

概述[J]. 中草药, 1999, 30(8): 637.

收稿日期: 2003- 08- 21

[6] 浙江省药品标准[S]. 1993 年版. 1993: 202.

## 氟罗沙星注射液稳定性及其有效期预测

王艳萍, 严晓鹏, 薛万俐, 史沛海(中国人民解放军第 208 医院, 吉林 长春 130062)

**摘要** 目的: 考察氟罗沙星注射液的稳定性, 并预测其室温贮存有效期。方法: 紫外分光光度法测定氟罗沙星注射液含量, 用初均速法预测其有效期。结果: 本品在光照下色泽变深, 含量明显变化, 室温、高温条件下稳定。室温贮存有效期为 1.5 年。结论: 初均速法预测氟罗沙星注射液有效期简便、迅速。同时本品应避免光贮存

**关键词** 氟罗沙星注射液; 稳定性; 紫外分光光度法; 初均速法。

中图分类号: R944. 1, R927. 2 文献标识码: A 文章编号: 1006- 0111(2004)01- 0009- 02

### Stability study of fleroxacin injection and prediction of its expiry term

WANG Yan-ping, YAN Xiao-peng, XUE Wan-li, SHI Pei-hai (Department of pharmacy, 208th Hospital of PLA, Changchun 130062, China)

**ABSTRACT Objective:** To study stability of fleroxacin injection at room temperature as to predict its expiry term. **Methods:** The content of fleroxacin injection was determined by UV spectrophotometry, the expiry term was predicted by initial average rate methods. **Result:** The content of fleroxacin changed markedly and its color darkened when it was exposed to light. But it was stable when it was exposed to room temperature or high temperature. Expiry term predicted at room temperature is 1.5 year. **Conclusion:** Initial average rate method is convenient and rapid. The fleroxacin injection should be keep in a dark place.

**KEY WORDS** fleroxacin injection; stability; UV spectrophotometry; initial average rate method

氟罗沙星注射液是第 3 代喹诺酮类抗感染药物, 具有抗菌谱广, 抗菌力强, 长效的特点。氟罗沙星注射液为我院自制注射液并已用于临床, 对敏感菌引起的各种中、轻度感染有良好的疗效。本文以外观、pH 值和含量变化为指标, 探讨该注射液的稳定性, 并用化学动力学方法预测其贮存有效期。

#### 1 仪器与试剂

**1.1 仪器** UV-754 分光光度计(上海分析仪器厂); PHS-3C 型酸度计(上海雷磁仪器厂); H、H、S 电热恒温水浴锅(上海医疗仪器三厂); 三用紫外分析仪(上海顾村光电仪器厂)。

**1.2 试剂** 0.2% 氟罗沙星注射液(第 208 医院药剂科, 100mL, 氟罗沙星 0.2g, 葡萄糖 5.0g; 批号为 030226, 030310, 030328), 其它试剂均为分析纯。

#### 2 影响因素试验

##### 2.1 考察项目

##### 2.1.1 外观

##### 2.1.2 pH

**2.1.3 降解产物鉴别** 薄层色谱法, 硅胶 GF<sub>254</sub> 薄层板, 展开剂为氯仿-甲醇-浓氨溶液(15:10:3), 展距为 13cm, 检视波长为 254nm。

**2.1.4 含量测定** 葡萄糖测定采用旋光法; 氟罗沙星采用分光光度法, 即精取本品 0.2mL 置于 100mL 量瓶中, 加 0.1mol/L 盐酸溶液至刻度, 摇匀。以 0.1mol/L 盐酸液为空白, 于 287nm 波长处测定其吸收度, 按 C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 的吸收系数(E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup>) 为 1052 计算, 即得。

**2.2 光照试验** 取样品适量, 在(4 500 ± 500) Lx 照度的光照实验箱(自制)中放置 10d, 并于 1、3、5、10d 分别取样测定各项指标, 结果见表 1。

表 1 氟罗沙星注射液光照试验结果

时间(d)	外观	pH 值	标示量(%)	降解产物
0	无色澄明液体	4.09	93.9	未见
1	微黄色澄明液体	4.15	96.9	有分解斑点
3	微黄色澄明液体	4.14	109.6	有分解斑点
5	黄棕色澄明液体	4.09	115.0	有分解斑点
10	黄棕色澄明液体	4.03	147.1	有分解斑点

注: 葡萄糖在该条件下无变化, 故其含量结果不列入表中, 下同。

结果表明,本品在 4 500Lx 光照下照 10d, 色泽变深, 含量有明显变化, 经薄层色谱鉴别, 有降解物斑点出现, 故本品在保存和输液过程中应避免光。

**2.3 露置试验** 取样品适量, 于室温露置空气中放置 10d, 分别于第 1、3、5、10 天时分别测定各项指标。结果见表 2。

表 2 氧氟沙星注射液室温空气中露置试验结果

时间(d)	外观	pH 值	标示量(%)	降解产物
0	无色澄明液体	4.05	98.51	未见
1	无色澄明液体	4.09	96.96	未见
3	无色澄明液体	4.11	96.90	未见
5	无色澄明液体	4.13	96.89	未见
10	无色澄明液体	4.13	96.89	未见

结果表明, 本品室温空气中露置, 其外观、pH、含量基本无变化, 也未出现降解产物斑点, 本品在该条件下相对稳定。

**2.4 高温试验** 取样品适量, 于 60℃ 中放置 10d, 并分别于第 1、3、5、10 天取样测定各项指标。结果见表 3。

表 3 氟罗沙星注射液高温(60℃)试验结果

时间(d)	外观	pH 值	标示量(%)	降解产物
0	无色澄明液体	4.09	95.61	未见
1	无色澄明液体	4.11	96.51	未见
3	无色澄明液体	4.13	96.53	未见
5	无色澄明液体	4.12	96.54	未见
10	无色澄明液体	4.13	96.55	未见

结果表明, 60℃ 条件下, 本品外观、pH、含量基本无变化, 也未出现降解产物斑点, 本品在该条件下相对稳定。

### 3 有效期预测

采用初均速法加速实验, 取同一批氟罗沙星注射液 6 瓶分别置于 65、70、75、80、85、90℃ 恒温水浴中, 各加热 11、10、9、8、7、6h 后立即取出, 迅速终止反应。然后按上述 2.1.4 紫外分光光度法于 287nm 波长处测定其吸收度(A), 按  $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$  的吸收系数( $E_{1cm}^{1\%}$ ) 为 1052 计算各浓度。

氟罗沙星注射液在不同温度下的初均速可根据  $V_i = (C_0 - C_i) / t_i$  求得。

其中:  $C_0$  为药物初始浓度;  $C_i$  为经  $t_i$  时加温分解后药物浓度;  $t_i$  为药物加温时持续时间, 数据处理见表 4。

表 4 有效期预测试验数据处理结果

温度 (0℃)	t (h)	T (K)	1/T × 10 <sup>3</sup>	C <sub>i</sub> (%)	V <sub>i</sub>	lgV <sub>i</sub>
90	6	363	2.754 8	91.5	0.025 2	- 1.598 6
85	7	358	2.793 3	92.3	0.019 0	- 1.721 2
80	8	353	2.832 9	92.8	0.014 0	- 1.853 9
75	9	348	2.873 6	93.4	0.011 3	- 1.946 9
70	10	343	2.915 5	93.9	0.008 9	- 2.050 6
65	11	338	2.958 6	94.3	0.007 5	- 2.124 9

用  $\lg V_i$  对  $1/T$  回归, 即以  $1/T$  为横坐标,  $\lg V_i$  为纵坐标, 得回归方程为  $\lg V_i = (-2405.8)/T + 5.0112$ ,  $r = 0.9987$ 。

由上述计算活化能:  $E = -2.303 \times 1.987 \times (-2405.8) \approx 11.01 \text{Kcal/mol}$ , 推算室温(20℃)贮存有效期为  $t_{0.9} \approx 13140.97 \text{h} \approx 547.5 \text{d} \approx 1.5$  年。

### 4 小结

**4.1** 试验表明氟罗沙星注射液露置空气, 高温条件下稳定性较好, 试验前后(放置 10d) 外观、pH 值、降解产物及含量均无明显变化。而光照条件下不稳定, 外观色泽变深, 含量明显变化, 同时有降解物斑点产生, 故本品应避免光保存, 临床静滴过程中亦应避免光操作。

**4.2** 通过初均速法加速实验预测注射液的贮存有效期为 1.5 年。

**4.3** 用初均速法加速实验考察及预测氟罗沙星注射液的稳定性和有效期方法简单, 所用时间短, 是一种研究药物制剂稳定性较好的方法。

### 参考文献:

- [1] 庞贻慧, 鲁纯素. 药物稳定预测方法的简化—初均速法[J]. 药学学报, 1982, 17(3): 207.
- [2] 倪瑾. 紫外分光光度法测定氟罗沙星注射液[J]. 中国现代应用药学杂志, 2000, 17(6): 489.
- [3] 董亚琳, 董海燕, 姚鸿萍, 等. 金裕星注射液稳定性及其有效期预测[J]. 中国现代应用药学杂志, 2003, 20(1): 40.

收稿日期: 2003-07-04