

表1 美洛西林钠在木糖醇
输液中的回收率实验结果($n=5$)

| 加入量 (mg) | 测得量 (mg) | 回收率 (%) | 平均回收率 (%) | RSD (%) |
|-------------|--------------|------------|--------------|------------|
| 0.20 | 0.1991±0.002 | 99.57 | | |
| 0.40 | 0.4007±0.005 | 100.18 | 99.65 | 0.49 |
| 0.60 | 0.5953±0.004 | 99.21 | | |

2.4 配伍结果

2.4.1 外观及pH值变化 模拟临床用法,称取注射用美洛西林钠800mg至100mL容量瓶中,加入木糖醇输液至刻度,摇匀即得。将配伍液分成两组,在25℃和37℃下,于0、1、2、4、6h观察各组配伍液外观变化,并测定其pH值,结果上述条件下,0~6h内,配伍液外观均无色澄明,pH变化见表2。

表2 美洛西林钠在木糖醇
输液中不同时间的pH值($n=3$)

| 温度(℃) | 0 h | 1 h | 2 h | 4 h | 6 h |
|-------|------|------|------|------|------|
| 25 | 5.78 | 5.77 | 5.75 | 5.73 | 5.73 |
| 37 | 5.83 | 5.82 | 5.79 | 5.77 | 5.78 |

2.4.2 含量及吸收光谱曲线变化 分别在0、1、2、4、6h各精密量取配伍液0.1mL到100mL容量瓶,依法测定吸收度。计算在不同时间含量变化,结果见表3。含量测定的同时,对其进行扫描(200~400nm),UV波谱形状无变化,未见其他吸收峰,表明无新的物质生成。

表3 美洛西林钠在木糖醇输液中
不同时间的含量[$n=3,(\bar{x}\pm s)\%$]

| 温度(℃) | 0 h | 1 h | 2 h | 4 h | 6 h |
|-------|-------------|-------------|------------|------------|------------|
| 25 | 100.00±0.15 | 98.32±0.15 | 98.76±0.92 | 98.32±0.15 | 98.05±0.31 |
| 37 | 100.00±0.15 | 100.71±0.31 | 98.76±0.27 | 98.94±0.67 | 99.03±0.80 |

3 讨论

3.1 实验时,我们参考文献^[2],选用紫外分光光度法测定美洛西林含量。虽然美洛西林在210nm处吸收峰并不显著,但是经线性回归和回收率实验,表明在此波长处测定其含量方法简便,数据可靠。

3.2 实验结果表明,美洛西林钠与木糖醇注射液配伍,在25℃和37℃条件下6h内,外观无明显变化,配伍液pH值变化也小,含量维持在初始浓度的98%以上,可见美洛西林钠与木糖醇输液在上述条件下可以配制供临床应用。

3.3 文献报道^[1],美洛西林水溶液在pH4.5以下会有沉淀,pH8.0以上效价降低。本实验配伍液pH值,6h稳定在4.5~8.0范围内,说明上述结果准确可靠。

参考文献:

- [1] 张石革,孙路路. 抗感染药物临床应用指南[M]. 第1版. 北京:化学工业出版社,2003:91.
- [2] 胡伟,张礼菊. 美洛西林钠注射液在6种输液中的稳定性考察[J]. 安徽医药,2003,7(2):92.

收稿日期:2005-12-01

3%氯化钠注射液细菌内毒素检查方法的考查

樊春艳,于文洁,张红(济南军区青岛第一疗养院药剂科,山东青岛266071)

摘要 目的:建立3%氯化钠注射液的细菌内毒素检查法。方法:确定3%氯化钠注射液的细菌内毒素限值,并进行干扰实验,考察确立3%氯化钠注射液细菌内毒素检查法。结果:3%氯化钠注射液原液不干扰鲎试剂与细菌内毒素的凝胶反应。结论:可用细菌内毒素检查法替代家兔法对3%氯化钠注射液的热原检查。

关键词 3%氯化钠注射液;细菌内毒素;鲎试剂

中图分类号:R927.12

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2007)01-0022-03

3%氯化钠注射液属电解质补充药。临床用于调节体内水与电解质的平衡等。本制剂收载于2002版中国人民解放军医疗机构制剂规范中,标准规定其热原检查为家兔法^[1],用鲎试剂检查本注射液细菌内毒素的方法目前尚未见报道。为了提高其热原检查的快速性,有效性和灵敏度,本文参照中国

药典2005年版中细菌内毒素检查法中的有关规定及相关文献,对该品种进行了细菌内毒素检查法的可行性研究,报告如下。

1 实验材料

1.1 试剂 细菌内毒素工作标准品(CSE,中国生

物制品检定所,70 EU/mL,批号 050121)。鲎试剂 (TAL, 厦门鲎试剂厂, 批号 050930, 标示灵敏度 0.25 EU/mL; 批号 051230, 标示灵敏度 0.5 EU/mL; 湛江海洋生物制品厂, 批号 051129, 灵敏度 0.25 EU/mL; 批号 051026, 灵敏度 0.5 EU/mL)。细菌内毒素检查用水(2 mL/支, 湛江海洋生物制品厂, 批号 050914, 内毒素含量 <0.03 EU/mL; 3% 氯化钠注射液 500 mg/100 mL (本院制剂科生产 批号: 20050407, 20050412, 20050418)。

1.2 实验材料、器皿

自动旋涡混合器(天津药典标准仪器厂); DC-3 型干式恒温器(南京三爱斯技术有限开发公司); 试管、吸管等所需器皿均经 250 °C 至少 1 h 除去外源性内毒素。

2 方法与结果

2.1 TAL 灵敏度复核试验 按中国药典 2005 年版附录细菌内毒素检查法^[2]进行操作, 复核灵敏度 λ_c 在 0.5 ~ 2.0 λ 之间, 表明试验用二个生产厂家的四批鲎试剂灵敏度标示符合规定。结果见表 1。

表 1 鲎试剂的灵敏度复核试验

| 鲎试剂批号 | 标示(λ) (EU/mL) | 细菌内毒素浓度(EU/mL) | | | | | 阴性对照 |
|----------|------------------|----------------|------|------|-------|---------|------|
| | | 1.0 | 0.5 | 0.25 | 0.125 | 0.062 5 | |
| 20051230 | 0.50 | ++++ | ++++ | ---- | ---- | | -- |
| 20051026 | 0.50 | ++++ | ++++ | ---- | ---- | | -- |
| 20051129 | 0.25 | | ++++ | ++++ | ---- | ---- | -- |
| 20050930 | 0.25 | | ++++ | ++++ | ---- | ---- | -- |

2.2 供试品的干扰初筛实验

2.2.1 供试品细菌内毒素理论限值(L)的确立^[1]

按公式 $L = K/M$, 内毒素致热阈 K 为按规定的给药途径, 人用 kg 体重每 h 最大可接受的细菌内毒素剂量, 注射剂 K 值为 5 EU/(kg · h); M 为人用每 kg 体重每小时的最大剂量, 人增体重按 60 kg 计算。根据 3% 氯化钠注射液最大剂量为每小时 100 mL/60 kg, 则细菌内毒素理论限值: $L = K/M = 5/(100/60) = 3.0$ EU/mL。

2.2.2 样品最大有效稀释倍数(MVD)的确立^[2]

按公式 $MVD = CL/\lambda$ 计算, 选用 $\lambda = 0.5$ EU/mL, $MVD = 6$ 倍; 选用 $\lambda = 0.25$ EU/mL, $MVD = 12$ 倍; 选用 $\lambda = 0.125$ EU/mL, $MVD = 24$ 倍。

2.2.3 预干扰实验^[3] 取出 20050407 批号供试品, 用 BET 水稀释成 2、4、8 倍稀释液。用 BET 水、供试品原液和上述稀释液将同一支细菌内毒素标准品(CSE) 稀释成 0.5、0.25、0.125、0.062 5 EU/mL 的浓度, 用 20041129 批号的鲎试剂按药典方法进行样品干扰预试验, 结果见表 2。

表 2 3%氯化钠注射液预干扰试验结果

| 稀释倍数 | 细菌内毒素浓度(EU/mL) | | | | 阴性对照 | 供试品 阴性对照 | Es | Et |
|-------|----------------|------|-------|---------|------|-------------|------|------|
| | 0.5 | 0.25 | 0.125 | 0.062 5 | | | | |
| BET 水 | ++++ | ++++ | ---- | ---- | -- | | 0.25 | |
| 原液 | ++++ | ++++ | ---- | ---- | | -- | | 0.25 |
| 1:2 | ++++ | ++++ | ---- | ---- | | -- | | 0.25 |
| 1:4 | ++++ | ++++ | ---- | ---- | | -- | | 0.25 |
| 1:8 | ++++ | ++++ | ---- | ---- | | -- | | 0.25 |

表 2 的结果显示, Es 值在 0.5 λ ~ 2.0 λ 之间, Et 在 0.5 Es ~ 2.0 Es 之间, 故供试品不需稀释, 说明注射液对鲎试剂不产生干扰, 可作为正式试验的样品^[3]。

2.3 干扰确证试验 用三批批号的 3% 氯化钠注射液将 70 EU/mL 的 CSE 梯度稀释制得 1.0、0.5、0.25、0.125、0.062 5 EU/mL 系列内毒素浓度溶液, 用不同厂家、批号的鲎试剂按药典方法进行干扰实验。结果见表 3。

2.4 结果 依据中国药典 2005 年版规定: 用 BET 水制成的内毒素标准溶液的反应终点浓度几何平均值 Es 和用供试品溶液制成的内毒素标准溶液的反应终点浓度几何平均值 Et。

$$Es = \lg - 1 (\sum Xs/4) \quad Et = \lg - 1 (\sum Xt/4)$$

Xs、Xt 分别为 BET 水和供试品溶液制成的内毒素溶液的反应终点浓度的对数值。

当 Es 值在 0.5 λ ~ 2.0 λ 之间, Et 在 0.5 Es ~ 2.0 Es 之间, 可以认为供试品溶液在该浓度下对

TAL 不存在干扰。根据表 3 试验数据说明 3 批 3% 氯化钠注射液在不需稀释的情况下,对细菌内毒素检测均无干扰。

表 3 3%氯化钠注射液干扰试验结果

| TAL 批号(λ) | 供试品 批号 | 细菌内毒素浓度(EU/mL) | | | | | 阴性 对照 | 供试品 对照 | Es | Et |
|--------------------------|-----------|----------------|------|------|-------|--------|----------|-----------|------|------|
| | | 1.0 | 0.5 | 0.25 | 0.125 | 0.0625 | | | | |
| 20051129 (0.25 EU/mL) | BET 水 | | ++++ | ++++ | ---- | ---- | -- | | 0.25 | |
| | 20060407 | | ++++ | ++++ | ---- | ---- | -- | | | 0.25 |
| | 20060412 | | ++++ | ++++ | ---- | ---- | -- | | | 0.25 |
| 20051026 (0.5 EU/mL) | BET 水 | ++++ | ++++ | ---- | ---- | ---- | -- | | 0.5 | |
| | 20060407 | ++++ | ++++ | ---- | ---- | ---- | -- | | | 0.5 |
| | 20060412 | ++++ | ++++ | ---- | ---- | ---- | -- | | | 0.5 |
| 20050930 (0.25 EU/mL) | BET 水 | | ++++ | ++++ | ---- | ---- | -- | | 0.25 | |
| | 20060407 | | ++++ | ++++ | ---- | ---- | -- | | | 0.25 |
| | 20060412 | | ++++ | ++++ | ---- | ---- | -- | | | 0.25 |
| 20051230 (0.5 EU/mL) | BET 水 | ++++ | ++++ | ---- | ---- | ---- | -- | | 0.5 | |
| | 20060412 | ++++ | ++++ | ---- | ---- | ---- | -- | | | 0.5 |
| | 20060418 | ++++ | ++++ | ---- | ---- | ---- | -- | | | 0.5 |

2.5 供试品的细菌内毒素检测 取 3 批样品,用灵敏度为 0.25 EU/mL 的鲎试剂按中国药典细菌内毒素法检测,结果均呈阴性。

3 讨论

不同厂商生产的鲎试剂在生产工艺、配方、质量参数等方面都有一定的差异,本文采用不同厂家的鲎试剂对 3 个批号的供试品进行干扰试验。由结果可看出,分别使用不同厂家的鲎试剂,与供试品原液反应,Es 值在 0.5 λ ~ 2.0 λ 之间,Et 在 0.5 Es ~ 2.0 Es 之间,按照 2005 版《中国药典》干扰试验的判断方法,可认为供试品在该浓度下不干扰细菌内毒素

的检查。以上三批样品,均经热原检测(家兔法)合格,细菌内毒素检查结果与热原检查法结果一致。表明用细菌内毒素检测法用于控制 3% 氯化钠注射液的热原是可行的。

参考文献

- [1] 中国人民解放军医疗机构制剂规范. [S]. 北京:人民军医出版社,2002. 312.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 北京:化学工业出版社,2005. 附录 86, 204.
- [3] 中国药品生物制品检定所. 中国药品检验标准操作规范[S]. 北京:中国医药科技出版社,2001:389.

收稿日期:2006-06-27

利巴韦林和氟罗沙星葡萄糖注射液的配伍稳定性考察

吴雪¹,张应辉¹,陈佳²,莫小俊²(1. 中国人民解放军第 181 医院药剂科,广西 桂林 541002;2. 桂林医学院 06 届毕业生,广西 桂林 541002)

摘要 目的:考察氟罗沙星葡萄糖注射液和利巴韦林的配伍稳定性。方法:在 25℃ 的避光和室内自然光条件下,用紫外分光光度法分别测定 24 h 内利巴韦林和氟罗沙星葡萄糖注射液配伍前后的含量变化情况,同时记录其外观及 pH 值变化。结果:利巴韦林和氟罗沙星平均回收率分别为 99.52%,99.31%;RSD 分别为 0.450%,0.364%。常温放置 6 h 内配伍液外观、pH 值、含量均无明显变化。结论:6 h 内利巴韦林与氟罗沙星葡萄糖注射液配伍基本稳定。

关键词 氟罗沙星;利巴韦林;配伍稳定性

中图分类号:R969.2

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2007)01-0024-03

作者简介:吴雪(1980-),女,药师。Tel:(0773)2081485, E-mail: snow26w@hotmail.com.