

根皮素无苯并吡喃酮环存在,仍然显示较强的抑制活性,这些结果与我们前期文献报道它们抑制细胞增殖的结果相似<sup>[4]</sup>。构效关系分析将为进一步结构改造寻找更有效的抗肝纤维化药物提供依据。

#### 参考文献:

- [1] Alcolado R, Arthur MJP, Iredale JP. Pathogenesis of liver fibrosis [J]. Clin Sci, 1997, 92(2): 103.
- [2] Friedman SL, Arthur MJ. Activation of cultured rat hepatic lipocytes by Kupffer cell conditioned medium. Direct enhancement of matrix synthesis and stimulation of cell proliferation via induction of platelet-derived growth factor receptors [J]. J Clin Invest, 1989, 84(6): 1780.
- [3] Czaja MJ, Weiner FR, Flanders KC, et al. In vitro and in vivo association of transforming growth factor-beta-1 with hepatic fibrosis [J]. J Cell Biol, 1989, 108(6): 2477.
- [4] Zhang M, Zhang JP, Ji HT, et al. Effect of six flavonoids on proliferation of hepatic stellate cells in vitro [J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(3): 253.
- [5] 张 珉, 张俊平, 王杰松, 等. 黄酮木素对 HSC-T6 细胞增殖和胶原合成的影响 [J]. 第二军医大学学报, 1999, 20(5): 304.
- [6] Kang LP, Qi LH, Zhang JP, et al. Effect of genistein and quercetin on proliferation, messenger RNA levels and synthesis of collagen by rat hepatic stellate cells [J]. Acta Pharmacol Sin, 2001, 22(9): 793.
- [7] Friedman SL, Lalazar A, Wong L, et al. HSC-T6 cells, an immortalized rat hepatic stellate cell line [J]. Hepatology, 1997, 27(5): 338A.
- [8] 田 鸣, 张俊平, 钱定华, 等. 蛋白激酶 C 抑制剂和钙调素抑制剂对小鼠腹腔巨噬细胞释放肿瘤坏死因子的抑制作用 [J]. 中国药理学报, 1993, 14(5): 447.

收稿日期: 2005-09-14

## 注射用氨苄西林钠/氯唑西林钠与不同溶媒配伍稳定性的研究

张利斌, 张晓庆, 刘明忠 (上海市肺科医院药剂科, 上海 200433)

**摘要** 目的: 研究注射用氨苄西林钠/氯唑西林钠(氨氯青霉素钠)与 5 种常用输液在不同放置时间、不同温度下的配伍稳定性。方法: 将注射用氨苄西林钠/氯唑西林钠用 5 种常用输液分别配成溶液, 用高效液相色谱法测定各配伍液中氨苄西林钠、氯唑西林钠的含量。结果: 样品与 5% 葡萄糖注射液和葡萄糖氯化钠注射液配伍时, 随着放置时间和温度的升高, 各组溶液中氨苄西林钠和氯唑西林钠的含量下降, 其中以葡萄糖注射液中者最为显著。结论: 氨氯青霉素钠在 5% 葡萄糖和葡萄糖氯化钠注射液中不稳定。

**关键词** 氨苄西林钠; 氯唑西林钠; 配伍性; 稳定性

中图分类号: R944.1<sup>+</sup>1 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2006)02-0086-04

## Study on compatible stability of ampicloxacillin sodium for injection in five infusions

ZHANG Li-bin, ZHANG Xiao-qing, LIU Ming-zhong (Department of Pharmacy, Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the compatible stability of ampicloxacillin sodium for injection in five infusions in different time and different temperature conditions. **Methods:** Ampicloxacillin sodium was dissolved in five infusions. Ampicillin and cloxacillin in ampicloxacillin sodium for injection were determined by HPLC, and the color changes of all infusions were observed. **Results:** The ampicillin and cloxacillin contents in ampicloxacillin sodium for injection declined with time and temperature increased. The most distinct were 5% glucose injection. **Conclusion:** Ampicloxacillin sodium for injection wasn't stable in 5% glucose, glucose and sodium chloride injection.

**KEY WORDS** ampicloxacillin; ampicillin; cloxacillin; compatibility; stability.

注射用的氨苄西林钠/氯唑西林钠(氨氯青霉素钠)是氨苄西林钠和氯唑西林钠的混合粉针剂,

是目前临床上较强的抗革兰阳性菌药物。本品中氨苄西林钠为广谱半合成青霉素, 氯唑西林钠为耐酸、耐酶半合成青霉素。氨氯青霉素钠具有氨苄西林钠和氯唑西林钠两者的特点, 即对革兰阳性菌和阴性菌均有广谱杀灭作用, 又对耐青霉素的金黄色葡萄

作者简介: 张利斌(1980-), 男, 本科, 药师。  
E-mail: leebinz@gmail.com.

球菌有效。两者合用具有较好的协同作用。本实验考察注射用氨苄青霉素钠与不同溶媒配伍在不同的温度下的稳定性,以便为临床选择最佳的溶媒、放置和静滴时间及温度提供可靠的实验依据。本文测定方法参照赵自成等<sup>[1]</sup>的高效液相法测定,并略作修改。实验条件和参数的选择及处理参照张建新等<sup>[2]</sup>的实验,并加以改进。

### 1 仪器和药品

**1.1 仪器** 惠普 1100 高效液相色谱仪;DK-S12 型恒温水浴锅;Sartorius 电子天平。

**1.2 药品** 注射用氨苄西林钠/氯唑西林钠(氨苄青霉素钠,山西博康药业有限公司,批号 20030801)。5% 葡萄糖注射液(上海长征富民药业有限公司,批号 03112601),葡萄糖氯化钠注射液(上海长征富民药业有限公司,批号 03102703),碳酸氢钠注射液(上海长征富民药业有限公司,批号 0305125),0.9% 氯化钠注射液(上海华源长富药业有限公司,批号 04031802),复方氯化钠注射液(上海华源长富药业有限公司,批号 0402173);氨苄西林钠标准品(中国药品生物制品检定所,批号 410-9402,含量 85.6%);氯唑西林钠标准品(中国药品生物制品检定所,批号 423-9902,含量 90.9%)。

### 2 方法和结果

**2.1 色谱条件** 流动相:甲醇-0.02mmol/L 磷酸二氢钾(60:40)。用 10% 磷酸调节 pH 至 5.8。色谱柱:GL sciences ODS-3(5 $\mu$ m,4.6mm $\times$ 250mm);波长:245nm;柱温:25 $^{\circ}$ C;流速 1.2mL/min;进样量:20 $\mu$ L。在该色谱条件下,色谱图如图 1。氨苄西林钠保留时间为 2.7min,氯唑西林钠的保留时间为 8.5min。

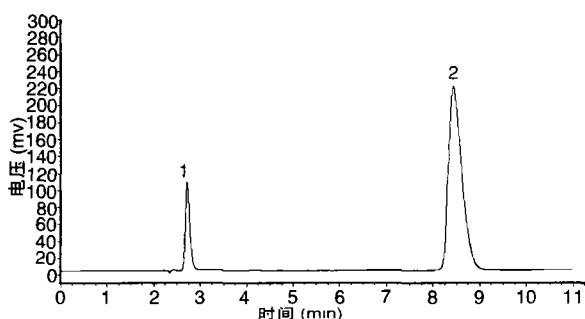


图 1 氨苄西林钠/氯唑西林钠高效液相色谱图  
1-氨苄西林;2-氯唑西林

**2.2 贮备液制备** 精密称取氨苄西林钠标准品 0.05g 和氯唑西林钠标准品 0.05g,置于 10mL 容量

瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀。得氨苄西林钠/氯唑西林钠贮备液(浓度各为 5mg/mL)。

**2.3 标准曲线制备** 精密吸取氨苄西林钠/氯唑西林钠贮备液,依次配成 0.1、0.2、0.25、0.3、0.4mg/mL 等不同浓度的标准溶液,按上述色谱条件进行含量测定。以样品浓度(C)和峰面积(A)进行回归计算,得氨苄西林钠回归方程: $Y = 2.25 \times 10^{-3} + 3.29 \times 10^{-7}X$ ,  $r = 0.9996$ ;氯唑西林钠回归方程: $Y = 2.99 \times 10^{-3} + 6.7 \times 10^{-7}X$ ,  $r = 0.9996$ 。线性范围为:氨苄西林钠 0.1~0.4 mg/mL,氯唑西林钠 0.1~0.4 mg/mL。

**2.4 精密度与方法回收率** 精密吸取氨苄西林钠/氯唑西林钠贮备液稀释,选择高、中、低 3 种浓度,配制含氨苄西林钠/氯唑西林钠浓度分别为 0.1、0.25、0.4 mg/mL 的标准品。在上述色谱条件下每个浓度连续进样 5 次,连续测定 5d,考察日间和日内精密度,结果见表 1、表 2。计算测得浓度与实际浓度之比值作为回收率。结果,氨苄西林钠为(98.2 $\pm$ 0.6)%,氯唑西林钠为(98.3 $\pm$ 2.52)%( $n=7$ ),符合制剂含量的精密度要求。

表 1 氨苄西林钠的日间和日内精密度( $n=5$ )

标准浓度 (mg/mL)	日 内		日 间	
	( $\bar{x} \pm s$ )	RSD(%)	( $\bar{x} \pm s$ )	RSD(%)
0.10	301 095 $\pm$ 6 700	2.23	305 622 $\pm$ 10 578	3.46
0.25	770 248 $\pm$ 3 748	0.49	765 770 $\pm$ 9 464	1.23
0.40	1 206 277 $\pm$ 5 546	0.46	120 4751 $\pm$ 9 692	0.80

表 2 氯唑西林钠的日间和日内精密度( $n=5$ )

标准浓度 (mg/mL)	日 内		日 间	
	( $\bar{x} \pm s$ )	RSD(%)	( $\bar{x} \pm s$ )	RSD(%)
0.10	1 492 496 $\pm$ 42 849	2.87	1 515 502 $\pm$ 57 802	3.08
0.25	3 685 790 $\pm$ 55 064	1.49	3 668 659 $\pm$ 56 527	1.54
0.40	5 934 855 $\pm$ 35 032	0.59	5 907 773 $\pm$ 61 252	1.04

**2.5 配伍稳定性实验** 精密称取注射用氨苄西林钠/氯唑西林钠粉针剂样品 25mg,分别溶于 10 mL 上述 5 种溶媒中。在 10、20、30、40 $^{\circ}$ C 下于 0、15、30、60、90、120min 分别观察混合溶液的色泽、澄明度,并对其 pH 值、氨苄西林钠/氯唑西林钠相对含量进行测定。结果上述各混合溶液 2h 内均澄明,无沉淀及混浊发生,在 5% 葡萄糖注射液中葡萄糖氯化钠中颜色略显淡黄,其他输液外观均无颜色变化,pH 为 4.15~7.97。将 0 min 时在各种溶媒中的氨苄西林钠/氯唑西林钠含量按 100% 计算,求其余各时间含量与 0 min 时含量的百分比,计算降解百分率。结果见表 3~表 6。

表3 10℃时氨氯西林钠在常见输液中稳定性结果

t (min)	氯唑西林钠 (%)					氨苄西林钠 (%)				
	5% GS	0.9% NS	GNS	MNS	SHC	5% GS	0.9% NS	GNS	MNS	SHC
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
15	97.27	98.71	99.08	97.53	99.60	98.94	99.48	98.25	97.82	98.85
30	96.33	98.30	98.45	96.93	97.94	97.94	98.65	96.77	96.66	97.96
60	94.99	96.95	95.73	94.72	95.62	97.01	97.43	94.45	95.11	95.87
90	93.66	95.33	93.41	94.13	93.27	95.12	96.39	91.86	94.46	94.09
120	89.28	94.68	91.12	93.92	91.17	90.83	94.39	89.60	93.18	92.34

注:5% GS、0.9% NS、GNS、MNS、SHC 分别指 5% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液、葡萄糖氯化钠注射液、复方氯化钠注射液、碳酸氢钠注射液 以下同。

表4 20℃时氨氯西林钠在常见输液中稳定性结果

t (min)	氯唑西林钠 (%)					氨苄西林钠 (%)				
	5% GS	0.9% NS	GNS	MNS	SHC	5% GS	0.9% NS	GNS	MNS	SHC
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
15	97.44	99.39	97.15	98.85	97.23	97.49	99.17	98.83	98.10	97.36
30	95.77	97.58	96.47	96.69	95.99	96.34	97.08	96.90	96.87	95.85
60	93.27	95.07	92.77	96.03	94.12	93.77	95.92	95.40	95.99	93.66
90	89.01	93.77	91.98	94.99	91.96	92.32	93.71	92.27	93.90	92.44
120	85.12	92.03	90.31	93.99	90.44	88.58	92.16	90.81	91.94	90.54

表5 30℃时氨氯西林钠在常见输液中稳定性结果

t (min)	氯唑西林钠 (%)					氨苄西林钠 (%)				
	5% GS	0.9% NS	GNS	MNS	SHC	5% GS	0.9% NS	GNS	MNS	SHC
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
15	98.67	98.64	97.59	99.02	97.68	97.79	98.52	95.98	98.81	97.81
30	95.72	97.14	94.39	98.02	97.00	95.99	97.86	92.20	97.81	97.12
60	92.81	95.32	90.30	96.28	95.83	91.13	96.41	90.60	96.02	95.72
90	87.10	92.90	87.99	93.05	92.63	86.94	94.81	86.67	93.50	93.05
120	84.04	90.48	83.62	90.52	91.75	85.00	92.82	82.82	91.38	92.09

表6 40℃时氨氯西林钠在常见输液中稳定性结果

t (min)	氯唑西林钠 (%)					氨苄西林钠 (%)				
	5% GS	0.9% NS	GNS	MNS	SHC	5% GS	0.9% NS	GNS	MNS	SHC
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
15	99.15	98.44	97.64	99.03	97.88	98.04	97.71	97.11	99.48	97.65
30	96.28	97.19	95.80	97.16	96.47	94.25	96.64	94.12	97.18	96.60
60	91.15	94.47	91.86	94.28	92.68	87.22	95.51	89.48	95.22	94.55
90	87.18	91.70	87.73	92.27	91.27	81.49	93.57	85.17	93.06	91.87
120	81.33	89.47	84.06	89.85	88.93	76.43	90.70	81.13	90.99	89.72

### 3 讨论

**3.1 pH 值的选择** 本实验中发现流动相的 pH 值对分离的结果有影响,其中 pH 值对氯唑西林的峰形有较大影响。摸索条件时,在 pH 4.5 ~ 8.0 之间对一系列流动相进行比较,发现在 pH 5.8 的流动相下,氯唑西林的峰形较好,能在较短的时间(10min)内与其分解产物及杂质得到较好的分离,并且此 pH

值下氨苄西林钠和氯唑西林钠较为稳定。

**3.2 输液的影响** 本实验中发现氨苄西林钠/氯唑西林钠在 5 种输液中 2h 以内,以生理盐水中最稳定,复方氯化钠、碳酸氢钠其次,5% 葡萄糖 0.9% 氯化钠中稳定性较差,5% 葡萄糖中稳定性最差,样品在 5% 葡萄糖液中含量下降最快。

**3.3 温度及时间的影响** 本实验中发现各配伍混合液,随温度的升高和时间的延长,每种输液中药物

的含量基本上都有不同程度的降低。

本实验提示,氨苄西林钠/氯唑西林钠临床上与上述输液配伍,最好选用氯化钠注射液,配好后应尽快在 120min 内使用;如选用葡萄糖氯化钠注射液配伍应在 60min 内使用。如需暂时放置,尽量放在冰箱低温保存,以免降低疗效。另外,采用高效液相法测定氨苄西林钠/氯唑西林钠含量方法简便,结果可靠。

参考文献:

[1] 赵自成,金素芝. 注射用氨氯青霉素钠中氨苄西林和氯唑西

林含量的 HPLC 测定[J]. 中国医药工业杂志,2001,32(9): 416.

[2] 张建新,张国斌,王 强,等. 哌拉西林/他唑巴坦粉针剂与不同溶媒配伍的稳定性[J]. 中国医院药学杂志,2003,23(12): 764.

收稿日期:2005-06-10

### 三个厂家水溶性维生素粉针剂药剂学评价

吴 磊,侯雪梅,李国栋(第二军医大学药学院,上海 200433)

**摘要 目的:**对目前临床应用较多的三家厂商(A 厂、B 厂和 C 厂)注射用水溶性维生素的 9 批样品进行质量比较,为临床应用提供参考。**方法:**参考国内外同类产品质量标准,从性状、pH 值、复溶性、装量差异、不溶性微粒、溶液澄清度、含量和细菌内毒素等指标进行比较。**结果:**所测样品的外观颜色呈淡黄色、黄色甚至局部棕黄色不等;pH 值均在 5.6~6.1 间;粉针剂在 5min 内均可完全复溶。澄清度、装量差异、细菌内毒素检查均符合中国药典关于注射剂项下的要求;不溶性微粒 $\geq 10\mu\text{m}$ 、 $\geq 25\mu\text{m}$  的粒子数均符合中国药典的要求,但不同药厂的产品微粒数有所差异。三厂家 9 批样品的维生素组分和防腐剂含量仅 A 厂 3 批样品达到要求,其他两个厂家有个别批号未达到我国卫生部颁标准的要求。**结论:**总体质量尚可,但不同药厂的产品质量存在一定的差异。

**关键词** 水溶性维生素;注射剂;药剂学评价

中图分类号: R944.1+1      文献标识码:A      文章编号:1006-0111(2006)02-0089-04

### The pharmaceutical evaluation of different products of water-soluble vitamin for injection

Wu Lei, Hou Xue-mei, Li Guo-Dong (School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**ABSTRACT Objective:**To evaluate the quality of three different products of water-soluble vitamin for injection (produced by AV, BV and CV respectively) and to make a reference for clinical application. **Methods:** several indicators were compared, such as the physical and chemical properties of the products, the pH, the solubility, the difference at the load capacity, the insoluble particles, the transparency clarity, the content and the toxin produced by certain bacteria according to the quality standards of the same kind products at home and abroad. **Results:** The color of sample varies from light yellow to brown yellow, even the color is different at spot. The pH values were between 5.6~6.1. The powder and injection preparation dissolved in five minutes. The results of the tests of the transparency clarity, the difference at the load capacity and the toxin produced were complied with the Chinese Pharmacopoeia about the request of the injection. The amount of sub-visible particles whose size was larger than 10 or 25 $\mu\text{m}$  were accordance with the Chinese Pharmacopoeia. But The amount of sub-visible particles were different among products made in different manufacturers. For the content of vitamin or preservative, just three batches which made in AV were accordance with the standard of MOH among batches. Individual batch numbers that produced by the others could not meet the standard requests of the Ministry of Heal. **Conclusion:** On the whole, the quality is not too bad, but the quality of product made by different manufacturers has some difference.

**KEY WORDS** water-soluble vitamin; injection; pharmaceutical evaluation

作者简介:吴磊(1977-)男,学士,主管药师。