

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.18.005

乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液与注射用盐酸氨溴索配伍稳定性考察

吴琼莲¹, 安艳苏², 何继祥²

(1. 云南省曲靖市第一人民医院, 云南 曲靖 655000; 2. 云南省曲靖市食品药品检验检测中心, 云南 曲靖 655000)

摘要:目的 考察乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液与注射用盐酸氨溴索配伍后的稳定性。方法 室温下观察乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液与注射用盐酸氨溴索配伍后的外观及 pH 变化。采用高效液相色谱(HPLC)法,测定配伍后 0~24 h 内左氧氟沙星及盐酸氨溴索的含量。结果 乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液与注射用盐酸氨溴索质量浓度分别在 39.19~391.90 $\mu\text{g/mL}$ 和 5.99~59.94 $\mu\text{g/mL}$ 范围内与峰面积线性关系良好;精密性、稳定性、重复性试验结果的 RSD 均小于 1%;配伍后的溶液 24 h 内稳定,其中左氧氟沙星含量在 1.9207~1.9218 g/L 之间,盐酸氨溴索含量在 0.2866~0.2884 g/L 之间。结论 乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液与注射用盐酸氨溴索可配伍应用。

关键词:乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液;注射用盐酸氨溴索;配伍;稳定性

中图分类号:R965.3;R978.1;R974.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)18-0013-03

Compatible Stability of Levofloxacin Lactate and Sodium Chloride Injection Combined with Ambroxol Hydrochloride for Injection

WU Qionglian¹, AN Yansu², HE Jixiang²

(1. Qujing First People's Hospital, Qujing, Yunnan, China 655000; 2. Qujing Food and Drug Inspection and Testing Center, Qujing, Yunnan, China 655000)

Abstract: **Objective** To investigate the compatible stability of Levofloxacin Lactate and Sodium Chloride Injection combined with Ambroxol Hydrochloride for Injection. **Methods** The appearance and pH value of the mixture of Levofloxacin Lactate and Sodium Chloride Injection and Ambroxol Hydrochloride for Injection were observed at room temperature. The contents of levofloxacin and ambroxol hydrochloride in 0-24 h after compatibility were determined by HPLC. **Results** Levofloxacin Lactate and Sodium Chloride Injection and Ambroxol Hydrochloride for Injection showed good linear relationship with peak area in the ranges of 39.19-391.90 $\mu\text{g/mL}$ and 5.99-59.94 $\mu\text{g/mL}$, respectively. RSDs of precision, stability and repeatability tests were all less than 1%. The compatible solution was stable within 24 h, and the content of levofloxacin was in the range of 1.9207-1.9218 g/L, and the content of ambroxol hydrochloride was in the range of 0.2866-0.2884 g/L. **Conclusion** Levofloxacin Lactate and Sodium Chloride Injection can be compatible with Ambroxol Hydrochloride for Injection

Key words: Levofloxacin Lactate and Sodium Chloride Injection; Ambroxol Hydrochloride for Injection; compatibility; stability

左氧氟沙星^[1]为喹诺酮类广谱抗菌药物,盐酸氨溴索^{[2]1058}为黏液溶解剂,两药联用常用于呼吸道感染的治疗,为便于使用,两药常配伍同用。本研究中模拟临床用药质量浓度,以考察两药临床常用剂型乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液与注射用盐酸氨溴索配伍的稳定性,并为临床用药提供科学依据。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司,包括 G1311C 型四元泵、G1329B 型自动进样器、G1316A 型柱温箱和 G1314F 型紫外检测器);MS205DU 型电子分析天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司);PHS-3C 型酸度计(上海雷磁仪器有限公司)。

1.2 试剂

盐酸氨溴索对照品(批号为 100599-201604,含量 99.9%),左氧氟沙星对照品(批号为 130455-201106,含量 97.1%),均购于中国食品药品检定研究院;乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液(山东某公司,批号为

C1809902,规格为每瓶 100mL,含乳酸左氧氟沙星 0.2 g);注射用盐酸氨溴索(杭州某公司,批号为 18041121,规格为每瓶 30 mg);0.9% 氯化钠注射液(中国大冢制药有限公司,批号为 9E93B3,规格为每支 10 mL);甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

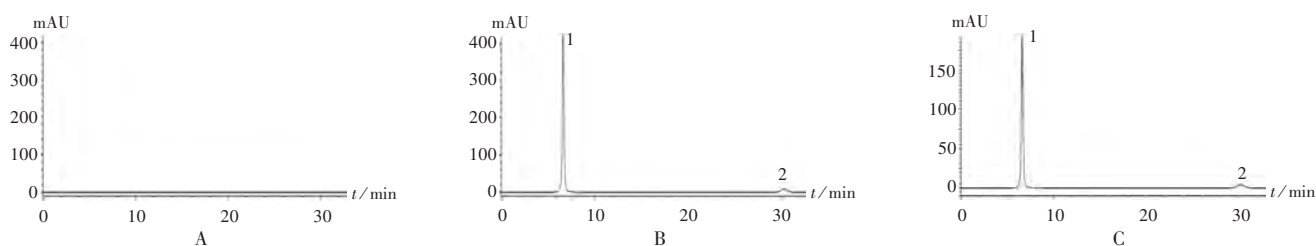
2.1 性状检测

取 1 支注射用盐酸氨溴索,加入 5 mL 水,充分溶解,再加入乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液中,摇匀,分别于放置 0,2,5,10,24 h 时观察外观变化并测定 pH。结果配伍液均为浅黄绿色澄明液体,放置过程中均无沉淀、浑浊产生,无颜色变化;配伍前后和放置过程中 pH 均为 5.1。

2.2 含量测定^[3-8]

2.2.1 色谱条件

色谱柱: Hypersil ODS₂ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:磷酸盐缓冲液(取磷酸氢二铵 2 g 溶于 1000 mL 水中,用磷酸调 pH 至 4.0)-甲醇(68:32, V/V);柱温:30℃;



1. 左氧氟沙星 2. 盐酸氨溴索
A. 阴性对照溶液 B. 混合对照品溶液 C. 供试品溶液

图1 高效液相色谱图

流速:1 mL/min;检测波长:250 nm;进样量:10 μ L。

2.2.2 溶液制备

混合对照品溶液:称取左氧氟沙星对照品 10.09 mg,精密称定,置 25 mL 容量瓶中,加水溶解,得 A 液;称取盐酸氨溴索对照品 1.50 mg,精密称定,置 10 mL 容量瓶中,加水溶解,得 B 液;将 B 液加入 A 液中,加水定容至 25 mL,混匀,即得混合对照品贮备液。精密量取 5 mL,置 10 mL 容量瓶中,加水定容,混匀,即得(每 1 mL 含盐酸氨溴索 0.029 97 mg,左氧氟沙星 0.195 9 mg)。

供试品溶液:精密量取 2.1 项下配伍溶液 1.0 mL,置 10 mL 容量瓶中,加水定容,摇匀,即得。

阴性对照溶液:取 0.9% 氯化钠注射液 1 mL,置 10 mL 容量瓶中,加水定容,摇匀,即得。

2.2.3 方法学考察

系统适用性试验及专属性考察:按拟订色谱条件,取混合对照品溶液、阴性对照溶液与供试品溶液各 10 μ L,进样,记录色谱图。结果阴性对照溶液色谱图中,在与左氧氟沙星峰和盐酸氨溴索峰相同保留时间处无干扰,表明该方法专属性良好。详见图 1。

线性关系考察:精密量取混合对照品贮备液 1.0, 2.5, 5.0, 7.5, 10.0 mL, 分别置 10 mL 容量瓶中,加水定容,摇匀,进样,以待测成分质量浓度(C , μ g/mL)为横坐标、3 次峰面积的均值(A)为纵坐标进行线性回归。得左氧氟沙星及盐酸氨溴索回归方程分别为 $A_1 = 14.014 2 C_1 - 12.349 1$ ($r_1 = 0.999 9$), $A_2 = 12.256 9 C_2 + 2.139 7$ ($r_2 = 0.999 9$), 线性范围分别为 39.19 ~ 391.90, 5.99 ~ 59.94 μ g/mL。

精密度考察:精密吸取混合对照品溶液,连续进样 6 次。结果左氧氟沙星与盐酸氨溴索峰面积的 RSD 分别为 0.21% 和 0.55% ($n = 6$),表明仪器精密度良好。

稳定性考察:精密吸取供试品溶液,分别于室温放置 0, 2, 5, 10, 24 h 时进样测定,记录峰面积。结果左氧氟沙星与盐酸氨溴索峰面积的 RSD 分别为 0.29% 和 0.54% ($n = 5$),表明供试品溶液室温放置 24 h 内稳定。

重复性试验:取同一供试品共 5 份,依法制备供试品溶液,按 2.2.1 项下色谱条件进样,测定。结果左氧氟沙星与盐酸氨溴索含量的 RSD 分别为 0.30% 和

0.45% ($n = 5$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:精密量取已知含量的供试品溶液(含左氧氟沙星 1.921 5 mg/mL 与盐酸氨溴索 0.287 5 mg/mL) 0.5 mL,置 10 mL 容量瓶中,共 6 份,分别加入左氧氟沙星对照品及盐酸氨溴索对照品各适量,加水定容,按 2.2.1 项下色谱条件进样,测定。结果见表 1。

表 1 加样回收试验结果 ($n = 6$)

样品含量(mg)		加入量(mg)		测得量(mg)		回收率(%)		$\bar{X}$ (%)		RSD (%)	
A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
0.960 8	0.143 8	0.974 9	0.149 8	1.921 8	0.290 9	98.57	98.20				
0.960 8	0.143 8	0.974 9	0.149 8	1.931 1	0.292 1	99.53	99.00				
0.960 8	0.143 8	0.974 9	0.149 8	1.925 4	0.290 7	98.94	98.06				
0.960 8	0.143 8	0.974 9	0.149 8	1.920 7	0.291 7	98.46	98.73	99.18	98.86	0.63	0.77
0.960 8	0.143 8	0.974 9	0.149 8	1.936 4	0.293 9	100.07	100.20				
0.960 8	0.143 8	0.974 9	0.149 8	1.931 0	0.292 1	99.52	99.00				

注:A 为左氧氟沙星,B 为盐酸氨溴索。

2.2.4 样品含量测定

按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.2.1 项下色谱条件,分别于 0, 2, 5, 10, 24 h 时进样,测定,以外标法计算各成分各时间段的含量,结果左氧氟沙星含量依次为 1.921 3, 1.921 8, 1.920 7, 1.921 8, 1.920 8 mg/mL, 盐酸氨溴索含量依次为 0.287 6, 0.288 4, 0.286 6, 0.286 9, 0.287 1 mg/mL。

3 讨论

临床联用乳酸左氧氟沙星氧化钠注射液与注射用盐酸氨溴索时,一般将后者以注射用水溶解后加入 0.9% 氯化钠注射液单独静脉滴注,为方便起见,常将注射用盐酸氨溴索直接溶入乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液中使用,故有必要考察两药配伍的稳定性。

预试验中采用 Hypersil ODS₂ 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m)、Poroshell 120 EC-C₁₈ 柱(150 mm $\times$ 4.6 mm, 4 μ m)、Amethyst C₁₈-H 柱(200 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m)进行试验,结果不同品牌的色谱柱对峰型、分离度影响不大,故本研究中选取性价比较高的 Hypersil ODS₂ 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m)。采用 0.1% 磷酸溶液-甲醇(20:80, V/V)、磷酸盐缓冲液(取磷酸氢二铵 2 g 溶于 1 000 mL 水中,用磷酸调 pH 至 4.0)-甲醇(68:32, V/V)、