

四、讨论

根据表 2、表 3、表 4 中统计数据,认为复方新诺明中磺胺甲基异噁唑可用中国药典 1990 版二部规定有关复方新诺明的含量测定方法测定,其介质可选用 pH6.8 磷酸盐缓冲液。因我们在初试时曾用 0.1mol/L 盐酸为介质,测定结果:A 厂生产的药溶出速率为 0.0119/min、B 厂产品为 0.0176/min,远小

于在 pH6.8 磷酸盐中的溶出率,且在溶出过程中,在转篮周围产生气泡,影响溶出。

由表 5 可知,A 厂和 B 厂所生产的药,其 K_y 、 m 、 T_{50} 、 T_d 、 T_{80} 均有极显著差异,故本文建议药典应对复方新诺明溶出度加以质量控制,从而确保物美价廉的老药充盈市场,发挥更大的效应。

鲎试剂检测乳酸环丙沙星注射中内毒素的研究

程 宓 徐世清 马晓华

(解放军第 479 医院药械科 丹东 118008)

摘要 本文用鲎试剂对乳酸环丙沙星注射液的细菌内毒素进行检测,经过抑制/增强试验表明,乳酸环丙沙星注射液按 1:8 的稀释液对标定值为 0.5EU/ml 的 TAL 无抑制增强作用。实验结果表明,将原液按 1:8 稀释后可标定值为 0.5EU/ml 的 TAL 进行检测乳酸环丙沙星注射液中的细菌内毒素。

关键词 乳酸环丙沙星注射液;鲎试剂;细菌内毒素试验;抑制/增强试验;热原

细菌内毒素检查法是用鲎试剂(TAL)测定各物品的样品中或其表面可能存在的细菌内毒素浓度的试验。鲎试验法的灵敏度高于家兔法热原试验,极微量的内毒素就能使 TAL 产生坚固的凝胶。因此, TAL 为内毒素检测提供了一种简单、快速、灵敏、准确的方法。美国药典九五年版收载用细菌内毒素法检查的药品有 471 种,其中仅有 40 种保留热原检查。我国药典九五年版才正式收载了“细菌内毒素检查法”,但用该方法检测细菌内毒素的品种数量甚少^[1]。用 TAL 检测乳酸环丙沙星注射液的细菌内毒素尚未见报道。本文根据该法采用“凝胶法”研究制订了乳酸环丙沙星注射液的细菌内毒素检查方案,并观察了检查结果,现将其报告如下。

一、试剂与器材

(一)试剂

细菌内毒素工作标准品(批号:960205, 10EU/支, 厦门鲎试剂厂);鲎试剂(批号:

960302, 厦门鲎试剂厂);鲎试剂溶解水,即超纯水(批号:960305, 厦门鲎试剂厂);乳酸环丙沙星注射液(批号:9608061、9608062、9608063, 100ml/瓶, 本院制剂室)。

(二)仪器

IB801 型超级恒温器(辽阳恒温仪器厂);WZR-D941 型药用电子振荡器(苏州市东吴医用电子仪器厂);所用玻璃器皿和其它用具均除热原。

二、原理

鲎血变形细胞中含有一种称为凝固蛋白原的可凝性蛋白质及一种大分子的酶原,此酶原被内毒素(热原质)激活后能作用于凝固蛋白原,促其变成一种不溶性的肽,称为凝固蛋白,最后此肽聚合生成坚固的凝胶。即细菌内毒素法的判断依据。

三、实验方法与结果

(一)细菌内毒素理论限值计算

按部颁标准^[2]该药项下热原注射剂量

以家兔 10ml/kg 注射或按美国药典九五年版^[3]该药项下规定人用剂量 20mg/kg 计算, 细菌内毒素标准品的致热域为 10EU/kg, 因此, 本品细菌内毒素理论限值为 $L = 5EU/kg/10ml/kg = 0.5EU/ml$ 。

(二) 样品最大有效稀释倍数

按中国药典九五年版^[2] $D = L/\lambda_b$ 计算得最大有效稀释倍数 $D = 2$ 倍。目前市场销售 TAL 的灵敏度在 0.03EU/ml ~ 1.0EU/ml 之间, 计算出该样品的有效浓度范围在 $0.06C_0 \sim 2C_0$ 之间 (C_0 为样品初始浓度)。

(三) TAL 灵敏度标定

将装有 0.1ml 标示量为 0.25EU/ml TAL 溶液的安瓿(代试管)按 5×4 行列排列。用超纯水将细菌内毒素标准品按 1:2 等比稀释成以 TAL 灵敏度 0.25EU/ml 为中值的 5 个稀释度, 即 1、0.5、0.25、0.125、0.0625EU/ml 的系列溶液(每稀释一步分别在电子振荡器上混合振荡 30s), 分别加入上述安瓿内。轻轻混匀后, 封闭安瓿口, 垂直放入 $37 \pm 1^\circ C$ 水浴中, 保温 $60 \pm 2min$ 取出安瓿, 观察凝胶情况, 判断计算 TAL 的灵敏度, 测定值 $\lambda_c = 2.0\lambda_b$ (在 $0.5\lambda_b$ 范围之内), 标准差 $S = 0 < 0.365$ (若 $S > 0.365$ 则测定方法无效), 实验结果(见表 1)表明测定结果有效。

表 1 鲎试剂灵敏度标定

(鲎试剂批号 960205, 标示灵敏度 = 0.25EU/ml)

编号	1	0.5	0.25	0.125	0.0625
1	+	+	-	-	-
2	+	+	-	-	-
3	+	+	-	-	-
4	+	+	-	-	-

$S = 0 < 0.365$ 标定灵敏度 = 0.5EU/ml MVD = 2

(四) 抑制/增强实验

以超纯水将样品倍比(1:T)稀释为 1:2、1:4、1:6、1:8 的系列溶液, 每稀释一步分别在电子振荡器上混合振荡 30s 后备用。将加有 0.1EU/ml 鲎试剂的安瓿(代试管)编号, 排列成 5 列, 每列 4 管, 分别加入上述 1~

0.0625EU/ml 5 个不同稀释度的细菌内毒素进行抑制/增强实验, 结果见表 2, 表明乳酸环丙沙星注射液对其有抑制/增强作用。

表 2 抑制/增强试验

(用超纯水将样品按 1:T 稀释)

样品批号	1:T	编号	1	0.5	0.25	0.125	0.0625
原液		1	-	-	-	-	-
		2	-	-	-	-	-
		3	-	-	-	-	-
		4	-	-	-	-	-
1:2		1	+	-	-	-	-
		2	-	-	-	-	-
		3	-	-	-	-	-
		4	-	-	-	-	-
9608061		1	+	-	-	-	-
		2	+	-	-	-	-
		3	-	-	-	-	-
		4	-	-	-	-	-
9608062	1:4	1	+	-	-	-	-
		2	+	-	-	-	-
		3	-	-	-	-	-
		4	-	-	-	-	-
9608063		1	+	+	-	-	-
		2	+	-	-	-	-
		3	+	-	-	-	-
		4	+	-	-	-	-
1:6		1	+	+	-	-	-
		2	+	-	-	-	-
		3	+	-	-	-	-
		4	+	-	-	-	-
1:8		1	+	+	-	-	-
		2	+	+	-	-	-
		3	+	+	-	-	-
		4	+	+	-	-	-

$C_{min} = 0.06C_0(1:60)$

$C_{max} = 2C_0$

(五) 样品的细菌内毒素检测

将样品按 1:8 稀释分成 2 组, 分别以标定值为 0.5EU/ml 的 TAL 进行检测(结果见表 3), 阴性对照: 以 TAL 检测样品, 稀释用超纯水; 阳性对照: 以 TAL 与 2 倍 TAL 灵敏度的内毒素反应。

表 3 样品的细菌内毒素检测

样品批号	检验结果	阴性对照	阳性对照
9608061	-----	-----	++++
9608062	-----	-----	++++
9608063	-----	-----	++++

四、供试液热原检查

3 批供试品热原检查合格, 在临床使用无致热反应。

五、讨论

(一)从表 1 的结果可知,由于诸多方面的原因,TAL 的灵敏度必须在使用前进行标定,以确保细菌内毒素检测的准确性。

(二)由表 2 结果可知乳酸环丙沙星注射液对 TAL 有很大的抑制/增强作用。笔者用标示灵敏度为 0.25EU/ml(标定灵敏度为 0.5EU/ml)的普通 TAL,对乳酸环丙沙星注射液的细菌内毒素检测研究表明,将原液按

1:8 稀释后进行检测无抑制/增强作用。

(三)上述结果表明将样品原液按 1:8 稀释后可采用标定灵敏度为 0.5EU/ml 的鲎试剂检测样品的细菌内毒素。

参考文献

- [1]中华人民共和国药典·二部,1995,附录 XI D:76
- [2]中华人民共和国卫生部标准(试行).WS-179(X-154)-93
- [3]USP XXIII 1995:377

氧氟沙星葡萄糖注射液的制备及质量控制

茅志安 汪建民

(武警浙江总队医院 嘉兴 314000)

摘要 通过对氧氟沙星溶解性、紫外吸收,活性炭对氧氟沙星吸附作用的研究,确定了氧氟沙星葡萄糖注射液的处方、制备工艺和质量控制标准,并对其稳定性进行了考察。

关键词 氧氟沙星;注射液;制备;质量控制

Preparation of ofloxacin and glucose injection and its quality control

Mao Zhian, Wang Jianmin

(Zhejiang General Troops Hospital of The Chinese People's Armed Police force Jiaxing 314000)

ABSTRACT According to the study of solubility, UV-absorption of ofloxacin and adsorption of active carbon. The formula method of preparation and the standard for quality control of ofloxacin and glucose injection was established. The stability of ofloxacin and glucose injection was studied primarily.

KEY WORDS ofloxacin, preparation, quality control, stability

氧氟沙星(ofloxacin, OFLX)为第三代喹诺酮类衍生物,近几年的临床观察表明 OFLX 具有抗菌谱广,抗菌活性强,体内吸收完全,分布广泛,血药浓度高,维持时间长,生物利用度高,临床适用范围广,用药安全,不良反应轻微等特点,疗效明显优于同类的其

它药物^[1-3]。目前国内已有其滴眼液、滴耳液的制备报道^[4,5],但关于其注射剂的制备未见报道,笔者研制了氧氟沙星葡萄糖注射液,现将其处方、制备工艺、质量控制报告如下。

一、仪器及试剂