

道感染、腹腔炎、胆囊炎和其他腹腔内感染、败血症、脑膜炎、淋病及其他生殖器感染等。剂型为粉针剂, 1.0g/瓶。

5 zosyn(piperacillin/tazobutam, 哌拉西林/三唑巴坦)<sup>[3]</sup>

是由哌拉西林和三唑巴坦按 1:1 的比例组成的复合制剂。哌拉西林是酰胺类青霉素, 抗菌谱广。三唑巴坦是青霉素类的一个新衍生物, 是一种高效的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂。对临床上重要的金葡菌产生的青霉素酶、革兰阴性杆菌产生的 TEM、SHV 等质粒介导和染色体介导的  $\beta$ -内酰胺酶均有强力抑制作用。并且二者有良好的药动学同步性, 可使产酶性耐药菌对哌拉西林耐药转为敏感。两者结合, 可广泛用于绿脓杆菌、大肠杆菌和其它肠杆菌科细菌所致的败血症、肺部感染、胆道感染、腹腔感

染、妇科感染、尿路感染等。其产品目前国内尚未见研制与生产。

自本世纪 80 年代起, 多种对革兰阴性杆菌和铜绿假单胞菌具有强大抗菌活性的  $\beta$ -内酰胺类抗菌药相继应用于临床, 并获得良好疗效。90 年代, 其耐药性明显增加, 新  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的应用, 对改善细菌感染现状发挥了也将继续发挥着巨大的作用。

#### 参考文献

- 1 胡文铎, 崔乃杰, 高仲阳. 国家基本药物及新特药临床指南. 天津: 天津科技翻译出版社, 1996. 10
- 2 赵冰奇, 崔逢英. 广谱耐酶抗生素——海舒必. 中国新药杂志, 1997, 6(5): 396
- 3 张致平. 抗菌药研究的进展(一). 中国新药杂志, 1997, 8(1): 8

(收稿: 1998-06-08)

## 诺氟沙星葡萄糖注射液的制备与质控

李树华 李奇矩(湖南医学高等专科学校药学系 长沙 410006; <sup>1</sup>湖南省人民医院药剂科 长沙 410001)

**摘要** 目的: 利用诺氟沙星(norfloxacin)口服原料, 制备诺氟沙星葡萄糖注射液, 以用于严重感染或不能口服的患者。方法: 首先用重结晶的方法获得诺氟沙星的精制品, 然后制备诺氟沙星葡萄糖注射液, 并对其稳定性作了进一步的观察, 建立诺氟沙星葡萄糖注射液质量控制标准, 结果诺氟沙星葡萄糖注射液质量稳定可靠, 疗效显著, 不良反应少见。结论: 采用乳酸诺氟沙星工艺, 操作简便, 产品质量稳定, 值得推荐介绍。

**关键词** 诺氟沙星(氟哌酸 norfloxacin); 注射液; 质量控制

诺氟沙星(氟哌酸, norfloxacin)是氟喹诺酮类的抗菌药物, 抗菌谱广, 抗菌作用强, 耐受性好, 口服制剂广泛应用于临床疗效较好。为提高其血药浓度, 增强疗效, 扩展治疗应用范围特别是对于严重感染、呼吸道感染及不能口服给药患者的治疗, 使用注射剂型是值得重视和有开拓前景的剂型。为此, 我们进行了诺氟沙星葡萄糖注射液的研制, 现将实验结果报告如下:

### 1 仪器与药品

#### 1.1 仪器

岛津 UV-2100 型紫外分光光度计(日本岛津制作所); WZZ-1 型自动指示旋光仪(上海物理光学仪器厂); pHs-25 型酸度计(上海

雷磁仪器厂); KF-4 型微粒计数器(湖南仪器厂)。

#### 1.2 药品

诺氟沙星(浙江新昌制药股份有限公司); 注射用葡萄糖(东北制药总厂彰武分厂); 乳酸(湖南省安化县乳酸厂)。

### 2 诺氟沙星葡萄糖注射液的配制

#### 2.1 乳酸盐的制备

称取诺氟沙星 20g, 加入 8ml 乳酸和 85%乙醇 200ml, 搅拌升温至溶, 加活性炭 0.8g, 继续升温至回流, 保温 20min 后, 趁热抽滤, 滤液慢慢冷却结晶, 室温放置过夜, 抽滤, 用 95%乙醇 20ml 洗滤瓶, 抽干。母液回收利用。所得湿

精品于 80~ 85℃干燥至恒重,得白色针状乳酸诺氟沙星结晶 23.4g,收率 91.3%(以诺氟沙星粗品计)

## 2.2 处方与工艺

乳酸诺氟沙星 256g(相当于诺氟沙星 200g),注射用葡萄糖 5kg,注射用水加至 10万 ml。

称取精制后的乳酸诺氟沙星 256g,加热注射用水 500ml 和活性炭 20g,搅匀,煮沸 15~ 20min 后,趁热抽滤,另取葡萄糖 5kg 投入适量煮沸的注射用水中,配成 50%~ 70% 的浓溶液,用 1mol 盐酸调节 pH 为 3.8~ 4.0,加活性炭 0.1%~ 0.2%(g/ml)混匀,煮沸 20~ 30min,趁热滤除活性炭,此滤液和药液合并,再加入热注射用水至所需量,测 pH 值,含量合格后,滤至澄清,即可灌装封口,于 110~ 115℃热压灭菌 30min,即得。

## 3 质量控制

### 3.1 性状

本品为无色或微黄绿色无菌等渗溶液。

### 3.2 鉴别

3.2.1 取本品适量,加入 0.4% 氢氧化钠制成 5μg/ml 溶液,照分光光度法(中国药典 1995 年版二部,附录)测定,在 272.4, 324 和 335nm 波长处有最大吸收。

3.2.2 取本品适量,和三氯化铁试液数滴,立即生成红棕色。

3.2.3 取本品适量,加碘化铋钾试液 10 滴,立即生成桔红色沉淀。

3.2.4 取本品缓缓滴入温热的碱性酒石酸铜试液中即产生氧化铜的红色沉淀。

### 3.3 检查

3.3.1 pH 值应为 4.0~ 6.0(中药药典 1995 年版二部附录)。

3.3.2 不溶性微粒 取本品依法检查(中国药典 1995 年版二部,附录),应符合规定。

3.3.3 溶液的颜色 本品与黄绿色 4 号标准比色液比较,不得更深。

3.3.4 热原 取本品依法检查(中国药典 1995 年版二部,附录),剂量按家兔体重每 1kg

注射 10ml,应符合规定。

3.3.5 其它 应符合注射剂项下有关的各项规定(中国药典 1995 年版二部附录)。

### 3.4 含量测定

本品含诺氟沙星( $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ )应为标示量的 90.0%~ 110.0%,含葡萄糖( $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ )应为标示量的 95.0%~ 105.0%。

3.4.1 紫外吸收光谱 取诺氟沙星对照品(原料药经正丙醇二次重结晶精制,非水滴定法<sup>[1]</sup>测得含量为 99.8%)、诺氟沙星葡萄糖注射液(供试品)和依照处方配制的不含诺氟沙星的溶液适量,用 0.05mol/L 氢氧化钠溶解稀释成 5μg/ml 的溶液,以 0.05mol/L 氢氧化钠溶液为空白,分别在岛津 UV-2100 型紫外分光光度计上扫描,结果对照品与供试品的吸收曲线基本一致,在 335、324 和 272.4nm 波长处有吸收峰,其中以 272.4nm 处吸收峰的波长适中,吸收强度较大,且溶媒及辅料在此附近未见有干扰吸收,故确定 272.4nm 为测定波长。

3.4.2 标准曲线绘制 精密称取 105℃干燥至恒重的诺氟沙星对照品 25mg,置 250ml 量瓶中,用 0.05mol/L 氢氧化钠溶解并稀释至刻度,分别精密吸取 0.50、1.0、2.0、3.0、4.0ml 于 50ml 量瓶中,各加 0.05mol/L 氢氧化钠溶液至刻度,摇匀。以 0.05mol/L 氢氧化钠溶液为空白,在 272.4nm 处测定吸收度,得回归方程为:  $C = 8.8613A + 0.1522$ ,  $r = 0.9999$  ( $n = 5$ ),在 1~ 8μg/ml 浓度范围内吸收度与浓度线性关系良好,符合比耳定律。

3.4.3 稳定性试验 取上述溶液室温放置,浓度为 4μg/ml 和 8μg/ml 的对照品溶液在 1、2、4、8、24、48h 测定,其吸收度几乎无变化。

3.4.4 碱度对吸收波长的影响 取诺氟沙星对照品适量,分别用 0.02、0.05、0.1mol/L 氢氧化钠溶解稀释成 5μg/ml 的溶液,在岛津 UV-2100 型紫外分光光度计上扫描。结果表明,吸收波长和强度不受碱度的影响。

3.4.5 回收率试验 依照诺氟沙星葡萄糖注射液处方配制已知诺氟沙星准确投入量的试验溶液,在 272.4nm 处测定吸收度,分别用上述回归方程和吸收系数( $E_{1cm}^{1\%}$ )为 1295<sup>[2]</sup> 计算回收率,结果见表 1。

表1 回收率的测定结果( $n=5$ )

投入量 (mg)	回归方程法		吸收系数法	
	测得量(mg)	回收率(%)	测得量(mg)	回收率(%)
83.2	82.7	99.4	82.1	98.7
92.4	90.9	98.4	90.6	98.0
102.2	100.3	98.1	100.3	98.1
116.7	113.8	97.5	114.2	97.8
125.3	122.5	97.8	123.1	98.2
$\bar{x} \pm S$	98.24 $\pm$ 0.73		98.16 $\pm$ 0.34	

**3.4.6 样品测定** 诺氟沙星 精密吸取诺氟沙星葡萄糖注射液 5.0ml, 置 100ml 量瓶中, 用 0.05mol/L 氢氧化钠稀释至刻度, 摇匀。然后从中精密量取 5.0ml, 置 100ml 量瓶中, 用 0.05mol/L 氢氧化钠稀释至刻度, 摇匀。照分光光度法(中国药典 1995 年版二部附录), 在 272.4nm 处测定吸收度, 按  $C_{16}H_{18}FN_3O_3$  的吸收系数( $E_{1cm}^{1\%}$ ) 为 1095 计算即得。

**葡萄糖** 将本品直接装入旋光管中, 依法测定旋光度(中国药典 1995 年版二部附录) 与 1.0426 相乘, 即得供试液中含有  $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$  的重量(g)。其它成分无干扰。

#### 4 生产质检结果

投产 3 批样品的质检结果见表 2。经临床使用, 疗效显著, 不良反应少见。

表2 诺氟沙星葡萄糖注射液质检结果

项 目	批 号		
	980105	980112	980208
半成品			
外观	微黄绿色	微黄绿色	微黄绿色
pH 值	4.60	4.20	4.80
诺氟沙星(%)	98.5	109.4	100.5
葡萄糖(%)	98.1	104.8	104.6
成 品			
外观	微黄绿色	微黄绿色	微黄绿色
pH 值	4.70	4.20	4.80
诺氟沙星(%)	97.9	105.1	99.1
葡萄糖(%)	97.1	101.0	101.0
澄明率(%)	81.1	92.0	91.6
热原检查	合格	合格	合格
无菌检查	合格	合格	合格
微粒检查	合格	合格	合格

注: 试生产瓶数每批分别为: 400, 1000, 1200 瓶

## 5 讨论

**5.1** 目前市售诺氟沙星多为口服原料, 需进一步精制才能符合注射剂的要求。林国权等<sup>[3]</sup>报道氟哌酸结晶新方法, 以水作溶剂, 先将氟哌酸粗品制成氟哌酸盐结晶, 分离后, 加 80% 乙醇溶解, 再加氨水中和至 pH 7, 使本品慢慢析出结晶。我们在实验中发现, 氨水中和至 pH 5~6 时, 氟哌酸就大量析出, 致使 pH 值难以测定, 氨水量难以控制, 若氨水量加入过少, 结晶析出不完全, 收率偏低, 过多。产品在干燥过程中易变黄, 同时部分结晶又溶于碱中, 致使收率下降。本研究参照醋酸诺氟沙星<sup>[4]</sup>、盐酸环丙沙星<sup>[5]</sup>和乳酸环丙沙星<sup>[6]</sup>的制备工艺, 运用正交实验设计, 对乳酸诺氟沙星制备工艺条件进行了优化。该法工艺简单, 操作方便, 费用较低, 产品质量稳定, 用此工艺精制的诺氟沙星配成的输液在澄明度、色泽及合格率方面, 比用原料药直接配成的好, 并已在临床应用, 反映良好。

**5.2** 精制过程中尽量避免与金属接触; 抽滤结晶时, 须抽干; 干燥过程中, 温度不宜升得过高过快, 否则产品易变黄。

**5.3** 活性炭对诺氟沙星的吸附作用较强, 加炭量为药液体积的 0.5% (g/ml) 时, 0.2% 诺氟沙星溶液的含量降低近半, 且加入活性炭的量与诺氟沙星吸附量之间线性关系良好。故诺氟沙星药液宜浓配, 浓配时活性炭的量控制在所投产量体积 0.02% ~ 0.04% 内。同时在配制过程中应注意抽滤顺序, 宜先抽滤诺氟沙星后, 再抽滤葡萄糖溶液, 以免炭层太厚对诺氟沙星吸附太多而影响其质量。

**5.4** 据报道<sup>[7]</sup>, 加热时间过长或温度过高, 诺氟沙星易脱羧而生成沉淀物, 影响澄明度和微粒检查结果。为此, 我们依照上述制备工艺, 对 3 批样品灭菌前、后的澄明度, 微粒进行了检查, 结果灭菌前后变化不大, 表明该工艺条件合理可行。

**5.5** 紫外分光光度法测定诺氟沙星葡萄糖注射液中诺氟沙星的含量, 旋光法测定葡萄糖含量, 二者互不干扰, 方法简便快速, 结果满意, 适用于医院制剂的含量测定。

参考文献

1 中国药典. 二部. 1995  
 2 张海澄. 紫外分光光度法测定诺氟沙星的含量. 药物分析杂志, 1990, 10(1): 56  
 3 林国权, 吕竹芬, 徐洁媚等. 氟哌酸结晶新方法. 中国医药工业杂志, 1990, 21(12): 532  
 4 丁笑莉, 林滋芳. 诺氟沙星滴眼液的制备. 中国医药工业

杂志, 1993, 24(1): 16  
 5 林国权, 吕竹芬, 徐洁媚等. 盐酸环丙沙星成盐简便方法. 中国医药工业杂志, 1992, 24(1): 6  
 6 林国权, 吕竹芬, 徐洁媚等. 乳酸环丙沙星的制备. 中国医药工业杂志, 1993, 24(1): 484  
 7 李芸, 董善士, 祝昱等. 诺氟沙星注射液中沉淀物的分析. 中国药科大学学报, 1993, 24(1): 33

(收稿: 1998-07-07)

## 普鲁卡因庆大霉素合剂的稳定性观察

封大慧 舒薇(上海市闸北区中心医院药剂科 上海 200070)

**摘要** 目的: 考察自制普鲁卡因庆大霉素合剂稳定剂的作用, 筛选处方, 并确定储存期。方法: 常温贮存, 外观考察、定期测定 pH 及含量等主要指标。结果: 制剂外观、pH 值和药物含量在 1a 内均符合质量要求。结论: 确定了组成简单、配置操作方便的最佳处方。

**关键词** 普鲁卡因; 庆大霉素; 合剂; 稳定性

近年来, 据国内外大量研究报道, 硫酸庆大霉素对幽门螺旋杆菌感染的治疗作用是肯定的<sup>[1]</sup>, 而消化性溃疡、慢性胃炎的发生与幽门螺旋杆菌感染有重要的相关性。因此, 我们配制了普鲁卡因庆大霉素合剂并应用于临床, 取得了较好的效果, 同时考察了其中稳定剂的作用, 确定了最佳处方, 现报告如下。

### 1 仪器与药品

PHSW-3D 型酸度计(上海三信电讯厂); 760CRT 紫外分光光度计(上海第三分析仪器厂); WZZ-1 型自动指示旋光计(上海光学仪器修理厂); 硫酸庆大霉素粉(福州抗生素集团, 批号: 970308); 盐酸普鲁卡因粉(南京制药厂, 批号: 970301); 尼泊金乙酯(江苏昆山日用化工厂, 批号: 950617); 乙醇(上海酒精厂, 批号: 970701); 蒸馏水(本院制剂室自制)。

### 2 实验方法

硫酸庆大霉素粉 150 万 U, 盐酸普鲁卡因粉 2g, 5% 尼泊金乙酯醇溶液 0.8ml, 加蒸馏水至 100ml 为处方 I。处方 I 溶液用盐酸调节 pH 至 3.8~4.4 为处方 II。处方 I 溶液中添加万分之一的乙二胺四醋酸二钠, 再用盐酸调节 pH 至 3.8~4.4 为处方 III。分别观察 3 组处方从第 1 个月至第 12 个月溶液的外观变化, 用时测定其 pH 值和含量。

### 3 实验结果

#### 3.1 外观

3 种溶液于室温中放置 12mo 均未见颜色变化、杂质及沉淀产生。

#### 3.2 pH 值

3 种溶液不同放置时间 pH 值, 结果见表 1。由表 1 结果可见, 3 组的 pH 值在 12mo 内基本是稳定的。

表 1 3 种溶液不同放置时间的 pH 值

组别	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12(mo)
1	4.54	4.43	4.59	4.60	4.48	4.42	4.48	4.53	4.59	4.58	4.57	4.59
2	4.24	4.19	4.24	4.30	4.28	4.21	4.26	4.30	4.41	4.39	4.37	4.34
3	4.27	4.22	4.28	4.19	4.33	4.23	4.29	4.30	4.32	4.36	4.34	4.34