

• 书刊评价 •

关于《中国医院制剂规范》的几点商榷

王惠成, 王 健, 扈 福, 杨美君(宁夏回族自治区人民医院药剂科, 银川 750021)

中图分类号: R951

文献标识码: C

文章编号: 1006- 0111(2001)06- 0379- 02

《中国医院制剂规范》(下称《规范》)西药制剂第 2 版于 1995 年 5 月正式出版, 该书的出版对我国各级医疗单位在制剂制备, 质量控制和应用等方面起到了统一标准, 规范操作的指导作用, 深受各级医疗单位的欢迎, 同时也为全国各级药品监督、检验人员履行监督、检验职责提供了依据。笔者在多年的医院制剂工作中, 发现该书尚存不足和错误之处, 现提出几点意见与作者和读者供参考商榷。

1 浓氯化钠注射液中细菌内毒素的检查

《中国药典》仅对 0.9% 氯化钠注射液采用细菌内毒素检查法代替家兔法检查热原, 其它浓度的氯化钠注射液均采用家兔法检查热原^[1,2]。而《规范》对 0.9, 3, 7.5, 10% 这 4 种浓度的氯化钠注射液均采用细菌内毒素检查法代替家兔法检查热原^[3], 明显与《中国药典》不符。由于《规范》编写时忽略了离子浓度对细菌内毒素检查法的干扰作用^[4], 结果出现假阴性。我们在试验中发现, 10% 氯化钠注射液中即使细菌内毒素超标 10 倍也不能检出阳性^[5]。已无法保证制剂质量。因此, 笔者认为该书对浓氯化钠注射液的质量控制标准应与《中国药典》保持一致。

2 甲硝唑葡萄糖注射液中 5- 羟甲基糠醛的检查

《中国药典》对甲硝唑葡萄糖注射液中的 5- 羟甲基糠醛未作限量检查规定。而《规范》编写时为了提高制剂质量, 保障用药安全, 规定对 5- 羟甲基糠醛进行限量检查。要求“精密量取本品 2ml, 置 50ml 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 照分光光度法(附录 26 页)在 284nm 处测定, 吸收度不得大于 0.25”。此规定与葡萄糖氯化钠注射液中 5- 羟甲基糠醛的检查规定完全一致。但编者写时由于缺乏试验, 未考虑到甲硝唑在 284nm 处有较大的紫外吸收影响, 至使甲硝唑葡萄糖注射液无论是半成品、成品, 灭菌前, 灭菌后, 5- 羟甲基糠醛的限量检查, 吸收度远远大于 0.25 这一事实。试验发现, 5- 羟甲基糠醛与甲硝唑的紫外吸收曲线部分重叠, 且显加和性^[6]。仅甲硝唑在 284nm 处的吸收度已超过 1.25, 远远超

出了 0.25 的限量规定。因此, 上述对 5- 羟甲基糠醛的限量检查规定只能适用于葡萄糖氯化钠注射液, 而并不适用于甲硝唑葡萄糖注射液。

3 乳酸依沙吡啶注射液中 pH 值和含量测定

3.1 关于 pH 值

该出对乳酸依沙吡啶注射液的 pH 值规定, 为 6.0~ 6.5pH 值的变化范围限仅为 0.5, 这无疑使基层工作人员难以适从, 因乳酸依沙吡啶水溶液稳定性差, 遇光, 遇热易变化。要使乳酸依沙吡啶注射液在配制, 灭菌, 贮存过程中 pH 值的变化范围限在 0.5 以内, 这无疑很难做到。《中国药典》对乳酸依沙吡啶注射液的 pH 值规定为 5.5~ 7.0。以 pH 值的变化范围幅度是该书规定的 3 倍, 在此 pH 值范围内, 乳酸依沙吡啶注射液的配制, 灭菌, 贮存均可控制在规定的 pH 值范围, 大大提高了制剂合格率, 减少了废品的产生。

3.2 关于含量测量

《中国药典》对乳酸依沙吡啶注射液中依沙吡啶的含量测定采用化学滴定法。而《规范》采用紫外分光光度法中的对照品比较法。由于依沙吡啶对照品难以购买, 且《中国药典》也未收载依沙吡啶对照品, 使得基层工作人员难以执行《规定》的标准。建议《规范》应根据医院制剂的实际情况, 采用可行的检测方法。

4 药品含量的限量

4.1 葡萄糖氯化钠注射液

《中国药典》对葡萄糖氯化钠注射液的含量规定, 含葡萄糖, 氯化钠均应为标示量的 95.0%~ 105.0%。《规范》规定, 含葡萄糖与氯化钠分别应为 4.75%~ 5.25% ($g \cdot ml^{-1}$); 0.86%~ 0.95% ($g \cdot ml^{-1}$)。换算成百分标示量为 95.0%~ 105.0%; 95.56%~ 105.56%。可见氯化钠的含量规定, 与《中国药典》不符, 并且上下限也不一致。

4.2 甲硝唑注射液

《中国药典》规定, 含甲硝唑应为标示量的 93.0%~ 107.0%。《规范》规定, (下转第 377 页)

$p \pm t_{0.05(9)} S_x = 0.9014 \pm 2.262 * 0.0155 = 0.8690 - 0.9392$

2.4.3 各研究有效率差异的检验

$$x^2 = N(\sum ARC^2 / nr_{nc} - 1) = 344[26^2 / (30 * 311) + \dots + 6^2 / (45 * 33) - 1] = 344(1.02459 - 1) = 8.4590$$

$$x^2 = 8.4590 < x_{0.25(9)}^2 = 11.39, P > 0.25$$

3 讨论

通过检索和搜集, 本文实际获得了 68.8% 的可能达标文献的全文。根据在可能达标文献中仅 1/3 (11/33) 的文献实际达标的情况, 在未得到全文的 5 篇文献中, 多则 2 篇文献可以达标, 因此从理论上讲, 本文获得了近 84% 的可能达标文献的全文。在 5 篇未获全文的文献中, 通过光盘检索可以得到 2 篇文献的摘要, 其结果的性质与本文相同。所以, 本文的分析基本上可以反映该专题中文文献的情况, 但由于没有搜集“灰色文献”——未发表的文献, 故还是存在着出现出版性偏倚的可能性。

单就每篇文献的主要研究目的来说, 10 篇文献的试验设计和操作程序基本合理和规范, 特别是在米非司酮的用药方面比较详细和严谨, 但从宏观和严格的角度出发, 依然存在着一些需要商榷的问题: 无症状患者的治疗; 纳入程序的制定; 年龄构成和肌瘤大小、部位、类型的构成的介绍及各组有效例数的列示等。虽然这些细节不会影响本文结果的性质, 但可能降低结果的准确性及进行亚组分析的可行性。

通过 Meta-analysis 和 observational study 组合的关键词对 Medline 的检索, 没有发现适合于本文资料的综合数据的方法, 故采用合计的方法计算总的有效率。这个方面的问题值得进一步探索和证实。

如同有关原始研究, 本文的结果显示, 米非司酮治疗子宫肌瘤的近期疗效较好, 总的综合疗效的有效率为 90.4%, 95% 可信区间为 87.1% ~ 93.7% 或 86.9% ~ 93.9%。

参考文献:

- [1] 傅 鹰, 黄丽萍, 陈冠容. 米非司酮治疗子宫肌瘤中文文献的系统性综述——研究内容和质量的分析[J]. 药物流行病学杂志, 2001, 10(2): (待发表).
- [2] 廖静秋, 赵亚群, 傅 鹰. 系统性综述简介[J]. 药物流行病学杂志, 1999, 8(1): 40.
- [3] 林 清. 米非司酮口服治疗子宫肌瘤 30 例效果观察[J]. 福建医学杂志, 1998, 20(6): 77.
- [4] 赵 青, 廖金波, 曲铁岩. 米非司酮治疗小型子宫肌瘤 30 例临床观察[J]. 哈尔滨医学, 1999, 19(3): 36.
- [5] 邓亚丽, 李效玲. 米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效观察[J]. 湖南医学, 1999, 16(5): 376.
- [6] 李 萍, 王苏征, 张志襄, 等. 米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效观察及对血清生殖激素的影响[J]. 江苏医药, 1998, 24(11): 803- 804.
- [7] 王恩光. 米非司酮治疗子宫肌瘤 30 例疗效观察[J]. 陕西医学杂志, 1998, 27(8): 503.
- [8] 钟蕙芳, 胡象莲. 米非司酮治疗子宫肌瘤的疗效观察[J]. 上海医学, 1987, 20(5): 303.
- [9] 周丽蓉, 俞 瑾, 孙 梅. 米非司酮治疗子宫肌瘤的临床疗效及机理探讨[J]. 上海医学, 1998, 21(6): 316.
- [10] 张 娟, 李世益, 黄河玲, 等. 米非司酮治疗子宫肌瘤的临床研究[J]. 实用妇产科杂志, 1999, 15(2): 75.
- [11] 王秀英, 叶月仙. 米非司酮治疗子宫肌瘤 32 例分析[J]. 徐州医学院学报, 1998, 18(6): 497.
- [12] 曾春英, 顾美姣, 黄宏英. 促性腺激素释放激素激动剂与米非司酮治疗子宫肌瘤的临床对照研究[J]. 中华妇产科杂志, 1998, 33(8): 490.

收稿日期: 2001- 06- 01

(上接第 379 页)

含甲硝唑应为 0.48% ~ 0.53% ($g \cdot ml^{-1}$)。换算成百分标示量为 96.0% ~ 106.0%, 这不仅与《中国药典》不一致, 而且上下限也不一致。

4.3 乳酸依沙吡啶注射液

《中国药典》对乳酸依沙吡啶注射液规定, 含乳酸依沙吡啶应为标示量的 93.0% ~ 107.0%。《规范》规定, 含乳酸依沙吡啶应为 0.475% ~ 0.525% ($g \cdot ml^{-1}$)。换算成百分标示量为 95.0% ~ 105.0%。与《中国药典》不一致。《中国药典》和《规范》, 都是我国药品监督, 检验人员履行监督, 检验职责的法定依据。作为在中华人民共和国卫生部组织编写的这两部典籍同时刊载的相同品种, 本应具有

相同的质量标准, 否则会给基层监督检验工作带来造成无所适从, 建议再版时应加以统一。

参考文献:

- [1] 中国药典[S], 1995 版二部. 1995: 947.
- [2] 中国药典[S], 1995 版二部. 2000: 908.
- [3] 卫生部药政局编. 中国医院制剂规范[S]. 第 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 225.
- [4] 王惠成, 王 健. 鲎试验法检查细菌内毒素方法探讨[J]. 西北药学杂志, 1997, 12(3): 126.
- [5] 王惠成, 王 健, 扈 福. 浓氯化钠注射液中细菌内毒素检查[J]. 西北药学杂志, 2000, 15(3): 123.
- [6] 李文霞, 武 珍. 甲硝唑葡萄糖注射液中 5- 羟甲基糠醛的含量测定[J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(9): 424.

收稿日期: 2001- 02- 19