

药典1990年版二部附录7~8页进行检查。

## 2. 鉴别:

**乙醚酚:** 取本品2粒, 加无水乙醇40ml在水浴上加热便溶, 再置冰浴上冷却后, 滤过, 将滤液蒸干, 残渣分成2份, 1份加硫酸1ml, 溶解后, 溶液呈橙黄色; 加水10ml稀释, 颜色即消失。另一份加稀乙醇2ml溶解后, 滤过, 滤液加三氯化铁溶液(1:100)1滴, 即显绿色, 缓缓变成黄色[1]。

**小檗碱:** 取本品4粒置水浴上加热使溶, 趁热过滤, 将滤渣(三黄粉)凉干取1克, 加甲醇20ml浸泡过夜, 取上清液1ml, 加稀盐酸2ml与漂白粉少量, 振荡后, 溶液显樱红色; 另取上溶液1ml, 加5%没食子酸的乙醇溶液2~3滴, 在水浴上蒸干, 趁热加硫酸数滴, 即显深绿色[2]。

## 3. 含量测定

**氯霉素:** 取本品5粒置水浴上加热使溶, 趁热过滤, 精密量取滤液适量(约相当于氯霉素40mg), 加乙醇4ml使其充分溶解, 再用水稀释成每1ml中含氯霉素20mg的溶液, 按照分光光度法在 $278 \pm 1$ nm的

波长处测定吸收度, 按 $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ 的吸收系数( $E_{1cm}^{1\%}$ )为298计算, 即得。

## 三、用法、用量及临床使用情况。

隔日一枚, 塞入阴道内, 10日为一疗程; 或者每日半粒, 晚上塞入阴道内, 10日为一疗程。

**临床应用效果:** 疗效观察标准: 无效: 用药后自觉症状及局部病变均无改善; 好转: 用药后自觉症状有减轻, 局部粘膜充血不明显; 痊愈: 用药后自觉症状消失, 局部出血与充血完全消失。

用药病人年龄47~70岁, 用药后普遍反映见效快, 无刺激及不适感。根据1989~1990年统计80例中, 经查全部治愈, 没有发现无效病例。

## 参 考 文 献

1. 马剑文等编, 《PLA药品制剂规范》, 1985年版, 人民军医出版社, 10。
2. 任仁安等编, 《中药鉴定学》, 第1版, 上海科技出版社, 85, 301。

# 复方支气管造影剂的研制(一) 制备工艺、质量标准及安全性试验

第三军医大学大坪医院

药剂科  
放射科

李新生 汤关龙 康丕顺  
吕好田 陈留斌 周成刚

**提要:** 本文报道了复方支气管造影剂(简称CBM)的制剂研究, 并拟定了质量标准。紫外扫描表明CBM与76%复方泛影葡胺的吸收图谱一致,  $\lambda_{max}$ 均为 $238 \pm 1$ nm, 紫外测定回收率( $\bar{X} \pm SD$ )为 $99.8 \pm 3.43\%$ , CV为3.44%。对CBM的粘度, 渗透压等提出了规定, LD50测定表明其毒性较小。

近年来国内碘化油供应紧张, 使许多支气管等疾患得不到及时检查。一些学者致力

于支气管造影剂替代品的研究, 如用硫酸钡混悬剂虽可达到临床上的诊断目的, 但易进入肺泡不易排出, 可引起肺部肉芽肿的形成; 也有采用单纯的水溶性造影剂—76%复方泛影葡胺直接作用支气管造影, 这一方法只能作局部支气管选择造影, 必须在透视下注入并迅速照点片。由于76%复方泛影葡胺粘稠度甚小, 在管腔内流动性大, 不能均匀涂布于管壁, 显影模糊不清, 且刺激性较

大, 极易进入肺泡, 可引起肺水肿, 同时不能作单侧全支气管造影。我们经过几年的探索, 筛选, 研制出复方支气管造影剂(CBM), 现报道如下:

### 材料与仪器

76%复方泛影葡胺注射液(上海信谊制药厂); 复方支气管造影剂(本院自制); 生理盐水(本院自制); DU-70紫外分光光度计(美国贝克曼仪器公司); NDJ-1型旋转式粘度计(上海天平仪器厂); LBSI 854-A冰点渗透计(南京净化设备厂); TC3288分析天平(上海天平仪器厂)。

家兔(日本大耳白兔); 小白鼠(昆明种)。

### 实验方法与结果

#### 一、处方与工艺

在CBM的设计中选用了76%复方泛影葡胺为主要成分。为了延缓药物扩散与吸收并增强药物对管壁的附着力, 选用了高分子化合物, 以增加溶液的粘稠性, 延长在管腔中滞留时间, 不致很快地进肺泡, 可以从容检查与摄片。

#### (一) 处方

76%复方泛影葡胺	950ml
赋形剂	qs
注射用水	qs
全量	1000ml

(二) 制备工艺 称取处方中的赋形剂置于容器中, 加入76%复方泛影葡胺注射液950ml, 不断搅拌, 待赋形剂溶后, 加注射用水至全量, 放置48h, 待全部胶溶后(必要时水浴加热助溶)。分装于100ml输液瓶中, 封口, 用100℃流通蒸汽灭菌30分钟, 备用。

(三) 用法与用量 造影检查之前应作碘过敏试验, 无阳性反应者方可使用(严重肝、肾功能不全者忌用)。同时禁食3h以上, 术前肌注阿托品0.5mg, 口服鲁米那0.06~0.1g, 还可用镇咳药物如可待因。一侧鼻腔及咽喉部用1%地卡因溶液喷雾。用

导尿管在导管前端涂石蜡油, 经鼻腔插入气管内, 转动不同体位, 不时注入少量的1%盐酸普鲁卡因溶液或2%利多卡因溶液, 总量不宜超过10ml, 作气管、支气管粘膜表面麻醉。一侧支气管造影一般用量15~20ml。

### 二、质量标准

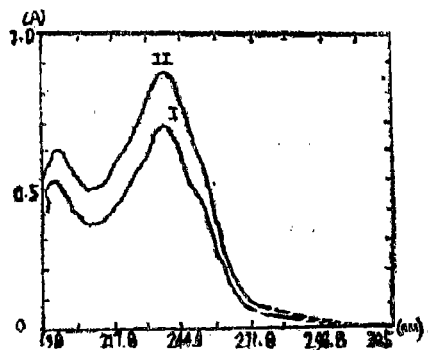
(一) 性状 本品为微黄色粘稠液体, 避光密闭贮藏。

(二) 鉴别 ①取本品约1ml, 蒸干后, 小火加热, 产生紫色碘蒸汽。②取本品约0.2ml加三氯化铁液1ml, 加20%氢氧化钠2ml, 即发生棕红色沉淀, 随即溶解成棕红色溶液。③取本品加蒸馏水稀释至约10μg/ml, 照紫外分光光度法测定, 在238±1nm波长处有最大吸收。

(三) 含量测定 本品为复方泛影葡胺和赋形剂的无菌胶体溶液, 含复方泛影葡胺为标示量的95~105%。

复方支气管造影剂(CBM)的处方中主药是复方泛影葡胺(其中泛影葡胺6.6份, 泛影酸钠1份), 而泛影葡胺主要是泛影酸和甲葡胺的混合制品, 泛影酸结构中的碘代苯环在紫外区有吸收, 故采用紫外分光光度法测定CBM的含量。

1. 吸收图谱的绘制: 取76%复方泛影葡胺注射液、CBM分别用蒸馏水作空白, 在200~900nm范围进行扫描, 结果复方泛影葡胺注射液和CBM最大吸收峰均为238±1nm, 表明两者吸收光谱一致, CBM中的赋形剂不产生干扰(见图)。



2. 标准曲线的制备 精密量取复方泛影葡胺注射液, 置容量瓶中用蒸馏水稀释至6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 分别取上述液1、2、3、4、5、6、7、8 ml, 置10ml容量瓶中, 加蒸馏水至刻度于238nm处测定吸收度(取5次平均值), 得复方泛影葡胺标准曲线, 回归方

程:  $A = 0.04358C + 0.0308$ ;  $r = 0.996$

3. 回收率测定 分别精密量取稀释至6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的复方泛影葡胺溶液1, 1.5, 2, 3ml, 置10ml容量瓶中, 加蒸馏水稀释至刻度, 于238nm处测吸收度, 按回归方程计算, 结果见表1。

表1 复方泛影葡胺液回收率

编号	理论加入量 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	实际测得量 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	回收率 (%)
1	6	5.64	94.00
2	9	9.10	101.10
3	12	11.94	99.50
4	15	15.30	102.00
5	18	18.44	102.4

$\bar{X} + SD = 99.8 \pm 3.43\%$ ;  $CV = 3.44\%$

4. 复方泛影葡胺液的稳定性 分别精密取在室温避光情况下放置24h复方泛影葡胺溶液(6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 1、3、5、6、8 ml, 置10ml容量瓶中, 加蒸馏水至刻度, 在238

nm处测得吸收值A(三次平均值), 计算结果见表2。结果显示, 复方泛影葡胺稀释液在放置24小时内稳定, 不影响含量测定。

表2 放置24小时复方泛影葡胺液的含量测定

编号	放置前测定量 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	放置后测定量 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	回收率 (%)
1	5.45	5.38	98.72
2	18.27	18.32	100.27
3	30.55	30.60	100.16
4	36.24	36.59	100.97
5	47.83	47.87	100.08

$\bar{X} + SD = 100.04\% \pm 0.82\%$ ;  $CV = 0.82\%$

5. 样品测定 因CBM的粘稠度较大, 不能精密量取, 故采用称量法, 方法: 正确量取CBM100ml, 精密称重后, 以体积除以重量得每ml含CBM重量(即比重)。精密称取CBM样品约0.5g于25ml容量瓶中, 加蒸馏水稀释至刻度, 再取该液5ml, 加于10ml容量瓶中加蒸馏水至刻度即得CBM浓度约为10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的样品液, 以蒸馏水为空白于238nm处测定吸收度A值, 代入标准曲线求得C值后, 用下列公式计算样品含量。

$$\text{样品含量}(\%) = C \times \left( 25 \div \frac{\text{样品称重}}{\text{样品比重}} \times 500 \times 2 \right) \times 100\%$$

结果见表3。

(四) 制剂pH值 据文献报道, 造影剂的pH值对制剂的稳定性有影响<sup>(1)</sup> 拟定CBM的pH为6.0~7.0。

(五) 粘度 制剂的粘稠度和渗透压对耐受性有影响, 适当的粘稠度也是CBM制剂的成败关键。本品采用NDJ-1型旋转式

表3 样品含量测定结果

样品批号	含量(%)	实测含量(%)	标示量(%)
890826-1	72.2	70.7	97.9
890826-	72.2	70.6	97.8
891004-2	72.2	70.2	97.2
891004-3	72.2	71.4	98.0

粘稠度计测定粘稠度在8000~10000厘泊,经临床试用较为适宜。赋形剂可根据季节温度变化调整用量,以保证适宜粘稠度。

(六) 渗透压 1850~1900mOsm。

**三、稳定性考察** CBM中主药为复方泛影葡胺,赋形剂为高分子化合物,故CBM为

高分子化合物单分子形成分散体系,一般比较稳定(为动力学稳定体系)。

本品经室温避光,放置一年留样观察,外观性状几无变化,含量测定结果与一年前基本一致,结果见表4,证明CBM稳定性良好。

表4 复方支气管造影剂留样观察结果

批号	原测含量(%)	一年后测含量(%)	标示量
890826-1	70.7	70.9	98.20
891004-3	71.4	70.6	97.78

#### 四、安全试验

(一) 无菌检查 合格

(二) 刺激性试验 以76%复方泛影葡胺注射液为阳性对照组,生理盐水为空白对照组,CBM为实验组。分别取三只家兔编号1、2、3。1号左、右眼各滴入CBM和生理盐水各0.1ml,2号兔左、右眼各滴入76%复方泛影葡胺注射液和生理盐水各0.1ml,3号兔左、右眼各滴入CBM和76%复方泛影葡胺注射液各0.1ml,于给药前和给药后5、10、15、20、30min及1、2、3h

分别进行对比观察充血,流泪、水肿等指标。

结果表明CBM虽有轻度刺激性,但不影响临床使用。

(三) LD<sub>50</sub>测定 文献记载水溶性造影剂的钠或甲葡胺的含量除对溶解度和粘稠度起决定性作用外,对毒性也有影响。CBM中含有上述两种成分,故对CBM进行了LD<sub>50</sub>测定。以简化机率法计算CBM的LD<sub>50</sub>是17.62ml/kg,采用冠氏法计算则为18.32ml/kg,表明CBM的毒性较小。

## 常用小针剂不溶性微粒的初步测试

上海医科大学附属中山医院药剂科

徐力红 岳群英 颜春华

存在于注射液中的不溶性微粒对人体的危害,已日益被临床所重视。很多国家的药典对不同装量注射液中的不溶性微粒作了限度

规定<sup>1,2,3</sup>,美国药典第21版已对供静脉用小装量注射液的微粒作了限度检查的规定<sup>(1)</sup>,我国药典1990年版对100ml以上装