm 波长间吸收略有增加。

弱酸性的盐酸左氧氟沙星注射液(pH 4.46)与氨基己酸注射液混合后,溶液变成近中性(pH 6.47),且颜色变浅,吸收显著降低,为了证明注射液颜色的变化及盐酸左氧氟沙星的吸收强度与 pH 有关,我们对注射液进行了酸碱化试验。注射液中加入 NaOH 液时溶液的颜色褪去,280 nm ~ 320 nm 吸收减弱,230 nm ~ 270 nm 吸收增强,加入 HCL 回复溶液的颜色,此现象与左氧氟沙星有机酸盐相似^[1]。注射液中加入 HCL 液时,溶液颜色加深,280 nm ~ 320 nm 吸收增强,240 nm ~ 260 nm 吸收减弱。由此可见,盐酸左氧氟沙星注射液吸收

强度与 pH 值有直接关系,有报道^[3]认为 3 - 位羧基和 4 - 位酮基上氧的电荷密度越小生物活性越强, pH 值较高或较低的药物有可能引起 3 - 位羧基和 4 - 位酮基上氧的电荷密度改变,使盐酸左氧氟沙星注射液的抗菌活性改变。

本试验考察了短时间内配伍的稳定性,是模拟临床上配药后在室温下放置阶段的稳定性,因而仅供参考,试验结果提示盐酸左氧氟沙星不宜与上述止血药物混合输注,能否应用于临床还有待进一步考察。

参考文献

- 1 周小祝,钱忠秀,周萍. 盐酸左氧氟沙星注射液.中国新药杂志. 2001 ;10(2) :139 .
- 2 顾健,陶圆,李玉珍. 左氧氟沙星有机酸盐与 3 种药物的配伍. 中国抗生素杂志 1999 ;24 :39 .
- 3 俞庆森,蔡国强,朱龙观. 喹诺酮类 C - 2 构效关系的分子力学和量子化学研究. 药学学报,1994 ;29(8) :595 .

收稿日期:2002 - 01 - 16