

盐酸左氧氟沙星与卡络磺钠在0.9%氯化钠注射液中的稳定性考察

魏秀美*(杭州市第一人民医院,杭州 310000)

中图分类号 R917;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)12-1671-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.12.29

摘要 目的:探讨盐酸左氧氟沙星与卡络磺钠在0.9%氯化钠注射液中混合的稳定性,以期为二者的临床配伍使用提供一定的参考。方法:采用高效液相色谱法同时测定。色谱柱为Phenomenex Gemini C₁₈,流动相A为乙腈,流动相B为0.01 mol/L磷酸二氢铵溶液(用磷酸调pH至3.0)(采用梯度洗脱),流速为1.0 ml/min,检测波长为295 nm(盐酸左氧氟沙星)、364 nm(卡络磺钠),柱温为35 ℃,进样量为20 μl。考察二者在0.9%氯化钠注射液中混合后的含量、外观和溶液pH值的变化。结果:盐酸左氧氟沙星、卡络磺钠检测质量浓度线性范围分别为7.03~80.06、1.70~34.04 μg/ml($r=0.999\ 5$ 、 $0.999\ 8$);精密度、重复性试验的RSD<2.0%;加样回收率分别为98.75%~100.63%、98.00%~100.83%,RSD分别为0.65%、0.99%($n=9$);二者在0.9%氯化钠注射液中混合后常温放置6 h内,含量未见明显降低,混合溶液外观和pH值未见明显变化。结论:盐酸左氧氟沙星与卡络磺钠在0.9%氯化钠注射液中混合后,室温放置6 h内较稳定,临床可协同配伍使用。
关键词 高效液相色谱法;盐酸左氧氟沙星;卡络磺钠;0.9%氯化钠注射液;稳定性

Stability Analysis of Levofloxacin Hydrochloride and Carbazochrome Sodium Sulfonate in 0.9% Sodium Chloride Injection

WEI Xiumei(The First People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE:To explore the stability of levofloxacin hydrochloride and carbazochrome sodium sulfonate in 0.9% Sodium chloride injection, and provide reference for their compatible use in clinic. METHODS:HPLC was performed on the column of Phenomenex Gemini C₁₈ with mobile phase A of acetonitrile and B of 0.01 mol/L Ammonium biphosphate solution (adjusted to pH 3.0 with phosphoric acid) (gradient elution) at a flow rate of 1.0 ml/min, the detection wavelength was 295 nm for levofloxacin hydrochloride and 364 nm for carbazochrome sodium sulfonate, temperature was 30 ℃, and the injection volume was 20 μl. The changes of contents, appearance and pH value of the solution in the mixture were investigated. RESULTS:The linear range was 7.03-80.06 μg/mL for levofloxacin hydrochloride($r=0.999\ 5$) and 1.70-34.04 μg/mL for carbazochrome sodium sulfonate($r=0.999\ 8$);RSDs of precision and reproducibility tests were no more than 2.0%;recoveries were 98.75%-100.63% and 98.00%-100.83%, and RSDs were 0.65% and 0.99%($n=9$), respectively. In normal temperature, the contents of levofloxacin hydrochloride and carbazochrome sodium sulfonate after mixing with 0.9% Sodium chloride injection within 6 h showed no significant decrease, and the appearance and pH value showed no obvious changes. CONCLUSIONS:The mixing of levofloxacin hydrochloride and carbazochrome sodium sulfonate with 0.9% Sodium chloride injection in room temperature is stable within 6 h, they can compatibly use synergistically in clinic.
KEYWORDS HPLC; Levofloxacin hydrochloride; Carbazochrome sodium sulfonate; 0.9% Sodium chloride injection; Stability

提高了刺五加果的利用率。

参考文献

[1] 何景,曾沧江.中国植物志:第54卷[M].北京:科学出版社,1978:125.
[2] 赵晓光,李红德.果用短梗五加人工栽培技术[J].山东林业科技,2009(1):85.
[3] 郭军,孙宝俊,郑金萍.食品新资源刺五加的研究开发[J].中国食物与营养,2008,19(12):26.
[4] 张萍.HPLC测定不同产地、不同生长年限刺五加药材中异秦皮啶[J].药物分析杂志,2010,30(12):2 433.
[5] 姜文红,刘静,仲昭庆,等.HPLC法同时测定刺五加浸膏中3种有效成分的含量[J].药物分析杂志,2010,30(6):1 145.
[6] 胡广东,胡新海,宋铁兵.刺五加中刺五加苷E的含量测

定[J].黑龙江医药科学,2009,32(5):19.
[7] Sandra A, Tania N, Sabine VM, et al. Quality control of roots of Eleutherococcus senticosus by HPLC[J]. *Phytochem Anal*,2005,16(1):55.
[8] 刘起华,张莹,程会平.高效液相色谱法测定刺五加浸膏中异秦皮啶的含量[J].时珍国医国药,2006,17(9):1 616.
[9] 曹建国,祖元刚,杨逢建.不同生境下刺五加金丝桃苷含量的季节变化[J].应用生态学报,2005,16(6):1 007.
[10] 胡樱,程明川,杭太俊,等.绿原酸和双黄连粉针剂中的成分绿原酸在大鼠体内的药动学比较[J].中国新药与临床杂志,2009,28(4):301.
[11] 陈勇川,宋伟,刘松青.刺五加及其注射液中槲皮素的含量测定[J].中国药房,2002,13(3):165.

(收稿日期:2015-11-05 修回日期:2015-12-07)
(编辑:张 静)

*药师。研究方向:临床药学。电话:0571-56005600

盐酸左氧氟沙星是氧氟沙星的左旋异构体,其抗菌强度是氧氟沙星的2倍^[1],具有抗菌范围广和作用强等优点,对多数大肠杆菌有较强的抗菌活性,对部分葡萄球菌、肺炎链球菌及支原体、衣原体等也具有良好的抗菌作用^[2],适用于敏感菌群所引发的重度或中度感染^[3]。卡络磺钠是新一代肾上腺素腺衍生物止血药^[4],可用于毛细血管通透性增加而产生的多种出血,具有水溶性好、毒性低、止血作用强等特点^[5],临床常用于泌尿系统、上消化道、呼吸道和妇产科出血^[6]。目前,在临床上常将两药联合用于出血性感染的预防与治疗,但二者混合是否会对各自的稳定性产生影响值得深入分析。本试验采用高效液相色谱(HPLC)法进行同时测定,考察了盐酸左氧氟沙星与卡络磺钠在0.9%氯化钠注射液中混合后的稳定性,以期为二者的临床配伍使用提供一定的参考。

1 材料

1.1 仪器

LC-20AT HPLC 仪,配置紫外检测器(UV)、四元泵、自动进样器,柱温箱等(日本岛津公司);AUW120D 十万分之一电子天平(日本岛津公司);Milli-Q 纯水系统(美国 Millipore 公司);MP220 型酸度计(瑞士 Mettler-Toledo 公司);WH-866 型旋涡混匀器(太仓市华利达实验设备有限公司);KH-250B 型超声仪(昆山禾创超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

盐酸左氧氟沙星对照品、卡络磺钠对照品(中国食品药品检定研究院,含量:100%、98.6%,批号:130537-200301、100366-200702);盐酸左氧氟沙星注射液(石药银湖制药有限公司,批号:20141105,规格:2 ml:0.1 g);注射用卡络磺钠(海南通用康力制药有限公司,批号:141201,规格:每瓶 60 mg);0.9%氯化钠注射液(山海百特医疗用品有限公司,批号:S1502076,规格:250 ml);乙腈为色谱纯(美国 Sigma 公司),其他试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Phenomenex Gemini C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:A 相为乙腈,B 相为 0.01 mol/L 磷酸二氢铵溶液(用磷酸调 pH 至 3.0),采用梯度洗脱(0~10 min,6%→6% A;10~20 min,6%→25% A;20~25 min,25%→25% A);检测波长:盐酸左氧氟沙星为 295 nm,卡络磺钠为 364 nm;流速:1.0 ml/min;柱温:35 ℃;进样量:20 μl。

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品溶液 精密称取盐酸左氧氟沙星对照品 5.2 mg、卡络磺钠对照品 4.8 mg,置于不同 10 ml 量瓶中,用 0.9%氯化钠注射液溶解并稀释至刻度,得两种对照品贮备液。精密量取上述两种贮备液各 1 ml,置于同一 10 ml 量瓶中,用 0.9%氯化钠注射液稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.2 供试品溶液 取盐酸左氧氟沙星注射液样品 1 支(约相

当于盐酸左氧氟沙星 100 mg)和注射用卡络磺钠样品 1 支(约相当于卡络磺钠 60 mg),置于不同 250 ml 量瓶中,用 0.9%氯化钠注射液溶解并稀释至刻度,再各取 1 ml 置于同一 10 ml 量瓶中,用 0.9%氯化钠注射液稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.3 阴性对照溶液 取 0.9%氯化钠注射液适量,即得。

2.3 专属性考察

取“2.2”项下对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液各适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图 1。结果表明,盐酸左氧氟沙星与卡络磺钠之间的分离度良好,阴性对照无干扰,该方法适用于二者的含量测定。

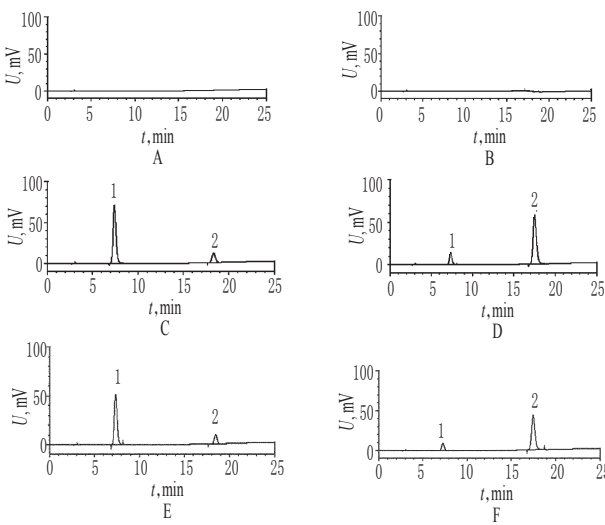


图1 高效液相色谱图

A. 阴性对照溶液(364 nm); B. 阴性对照溶液(295 nm); C. 混合对照品溶液(364 nm); D. 混合对照品溶液(295 nm); E. 供试品溶液(364 nm); F. 供试品溶液(295 nm); 1. 卡络磺钠; 2. 盐酸左氧氟沙星

Fig 1 HPLC chromatograms

A. negative control solution (364 nm); B. negative control solution (295 nm); C. mixed reference solution (364 nm); D. mixed reference solution (295 nm); E. test sample solution (364 nm); F. test sample solution (295 nm) 1. carbazochrome sodium sulfonate; 2. levofloxacin hydrochloride

2.4 线性关系考察

精密称取盐酸左氧氟沙星对照品 20.15 mg、卡络磺钠对照品 8.51 mg,置于同一 50 ml 量瓶中,用 0.9%氯化钠注射液溶解并稀释至刻度,作为混合对照品贮备液。量取该贮备液 2 ml,置于 10 ml 量瓶中,用 0.9%氯化钠注射液稀释至刻度,摇匀,制成混合对照品母液。分别精密量取该混合对照品母液 0.5、1、2、3、4、5 ml,置于不同 10 ml 量瓶中,用 0.9%氯化钠注射液稀释至刻度,摇匀,制成系列浓度混合对照品溶液。按“2.1”项下色谱条件分别进样测定,记录峰面积,以质量浓度(x, μg/ml)对峰面积(y)进行线性回归,得盐酸左氧氟沙星回归方程为 y=81 359x+2 031.8(r=0.999 5)、卡络磺钠回归方程为 y=78 877x-988.6(r=0.999 8)。结果表明,盐酸左氧氟沙星、卡络磺钠检测质量浓度线性范围分别为 7.03~80.06、1.70~34.04 μg/ml。

2.5 精密度试验

分别取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量,按“2.1”项下色谱条件连续进样6次,记录峰面积,计算RSD值。结果,盐酸左氧氟沙星、卡络磺钠峰面积的RSD分别为1.31%和1.38%($n=6$),表明仪器精密度高。

2.6 重复性试验

取盐酸左氧氟沙星注射液样品1支(约相当于盐酸左氧氟沙星100 mg)和注射用卡络磺钠样品1支(约相当于卡络磺钠60 mg),置于不同250 ml量瓶中,用0.9%氯化钠注射液溶解并稀释至刻度,再取1 ml置于同一10 ml量瓶中,用0.9%氯化钠注射液稀释至刻度,摇匀,平行制备6份,分别按“2.1”项下色谱条件进样测定并采用外标法计算含量及RSD。结果,盐酸左氧氟沙星、卡络磺钠含量的RSD分别为0.20%和0.23%($n=6$),表明本方法重复性良好。

2.7 加样回收率试验

取盐酸左氧氟沙星注射液样品1支(约相当于盐酸左氧氟沙星100 mg)和注射用卡络磺钠样品1支(约相当于卡络磺钠60 mg),置于同一500 ml量瓶中,用0.9%氯化钠注射液溶解并稀释至刻度,再取1 ml置于同一20 ml量瓶中,各准确加入盐酸左氧氟沙星对照品0.6、0.4、0.2 mg和卡络磺钠对照品0.28、0.24、0.20 mg,用0.9%氯化钠注射液溶解并稀释至刻度,平行制备9份,分别按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率,结果见表1。加样回收率试验结果表明方法准确度高。

表1 加样回收率试验结果($n=9$)

Tab 1 Results of recovery test($n=9$)

待测成分	样品含量,mg	加入量,mg	测得量,mg	加样回收率,%	平均加样回收率,%	RSD,%
盐酸左氧氟沙星	400	320	721	100.31	99.79	0.65
	400	320	718	99.38		
	400	320	719	99.69		
	400	400	795	98.75		
	400	400	798	99.50		
	400	400	802	100.50		
	400	480	881	100.21		
	400	480	883	100.63		
	400	480	876	99.17		
	400	480	876	99.17		
卡络磺钠	240	200	438	99.00	99.42	0.99
	240	200	441	100.50		
	240	200	436	98.00		
	240	240	476	98.33		
	240	240	478	99.17		
	240	240	482	100.83		
	240	280	521	100.36		
	240	280	519	99.64		
	240	280	517	98.93		

2.8 配伍稳定性考察

将2支盐酸左氧氟沙星注射液和4支注射用卡络磺钠置于同一250 ml量瓶中,用0.9%氯化钠注射液溶解并稀释至刻度,摇匀,于室温放置0、1、2、4、6 h时,各取1 ml置于50 ml量瓶中,用0.9%氯化钠注射液溶解并稀释至刻度,分别按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算含量,结果见表2(以0 h时的含量为基准)。同时,观察各时间点时溶液的外观变化,并测定其pH值,详见表2。

表2 混合后pH值和含量稳定性考察结果($n=3$)

Tab 2 Results of pH value and content stability investigation after mixing($n=3$)

项目	时间,h				
	0	1	2	4	6
溶液pH值	4.63	4.62	4.63	4.69	4.72
盐酸左氧氟沙星含量,%	100	99.8	99.7	98.3	96.7
卡络磺钠含量,%	100	99.8	99.6	98.6	96.2

结果,盐酸左氧氟沙星与卡络磺钠混合后,6 h内外观未见肉眼可见变化,pH值也未见明显变化;并且,盐酸左氧氟沙星与卡络磺钠在0、1、2、4 h时相对含量变化不大,提示4 h内混合溶液较为稳定,而当混合溶液放置6 h时二者相对含量均有一定程度的降低,但并不明显。

3 讨论

3.1 检测波长的选择

通过紫外全波长扫描(200~400 nm)后发现,盐酸左氧氟沙星与卡络磺钠分别在295、364 nm波长处有最大吸收。故本试验将检测波长设为双波长模式,盐酸左氧氟沙星在295 nm波长、卡络磺钠在364 nm波长下检测。

3.2 洗脱方式的选择

由于盐酸左氧氟沙星与卡络磺钠极性相差较大,非梯度洗脱时,要么卡络磺钠出峰太快,要么盐酸左氧氟沙星出峰太慢。当采用梯度洗脱时,不仅两主峰均在20 min内出峰,且峰的纯度、塔板数、对称因子和分离度均符合要求。

3.3 溶液放置时间的确定

盐酸左氧氟沙星与卡络磺钠临床配伍时,一般是现用现制,为考察二者配伍的稳定性,考虑到实际可能使用的最长时间是6 h,故本试验最终考察了二者混合溶液在6 h内的稳定性。

综上所述,盐酸左氧氟沙星与卡络磺钠在0.9%氯化钠注射液中混合后,室温放置6 h内较稳定,临床可协同配伍使用。

参考文献

[1] 赵梦溪.盐酸左氧氟沙星原料药生产工艺分析[D].信阳:信阳师范学院,2014.

[2] 马洪峰,卢建平.盐酸左氧氟沙星注射液与肌苷氯化钠注射液的配伍稳定性考察[J].中国药房,2010,21(22):2 073.

[3] 赵芳.更昔洛韦与左氧氟沙星注射液配伍稳定性考察[J].现代中西医结合杂志,2008,17(25):3 918.

[4] 殷卫清,唐叶秋,陆敏,等.卡络磺钠与头孢拉定等17种常用药物的配伍稳定性[J].抗感染药学,2012,9(2):145.

[5] 白云霞,齐薛红,帅武平,等.卡络磺钠在4种输液中的稳定性考察[J].中国医院药学杂志,2006,26(11):1 436.

[6] 郑芳,李聪,黄麟杰,等.HPLC-DAD考察头孢孟多酯钠与卡络磺钠在5%葡萄糖注射液和0.9%氯化钠注射液中的配伍稳定性[J].安徽医药,2013,17(8):1 302.

(收稿日期:2015-09-20 修回日期:2015-12-01)

(编辑:周 箐)