

盐酸洛美沙星注射液的稳定性研究

张秀芝 祝 昱¹ 端木禾¹ 董善士¹

(中国药科大学医药化工研究所; 理化测试中心, 南京 210009)

摘 要 盐酸洛美沙星注射液用适宜的方法配制, pH调节在 3.5~ 5.0, 在上市包装条件下, 室温保存稳定。通常杂质含量约为 0.05%, 若 pH调节偏低或强光照射或加热时间较长, 注射液色泽加深, 并有微量沉淀物产生, 经研究该沉淀物为无抗菌活性的脱羧物, 如放置不当脱羧物可上升至 7%~ 8%, 严重影响盐酸洛美沙星注射液的质量。

关键词 盐酸洛美沙星; 注射剂; 脱羧物; 稳定性

盐酸洛美沙星 (lomefloxacin, LFN, 1) 原料药与胶囊由日本北陆制药株式会社创制^[1-3], 其抗菌活性强于诺氟沙星^[4], 与氧氟沙星^[5]、氟罗沙星^[6]、芦氟沙星^[7,8]相当。已在美、日等三十多个国家上市, 中国药科大学医药化工研究所研制并于 1993年首先在国内上市。LFN注射液在日、美等国正在III期临床试验中, 作者亦试制了 LFN注射液, 已于 1995年完成了临床验证工作。

LFN注射液与乳酸环丙沙星注射液、氧氟沙星注射液的配制方法类似, 即主药溶于注射用水, 以氯化钠调等渗, 再用酸调至 pH 3.5~5.0。由于 LFN化学结构中 8-C上多引入一个氟原子, 故 LFN的化学稳定性不如后两者, 特别是对光稳定性较差, 水溶液尤甚。为研究 LFN注射液的稳定性, 作者重点考察光照、加温对外观色泽、pH、澄明度、杂质量、含量等影响。以 HPLC法测定 LFN注射液和其中脱羧降解产物 (DLFN, 2) 的含量,

研究表明, 注射液 pH值越低含量越高, 注射液在相同 pH条件下, 光照强度越大, 受光照时间越长或加热温度越高, 时间越长, DLFN含量越高。

1 仪器与试剂

HPLC Waters 510, 25型酸度计。LFN对照品, LFN注射液, DLFN(由中国药科大学医药化工研究所提供), 柠檬酸 (AR), 乙腈 (色谱纯), 三乙胺 (AR)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

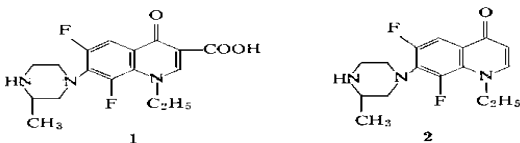
用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 柠檬酸 (0.05 mol/L) - 乙腈 (82: 18) (用三乙胺调至 pH4.0) 为流动相, 检测波长 254 nm, 理论塔板数按 LFN峰计算应不低于 1200。

2.2 方法精密度试验

取 LFN注射液 (每 1 ml 含 2 mg) 作为供试液。取 DLFN加流动相制成每 1 ml 中含 0.02 mg 的溶液, 作为对照品溶液, 取上述溶液 20 μ l 注入液相色谱仪, 连续进样五次, 结果见表 4。

2.3 方法稳定性试验

取 LFN注射液 (1 ml 含 2 mg) 作供试液。



并对 LFN注射液中 DLFN进行分离鉴定, 研

Tab 4. Precision of the method

No.	Cont. %	Average %	RSD %
1	0.044	0.046	3.7
2	0.046		
3	0.049		
4	0.045		
5	0.048		

取 DLFN 加流动相制成每 1 ml 含 0.02 mg 的溶液作为对照品液,在 0, 12, 24 h 内测定,结果表明测定液在 24 h 内稳定。

2.4 LFN 注射液中 DLFN 的含量测定方法

取 LFN 注射液(每 1 ml 含 2 mg)作为供试溶液。取 DLFN 加流动相制成每 1 ml 含 0.02 mg 的溶液,作为对照品溶液。取上述溶液 20 μ l 注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的两倍。量取 DLFN 峰的面积,按归一化法计算含量,结果见表 4 和图 1-2。

2.5 LFN 注射液稳定性试验

2.5.1 强光照射试验

LFN 注射液(玻璃瓶、涤纶薄膜、铝盖封口),以日光灯为光源,置光线强度为 4000 lx 光照度下(用 ST-H 型照度仪测量,北京师

范大学电子仪器厂),照射 10 d,于 0, 1, 3, 5 和 10 d 取样。依法测定各项指标并与 0 时比较。光照 10 d 色泽略加深,杂质显著增加,HPLC 检查杂质含量增至 7% 左右,含量下降约 10%。若在自然光下,杂质含量小于 1%。表明本品对自然光性质尚稳定,但应遮强光。结果见表 1。

Tab 1. Stability of lomefloxacin injection under light (4000 lx)

Period, h	Appearance	pH	Impurity, %	LFN, %
Initial	slightly yellow-green	4.21	< 1.0	101.5
24	slightly yellow-green	4.24	< 1.0	100.1
72	slightly yellow-green	4.22	< 5.0	95.71
120	slightly yellow-green	4.20	< 7.0	93.88
240	yellow-green	4.21	< 10.0	91.70

2.5.2 高温试验

LFN 注射液,置 40, 60, 80 $^{\circ}$ C 条件下,放置 10 d。按 0, 1, 3, 5, 10 d 取样。依法测定各项指标并与 0 时比较。40 $^{\circ}$ C, 10 d, 和 60 $^{\circ}$ C, 10 d 各项指标与 0 时比较均无明显变化。80 $^{\circ}$ C, 10 d 杂质含量有所增加,但不超过 1%,其他指标无明显变化。结果见表 2。

Tab 2. Stability of lomefloxacin injection against temperature

Condition	Days	Appearance	pH	Impurity, %	LFN, %
40 $^{\circ}$ C	Initial	slightly yellow-green	4.21	< 1.0	101.5
	1	slightly yellow-green	4.21	< 1.0	101.4
	3	slightly yellow-green	4.21	< 1.0	101.3
	5	slightly yellow-green	4.20	< 1.0	101.0
	10	slightly yellow-green	4.20	< 1.0	100.9
60 $^{\circ}$ C	Initial	slightly yellow-green	4.21	< 1.0	101.1
	1	slightly yellow-green	4.19	< 1.0	101.0
	3	slightly yellow-green	4.21	< 1.0	100.8
	5	slightly yellow-green	4.20	< 1.0	100.6
	10	slightly yellow-green	4.19	< 1.0	100.8
80 $^{\circ}$ C	Initial	slightly yellow-green	4.20	< 1.0	100.5
	1	slightly yellow-green	4.21	< 1.0	100.9
	3	slightly yellow-green	4.20	< 1.0	100.2
	5	slightly yellow-green	4.19	< 1.0	99.8
	10	yellow-green 2#	4.19	< 1.0	99.4

2.6 DLFN 的分离鉴定和含量测定

对用柱层析和薄层层析联用的方法对 LFN 注射液中的脱羧降解产物进行了分离

和鉴定^[9],确证其化学结构为 1-乙基-6, 8-二氟-1, 4-二氢-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧-喹啉,该化合物系洛美沙星注射液经灭菌后

脱羧造成的,基本上没有抗菌活性^[10]。研究表明,pH越低脱羧物含量越高。在相同pH条

件下,光照强度越大,受光照时间越长,或温度越高,脱羧产物含量亦越高。见表3。

Tab 3. Content of DLFN from LFN injection under various conditions (pH, light and temperature)

pH	DLFN,%	Light(pH4. 5, 4000 lx)	DLFN,%	Temperature,℃ (pH4. 5 for 10 days)	DLFN,%
2. 5	0. 15	initial	0. 051	40	0. 05
3. 5	0. 07	1 days	0. 52	60	0. 10
4. 5	0. 05	3 days	4. 5	80	0. 25
5. 5	0. 05	5 days	6. 3		
6. 5	0. 05	10 days	8. 9		

检测了三批 LFN 注射液的脱羧物含量分别为 0. 045% , 0. 052%和 0. 041%。如此低的 DLFN 含量对 LFN 注射液的质量和药效没有什么影响。但如果光照强度过大,时间过长,则 DLFN 含量可高达 8. 9%,严重影响注射液的质量和疗效。故 LFN 注射液应严格遮光保存。

Tab 5. Assay of DLFN from LFN injection (n= 5)

Batch No.	Cont,%	RSD, %
940718	0. 046	3. 7
940719	0. 052	3. 1
940720	0. 041	3. 6

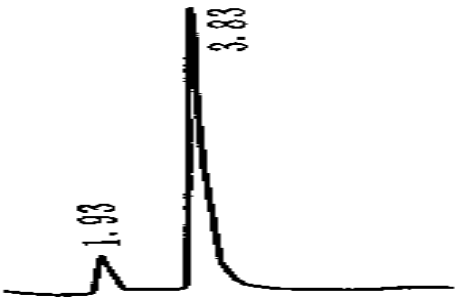


Fig 1. Chromatogram of DLFN
1. solvent (R_t= 1. 93); 2 DLFN(R_t= 3. 83)

3 讨 论

1) LFN 注射液中的 DLFN 的含量较微, LFN 为两性化合物, DLFN 脱羧后偏碱,采用十八烷基键合硅胶为填充剂的色谱柱分离时,因填充剂中未硅烷化的硅羟基对碱性基

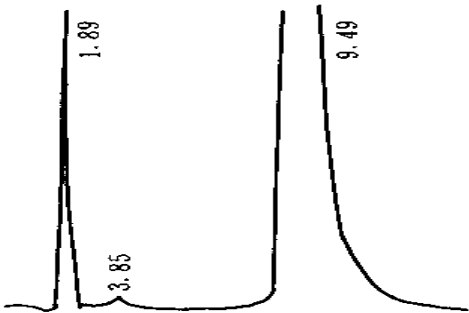


Fig 2. Chromatogram of LFN injection
1. solvent(R_t= 1. 89); 2. DLFN(R_t= 3. 85); 3. LFN(R_t= 9. 49)

团有吸附作用,故流动相中加入三乙胺以消除硅羟基对碱性基团的吸附,使峰型锐窄。为优化色谱条件,流动相 pH 值定为 4. 0,使拖尾因子、分离度都达到满意的结果,pH 过低对 DLFN 分离不利,对色谱柱寿命亦不利。

2) 所选择的 HPLC 法能有效地检出 LFN 注射液中的脱羧物 DLFN,而 TLC 法检测灵敏度较低。本法单独进样 DLFN 其 R_t 与单独进样 LFN 注射液时其残存的 DLFN R_t 一致。若将 DLFN 追加到 LFN 注射液中进行进样,其追加的 DLFN 色谱峰与原供试品 LFN 注射液中的 DLFN 色谱峰完全重叠。这足以证明注射液中有脱羧物的存在,一般约占 0. 05%。

3) LFN 结构中有 β-酮酸部分,遇酸加热脱羧是喹诺酮类药物的不利因素。国外对喹诺酮类药物做成灭菌溶液时,特别强调灭

菌温度、时间的重要性,且不能通过含金属管道、器具的过滤系统 保存时应避光。

参 考 文 献

1 Mc Cue JD. Once-daily administration of lomefloxacin for injections in older patients -A summary of worldwide controlled clinical trials. *Drugs*, 1993, 45(s-3): 435

2 王尔华,姚 宏,彭司勋. 盐酸洛美沙星合成工艺改进.中国医药工业杂志,1991, 22(10): 437

3 姚 宏,王尔华,彭司勋. 6,8-二氟喹诺酮类化合物的合成及抗菌活性.中国药科大学学报,1993, 24(5): 264

4 王尔华,彭司勋. 抗感染药诺氟沙星合成方法的研究(英文).中国药科大学学报,1991, 22(3): 170

5 王尔华,周桑琪,彭司勋. 氟喹诺酮类抗菌剂氧氟沙星合成工艺研究.中国医药工业杂志,1991, 22(9): 385

6 王尔华,金 熔. 氟喹诺酮类抗菌剂氟罗沙星合成工艺研究.中国药科大学学报,1995, 26(6): 321

7 Cecchetti V, Fravolini A, Fringuelli R, *et al* . Quinolonecarboxylic Acids. 2. Synthesis and antibacterial evaluation of 7-oxo-2, 3-dihydro-7H-pyrido [1, 2, 3-de] [1, 4] benzothiazine-6-carboxylic acids. *J Med Chem*, 1987, 30(3): 465

8 王尔华,朱 雄,刘 嵘. 盐酸芦氟沙星中重要杂质盐酸氟沙星的分离、鉴定与合成 .中国药科大学学报, 1996, 27(3): 131

9 张秀芝,王尔华. 洛美沙星注射液中脱羧产物 1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧-喹啉的分离与鉴定(I). 中国医药工业杂志,1996 27(待发表)

10 Danna L, RossI, Christopher M. Riley Physicochemical properties of the fluoroquinolone antimicrobials V. Effect of fluororoquinolone structure and pH on the complexation of various fluoroquinolones with magnesium and calcium ions . *International Journal of Pharmaceutics*, 1993, 93 121

Studies on Stability of Lomefloxacin Hydrochloride Injection

Zhang Xiuzhi, Zhu Yu¹, Duanmu He¹, Dong Shanshi¹

Medicinal and Chemical Research Institute, ¹Analysis and Computer Centre, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Lomefloxacin hydrochloride (LFN, 1) injection is stable by proper preparation and with suitable package, and at the pH value of 3. 5~ 5. 0, under room temperature. In general, the content of 2 in 1 is about 0. 05%, If its pH value is lower, or it meets with strong light and long-hour heating, the colour of LFN injection will be darkened and a small amount of yellow precipitate is formed. The precipitate is elucidated as decarboxylated compound (DLFN, 2) with no activity against bacteria, It severely affected the quality and efficiency of LFN. In general, the content of 2 in 1 is about 0. 05%, but with improper installation, it can be raised as high as 7% or even more.

Key words Lomefloxacin; Injection; Decarboxylated compound; Stability