

而对收缩压及心率的影响敷药前后无明显差异($P>0.05$)。

六、氮酮促进可乐宁透皮吸收的考察^[6]

在可乐宁溶液中,含氮酮分别为 0%, 2%、3%,以离体鼠皮制成的简单小室实验装置上进行透皮释放测定药物含量,计算透皮吸收百分率。含氮酮 2% 的可乐宁液,其透皮吸收比不含氮酮的可乐宁液透皮吸收率增加约 43.6%,为临床外用抗高血压制剂的处方筛选提供了依据。当氮酮增加到 3% 时透皮吸收率反而下降。因此,在设计制剂处方时,要注意选择氮酮的最佳用量。

七、氮酮对阿斯匹林透皮吸收的研究^[7]

离体兔皮进行体外释放试验表明,氮酮对阿斯匹林具有较强的促透作用。家兔体内试验表明封闭技术局部加温可促使阿斯匹林的透皮吸收。含氮酮 5% 的 2% 阿斯匹林乳膏对 4 例上感、急性支气管炎发热患儿(年龄 1~3 岁)进行初步临床应用。将乳膏涂于前臂内侧(0.2g/kg),外包塑料薄膜。考虑到透皮吸收较慢,对 2 例体温超过 39℃ 患儿同时口服一次阿斯匹林。4 例患儿体温均在 2~5h 内降至正常,24h 无回升现象。说明应用阿斯匹林透皮吸收制剂可避免或减少幼儿服药次数。

八、氮酮对吲哚美辛擦剂的透皮吸收的影响^[8]

含氮酮 1% 吲哚美辛擦剂经大鼠蛋清诱发足跖水肿及滤纸片肉芽形成试验,其大鼠

痛阈值与不含氮酮的吲哚美辛擦剂比较有显著性差异($P<0.05$)。含氮酮 1% 的吲哚美辛擦剂经兔皮给药后,局部肌肉组织中的药液比血浆中高 40 倍,表明药物主要集中在局部。说明氮酮促进吲哚美辛透皮吸收后,主要是使吲哚美辛的局部血液增加,从而更充分发挥其局部抗炎镇痛作用。同时低而恒定的血药浓度也可以减少吲哚美辛全身的不良反应。

九、含氮酮的复方氯霉素制剂的临床效果

将患有顽固性瘙痒症,部分有并发感染的病例 88 例,随机分成两组。48 例用含氮酮的复方氯霉素,40 例用含二甲基亚砷的复方氯霉素。病例均用药外擦 3~4 次/d,连用 7d 为一疗程。疗效按显效、有效和无效评定。含氮酮的复方氯霉素组治疗结节性痒疹、湿疹、痤疮总有效率明显高于含二甲基亚砷的复方氯霉素组,经统计学处理,有显著意义($P<0.05$)。

参考文献

- [1] 强福臣,等. 中国医院药学杂志,1989,9(7):289
- [2] 王宝成,等. 中国药学杂志,1990,25(1):14
- [3] 张泽威,等. 中国医院药学杂志,1990,10(2):54
- [4] 王晓波,等. 中国药学杂志,1990,25(3):151
- [5] 屈敬明,等. 中国医院药学杂志,1990,10(2):54
- [6] 张秀清,等. 中国医院药学杂志,1990,10(9):416
- [7] 陈雨安,等. 中国医院药学杂志,1991,11(6):245
- [8] 周一平,等. 中国药学杂志,1991,26(6):346
- [9] 沈翠云. 中国医院药学杂志,1991,11(6):250

大输液与十九种小针剂配伍引起微粒变化的初步探讨

解放军第 210 医院(大连 116021)

金松月 李丽华 陈同福 岳平

静脉输液微粒可以引起血管栓塞、肺部肉芽肿、静脉炎、肺动脉损伤和过敏反应等。临床广泛应用大输液与小针剂配伍静脉给

药。下面就目前我院常用的小针与大输液配伍后微粒的变化,进行实验探讨,现将结果报告如下:

一、仪器和药品

单人无菌洁净工作台中(沈阳市医疗器械二厂); ZWF-4B 注射液微粒分析仪(空军天津医用电子仪器研究中心)。10% 葡萄糖注射液(本院制剂室 920306); 5% 葡萄糖注射液(本院制剂室 920410); 注射用水(本院制剂室 920113); 0.9% 氯化钠注射液(本院制剂室 920413); 小针剂(国内外不同厂家)。

二、方法与结果

模拟医疗常规加药方法, 以一次静滴容量分别加入小针剂。分别用微粒检测仪检测加药前后的输液中的微粒。将加药后微粒增加数填入表格。

表 1 输液与药物针剂配伍后的微粒增加情况

药品名称	微粒计数(个/ml)			
	≥10um	≥25um	≥50um	
粉针剂				
青霉素钠320万u	184±7.55	25±2.00	>15	
氨苄青霉素2g	178±7.00	21.3±1.53	>15	
乳酸红霉素30万u	71.3±1.53	3±1.00	>10	
磺苄青霉素钠5g	77.3±20.53	4.7±2.31	>5	
磷霉素钠2g	19.7±4.16	2±0	>2	
西力欣750mg(进口)	20±5.03	1.3±1.15	0	
注射液				
V _B 50mg	60±3.00	0	0	0
Vc1g	38±5.29	2.7±2.31	0	0
ATP100mg	22±2.65	20±3.00	0	0
氯化钾0.6g	60.7±7.09	5±2.00	0	0
卡那霉素1g	67.7±9.10	12±2.00	0	0
林可霉素0.6g	148.3±1.53	8.7±1.53	0	0
氯霉素1g	22±2.63	2	0	0
复方丹参10mL	170±15.10	2.7±1.15	0	0
维脑路通400mg	161.17±17.01	24±2.00	0	0
异搏定2.5mg(国产)	36±13.97	2±2.00	0	0
异搏定2.5mg(进口)	20±4.00	0.7±1.16	0	0
曲马多100mg(进口)	12.7±2.31	0	0	0
立其丁100mg(进口)	15.7±2.31	0.7±0.58	0	0

三、讨论

实验表明, 粉针剂与大输液配伍后微粒 ≥50um/ml 微粒数明显增加, 注射液与大输液配伍后 ≥25um/ml 的微粒没有增加, 注射液、粉针剂与大输液配伍后 ≥50um/ml 和 ≥10um/ml 的微粒数增加明显。

输液中添加小针剂后, 输液微粒增多, 我们认为有以下几个原因:

1. 药物本身带入微粒

药典(90年版)虽然对大输液的微粒有严格的要求, 但对小针剂没有规定明确的异物限量, 大部分小针剂会有较多的微粒, 特别是粉针剂常含有白点、纤维、橡皮屑以及溶解不完全白异物, 所含微粒大于经过澄明度检查过的注射液。

2. 配制输液过程引入微粒

粉针剂溶解时针头刺破橡皮屑、涤纶薄膜等, 小针剂安瓶在切割过程中会使破屑不同程度的混入, 注射器没有经过微孔滤膜处理的重蒸溜水冲洗, 本身带入了大量的微粒。

3. 产生物理和化学变化后引起微粒

溶媒组成改变使微粒增多, 如氯霉素注射液为复合溶媒, 当加入输液时, 如果超过氯霉素在水中的溶解度(1:400)就要析出氯霉素沉淀。另外输液中 pH 改变, 药物分子与葡萄糖分子的相互吸附, 复方制剂, 中药制剂, 都可使微粒增加。

四、实验后提示

1. 小针剂应有微粒限度

本实验中进口注射液, 如立其丁、异搏定、曲马多, 西力欣均符合我国药典(90年版)标准, 说明小针剂的微粒是可以控制的。美国药典 21 版对小容量注射液的微粒检查作了新的规定, 规定一只容量内, 粒径大于 10um 的微粒在 1000 个以下, 粒径大于 25um 的微粒在 1000 个以下。^[1]

2. 使用终端滤器是最终除去进入人体输液微粒的有效方法。

有人研究证明, 使用终端滤器, 使 $>10\mu\text{m}$ 的微粒减少 30~40 倍, $>25\mu\text{m}$ 的司全部截留。还有实验表明^[1]可使输液中微粒减少 65.6%, 甚至有减少 95.4%。因此“终端滤器”是今后减少输液的微粒污染的发展方

向。

参考文献

- [1] 张汉忠. 中国医院药学杂志, 1989, 9(3): 344
- [2] 邹正午. 中国医院药学杂志, 1987, 7(9): 411

体外溶出度的位置参数 τ 值求算

湖北医药学院药学部(武汉 430069) 李荣凌 尹武华

溶出度是指药物或胶囊等在规定介质中的溶出速度和程度, 其曲线呈“弓”形, 通过威布尔分布曲线可以描述体外溶出度试验, 提取所需参数。位置参数 τ 在威布尔分布模型中规定可正可负或为零, 其意义是威布尔函数与 T 轴的交点, 在实际试验中 $0 \leq \tau < t_1$, 它代表药物在介质中释放等过程的滞后时间。由于计算麻烦, 因此在实验数据处理时往往令 $\tau = 0$ ^[1,2,3], 这样虽数据处理简单了, 但其结果有时偏差很大。借助计算机, 利用 foxbase + 编程, 就容易解决此问题, 并且结果准确, 使用方便。

一、威布尔分布模型^[1]

$$F(t) = 1 - e^{-\left(\frac{t-\tau}{t_0}\right)^m} \quad t > \tau \quad (1)$$

$$F(t) = 0 \quad t < \tau$$

将(1)式变形得:

$$\text{LnLn}(1/(1-F(t))) = m \cdot \text{Ln}(t-\tau) - \text{Ln}t_0 \quad (2)$$

其中: τ : 位置参数, $0 \leq \tau < t_1$ m : 形状参数, 表示曲线形状特征 t_0 : 尺度参数 $F(t)$: 在 t 时累积溶出百分比

从方程(2)式可知, 求 m 是关键, 最重要的参数, 但 m 值与位置参数 τ 的取值有密切关系, 因此 τ 值估算的精确性带来 m 等参数的准确性。

二、 τ 值的估算

从(2)式可知 给定一个 τ 值 ($0 \leq \tau < t_1$) 即可求得直线回归方程:

$$y = m \cdot x - \text{Ln}t_0 \quad (3)$$

其中: $x_i = \text{Ln}(t_i - \tau)$, $y_i = \text{LnLn}(1/(1-F(t)))$
 $i = 1, 2, \dots, n$

由(3)式可知, 相关系数

$$R = \frac{\sum xy - \sum x \sum y / n}{\sqrt{(\sum x^2 - (\sum x)^2 / n)(\sum y^2 - (\sum y)^2 / n)}} \quad (4)$$

显然从(4)可知相关系数 R 是 τ 的函数, 记为 $R(\tau)$ 。

因为 $0 \leq \tau \leq t < t_1$ (令 $t = t_1 - 0.01$), 所以 $R(\tau)$ 在 $0 \sim t$ 区间内存在一个 τ 值, 使得 $R(\tau)$ 最大, 此点即为所求的位置参数, 再通过(3)式求得 m, t_0 等参数。

三、 τ 值的估算微机处理

由于 $R = R(\tau)$ 求极大值计算相当复杂, 有效的方法就是试点法, 在 $0 \sim t$ 范围内进行 R 值比较, 寻求较大的 R 值, 其 τ 值精度为 0.01。

四、应用实例及比较

1. 批号 780802 消炎痛片在不同时间的溶出度^[1]