

盐酸左氧氟沙星葡萄糖注射液的制备及质量控制

许飞(湖南张家界市人民医院,湖南 张家界 427000)

摘要:**目的** 探讨盐酸左氧氟沙星葡萄糖注射液的制备工艺、质量标准,并考察该制剂的稳定性。**方法** 制备盐酸左氧氟沙星葡萄糖注射液时加入 EDTA-2Na 络合金属离子,增加稳定性,防止变色。用紫外法测定左氧氟沙星的含量;用校正旋光法测定葡萄糖的含量;用 HPLC 法测定有关物质;20 倍稀释后用 $0.06\text{EU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 鲎试剂检测细菌内毒素;在室温条件下,留样观察其稳定性。**结果** 该制剂制备工艺可行,质控方法可靠,室温避光放置两年质量无明显变化。**结论** 该制剂易于制备,质量

可控,质量稳定。

关键词: 盐酸左氧氟沙星;注射液;制备;质量控制

左氧氟沙星为第四代喹诺酮类药物,其作用为其消旋体氧氟沙星的两倍^[1],副作用较少^[2,3],为满足临床对用药需求,我们研究了盐酸左氧氟沙星葡萄糖注射液的制备工艺,拟定了质量标准,并考察了其稳定性。经几年的临床应用,效果满意。现报道如下:

1 仪器与试剂

1.1 仪器

UV-1200 可见紫外分光光度计(北京瑞利分析仪器公司);PC-2000 二元高压梯度液相色谱分析仪(美国科学系统公司);PHS-10A 数字酸度离子计(萧山市科学仪器厂);WZZ-2 自动旋光仪(上海物理光学仪器厂);AY120/0.1mg 岛津托盘电子分析天平(岛津制作所);超净工作台、注射器。

1.2 试剂

针用级盐酸左氧氟沙星(江苏昆山双鹤药业有限责任公司,批号:001101)盐酸左氧氟沙星的标准品(同原料厂家);氧氟沙星标准品(中国生物制品药品检定所,批号:001008)无水葡萄糖(河北圣雪葡萄糖厂,批号:000908);767 型活性炭(上海针用活性炭厂,批号:001201);鲎试剂(批号:001018, $\lambda = 0.06\text{EU} \cdot \text{mL}^{-1}$,0.1mL/支,厦门鲎试剂厂)。

2 规格、处方与制备

2.1 规格

本品 100mL 内含左氧氟沙星($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$)0.2g,葡萄糖($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$)5.0g。

2.2 处方

盐酸左氧氟沙星($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$)2.3g,无水葡萄糖 45.5g(相当于葡萄糖 50g)注射用水加至 1000mL。

2.3 制备

取无水葡萄糖 45.5g,加注射用水约 800 mL 溶解后,加 EDTA-2Na0.05g,加 0.04% 针用炭,混匀后保持 15min,再加盐酸左氧氟沙星 2.3g,使溶解,混匀,用稀盐酸调 pH 值 4.0~5.0,加注射用水至 1000 mL,混匀,滤过,测定含量和 pH 值后分装,115℃ 热压灭菌 30 min 即得。

3 质量控制

本品为盐酸左氧氟沙星与葡萄糖的灭菌水溶液。含左氧氟沙星($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$)和葡萄糖($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$)均应为标示量的 93.0~107.0%。

3.1 性状

本品为淡黄绿色或淡黄色的澄明液体。

3.2 鉴别

3.2.1 取含量测定项下的溶液,照分光光度法(中国药典 2000 年版二部附录 IV A)测定,在 227、293nm 波长处有最大吸收,263、391nm 波长处有最小吸收。

3.2.2 取本品适量,用 $0.1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液稀释成每 1mL 中含左氧氟沙星 0.1mg 的溶液,作为供试品溶液;另取氧氟沙星对照品,用 $0.1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液制成的每 1mL 含 0.

2mg 的溶液作为预试溶液。照高效液相色谱法(中国药典 2000 年版二部附录 V D)测定。用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以甲醇:手性溶液(取 L-苯丙氨酸 1.32g,硫酸铜 1g,加水 1000mL 溶解后,用氢氧化钠试液调节 pH 至 3.5,摇匀,即得)。(18:32)为流动相,流速 $1\text{mL}/\text{min}$,检测波长为 293nm;取预试溶液 10ul 注入液相色谱仪,各组份出峰顺序依次为氧氟沙星的左旋异构体和右旋异构体,调节检测灵敏度,使主成份峰高为满量程度的 40~50%,理论塔板数按左氧氟沙星峰计算应不低于 2500,左右旋异构体之间的分离度应大于 1.5。再取供试品溶液 10ul 注入液相色谱仪,记录色谱图^[4],供试品主峰的保留时间与氧氟沙星对照品第一主峰的保留时间应一致。

3.2.3 取本品,缓缓滴入温热的碱性酒石酸铜试液中,即生成氧化亚铜的红色沉淀。

3.3 检查

3.3.1 pH 值 应为 3.5~5.5(中国药典 2000 年版二部附录 VI H)。

3.3.2 重金属 取本品适量(约相当于葡萄糖 3g),置水浴上蒸发至约 20mL,放冷,加醋酸盐缓冲液(pH3.5)2mL,与水适量使成 25mL,依法检查(中国药典 2000 年版二部附录 VIII H 第一法),按葡萄糖含量计算,含重金属不得过百万分之五。

3.3.3 颜色 取本品照分光光度法(中国药典 2000 年版二部附录 IV A)测定,在 450nm 波长处测定吸收度不得过 0.03^[5]。

3.3.4 有关物质 照高效液相色谱法(中国药典 2000 年版二部附录 V D)测定。

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以 $0.05\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 枸橼酸溶液(用三乙胺调节 pH 值至 4.0)-乙腈(79:21)为流动相,流速为 $1\text{mL}/\text{min}$;检测波长为 293nm。理论塔板数按左氧氟沙星峰计算应不低于 2500。

测定法 取本品适量,用 $0.1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液分别制成每 1mL 中含 1mg 的供试品溶液和 1mL 中含 50mg 的预试溶液,取预试液 10ul 注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成份峰高为满量程的 20~25%;再取供试品溶液 10ul 注入液相色谱仪,记录色谱图至主成份峰保留时间的 2 倍,供试品溶液色谱图中如有杂质峰,量取各杂质峰面积的和,不得大于总峰面积的 0.5%^[4]。

3.3.5 不溶性微粒 取本品 1 瓶,依法检查(中国药典 2000 年版二部附录 IX C)应符合规定。

3.3.6 细菌内毒素 取本品经 20 倍稀释后作供试液,使用标示灵敏度为 $0.06\text{EU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的鲎试剂,依法检查(中国药典 2000 年版二部附录 XI E)本品每 1mL 中含内毒素应小于 1.25EU。

3.3.7 无菌 取本品,用薄膜过滤法处理后,依法检查(中

中国现代应用药学杂志 2004 年 9 月第 21 卷第 7 期

国药典 2000 年版二部附录 XIH)应符合规定。

3.3.8 其它 应符合注射剂项下有关的各项规定(中国药典 2000 年版二部附录 I B)。

3.4 含量测定

3.4.1 左氧氟沙星 精密量取本品适量,加 $0.1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液制成每 1mL 中含左氧氟沙星 5 μg 的溶液,照分光光度法(中国药典 2000 年版二部附录 IV A)在 293nm 的波长处测定吸收度,另精密称取干燥至恒重的盐酸左氧氟沙星对照品适量,同法测定,计算,即得。

3.4.2 葡萄糖 取本品依法测定旋光度(中国药典 2000 年版二部附录 VI E),按下式计算:

$$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O} \text{ 的含量} = 1.0426 \times [\text{测得的旋光度} - 0.016787 + 1.13056 \times \text{测得的左旋氧氟沙星的含量}]$$

3.5 稳定性考察

取本品避光放置在室内常温下,进行留样观察,结果二年内性状、鉴别、检查、含量测定等基本无变化,质量稳定;但本品对光敏感,故应避光保存,暂定效期二年。

4 讨论

4.1 盐酸左旋氧氟沙星对照品的质量要求,应为白色结晶或结晶性粉末。其右旋异构体不得过 0.2%,有关物质不得过 0.2%,含量测定按干燥品计算,含 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ 不得少于 99.5%^[4]。

4.2 制备过程中,铁离子的引入会导致成品色泽变黄、变紫。故须采取措施减少铁离子的引入,并加入微量的 EDTA-2Na 络合铁离子,保证成品色泽符合规定。

4.3 在盐酸左旋氧氟沙星葡萄糖注射液的配制过程中,水温越高,保温时间越长,活性碳对盐酸左旋氧氟沙星的吸附越强。经多次反复试验,活性碳用量控制在 0.04%,水温保持在 50℃,搅拌下吸附 15min,活性碳对左旋氧氟沙星几乎无影响,这与文献报道^[5]基本一致。实际投料量增加 3%,注射液含量在合格范围内。本品经 115℃ 热压灭菌 30min, pH 几乎不变。

4.4 中国药典规定我国内毒素标准品致热阈 $K = 5\text{EU} \cdot \text{kg}^{-1}$,本品成人常用量 100mL, Bid,即每日 $M = 4\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

故本品内毒素理论限值 $L = K/M = 1.25\text{EU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。最大有效稀释倍数 $\text{MVD} = L/\lambda$,对于 $\lambda = 0.06\text{EU} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{MVD} = 20.83$,经过干扰实验证实,实际操作稀释 20 倍时,可避免左氧氟沙星对细菌内毒素检查的干扰,经过用家兔法作对比实验,结果一致,说明此法准确可靠。

4.5 左氧氟沙星的含量测定方法可采用高效液相色谱法、紫外分光光度法。在实际工作中体会到,用紫外分光光度法测定盐酸左旋氧氟沙星葡萄糖注射液中左氧氟沙星的含量,准确、快捷、方便。

4.6 盐酸左氧氟沙星比旋度为 $-70 \sim -78$,所以对葡萄糖的旋光法测定有影响,以 5% 的葡萄糖溶液为背景,配制 0 ~ 0.8% 左氧氟沙星的系列测试液,以同一背景为参比,测定旋光度,以左氧氟沙星的浓度对旋光度进行线性回归,得回归方程: $\alpha\text{LVFX} = 1.13056 \times \text{CLVFX} - 0.016787$, $n = 5$, $\gamma = 0.9992$,令 $\text{CLVFX} = 0.2$,得 $\alpha\text{LVFX} = 0.2093$,若不加校正,则 0.2% 左氧氟沙星可使旋光法所测葡萄糖含量比实际减少值为: $0.2093 \times 1.0426 = 0.22(\%)$,使所测标示量下降 4.4%;前面 3.4.2 法便基于此。

4.7 盐酸左氧氟沙星葡萄糖注射液经我院三年多的临床应用,质量稳定,效果满意。

参考文献

- [1] 储萍,李卫党,张汉园,等. 国产盐酸左旋氧氟沙星体外抗菌活性研究[J]. 江苏药学与临床研究,2000;8(1):45.
- [2] 施毅,夏锡荣,印洁,等. 国产左旋氧氟沙星治疗细菌感染的疗效评价[J]. 金陵医学院学报,1999;12(3):127.
- [3] 仇益群,沈麦琪,杨君. 左旋氧氟沙星治疗 47 例细菌感染疗效观察[J]. 上海医药,1999;20(3):21.
- [4] 中华人民共和国卫生部标准(试行). 盐酸左氧氟沙星[S]. WS-197(X-152)-98.
- [5] 中华人民共和国药典 2000 年版. 二部[S]. 2000. 712.
- [6] 张大春,肖顺林,王国俊,活性碳对左旋氧氟沙星含量的影响[J]. 泸州医学院学报,2000;23(1):79.

收稿日期:2004-07-12