

# 金裕星注射液稳定性及其有效期预测

董亚琳,董海燕,姚鸿萍,张华安(西安交通大学第一医院;西安 710061)

**摘要:**目的 考察金裕星注射液稳定性,并预测其室温贮存有效期。方法 紫外分光光度法测定金裕星注射液含量,用初匀速法预测其有效期。结果 金裕星注射液在  $5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  范围内呈良好线性关系 ( $r = 0.9999$ ),平均回收率  $100.07\%$ ,  $\text{RSD} 0.12\%$ 。结论 初匀速法预测金裕星注射液有效期简便、迅速。金裕星注射液稳定性好,室温  $25^\circ\text{C}$  贮存期 4.19 年。初匀速法预测金裕星注射液稳定性及其有效期为临床用药提供依据。

**关键词:**金裕星;左氧氟沙星;紫外分光光度法;初匀速法;稳定性

中图分类号:R916.693;R917.102 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2003)02-0163-02

## Stability study of Jinyu Star injection and prediction of its expiry term

DONG Ya-lin, DONG Hai-yan, YAO Hong-ping, ZHANG Hua-an (The First Hospital of Jiao Tong University, Xi'an 710061, China)

**ABSTRACT:OBJECTIVE** To survey the stability of Jinyu Star injection at  $25^\circ\text{C}$  and predict its expiry term. **METHOD** Jinyu Star injection was determined by UV spectrophotometry, its expiry date was predicted by an initial average rate method. **RESULTS** The linear range of Jinyu Star injection was  $5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  ( $r = 0.9999$ ). The average recovery of Jinyu Star injection was  $100.07\%$ ,  $\text{RSD} 0.12\%$ . **CONCLUSION** Initial average rate method is convenient and rapid. Stability of Jinyu Star injection is good, expiry of term predicted at  $25^\circ\text{C}$  is 4.19 years. Initial average rate method provides a scientific basis for clinical application.

**KEY WORDS:** Jinyu Star; levofloxacin hydrochloride; UV spectrophotometry; initial average rate method; stability

金裕星注射液含左旋氧氟沙星(levofloxacin, LVFX), LVFX 是氟喹诺酮类药物氧氟沙星(ofloxacin, OFX)的光学活性 L-型异构体[S(-)-OFLX]。LVFX 的体外抗菌活性是外消旋体的 2 倍,为右消旋体的 8~128 倍<sup>[1]</sup>。LVFX 通过作用在细菌的 DNA 旋转酶(II 型拓扑异构酶)产生作用,与目前应用的同类其它药相比, LVFX 抗菌谱广(不仅对淋球菌有效,而且对支原体及衣原体亦有效),抗菌活性更强,秉承了 OFX 药动学的特点,且不良反应发生率为 3.3%,较 OFX(4.3%)低。目前,单纯性淋病合并泌尿生殖系统衣原体和/或支原体感染发生率为 20%~40%,赖维等报道<sup>[2]</sup>用 LVFX 对单纯性淋病合并泌尿生殖系统衣原体和/或支原体

感染的治疗方案与美国 CDC 推荐的方案比较无显著性差别,且 LVFX 对衣原体敏感性高,转阴率为 100%。其静脉注射剂起效迅速,生物利用度 100%,适用于危重患者和不能口服给药的患者。本实验对金裕星注射液采用初匀速法考察其稳定性及预测其有效期,以供临床应用参考。

### 1 仪器与试剂

#### 1.1 仪器

UV-260 分光光度计(日本岛津);pH S-25 酸度计(上海雷磁仪厂)。

#### 1.2 试剂

盐酸左氧氟沙星(纯度 99.98%),浙江台州司太立医药

作者简介:董亚琳,女,34 岁,1995 年毕业于西安医科大学药学院,药理学硕士,主管药师

化工有限公司,批号:20000304);金裕星注射液(含盐酸左氧氟沙星,规格100 mL:0.1 g,以  $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot HCl$  计;陕西金裕制药厂,批号:20000918)。

## 2 方法与结果

### 2.1 标准溶液的制备

精密称取105℃干燥至恒重的盐酸左氧氟沙星标准品适量,加蒸馏水使完全溶解,制成浓度为  $250 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液作为标准贮备液。

### 2.2 紫外光谱确定

取  $7 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  盐酸左氧氟沙星溶液以水为空白在 200 ~ 400 nm 范围内扫描,显示盐酸左氧氟沙星在 291 nm 处有最大吸收,故选 291 nm 作为盐酸左氧氟沙星测定波长。

### 2.3 标准曲线的制备

分别取标准贮备液 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8 及 2.0 mL 配制成每 1 mL 含 5, 6, 7, 8, 9 及  $10 \mu\text{g}$  的 LVFX 溶液,以水为空白,在 291 nm 处测定吸收度,并计算回归方程:  $C(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}) = 13.7561A + 0.3331$   $r = 0.9999$

### 2.4 回收率实验

取 5, 7 及  $9 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的低、中、高标准液测定其含量,结果见表 1。

表 1 回收率测定结果 ( $n = 3$ )

Tab 1

编号	浓度 $/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	测量值 $/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	回收率 $/\%$	平均回收率 $/\%$	RSD %
1	5.00	5.01	100.20		
2	7.00	7.00	100.00	100.07	0.12
3	9.00	9.00	100.00		

### 2.5 稳定性考察及有效期预测

采用初匀速法<sup>[3]</sup>,取同一批金裕星注射液 6 瓶分别置于 65, 70, 75, 80, 85, 90℃ 恒温水浴锅中,依次加热 11, 10, 9, 8, 7, 6h 后立即取出,迅速冷却终止反应。

2.5.1 稳定性考察 ①外观色泽:取不同温度下加速实验后的金裕星注射液照分光光度法在 450 nm 处测定吸收度<sup>[4]</sup>,吸收度不超过 0.03,同时观察外观色泽变化;②pH 值:取不同湿度温度下加速实验后的金裕星注射液测定 pH 值,其范围为 4.0 ~ 6.0。考察结果见表 2。

表 2 金裕星注射液加速实验后稳定性考察结果

Tab 2

编号	温度/℃	时间/h	A	外观色泽	pH
1	25	0	0.002	浅黄绿	4.45
2	65	11	0.002	浅黄绿	4.45
3	70	10	0.002	浅黄绿	4.44
4	75	9	0.002	浅黄绿	4.45
5	80	8	0.020	浅黄绿	4.45
6	85	7	0.002	浅黄绿	4.43
7	90	6	0.003	浅黄绿	4.42

稳定性考察结果表明金裕星注射液在上述条件下其外观色泽、吸收度、pH 值均无显著改变。

2.5.2 有效期预测 取不同温度下加速实验后的金裕星注射液用水稀释,于 291 nm 处测定含量,结果见表 3。

表 3 金裕星注射液加速实验后含量变化

Tab 3

编号	加热温度 $/\text{℃}$	加热时间 $/\text{h}$	浓度 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	含量 $/\%$
1	65	11	5.78	99.83
2	70	10	5.77	99.65
3	75	9	5.77	99.65
4	80	8	5.75	99.31
5	85	7	5.75	99.31
6	90	6	5.74	99.14

可根据公式  $V_{oi} = (C_o - C_i) / t_i$  求得金裕星注射液在不同温度下的初匀速,其中  $V_{oi}$  为药物分解的初匀速,  $C_o$  为药物的起始浓度,  $C_i$  为经  $t_i$  时间加热后的药物浓度,计算所得不同温度初匀速。用  $\lg V_{oi}$  对  $1/T$  回归,其直线回归方程为:  $\lg V_{oi} = -4.59/T \times 10^3 + 10.60$ ,  $r = 0.9789$ ;

由此式计算出反应活化能  $E = -(-4.59 \times 10^3) \times 2.303 \times 8.319 = 87.94 \text{ kJ/mol}$ ;推算室温(25℃)贮存期  $t_{0.9} = 4.19$  年。

## 3 讨论

3.1 用初匀速法预测药物贮存期时,以药物分解阶段的平均速度的对数代替 Arrhenius 指数定律中的反应速度常数的对数,并对开尔文温度的倒数进行回归,得符合 Arrhenius 指数定律的直线方程,并由此计算室温贮存期,实验工作量较经典恒温法大大减少,而精确度却不降低。

3.2 注射液的生产过程中,配料锅、输送泵、过滤器、管道等器具多数为不锈钢器具,条件适宜时会锈蚀脱铁<sup>[5]</sup>。另外原辅料如氯化钠和针用活性炭均不同程度含有微量铁盐。赵玉兰等报道<sup>[6]</sup>,氧氟沙星注射液制备中,在加入 OFX 之前先加入不超过 OFX 量的 0.12% 的依地酸二钠与其它原辅料一同煮沸一定时间能改进 OFX 成品的颜色,依地酸二钠可有效抑制  $\text{Fe}^{3+}$  与 OFX 的螯合反应。金裕星注射液制备中加入 0.005% 依地酸二钠能有效抑制  $\text{Fe}^{3+}$  与 LVFX 的呈色反应,使金裕星注射液颜色符合标准规定,生产工艺合理,制剂稳定。

3.3 实验结果表明,采用初匀速法预测金裕星注射液室温 25℃ 贮存期为 4.19 年,与稳定性考察结果一致。

## 参考文献

- [1] 周文,李朝武,薛玉英,等.国产盐酸左氧氟沙星分散片药代动力学及生物利用度研究[J].中国药房,2000,11(4):173.
- [2] 赖维,张玉清,朱国兴,等.左氧氟沙星治疗单纯性淋病合并泌尿生殖系统衣原体和/或支原体感染的临床观察[J].中国皮肤性病杂志,2001,15(1):32.
- [3] 徐继尧.药物稳定性预测方法计算[J].中国医院药学杂志,1989,9(1):40.
- [4] 中国药典 2000 年版二部[S].2000:附录 26.
- [5] 蒋金满.不锈钢器材锈蚀脱铁对制剂的影响及防止措施[J].中国医院药学杂志,1992,12(2):75.
- [6] 赵玉兰,赵银,徐锦霞.氧氟沙星注射液制备的颜色控制[J].中国医院药学杂志,2000,20(2):118.

收稿日期:2001-04-02