

表7 重复性实验

试验号	1	2	3	$\bar{x} \pm s$	RSD (%)
提取量(mg/g)	2.164	2.098	2.035	2.099 ± 0.065	3.07

由表6、7可知,提取时间0.5h较1h黄芪甲甙的提取效率高

4 讨论

4.1 黄芪水提取时,以加水量12倍、提取次数4次、每次0.5h,提取效率最高,提取量为(2.099 ± 0.065) mg/g。

4.2 以薄层色谱扫描法测定黄芪甲甙的方法比较常用,也较简便,但应控制好薄层展开条件及扫描条件。

4.2.1 本实验点样时应严格控制相对湿度75%以上,否则斑点展开后在主斑点周围有一浅色扩散层,影响定量。

4.2.2 实验中还试用了氯仿-甲醇-丙酮(2:1:2),展开后有拖尾现象;氯仿-醋酸乙酯-甲醇-水(15:40:22:10)比移值太小,效果均不理想。用氯仿-甲醇-水(65:35:10)展开,比移值适中,斑点清晰且圆,边际明显。

4.2.3 在制备标准曲线时,用各 S_x 值进行尝试,选择 S_x 值为5时线性较好,如图1所示。

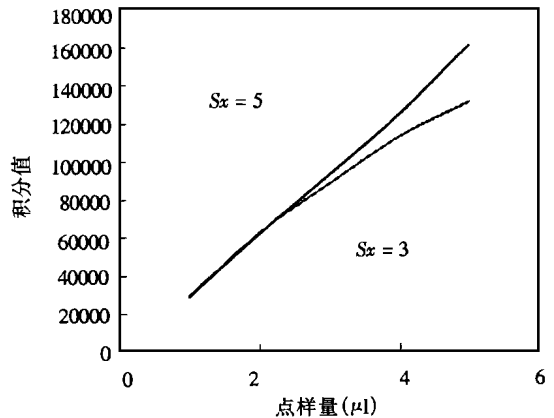


图1 线性校正参数的比较

4.2.4 由于影响因素较多,实验中还发现板间差异较大,因此,定量时采用标准曲线法。

参考文献

- 1 中国药典一部(95年版). 271
- 2 李玲, 苏健, 王宝琴. 黄芪及其复方制剂中黄芪甲甙的薄层扫描法测定. 中成药, 1993, 15(6): 10
- 3 曹正中, 余家华, 陈萍. 黄芪注射液黄芪甲甙的薄层光密度法测定. 药物分析杂志, 1988, 8(3): 176

(收稿: 1999-05-17)

抗病毒药在输液中的稳定性及与其它药物的配伍变化

陶功意 李健和¹(湖南省浏阳市人民医院药剂科 浏阳 410300; ¹湖南医科大学附属二院临床药研究室 长沙 410011)

摘要 本文综述了抗病毒药在输液中的稳定性及与其它药物配伍变化的研究概况,旨在为临床在输液中加入抗病毒药物或其它药物配伍提供参考。

关键词 抗病毒药物; 输液; 稳定性; 药物配伍

临床上,抗病毒药加入输液中静脉滴注或与其它药物配伍现象日益增多,本文就近年来国内外研究情况作一概述,旨在为临床合理用药提供参考。

1 利巴韦林

2.4mg/ml 利巴韦林注射液分别配伍于5%和10%葡萄糖、葡萄糖氯化钠、0.9%氯化钠、复方氯化钠输液中,常温24h是稳定的^[1]。

利巴韦林与青霉素钠配伍于5%葡萄糖输液中是稳定的。利巴韦林与青霉素钠或头孢唑啉钠配伍于0.9%氯化钠输液中,25~30℃4h内外观无变化,pH值变化较小,但含量变化较大,后者经0、2、4h测定,两药含量明显下降达24%以上;前者2h内两药含量均大于90%以上,较为稳定,2h后利巴韦林含量变化不大,青霉素含量低于90%,两药如必须配伍,配伍后

应立即使用^[2]。利巴韦林分别与青霉素钠、头孢唑啉钠、青霉素钠加地塞米松磷酸钠、头孢唑啉钠加地塞米松磷酸钠配伍于 5% 葡萄糖输液中, 3h 内外观及 pH 值均无明显变化, 微粒与 5% 葡萄糖输液相比略有增加, 但仍符合规定。利巴韦林分别与青霉素钠、硫酸庆大霉素、维生素 C 加维生素 B₆、盐酸林可霉素加氨茶碱、肌苷加三磷酸腺苷在 10% 葡萄糖输液中及利巴韦林在甲硝唑注射液中配伍, 14℃24h 内未见外观变化, 澄明度符合规定, pH 值也较稳定。

1mg/ml 利巴韦林与 1.6mg/ml 甲磺酸培氟沙星在 0.9% 氯化钠输液中配伍, 室温不避光条件下放置, 12h 内无明显可见的配伍变化, pH 值也较稳定, 含量保持在 98% 以上^[3]。利巴韦林注射液与乳酸环丙沙星注射液混合后, 6h 混合液外观、pH 值及二者的含量均无明显变化, 可配伍使用^[4]。

韩志文等^[5]考察了利巴韦林注射液与 72 种常用注射液 4h 内的物理配伍稳定性, 结果见表 1。

表 1 利巴韦林与临床常用注射液的物理配伍稳定性

实验结果	配伍药物
产生浑浊或沉淀	氯霉素, 苯妥英钠, 地西洋
析出少量结晶	硫喷妥钠, 甘露醇, 氯化可的松
无明显可见的物理配伍禁忌	头孢哌酮钠, 头孢唑啉钠, 青霉素钠, 氨苄西林钠, 羧苄西林钠, 乳糖酸红霉素, 酒石酸柱晶白霉素, 硫酸卡那霉素, 硫酸链霉素, 硫酸庆大霉素, 盐酸林可霉素, 氯化钠, 葡萄糖(等渗), 葡萄糖氯化钠, 复方氯化钠, 右旋糖酐 40 葡萄糖, 碳酸氢钠, 氯化钾, 尼可刹米, 盐酸洛贝林, 盐酸肾上腺素, 重酒石酸去甲肾上腺素, 盐酸异丙肾上腺素, 盐酸去氧肾上腺素, 硫酸阿托品, 氢溴酸东莨菪碱, 盐酸消旋山莨菪碱, 氢溴酸加兰他敏, 苯巴比妥钠, 盐酸氯丙嗪, 盐酸异丙嗪, 氨茶碱, 地塞米松磷酸钠, 三磷酸腺苷二钠, 辅酶 A, 细胞色素 C, 维生素 C, 维生素 B ₁ , 维生素 B ₆ , 维生素 K ₁ , 维生素 K ₃ , 利血平, 异烟肼, 对氨基水杨酸钠, 盐酸普鲁卡因, 盐酸普鲁卡因胺, 乳酸钠, 长春新碱, 环磷酰胺, 去乙酰毛花甙, 葡萄糖钙, 重酒石酸间羟胺, 谷氨酸钠, 硫酸镁, 苯海拉明, 马来酸氯苯那敏, 葡萄糖(高渗), 盐酸氯胺酮, 依他尼酸钠, 地塞米松, 盐酸多巴胺, 双嘧达莫, 地高辛, 羟丁酸钠, 甲磺酸酚妥拉明, 盐酸利多卡因

2 阿昔洛韦

阿昔洛韦与复方乳酸钠输液配伍, 室温不避光条件下贮存, 24h 内外观、pH 值及含量无明显变化。阿昔洛韦分别与 5% 和 10% 葡萄糖、0.9% 氯化钠、葡萄糖氯化钠、复方氯化钠、5% 碳酸氢钠、低分子右旋糖酐、20% 甘露醇这 8 种输液配伍, 室温 24h 内均未见浑浊、沉淀、气体产生, 但阿昔洛韦与葡萄糖氯化钠、低分子右旋糖酐、5% 和 10% 葡萄糖输液配伍后颜色变为淡黄色, 且随时间的延长颜色略有加深, 这对阿昔洛韦的生物效应有无影响, 尚待进一步研究^[6]。

与 10mg/ml 盐酸哌替啶和 1mg/ml 硫酸吗啡在 5% 葡萄糖输液中的物理配伍稳定性, 25℃荧光下贮存 4h, 结果 1h 后阿昔洛韦钠与盐酸哌替啶、2h 后阿昔洛韦钠与硫酸吗啡均产生白色结晶性沉淀。

3 更昔洛韦

5mg/ml 或 10mg/ml 更昔洛韦钠 4℃或 -20℃贮存于聚氯乙烯输注袋中或 4℃贮存于聚丙烯输注袋中至少可稳定 28d, 5mg/ml 更昔洛韦 4℃下甚至可稳定 60d。1mg/ml、5mg/ml 和 10mg/ml 更昔洛韦钠分别与 5% 葡萄糖输注配伍于聚氯乙烯输注袋中, 4~8℃暗处贮存 35d, 无明显可见的物理配伍禁忌和 pH 值变化, 更昔洛韦钠的浓度为初始浓度的 93% 以上^[8]。5.8mg/ml 更昔洛韦钠与 0.9% 氯化钠输液配伍于聚丙烯输注袋中, 25℃自然光下至少 12h 内稳定, 4℃冰箱中至少 10d 内稳定。1mg/ml 和 5mg/ml 更昔洛韦钠分别配伍于 5%

Forman JK 等^[7]模拟 Y- 部位输液方式, 考察了 5mg/ml 阿昔洛韦钠分别与经适当静脉注射液稀释至临床应用浓度的 52 种临床常用注射液在 25℃荧光下贮存 4h 的物理配伍稳定性, 结果见表 2。Pugh CB 等模拟 Y- 部位输液方式, 进一步考察了 5mg/ml 阿昔洛韦钠分别

葡萄糖或 0.9% 氯化钠输液中, 5℃和 25℃贮存于聚乙烯输注袋中, 结果所有配伍液在考察的

35d 内除 pH 值微有下降外, 性状、含量等几乎无变化^[9]。

表 2 阿昔洛韦钠与常用注射药物的物理配伍稳定性

实验结果	配伍药物
产生浑浊或颜色变化	盐酸多巴酚丁胺, 盐酸多巴胺
无明显可见的物理配合禁忌	硫酸阿米卡星, 氨苄西林钠, 头孢孟多甲酯钠, 头孢唑啉钠, 头孢西丁钠, 头孢哌酮钠, 头孢雷特, 头孢噻肟钠, 头孢西丁钠, 头孢他啶, 头孢唑肟钠, 头孢曲松钠, 头孢呋辛钠, 头孢匹林钠, 氯霉素琥珀酸钠, 盐酸西咪替丁, 磷酸克林霉素, 地塞米松磷酸钠, 茶苯海明, 盐酸苯海拉明, 强力霉素, 乳糖酸红霉素, 硫酸庆大霉素, 肝素钠, 氯化可的松琥珀酸钠, 盐酸氢吗啡酮, 亚胺培南-西司他丁钠, 劳拉西洋, 硫酸镁, 盐酸哌替啶, 甲泼尼龙琥珀酸钠, 盐酸甲氧氯普胺, 甲硝唑, 硫酸吗啡, 多种维生素, 奈夫西林钠, 苯唑西林钠, 青霉素钾, 戊巴比妥钠, 奋乃静, 哌拉西林钠, 氯化钾, 盐酸雷尼替丁, 碳酸氢钠, 盐酸四环素, 茶碱, 替卡西林二钠, 硫酸妥布霉素, 复方新诺明, 盐酸万古霉素

更昔洛韦钠经 5% 葡萄糖输液稀释至 1mg/ml、5mg/ml、10mg/ml, 然后与 1 种典型成人全胃肠外营养液配伍, 20℃荧光下贮存 2h, 结果除 10mg/ml 更昔洛韦钠于配伍后 0.5h 产生沉淀外, 其余在研究时期内均未见明显可见的物理配伍禁忌^[10]。Johnson CE 等^[11]研究了更昔洛韦钠和氨基酸在胃肠外营养液中的稳定性, 3 组配伍液组成为: 第 1 组含 0.83mg/ml 更昔洛韦钠、1% 氨基酸和 10% 葡萄糖注射液; 第 2 组含 1.4mg/ml 更昔洛韦钠、2.5% 氨基酸和 10% 葡萄糖注射液; 第 3 组含 1.4mg/ml 更昔洛韦钠、5% 氨基酸和 25% 葡萄糖注射液。混合液置聚氯乙烯输注袋中, 室温下避光条件下贮存 3h, 结果在考察期间内, 任一混合液未见沉淀、气体产生和颜色变化, pH 值也无明显改变。0.83mg/ml 更昔洛韦钠与 1% 氨基酸混合, 更昔洛韦至少可稳定 3h, 氨基酸可稳定 2h; 1.4mg/ml 更昔洛韦钠与 2.5% 或 5% 氨基酸混合, 二者至少均可稳定 3h。

4 齐多夫定

齐多夫定配伍于 5% 葡萄糖输液中 5℃或 25℃至少能稳定 24h。Lam NP 等^[12]进一步考察了 4mg/ml 齐多夫定分别配伍于 5% 葡萄糖和 0.9% 氯化钠输液中的稳定性, 4℃和 25℃贮存于聚氯乙烯输注袋中, 结果在考察的 8d 内所有混合物无明显可见的物理配伍禁忌, 药液 pH 值无明显变化, 齐多夫定浓度仍保持为初始浓度的 97% 以上。

Bashaw ED 等^[13]模拟 Y- 部位的输液方式, 考察了 4mg/ml 齐多夫定分别与 29 种其它药物配伍于 5% 葡萄糖输液中的物理稳定性, 25℃荧光下贮存 4h, 结果所有混合物均无浑浊、沉淀、气体产生和颜色变化。这 29 种药物为: 阿昔洛韦钠、硫酸阿米卡星、两性霉素 B、氟曲南、头孢他啶、头孢曲松钠、盐酸西咪替丁、磷酸克林霉素、地塞米松磷酸钠、盐酸多巴酚丁胺、盐酸多巴胺、乳糖酸红霉素、硫酸庆大霉素、肝素钠、亚胺培南-西司他丁钠、劳拉西洋、盐酸甲氧氯普胺、硫酸吗啡、奈夫西林钠、苯唑西林钠、羟乙基磺酸喷他脒、盐酸苯福林、哌拉西林钠、氯化钾、盐酸雷尼替丁、硫酸妥布霉素、复方新诺明、三甲曲沙、盐酸万古霉素。

5 Cidofovir

Yuan LC 等^[14]考察了 0.21mg/ml 和 8.12mg/ml cidofovir 分别配伍于 5% 葡萄糖或 0.9% 氯化钠输液中的物理化学稳定性, 以及 0.085mg/ml 和 3.51mg/ml cidofovir 分别配伍于 5% 葡萄糖或 0.45% 氯化钠输液中的物理稳定性。混合液 2~8℃或 30℃贮存于聚氯乙烯输注袋和聚乙烯-聚丙烯输注袋中, 结果在研究的 24h 内, 所有混合液无明显的外观、pH 值、微粒和含量变化。Ennis RD 等^[15]进一步考察了 0.2mg/ml 和 8.1mg/ml cidofovir 在 0.9% 氯化钠输液中 2~8℃或-20℃分别贮存于聚氯乙烯输注袋和聚乙烯-聚丙烯输注袋中的稳定性, 在考察的 5d 内, 所有样品无明显的外观、

pH 值、渗透压和微粒变化, 浓度仍保持为最初浓度的 99% 以上。

6 膦甲酸钠

Woods K 等^[16]考察了 12mg/ml 膦甲酸钠在 0.9% 氯化钠输液中的稳定性, 样品置聚氯乙烯输液袋中, 于 25℃ 自然光、25℃ 暗处、5℃ 暗处贮存 30d。结果所有溶液无明显可见的物理配伍禁忌, pH 值无显著变化, 30d 内膦甲酸钠的浓度为初始浓度的 99% 以上。在此基础上, Stolk LM 等^[17]进一步考察了 12mg/ml 膦甲

酸钠在 0.9% 氯化钠输液中经 121℃ 15min 灭菌后的稳定性, 结果表明灭菌前后, 贮存于玻璃输液瓶中的膦甲酸钠含量和药液 pH 值无改变。

Lor E 等^[18]模拟 Y- 部分输液方式, 对 24mg/ml 膦甲酸钠注射液分别与经适当静脉注射液稀释至临床应用浓度的 50 种临床常用注射药物的物理配伍稳定性进行了考察, 室温不避光条件下贮存 24h, 结果见表 3。

表 3 膦甲酸钠与临床常用注射药物的物理配伍稳定性

实验结果	配伍药物
立即产生沉淀	阿昔洛韦, 更昔洛韦, 复方新诺明, 盐酸万古霉素, 羟乙基磺酸喷他脞
产生气体	地西洋, 地高辛, 复方新诺明, 苯妥英钠, 咪达唑仑
放置后出现沉淀或颜色变化或二者兼有	两性霉素 B, 盐酸多巴酚丁胺, 氟哌利多, 氟哌啶醇, 丙氯拉嗪, 亚叶酸钙
无明显可见的物理配伍禁忌	硫酸阿米卡星, 氨茶碱, 氨苄西林钠, 氨基曲南, 盐酸苯唑胺, 头孢唑啉钠, 头孢哌酮, 头孢西丁钠, 头孢他啶, 头孢唑肟钠, 头孢呋辛, 氯霉素琥珀酸钠, 西咪替丁, 磷酸克林霉素, 地塞米松磷酸钠, 盐酸苯海拉明, 盐酸多巴胺, 乳糖酸红霉素, 呋塞米, 硫酸庆大霉素, 肝素钠, 氯化可的松琥珀酸钠, 盐酸氢吗啡酮, 盐酸羟嗪, 亚胺培南-西拉司丁钠, 劳拉西洋, 甲氧氯普胺, 甲硝唑, 咪康唑, 硫酸吗啡, 苯唑西林钠, 青霉素钾, 盐酸异丙嗪, 哌拉西林钠, 硫酸妥布霉素

Baltz JK 等^[19]模拟 Y- 部位输液方式, 考察了 24mg/ml 膦甲酸钠分别在 0.9% 氯化钠和 5% 葡萄糖输液中与 24 种临床常用注射药物配伍的稳定性, 室温荧光下贮存 24h, 结果膦甲酸钠与两性霉素 B 在 5% 葡萄糖输液中产生浑浊, 与三甲曲沙在 5% 葡萄糖输液中产生结晶, 与阿昔洛韦、羟乙基磺酸喷他脞在 5% 葡萄糖和 0.9% 氯化钠输液中均产生结晶, 与氨基曲南、头孢他啶、头孢曲松钠、磷酸克林霉素、乳糖酸红霉素、氟胞嘧啶、硫酸庆大霉素、肝素钠、亚胺培南-西拉司丁钠-劳拉西洋、盐酸甲氧氯普胺、甲硝唑、硫酸吗啡、乙氧萘青霉素钠、苯唑西林钠、盐酸雷尼替丁、替卡西林钠-克拉维酸钾、复方新诺明、盐酸万古霉素、标准全胃肠外营养液无明显可见的物理配伍禁忌。Distefano JE 等进一步考察了 24mg/ml 膦甲酸钠分别与 5mg/ml 和 15mg/ml 硫酸吗啡配伍的稳定性, 室温不避光保存, 结果在研究的 24h 内均稳定。

7 干扰素

采用体外抗细胞增生测定法, Schepart BS

等^[20]考察了干扰素 $\alpha-2b$ 经注射用水稀释至 200 万 IU/ml 4℃ 贮存于聚丙烯输液袋中的稳定性。结果在考察的 21d 内其生物活性无明显变化。

8 氟尿苷

Smith JA 等^[21]研究了 1mg/ml 氟尿苷与 0.03mg/ml 甲叶钙、2mg/ml 氟尿苷与 0.24mg/ml 甲叶钙、4mg/ml 氟尿苷与 0.96mg/ml 甲叶钙分别配伍于 0.9% 氯化钠输液中的稳定性, 4~8℃、20℃ 或 40℃ 下避光保存。结果表明二者在不同浓度配比和贮存条件下均可化学稳定 48h。进一步模拟临床常用的输液方式, 无菌配制上述 3 种浓度配比的氟尿苷和甲叶钙混合液, 在冰箱中贮存至 48h, 室温下继续贮存至 60h, 接近生理体温下继续贮存至 72h, 二者仍是稳定。

参考文献

- 唐得珍, 白梅. 三氮唑核苷在五中输液中的配伍实验. 中国医院药学杂志, 1996, 16(1): 27
- 袁中藩, 刘东辉, 张丽明等. 利巴韦林注射液与青霉素钠

- 或头孢唑林钠配伍的稳定性. 中国药学杂志, 1996, 31(6): 347
- 3 林波, 刘延, 李辉. 培氟沙星注射液与利巴韦林注射液配伍的稳定性. 中国医院药学杂志, 1997, 17(12): 550
 - 4 陈严洁. 三氮唑核苷注射液与乳酸环丙氟哌酸注射液的配伍稳定性研究. 广东药学院学报, 1997, 13(1): 49
 - 5 韩文志, 徐超. 利巴韦林注射液与 72 种常用注射液体外配伍. 中国药学杂志, 1996, 31(7): 444
 - 6 商国美, 杨继明. 阿昔洛韦与 8 种输液的配伍观察. 中国医院药学杂志, 1995, 15(12): 561
 - 7 Forman JK, Lachs JR, Souney PF. Visual compatibility of acyclovir sodium with commonly used intravenous drugs during simulated Y-site injection. Am J Hosp Pharm, 1987, 44(6): 1408
 - 8 Silvestri AP, Mitrano FP, Baptista RJ, et al. Stability and compatibility of ganciclovir sodium in 5% dextrose injection over 35 days. Am J Hosp Pharm, 1991, 48(12): 2641
 - 9 Parasrampuria J, Li LC, Stelmach AH, et al. Stability of ganciclovir sodium in 5% dextrose injection and in 0.9% sodium chloride injection over 35 days. Am J Hosp Pharm, 1992, 49(1): 116
 - 10 Outman WR, Mitrano FP, Baptista RJ. Visual compatibility of ganciclovir sodium and total parenteral nutrient solution during simulated Y-site injection. Am J Hosp Pharm, 1991, 48(7): 1538
 - 11 Johnson CE, Jacobson PA, Chan E. Stability of ganciclovir sodium and amino acids in parenteral nutrient solutions. Am J Hosp Pharm, 1994, 51(4): 503
 - 12 Lam NP, Kennedy PE, Jarosinski PF, et al. Stability of zidovudine in 5% dextrose injection and 0.9% sodium chloride injection. Am J Hosp Pharm, 1991, 48(2): 280
 - 13 Bashaw ED, Amantea MA, Minor JR, et al. Visual compatibility of zidovudine with other injectable drugs during simulated Y-site administration. Am J Hosp Pharm, 1988, 45(12): 2532
 - 14 Yuan LC, Samuels GJ, Visor GC. Stability of cidofovir in 0.9% sodium chloride injection and in 5% dextrose injection. Am J Health-Syst Pharm, 1996, 53(16): 1939
 - 15 Ennis RD, Dahl TG. Stability of cidofovir in 0.9% sodium chloride injection for five days. Am J Hosp Pharm, 1997, 54(19): 2204
 - 16 Woods K, Steinmann W, Bruns L, et al. Stability of foscarnet sodium in 0.9% sodium chloride injection. Am J Hosp Pharm, 1994, 51(1): 88
 - 17 Stolk LM, Hendrikse H, Chandi LS. Autoclave and Long-term sterility of foscarnet sodium admixtures. Am J Health-Syst Pharm, 1995, 52(1): 103
 - 18 Lor E, Takagi J. Visual compatibility of foscarnet with other injectable drugs. Am J Hosp Pharm, 1990, 47(1): 157
 - 19 Baltz JK, Kennedy P, Minor JR. Visual compatibility of foscarnet with other injectable drugs during simulated Y-site administration. Am J Hosp Pharm, 1990, 47(9): 2075
 - 20 Schepart BS, Bums BA, Evans S, et al. Long-term stability of interferon alfa-2b diluted to 2 million units/ml. Am J Health-Syst Pharm, 1995, 52(19): 2128
 - 21 Smith JA, Morris A, Duafala ME, et al. Stability of floxuridine and leucovorin calcium admixtures for intraperitoneal administration. Am J Hosp Pharm, 1989, 46(5): 985

(收稿: 1999-03-09)

防治干槽症甲硝唑填充剂的研制和临床应用

高志刚 刘凤英 黄啸坤(解放军第 467 医院 石家庄 050081)

摘要 目的: 介绍甲硝唑填充剂的处方组成、配制方法和临床应用。方法: 自制甲硝唑填充剂用于干槽症的防治, 并用常规方法作对照。结果: 本品对干槽症有明显的防治效果, 有效率达 100%, 优于对照组。结论: 本品原料易得、制作简单、疗效确切, 有一定的临床应用价值。

关键词 甲硝唑填充剂; 干槽症; 临床应用

干槽症为拔牙术后较常见的并发症, 绝大多数发生于下颌阻生智齿拔除后, 国内外报道

发生率为 10%~30%, 目前尚无较好的预防方法, 一般处理为拔牙术后咬普通脱脂棉并口服