

果表明:应用 101 澄清剂能较多地保留有效成分,成品稳定,且工艺简单,生产周期短,成本低,适用于制备灵芝黄芪精口服液。

参考文献

- [1] 吕武清, 郑海华, 葛新. 101 果汁澄清剂用于玉屏风口服液的工艺探讨. 中成药, 1996; 18(7): 1
 [2] 杜成安, 严襄陵, 方剑文, 等. 吸附澄清法在中药水提液中的应用研究. 中成药, 1993; 15(11): 2~3

鲎试验考察盐酸普鲁卡因注射液中细菌内毒素

吴文飞 刘明忠

(上海市第一肺科医院 上海 200433)

摘要 用鲎试剂对盐酸普鲁卡因注射液进行抑制试验、增强试验和灵敏度复核试验, 确定其对鲎试验的干扰作用。

关键词 盐酸普鲁卡因注射液; 鲎试剂; 细菌内毒素; 干扰试验

The test for detecting bacterial endotoxin in procaine hydrochloride injection by TAL

Wu Wenfei, Liu Mingzhong

(Department of pharmacy, Shanghai First Pneumologic Hospital, Shanghai 200433)

ABSTRACT The inhibition, enhancement and sensitivity tests of procaine hydrochloride injection for interference were studied with TAL.

KEY WORDS procaine hydrochloride injection, TAL, bacterial endotoxin, interference

我院自制制剂 20% 盐酸普鲁卡因注射液, 用于外科手术麻醉, 临用时取 25~50ml, 加到 5% 葡萄糖注射液中供静脉滴注, 有必要检查热原。本文经考察, 采用鲎法检查细菌内毒素, 方法可行、简便, 有利于医院快速、高效地监控制剂质量。现报道如下。

一、仪器和材料

电热恒温水浴箱(上海医疗器械七厂); XW-80A 型旋涡混合器(上海医科大学仪器厂)。

2% 盐酸普鲁卡因注射液(上海海普药厂, 0.04g/2ml, 批号 931002); 20% 盐酸普鲁卡因注射液(本院自制, 批号 961030); 5% 葡萄糖注射液(本院自制, 批号 961009-2); 盐

酸普鲁卡因(南京制药厂, 批号 940123); 鲎试剂(厦门鲎试剂厂, 灵敏度 $\lambda_0 = 0.25\text{EU/ml}$, 批号 960606); 鲎试剂溶解液(厦门鲎试剂厂, 为超纯水, 内毒素含量 $< 0.03\text{EU/ml}$, 批号 950110, 本实验兼作无热原水); 细菌内毒素工作标准品(厦门鲎试剂厂, 10EU/支, 批号 950320)。

二、实验方法与结果

采用试管法, 按卫生部颁布的《细菌内毒素检查法》, 结合《中华人民共和国药典》第二部 1995 年版附录 76 页的方法, 做如下试验。

(一) 2% 盐酸普鲁卡因注射液的增强试验和抑制试验

1. 增强试验

取盐酸普鲁卡因注射液(0.04g/2ml)为原液,用无热原水稀释成系列稀释液:A液(原液);B液(1:1);C液(1:2);D液(1:3),分别进行细菌内毒素试验,各液平行做4份,同时用无热原水做一组阴性对照和阳性对照。结果,除阳性对照外,各液均呈阴性。

2. 抑制试验

取上述系列稀释液,分别溶解和稀释细菌内毒素工作标准品至 $2\lambda_b = 0.5\text{EU/ml}$ 处,各取0.1ml,加鲎试剂0.1ml,进行内毒素试验,各液平行做4份,同时用无热原水做一组阴性对照和阳性对照。结果,A液呈阴性;B液,C液和D液全部呈阳性。

(二)20%盐酸普鲁卡因注射液的增强试验和抑制试验

分别取热原试验均呈阴性的20%盐酸普鲁卡因注射液25.5ml和5%葡萄糖注射液250ml,两者混合均匀,使该液含盐酸普鲁卡因2%,作为原液A',用无热原水稀释成系列稀释液,得A'(原液);B'(1:1);C'(1:2);D'(1:3),分别按前面所述的方法做增强试验和抑制试验。结果与二(一)相对应一致,即A'液有抑制作用,其内毒素管(0.5EU/ml)呈阴性。

取20%盐酸普鲁卡因注射液12.6ml加入到5%葡萄糖注射液250ml中,使盐酸普鲁卡因含量为1%,作为原液,再按1:1,1:2稀释,按前法做干扰试验。结果表明,各液对内毒素试验均无干扰,即增强试验管内毒素全部呈阴性,抑制试验各管内毒素反应全部呈阳性。

(三)含供试品的鲎试剂灵敏度试验

按照《中国药典》二部1995年版《细菌内毒素检查法》,将含盐酸普鲁卡因为1%的葡萄糖注射液制成最大有效稀释液(稀释20倍),用该供试液把细菌内毒素工作标准品制成 $2\lambda_b$ (0.5EU/ml)、 λ_b (0.25EU/ml)、 $0.5\lambda_b$ (0.125EU/ml)、 $0.25\lambda_b$ (0.0625EU/ml),与用无热原水稀释制成的 $2\lambda_b$ 、 λ_b 、 $0.5\lambda_b$ 、 $0.25\lambda_b$

一起,同时做鲎试剂灵敏度测定,各稀释液平行做4管,结果,内毒素水溶液有一管最低凝集终点在0.125EU/ml,根据 $\lambda_c = \lg^{-1} \frac{\sum x}{4}$ (x为反应终点内毒素浓度的对数值)计算,测得灵敏度 λ_c 为0.2102,标准差S为0.1504 < 0.365;1%供试品内毒素溶液4管的最低凝集终点都在0.25EU/ml上,放 $\lambda_c = 0.25\text{EU/ml}$,s=0。两测得灵敏度分别合标示灵敏度的84.08%和100%,证明,1%盐酸普鲁卡因溶液不干扰鲎试验。结果见表1。

表1 鲎试剂灵敏度试验

内毒素溶液	内毒素浓度(EU/ml)					
	0.5	0.25	0.125	0.0625	0	
内毒素无热原水液	I	+	+	+	-	-
	II	+	+	-	-	-
	III	+	+	-	-	-
	IV	+	+	-	-	-
1%供试品内毒素液	I	+	+	-	-	-
	II	+	+	-	-	-
	III	+	+	-	-	-
	IV	+	+	-	-	-

注1 “+”表示37℃水浴60min后试管缓缓倒转180°时,管内凝胶不变形,不从管壁滑脱者,即为阳性;“-”表示凝胶不能保持完整并从管壁滑脱者,即为阴性。

注2 0EU/ml列,实为阴性对照。

(四)样品测定

分别取3批热原反应阴性的20%盐酸普鲁卡因注射液(批号为951012、951219、960424)12.6ml,加到热原检查合格的5%葡萄糖注射液(批号为951025-2,951213-2,960419-2)250ml中混合均匀,使盐酸普鲁卡因含量为1%,依法做内毒素检查,结果均呈阴性。

三、讨论

(一)实验表明,浓度 $\geq 2\%$ 的盐酸普鲁卡因对鲎试验有抑制作用,浓度为1%的盐酸普鲁卡因对鲎试验无干扰,有供试品(盐酸普鲁卡因)和无供试品测得的鲎试剂灵敏度 λ_c

都在 $0.5 \sim 2.0\lambda_6$ 内。实验表明, 可以用鲎试验来检查浓度为 1% 或 1% 以下的盐酸普鲁卡因注射液中的细菌内毒素。

(二) 注射用盐酸普鲁卡因在《中国药典》二部 1995 年版中规定用家兔法检查热原。临床上, 为强化外科手术的麻醉效果, 往往采用盐酸普鲁卡因 (0.25~1%) 与葡萄糖 (5%) 混合的注射液^[1], 因此, 笔者将 20% 的盐酸普鲁卡因注射液用 5% 葡萄糖注射液稀释成 1% 浓度后进行细菌内毒素检查, 不仅符合临床需要, 而且方法更实用、简便、迅速、且重现性好。

(三) 内毒素限量 $L = \frac{K}{M}$, 一般注射途径家兔发热阈剂量 $K = 5.0 \text{ EU/kg}$ ^[2], 而 1% 浓度的盐酸普鲁卡因家兔热原剂量 $M = 1 \text{ ml/}$

kg ^[3], 故 $L = \frac{5 \text{ EU/kg}}{1 \text{ ml/kg}} = 5 \text{ EU/ml}$ 。再根据供

试品最大有效稀释 (MVD) 公式推算^[2]:

$$\text{MVD} = \frac{(K/M) \times P_T}{\lambda}$$

其中 P_T 为供试液中药物浓度, 如剂量及内毒素限量直接按供试品溶液计算, 则 $P_T = 1$; λ 为所用鲎试剂灵敏度,

$\lambda = 0.25 \text{ EU/ml}$, $\text{MVD} = \frac{5.0 \text{ EU/ml}}{0.25 \text{ EU/ml}} = 20$ 。

说明, 所含浓度为 1% 的盐酸普鲁卡因注射液, 即使稀释到 20 倍, 鲎试验结果仍然可靠。

参考文献

- [1] 顾学森主编. 药物制剂注解. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1981: 362~4
- [2] 陈茵芬, 申蕴茹. 内毒素检查法研究进展. 国外医学药学分册, 1992; 19(5): 303
- [3] 中华人民共和国药典. 二部. 1995 年版. 北京: 化学工业出版社, 1995: 713~4

替硝唑葡萄糖注射液与头孢拉定的配伍稳定性研究

陈学能

(浙江省诸暨市人民医院 诸暨 311800)

摘要 采用反相高效液相色谱法, 考察了替硝唑葡萄糖注射液 (tinidazole and glucose) 与头孢拉定 (cefradine) 的配伍稳定性。结果表明头孢拉定在 4h 之内变化不大, 8h 之后含量有显著变化; 替硝唑在 24h 之内可保持稳定, 提示两者配伍应在 4h 之内用完。

关键词 替硝唑; 头孢拉定; 配伍稳定性; 高效液相色谱法

替硝唑为新一代硝基咪唑类抗厌氧菌药物, 作用优于甲硝唑。主要用于术后厌氧菌感染的预防和治疗, 临床多与抗 G^- 菌抗生素联合应用。其与头孢拉定合用为临床常见配伍之一。目前对甲硝唑的配伍研究较多, 但未见替硝唑的配伍研究。本文模拟临床常用方法对替硝唑与头孢拉定的配伍稳定性进行考察, 为临床合理用药提供依据。

一、仪器与药品

(一) 仪器 岛津 LC-10AD 高效液相色谱仪, SPD-10A 紫外检测器, 岛津 class-

LC10 处理仪, TV1000 紫外分光光度计 (北京通用仪器厂), pHs-3C 酸度计 (上海雷磁仪器厂)。

(二) 药品 替硝唑葡萄糖注射液 (批号 9611101, 广东彼迪药业有限公司); 注射用头孢拉定 (批号 961204, 海口市制药厂); 5% 葡萄糖注射液 (批号 970324, 本院制剂室); 其余试剂均为分析纯。

二、实验方法

(一) 确定测定波长 配制头孢拉定 $300 \mu\text{g/ml}$ 溶液和替硝唑 $40 \mu\text{g/ml}$ 溶液, 分别