

指标黄芩甙、栀子甙的总含量最高的工艺为水煎调节 pH 值保温提取法,此法工艺简单,工时短,适宜工业生产。

参考文献

[1]原田正敏. 国外医药. 植物药分册,1991;6(2):68

[2]孙秀梅等. 中国中药杂志,1996;21(8):474

泰能与 6 种输液配伍的稳定性研究

史亚柱 隋广志 高忠民 王 然

(解放军第 203 医院 齐齐哈尔 161000)

摘要 本文采用一阶导数紫外分光光度法测定泰能两种成分的含量及其与 6 种输液配伍的稳定性。结果表明:在室温(20~25℃)下,泰能与 0.9% 氯化钠注射液、复方氯化钠注射液及灭菌注射用水配伍,均可稳定 8h 以上;与 5% 葡萄糖注射液及右旋糖酐 40 葡萄糖注射液配伍,应在 4h 内用毕;与腹膜透析液(醋酸盐)配伍,37℃ 下仅可稳定 1h。

关键词 一阶导数紫外分光光度法;泰能(亚胺培能 + 西司他丁);药物配伍;稳定性

泰能(Tienam)是用于临床的一种较新广谱抗生素,对需氧革兰阳性菌和阴性杆菌以及厌氧菌都具有较强抗菌活性。该药为粉针剂,应用时要先用输液溶解,但关于其在输液中的稳定性,国内尚未见报道,为此本文分别考查了它在 6 种输液中,放置 0~8h 的外观、pH 值及含量变化情况,为临床合理用药提供参考。

一、实验材料

(一)仪器

HP8452A 型紫外分光光度计(美国 Hewlett packard 公司);FA1604S 电子分析天平(上海天平仪器厂);pHS-2 型酸度计(上海第二分析仪器厂);VEA101284 型电热恒温箱(荷兰 E-Light 公司)。

(二)药品

泰能粉针(美国默沙东制药厂,批号 P4266);亚胺培能对照品(美国默沙东制药厂,批号 950526);右旋糖酐 40 葡萄糖注射液(沈阳市康利制药厂,批号 960208);腹膜透析液-醋酸盐(上海长征制药厂,批号 951210);0.9% 氯化钠注射液,复方氯化钠注射液,5%

葡萄糖注射液及灭菌注射用水均为药用规格品,由本院制剂室提供。

二、实验方法

(一)泰能含量测定方法的建立

泰能含亚胺培能(Imipenem, I)和西司他丁(Cilastatin, II)钠盐两种成份^[1],二者比例相当于 I 与 II 以 1:1 混合。精密称取泰能和亚胺培能对照品适量,用蒸馏水配制泰能液(含 I 40 μ g/ml)和亚胺培能(40 μ g/ml),以蒸馏水为空白,在 200~350nm 范围内对二液进行扫描,得零阶光谱见图 1,由图 1 可知 II 在 280nm 后没有紫外吸收,对 I 含量测定无干扰;固定 II 浓度在 20 μ g/ml,配制含 I 20、30、40、50 μ g/ml 的四组 I、II 混合液,对这四组溶液进行扫描,得一阶导数光谱见图 2(测定条件: $\Delta\lambda = 2\text{nm}$,狭缝 1nm,振幅 -0.1~+0.1),由图 2 分析可知,II 浓度固定后,无论 I 浓度如何变化,一阶导数光谱曲线皆经过 244nm 处一点,即此处振幅值(D)决定于 II 的浓度,另外导数光谱在 318nm 处有波谷值。

综合图 1、图 2,可采用一阶导数紫外分光光度法于 318nm 及 244nm 处同步测定 I 和

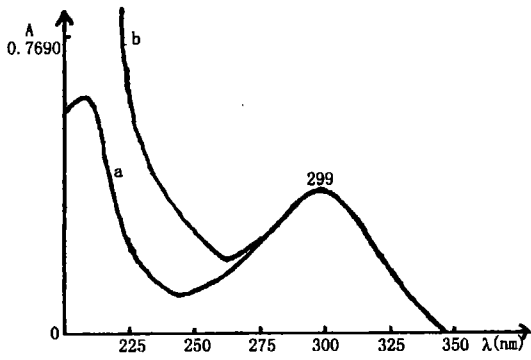


图 1 零阶光谱
a 亚胺培能对照液
b 泰能液

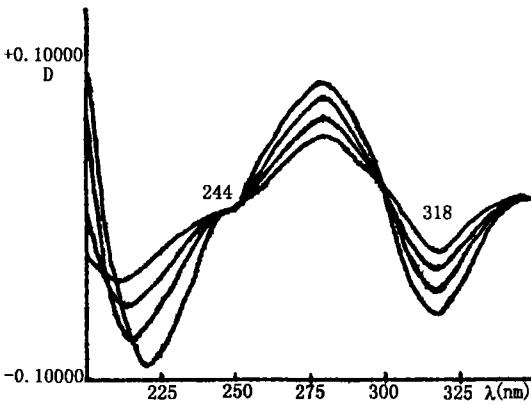


图 2 一阶导数光谱

II 的含量。

(二) 标准曲线的制备

精密称取泰能 0.4g, 置 100ml 容量瓶中, 用蒸馏水溶解并稀释至刻度, 摇匀。精取该液 0.5、1、1.5、2.0、2.5ml 分别置 100ml 容量瓶中, 加蒸馏水至刻度, 使成 I、II 浓度均为 10、20、30、40、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的系列泰能液, 以蒸馏水为空白, 对各液进行扫描, 记录一阶导数光谱在 318 及 244nm 处的振幅值 D, 结果见表 1。

表 1 数据经处理得出线性回归方程:

$$\text{I } D = 5.00 \times 10^{-4} + 1.178 \times 10^{-3} C \quad r = 0.9999 \quad n = 5 (P < 0.01)$$

$$\text{II } D = -6.0 \times 10^{-5} + 5.65 \times 10^{-4} C \quad r = 0.9999 \quad n = 5 (P < 0.01)$$

表 1 泰能浓度(C)与振幅值(D)关系表

| 泰能成份 | C($\mu\text{g}/\text{ml}$) | D 值 |
|------|------------------------------|--------|
| I | 10 | 0.0124 |
| II | 10 | 0.0056 |
| I | 20 | 0.0240 |
| II | 20 | 0.0112 |
| I | 30 | 0.0357 |
| II | 30 | 0.0168 |
| I | 40 | 0.0476 |
| II | 40 | 0.0226 |
| I | 50 | 0.0595 |
| II | 50 | 0.0282 |

(三) 回收率的测定

精密称取泰能 0.4g 6 份, 分别置 100ml 的容量瓶中, 依次用 0.9% 氯化钠液、复方氯化钠液、灭菌注射用水、5% 葡萄糖液、右旋糖酐 40 葡萄糖液及腹膜透析液溶解并稀释至刻度, 摇匀。每个试样分别用蒸馏水配制成 10、20、30、40、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 5 种不同浓度的溶液, 按制备标准曲线项下方法测定 D 值, 依回归方程换算成浓度, 计算回收率, 结果见表 2。表 2 数据经处理得回收率:

$$\text{I } \bar{x} = 99.62\% \quad RSD = 0.84\%$$

$$\text{II } \bar{x} = 99.92\% \quad RSD = 0.80\%$$

6 种输液对泰能含量测定无影响。

(四) 稳定性考察

模拟临床用药浓度, 精密称取泰能 250mg 6 份, 分别置 25ml 容量瓶中, 依次用 6 种输液溶解并稀释至刻度, 摇匀。室温(20~25 $^{\circ}\text{C}$)下放置(腹膜透析混合液置 37 $^{\circ}\text{C}$ 电热恒温箱中)。分别于 0、0.5、1、2、3、4、6、8h 作灯检, 观察外观有无改变(包括颜色变化及有无混浊、气泡、沉淀生成, 并用酸度计测定各组药液的 pH 值; 同时精密吸取各组药液 0.6ml, 置 100ml 容量瓶中, 加蒸馏水至刻度, 摇匀。照制备标准曲线项下方法, 分别测定 D 值, 代入回归方程计算 I、II 的浓度, 以 0h 浓度为 100% 进行比较。

三、实验结果

外观及 pH 值变化结果见表 3。

含量变化结果见表4。

表2 泰能在6种输液中的回收率(n=5)

| 泰能 成份 (μg/ml) | 加入量 | 0.9%氯化钠 | | 复方氯化钠 | | 灭菌注射用水 | | 5%葡萄糖 | | 低分子右旋糖酐 | | 腹膜透析液 | |
|------------------|-----|----------------|------------|----------------|------------|----------------|------------|----------------|------------|----------------|------------|----------------|------------|
| | | 测得值 (μg/ml) | 回收率 (%) | 测得值 (μg/ml) | 回收率 (%) | 测得值 (μg/ml) | 回收率 (%) | 测得值 (μg/ml) | 回收率 (%) | 测得值 (μg/ml) | 回收率 (%) | 测得值 (μg/ml) | 回收率 (%) |
| I | 10 | 9.78 | 97.80 | 10.13 | 101.30 | 9.82 | 98.20 | 9.94 | 99.40 | 10.02 | 100.20 | 9.87 | 98.70 |
| II | 10 | 9.85 | 98.50 | 9.90 | 99.90 | 9.97 | 99.70 | 9.92 | 99.20 | 9.87 | 98.70 | 9.89 | 98.90 |
| I | 20 | 19.90 | 99.50 | 19.57 | 97.85 | 19.95 | 99.75 | 19.95 | 99.75 | 20.06 | 100.30 | 19.89 | 99.45 |
| II | 20 | 20.12 | 100.60 | 20.09 | 100.45 | 20.04 | 100.20 | 20.09 | 100.45 | 20.00 | 100.00 | 20.08 | 100.40 |
| I | 30 | 29.98 | 99.93 | 29.93 | 99.77 | 30.07 | 100.23 | 30.10 | 100.33 | 30.22 | 100.70 | 29.92 | 99.73 |
| II | 30 | 30.03 | 100.10 | 29.88 | 99.60 | 29.98 | 99.93 | 29.96 | 99.87 | 29.87 | 99.57 | 30.11 | 100.37 |
| I | 40 | 40.19 | 100.48 | 40.05 | 100.13 | 40.00 | 100.00 | 39.87 | 99.68 | 39.90 | 99.75 | 39.77 | 99.43 |
| II | 40 | 39.78 | 99.45 | 39.72 | 99.30 | 39.88 | 99.70 | 40.08 | 100.20 | 40.31 | 100.78 | 41.12 | 102.80 |
| I | 50 | 49.62 | 99.24 | 49.83 | 99.66 | 49.74 | 99.48 | 50.18 | 100.36 | 48.91 | 97.82 | 49.87 | 99.74 |
| II | 50 | 50.01 | 100.02 | 50.14 | 100.28 | 50.04 | 100.08 | 49.63 | 99.26 | 49.86 | 99.72 | 50.29 | 100.58 |

表3 泰能与6种输液配伍后的pH值和外观变化

| 输 液 | 原药液 | 混合后不同时间的变化 | | | | | | | | |
|-----------|-----|------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 0h | 0.5h | 1h | 2h | 3h | 4h | 6h | 8h | |
| 0.9%氯化钠 | pH值 | 6.0 | 6.7 | 6.7 | 6.6 | 6.8 | 6.7 | 6.7 | 6.6 | 6.6 |
| | 外观 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 复方氯化钠 | pH值 | 5.9 | 6.6 | 6.7 | 6.8 | 6.8 | 6.8 | 6.6 | 6.7 | 6.8 |
| | 外观 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 灭菌注射用水 | pH值 | 6.1 | 6.6 | 6.6 | 6.5 | 6.6 | 6.6 | 6.6 | 6.8 | 6.8 |
| | 外观 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 5%葡萄糖 | pH值 | 4.1 | 4.9 | 4.8 | 5.0 | 5.0 | 4.9 | 4.8 | 4.7 | 4.6 |
| | 外观 | — | — | — | — | — | — | — | 微黄 | 黄 |
| 右旋糖酐40葡萄糖 | pH值 | 4.4 | 5.1 | 5.0 | 5.1 | 4.9 | 4.9 | 5.0 | 4.8 | 4.8 |
| | 外观 | — | — | — | — | — | — | — | 微黄 | 黄绿 |
| 腹膜透析液 | pH值 | 5.6 | 6.4 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.4 | 6.6 | 6.5 |
| | 外观 | — | — | — | — | — | — | 微黄 | 黄 | 深黄 |

“—”表示无色澄明

表4 泰能与6种输液配伍后的含量变化

| 输 液 | 泰能 成份 | 混合后不同时间的变化(%) | | | | | | | |
|-----------|----------|---------------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|
| | | 0h | 0.5h | 1h | 2h | 3h | 4h | 6h | 8h |
| 0.9氯化钠 | I | 100.00 | 100.22 | 99.09 | 101.12 | 99.12 | 98.65 | 97.86 | 97.76 |
| | II | 100.00 | 101.01 | 99.98 | 102.02 | 99.68 | 101.54 | 100.04 | 99.54 |
| 复方氯化钠 | I | 100.00 | 99.67 | 99.33 | 97.33 | 96.89 | 95.89 | 95.78 | 95.78 |
| | II | 100.00 | 100.83 | 100.87 | 99.57 | 98.72 | 97.87 | 99.13 | 100.87 |
| 灭菌注射用水 | I | 100.00 | 99.33 | 99.33 | 99.78 | 99.87 | 98.20 | 97.30 | 96.18 |
| | II | 100.00 | 99.00 | 98.51 | 99.00 | 99.85 | 98.51 | 100.49 | 99.49 |
| 5%葡萄糖 | I | 100.00 | 100.00 | 99.77 | 99.70 | 98.26 | 96.29 | 93.28 | 92.58 |
| | II | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 99.99 | 100.00 | 101.43 | 98.09 |
| 右旋糖酐40葡萄糖 | I | 100.00 | 101.87 | 100.00 | 97.04 | 96.98 | 97.49 | 94.44 | 92.17 |
| | II | 100.00 | 100.50 | 99.52 | 98.04 | 98.75 | 100.99 | 100.99 | 99.50 |
| 腹膜透析液 | I | 100.00 | 96.38 | 95.02 | 93.76 | 92.12 | 90.95 | 89.82 | 87.33 |
| | II | 100.00 | 99.56 | 98.23 | 98.23 | 99.56 | 100.00 | 99.66 | 99.54 |

由表3、表4可知,泰能与0.9%氯化钠注射液、复方氯化钠注射液及灭菌注射用水配伍,8h外观及pH值无明显变化,I、II含

量均在95%以上,表明至少可稳定8h;与5%葡萄糖及右旋糖酐40葡萄糖注射液配伍,4h后溶液颜色逐渐变黄,I含量降至95%以

下,故应在 4h 内用毕;与腹膜透析液配伍,37℃放置 1h 后 I 含量降至 95% 以下,溶液颜色逐渐变黄,表明仅可稳定 1h。

四、讨论

(一)实验表明,采用一阶导数紫外分光光度法测定泰能两种成份的含量及其与输液配伍的稳定性,方法可靠,灵敏准确。

(二)泰能成份中, I 为碳青霉烯类抗生素,因结构中 β -内酰胺环的存在,性质不稳定。其分解速度受酸碱度、温度和浓度的影响^[2]。因 5% 葡萄糖及右旋糖酐 40 葡萄糖注射液 pH 值一般应在 4.0 左右,酸性较强, β -内酰胺环在葡萄糖液中易发生分子重排, I 可能生成不同结构的分子聚合物^[3],故临床应用泰能时尽量少以葡萄糖为溶媒,如果必须应用则应现配现用。

(三)泰能与腹膜透析液配伍,在 37℃放置, I 降解较快,可见在较高温度下泰能与输液配伍不宜时间过长。

(四) Na^+ 可增加 β -内酰胺环的稳定性^[4],故泰能在 0.9% 氯化钠及复方氯化钠注射液中皆可稳定 8h 以上。

(五)泰能成份中, II 相对 I 性质稳定,在实验的 8h 内含量变化不大。

参考文献

- [1] Merck Index Merck & CO, INC Rahway, N. J., U. S. A. 1989; 4834 Imipenem; 2275 Cilastatin
- [2] 王晓华, 史丽敏, 井春梅, 等. 青霉素、氨苄青霉素和甲硝唑 G 注射液的配伍实验. 中国药理学杂志, 1992; 27(12): 728
- [3] Georgeb. Smith et al. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1990; 79(8): 732
- [4] Frankp et al. American Journal of Hospital Pharmacy, 1986; 43(5): 2803

交沙霉素片的释放度考察

马光大 张旭 周全

(第二军医大学药学院药剂学教研室 上海 200433)

摘要 本文采用紫外分光光度法,分别以转篮法及浆法对沈阳山之内(B厂)及国内其它 5 个厂家的交沙霉素片的释放度进行测定。结果,在 45min 内释放达 70% 者有 A, B, C 厂样品,在 60min 内释放达 95% 以上者为 A, B 厂。A 厂片剂释放较平稳。转篮法与浆法测得结果相近,后者初始阶段释放相应较快。

关键词 交沙霉素;片剂;释放度;紫外分光光度法

交沙霉素(josamycin)属大环内脂类抗生素,对革兰氏阳性菌显示很强的抗菌力,对部分革兰氏阴性菌及支原体、衣原体、立克次体、螺旋体均有效。该药已广泛应用于临床。交沙霉素原料药是由日本山之内首先研制成功上市供应。我国应用于临床的交沙霉素片除沈阳山之内制药有限公司的产品外,还有国内数个厂家,反映疗效不一。为此本文采用紫外分光光度法,对沈阳山之内及国内其它 5 个厂家的交沙霉素片作一体外释放度考

察。关于交沙霉素片的释放度或溶出度已见的报道均采用浆法,本文还同时采用转篮法,以作全面比较。目的为生产工艺的改进和药物辅料的选用,为提高某些厂家产品的质量提供参考。

一、药品与仪器

(一)交沙霉素标准品及片剂样品

交沙霉素标准品由日本山之内提供。

片剂样品: B 药厂(山之内),批号 960310A; A 厂批号 961104-7; C 厂批号