pH值对盐酸林可霉素输液的影响

王胜浩[1],林芳[1],汤朝晖[2],左军斌[1],陈国神[1](1.浙江省医学科学院药物所,浙江 杭州 310013;2.浙江济民药业有限公司,浙江 杭州 310013)

摘要:目的 考察不同pH条件对盐酸林可霉素输液的影响。方法 分别制备pH值为6.0,6.5,7.0的林可霉素输液,于低温(4℃)、高温(60℃)及强光照射(4500lx,25℃)等条件下考察了各输液的稳定性。HPLC测定了所考察样品的含量及降解产物等。结果 pH为7.0样品的外观及澄明度均不合格,高温10d的含量下降8%左右;而pH为6.0样品的外观、澄明度及药物含量、色谱降解产物均无明显变化;pH6.5样品的考察结果介于两者之间。HPLC含量方法回收率:(99.8±0.8)%;标准曲线:Cmg/mL=1.846 829X-0.085 526,r=0.999 6;最低检出限:6ng。结论 盐酸林可霉素输液的pH为6.0时,样品在强光、高温、低温等条件下均稳定。因此,输液的pH上限以6.0为宜。

关键词:盐酸林可霉素输液;pH;稳定性;HPLC
中图分类号:R917.795 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2003)01-0066-02

Effect of the pH value on lincomycin hydrochloride injection

WANG Sheng-hao[1], LIN Fang[1], TANG Chao-hui[2], ZUO Jun-bin[1], CHEN Guo-shen[1](1. *Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou* 310013, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effect of pH value on lincomycin hydrochloride injection. **METHOD** The injection contained lincomycin hydrochloride was prepared with the pH value of 6.0, 6.5, 7.0, respectively. The samples were put at certain conditions(60℃, 4℃ and light(4500Lx, 25℃)) and the stability of the injection was observed. The content and the degradable substances of the injection were measured and identified by HPLC. **RESULTS** The clarity of the sample (pH7.0) didn't qualify, and the content of the injection (60℃, 10d) decreased to 90.89%; for the sample with pH6.0, its clarity, content and degradable substances did not change significently during 10 days at three different conditions, and the injection with pH 6.48, its stability was middling among these three samples. The recovery was 99.8%±0.8; the standard curve was Cmg/mL=1.846829x-0.085526, r=0.999 6, and the LD was 6ng. **CONCLUSION** When the pH value of lincomycin hydrochloride injection was 6.02, the sample was stable, and the limit value of upper pH should be 6.0.

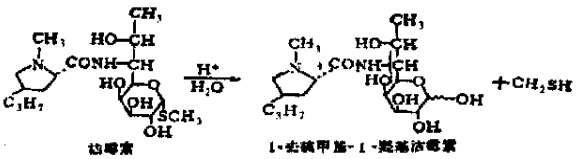
KEY WORDS: Lincomycin hydrochlorde injection; stability; pH value; HPLC

作者简介:王胜浩,男,34岁。1990年毕业于浙江医科大学药学专业,现为浙江大学在职博士,副研究员。

http://www.chinjmap.com

林可霉素(又称洁霉素)口服吸收较差,空腹口服仅 20-30 %被吸收,进食后服用则吸收更少[1],因此临床上多用注射给药。静滴是林可霉素重要的给药方式[2]。在新型抗菌素不断涌现的今天,林可霉素因其价格低廉、疗效较好,仍是临床上常用的抗生素之一。

在现有盐酸林可霉素注射液(小针,规格为 2mL∶0.6g,pH 控制范围:3.0 ~ 5.5)的基础上,我们研制了酸林可霉素注射液(规格:100mL,0.6g;以下简称"输液"),发现当输液 pH < 4 时,灭菌后易产生乳光,导致较高的废品率。文献报道[3,4],有林可霉素在酸性条件下(pH < 4)硫苷键易发生水解的,反应式如下:



因此宜将盐酸林可霉素输液的 pH 值下限控制在 4.0 以上,而 pH 上限是否同小针一样也定为 5.5,为此,我们进行了 pH 值对盐酸林可霉素输液的影响试验。

1 试药与仪器

盐酸林可霉素(广州制药厂),盐酸林可霉素对照品(中国药品生物制品检定所,编号:04329506);HPLC 测定仪(岛津,5A),LRH-250 - G 光照培养仪(广东省医疗器械厂),5986 - 60 型 pH 计(Color-Parmer)

2 实验方法

2.1 不同 pH 值盐酸林可霉素输液的制备

主药、等渗调节剂氯化钠溶于注射用水→制成浓溶液→加活性炭过滤→稀释→1 mol/L 氢氧化钠溶液分别调节 pH 至 6.0,6.5,7.0→过滤→灌封→灭菌,使成规格为每 100mL 含 0.6g 的输液(按林可霉素计)。

2.2 不同 pH 林可霉素输液的影响因素考察

将 pH 值为 6.0、6.5、7.0 的林可霉素输液分别放置在低温(4 ℃),高温(60 ℃)及强光照射(4500lx,25 ℃)条件下,考察 10d,考察项目为外观色泽、pH 值、澄明度、色谱检查降解产物、含量等。

2.3 盐酸林可霉素输液的含量测定

色谱条件与系统适应性试验:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,0.05 mol/L 硼砂溶液(用 85 %磷酸调 pH 值至 5.0)-甲醇-乙腈(60∶36∶4)为流动相;检测波长为 214nm,理论板数按林可霉素峰计算应不低于 1 500。

测定方法:精密量取本品 10mL,置 25mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,取 10μL 注入液相色谱仪记录色谱图;另取盐酸林可霉素对照品,制成每 1mL 约含林可霉素 2.4mg 的溶液,同法测定,量取峰面积,按外标法计算供试品中 $C_{18}H_{34}N_2O_6S$ 的含量。

3 结果与讨论

3.1 含量测定方法学结果

3.1.1 标准曲线 林可霉素在 0.6 ~ 3.6mg/mL 浓度范围内,其峰面积比值与浓度的线性关系良好,标准曲线为:C(mg/mL) = 1.846 829 X - 0.085 526,r = 0.999 6。

3.1.2 方法灵敏度 按含量测定方法,样品反复稀释,使其检出信号峰高值与噪音信号之比为大于等于 3。结果显示本品的检出限为 6ng。

3.1.3 回收率 精密称取林可霉素对照品适量,高、中、低三个浓度共 9 份,分别加入相对应量的空白辅料,按含量测定方法操作并计算,结果如下

回收率结果在 98.7 % ~ 100.8 %之间,均值(99.8 ±0.8) %,显示测定方法可行,见表 1。而且本方法能很好地分离输液中的主要有关物质(林可霉素 B)。回收率结果在 98.69 ~ 100.83 %之间,均值 99.8 % ±0.8,显示测定方法可行。

表 1 盐酸林可霉素输液回收率的测定结果

Tab 1 The recovery of lincomycin hydrochloride injection for the assay

加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD %
18.53	18.55	100.11		
18.79	18.94	100.80		
18.12	17.88	98.69		
24.61	24.60	99.96	99.8	0.8
24.04	24.24	100.83		
24.52	24.29	99.06		
30.12	30.09	99.90		
31.38	31.17	99.33		
30.61	30.35	99.15		

3.2 pH 值对林可霉素输液影响结果

盐酸林可霉素输液 pH 为 7.0、6.5、6.0 的样品分别经低温(4 ℃),高温(60 ℃)及强光照射(4500lx,25 ℃)考察 10d,其中 pH6.0 样品的外观、澄明度及药物含量、色谱降解产物均无明显变化,高温及光照射 10d,仅使药物含量下降 2 %左右,显示在 pH6.0 条件下样品比较稳定。而 pH 为 7.0 样品的外观及澄明度均不合格,出现乳光、白点或絮状沉淀物。在低温、高温、强光条件下,药物含量均下降,高温 10d 的含量下降 8 %左右,因此在 pH7.0 左右的条件下,盐酸林可霉素注射液不稳定。pH6.5 样品除低温放置外,其它条件下放置均出现乳光,与 pH7.0 比较,程度较轻,而且没有白点和其它沉淀物。低温放置样品的含量基本不变,强光的有所下降,而高温的则下降明显。见表 2。

4 结论

以上不同 pH 条件下稳定性考察结果表明,盐酸林可霉素输液 pH6.0 时,样品在强光、高温、低温下均稳定,因此本输液的 pH 范围以 4.0 ~ 6.0 为宜。

盐酸林可霉素小针与输液的 pH 范围存差异,可能与配方有关,因此在小针基础上研制输液时,应充分注意 pH 对主药稳定性的影响。

表 **2**　强光、高温、低温对 pH6.0 的盐酸林可霉素输液的影响

Tab 2　The influence of light and the different temperature (60 ℃,4 ℃) on the lincomycin hydrochloride injection with different pH value

		放置时间 (d)	外观色泽	pH 值	澄明度	HPLC 检查降解产物(%)	含量 (%)
		0	无色澄明液体	6.02	合格	3.09	98.61
	低温	10	与 0d 一致	6.00	合格	2.52	99.07
pH6.0	强光	10	与 0d 一致	6.03	合格	3.02	96.60
	高温	10	与 0d 一致	5.99	合格	3.34	96.36
		0	无色澄明液体	6.48	合格	2.78	99.88
	低温	10	与 0d 一致	6.42	合格	2.89	100.06
pH6.5	强光	10	隐约见乳光	6.47	不合格	4.02	95.79
	高温	10	隐约见乳光	6.43	不合格	4.14	91.98
		0	无色澄明液体	7.05	合格	2.71	98.32
	低温	10	乳光、白点	6.88	不合格	2.62	94.30
pH7.0	强光	10	乳光、白点	6.92	不合格	2.82	95.23
	高温	10	乳光、沉淀物	6.82	不合格	3.77	90.89

参考文献

[1] 中国药典 1995 年版.二部[S].1995:655.

[2] 黄国平.洁霉素静滴的合理应用[J].华西药学杂志,1996,11(2):111.

[3] 张民.1994 年我国化学药品市场产销分析及 1995 年销货趋势展望[J].中国医药杂志,1995,8(1):9.

[4] 沈建民,武振卿.药物结构与制剂[M].北京:中国医药科技出版社,1989:301.

收稿日期:2002-01-10

http://www.chinjhap.com