

再生产时,开始制备的纯化水要排除,制水系统动态循环至少 1h 且制备的水经检测各项指标均合格后方可使用。特别是在停产较长时间后,再生产时一定要对离子交换树脂柱进行一次酸碱处理,一般动态循环 3h,且经检测制备的纯化水各项指标均符合药典规定后方可投入使用。药厂规定,制备的纯化水存放时间不得超过 6h。

6.5 采用多效蒸馏器制备注射用水,必须要严格控制料水的质量,其料水的电导率应控制在 $1\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下。平时对注射用水的维护主要可采用以下几条措施:①注射用水在制备期间每隔 1h 对其酸碱度、氯化物、钙盐、易氧化物及电导率进行一次监

测,每月按药典标准对其进行一次全项检查,发现问题及时处理。②注射用水储水缸和各个用水点的输水管道和容器每周进行一次大清洁,且对管道处理效果检测合格后方可使用。③储水缸的通气口安装了不脱落纤维的疏水性除菌滤器。储水缸采用加保温材料外套保温。④注射用水一般现制现用,存放时间不超过 8h。⑤停产后再生产时各种容器管道要经清洁处理后方可使用,开始制备的注射用水必须除去,待从各个使用点的管道和容器放出的水经检测符合药典规定的标准后方可用于生产。

收稿日期:2002-10-22

氧氟沙星葡萄糖注射液细菌内毒素检查法的可行性探讨

王彦玲,李梅(江苏省徐州市第五制药厂,江苏睢宁 221200)

关键词 氧氟沙星葡萄糖注射液;细菌内毒素;鲎试剂

中图分类号:R94 文献标识码:A 文章编号:1006(2003)01-0027-02

氧氟沙星葡萄糖注射液(以下简称 FGI)是临床上常用的第 3 代喹诺酮类抗菌药物,卫生部标准(1994 年)该品种采用家兔法进行热原检查,通过实验证明,FGI 的热原检查可以用细菌内毒素检查法代替。

1 仪器与试剂

FGI(本厂产品),规格 100ml: FGI 0.2g+GS 5.0g,批号:020603-3、020805-1、020805-2、020805-3;细菌内毒素工作标准品(CSE),中国药品生物制品检定所,规格:60EU $\cdot\text{m}\Gamma^{-1}$ 支,批号:0204;鲎试剂(LAL),湛江海洋生物制品厂,批号:020116,规格:0.25EU $\cdot\text{m}\Gamma^{-1}$,0.1ml/支;细菌内毒素检查用水(BET)湛江海洋生物制品厂,批号:020324,规格:2.0ml/支;细菌内毒素检查用具一套,按规定除热原。

2 实验方法与结果

2.1 LAL 灵敏度复核

LAL 标示灵敏度(λ_b)复核试验按中国药典(2000 年版)二部附录 XI E,用 BET 水把 CSE 稀释成每 1ml 中含 0.5,0.25,0.125,0.06EU,实验结果批号为 020116 的 LAL 灵敏度测定值(λ_c) = 0.25EU $\cdot\text{m}\Gamma^{-1}$, $\lambda_c = \lambda_b$,该批 LAL 灵敏度符合规定。

2.2 样品内毒素理论限值的计算

本品热原检查的免注射剂量(M)为 10m Kg^{-1} ,细菌内毒素阈值(K)为 5.0EU $\cdot\text{kg}^{-1}$,细菌内毒素理论限值(L)为: $L = K/M = 0.5\text{EU}\cdot\text{m}\Gamma^{-1}$ 。

2.3 供试品最大有效稀释倍数(MVD)的计算

样品的稀释以 LAL 灵敏度 0.25EU $\cdot\text{m}\Gamma^{-1}$ 为基准,计算 $MVD = CL/N = 2$ 倍,样品应按 1:1 稀释。

2.4 干扰试验

取经热原检查合格的 FGI 按 1:1 稀释液把 CSE 稀释成一系列 2 λ 稀释度的溶液(0.5,0.25,0.125,0.06EU $\cdot\text{m}\Gamma^{-1}$),每一浓度平行 4 管,按中国药典(2000 年版)二部附录 XI E 检查, E_t 在 0.5Es 和 2.0Es 之间,可认为 FGI 经 1:1 稀释后不干扰试验。

2.5 样品的检测结果

用 BET 水 0.1ml 分别将 LAL 溶解;取经热原检查合格的 FGI 4 批,用 BET 水 1:1 稀释,每批做 2 管。各取 0.1ml 分别加入 0.1ml LAL 中;阴性对照 2 管(用 BET 水 0.2ml 溶解 LAL),阳性对照 2 管(用 FGI 1:1 稀释液稀释 CSE 成 2 λ);按中国药典(2000 年版)二部附录 XI E 检验。实验结果阴性对照均为(-),阳性对照均为(+),4 批样品均呈(-),本实验成立。

(下转第 40 页)

处测定其吸收度, 代入回归方程计算回收率。结果见表 1。

表 1 盐酸左氧氟沙星回收率 ($n=5$)

原有量 (μg)	加入量 μg	测得量 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	平均回 收率 (%)	RSD%
6.00	6.00	12.08	100.67	3.11
10.00	10.00	20.07	100.35	2.98
14.00	14.00	28.23	100.82	4.06

2.4 稳定性考察

按临床常用量, 用 0.9% 氯化钠注射液, 分别配制浓度为 $8\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的头孢哌酮钠/舒钠巴坦钠、头孢曲松钠、头孢噻肟钠、注射用氯唑西林钠, $0.8\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的阿米卡星、诺氟沙星, $4\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的替硝

表 2 不同浓度左氧氟沙星 pH 及含量 8h 内的变化

浓度	0h		1h		2h		4h		6h		8h	
	pH	含量 (%)	pH	含量 (%)	pH	含量 (%)	pH	含量 (%)	pH	含量 (%)	pH	含量 (%)
$4\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	4.12	100.00	4.12	101.20	4.12	99.97	4.12	100.12	4.13	100.18	4.12	100.10
$12\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	4.12	100.00	4.12	102.12	4.13	100.31	4.12	100.09	4.13	100.89	4.12	100.14
$20\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	4.13	100.00	4.13	103.21	4.12	100.16	4.13	100.10	4.13	100.90	4.12	100.13

表 3 左氧氟沙星与 9 种抗菌药配伍后的 pH 和含量变化

配伍液	0h		1h		2h		4h		6h		8h	
	pH	含量 (%)	pH	含量 (%)	pH	含量 (%)	pH	含量 (%)	pH	含量 (%)	pH	含量 (%)
头孢哌酮钠+舒巴坦钠	5.73	100.00	5.72	103.22	5.75	99.31	5.72	100.11	5.73	100.80	5.72	100.11
头孢曲松钠	5.79	100.00	5.71	100.34	5.82	100.11	5.83	101.49	5.84	97.94	5.88	99.09
头孢噻肟钠	5.54	100.00	5.59	99.08	5.65	100.80	5.68	100.58	5.66	103.75	5.64	102.28
氯唑西林钠	5.67	100.00	5.65	101.95	5.75	99.31	5.76	101.26	5.76	105.15	5.77	106.99
阿米卡星	5.95	100.00	5.98	100.45	6.03	104.44	6.04	101.13	6.07	101.70	6.05	100.80
替硝唑	5.70	100.00	5.69	100.22	5.67	99.67	5.65	100.67	5.64	100.11	5.64	99.56
甲硝唑	5.83	100.00	5.82	99.58	5.81	101.47	5.80	99.37	5.79	100.42	5.79	100.00
环丙沙星	5.04	100.00	5.05	102.29	5.04	101.36	5.02	99.06	5.01	100.31	5.00	102.08
诺氟沙星	5.64	100.00	5.64	98.83	5.62	98.08	5.61	99.04	5.60	97.98	6.60	100.44

3 讨论

盐酸左氧氟沙星注射液分别与头孢哌酮钠/舒巴坦钠、头孢曲松钠、头孢噻肟钠、氯唑西林钠、阿米卡星、替硝唑、甲硝唑、环丙沙星、诺氟沙星配伍后, 8h 内配伍液外观, pH 值及吸收度均无明显变化, 紫外扫描未见其它吸收峰, 表明没有新物质生成。结果提示, 盐酸左氧氟沙星注射液可与上述 9 种药物

唑, $5\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的甲硝唑, $2\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的环丙沙星。分别取其 2ml 与盐酸左氧氟沙星注射液等体积混合、摇匀, 于 0、1、2、4、6 及 8h, 测定各配伍液的 pH 值, 观察外观变化。同时分别取各配伍液 0.1ml 置 10ml 容量瓶中, 加入 $0.1\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl 溶液稀释至刻度, 然后以相应的未加入盐酸左氧氟沙星注射液的稀释液为空白, 在 200~400nm 范围内进行紫外光谱扫描, 并与单一的 $10\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的盐酸左氧氟沙星紫外图谱相比较, 在 293.5nm 处测定吸收度, 并以 0h 的含量为 100%, 计算其它时间各配伍液中左氧氟沙星的百分含量, 结果见表 2、表 3。

配伍使用。

参考文献:

- [1] 郭英芳, 肖克来提. 盐酸洛美沙星注射液与 2 种药物配伍的稳定性[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(1): 57.
- [2] 王志朝, 李华, 刘祖雄. 替硝唑注射液与 30 种常用药物的配伍稳定性[J]. 中国药师, 2002, 5(1): 248.

收稿日期: 2002-06-18

(上接第 27 页)

3 讨论

实验证明, 使用灵敏度为 $0.25\text{EU}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 LAL, 将 FGI1:1 稀释后, 按常规鲎试验法检查是可行的。

我们同时做了氧氟沙星氯化钠注射液与乳酸环丙沙星注射液, 但对实验均有干扰作用, 由于加入的

等渗调整剂的不同, 干扰试验出现了两种不同的结果, 为此还需进一步研究。

参考文献:

- [1] 中国药典[S], 2000 版二部. 2000: 附录 86.
- [2] 卫生部药品标准(试行) WS-263(X-214) 1994 年.
- [3] 黄清泉, 夏振民. 药品细菌内毒素检查的试验设计[J]. 中国药学杂志, 1997, 32(2): 72.

收稿日期: 2002-11-12