

### 3 讨论

**3.1 药品构成比分析** 从表 1 可看出,我院住院患者抗感染用药金额构成比高于门诊用药近一倍,门诊患者抗感染用药金额只占门诊用药总金额的 17.0%,可能是药店里抗感染药品药价较医院低,自行到零售药店购买有关;从表 2 抗感染药物金额 20 位排序看,门诊以口服剂型为主,金额排序第一位日均药费为 14.55 元,住院全部为针剂用药,金额排序第一位日均药费为 141.05 元;住院部抗感染用药金额前三位均为头孢菌素类;门诊用药金额排序第一位也是头孢菌素类,第二和第三位为大环内酯类。

**3.2 各处亚类分析** 在门诊用药金额里头孢菌素类占抗感染用药 31.13%,住院部占 51.80%。头孢菌素类具有抗菌作用强、毒性低,过敏反应较青霉素少见等优点,而成为临床应用的首选,适合多年龄层次的患者使用,获得了医生和患者的青睐<sup>[2]</sup>。

**3.3 DDDs 排序分析** 从表 4 可见,在 DDDs 前 20 位中,门诊仅有排序第 16 位的是针剂,其余均为非针剂剂型,与门诊患者,病情较轻,使用针剂不便有关,前 4 位用药频度依次序为罗红霉素胶囊、甲硝唑片、洛美沙星片、复方头孢羟氨苄胶囊,均为口服制剂,DDD<sub>s</sub> 第一位日均价为 4.57 元,表明门诊医生和病人倾向于使用方便,价格合理的口服制剂,而住院使用大多为注射剂型,且前 3 位均为头孢菌素类针剂,与住院病人病情相对较重,患者也喜欢一住医院即输上“吊瓶”,认为这样病情好转较快,其自我感觉得到医生的重视有关。从金额构成比青霉素类门诊仅占 3.66%,住院占 6.13%;从 DDD<sub>s</sub> 排序青霉素类在门诊排序第 7 位,住院排列第 17、18 位,可能与青霉素类药物的细菌耐药性和高过敏性有关。依我院药

事委员会《抗菌药物合理使用分线管理规定》,住院抗感染药物 DDD<sub>s</sub> 前 5 位都为二线抗菌药物,第一线抗菌用药频度位列住院摆药第 6、7 位,提示疗效肯定、副作用小、价格合理、药源充足的抗菌药物,未成为我院临床应用首选,而疗效好、价格比较昂贵的药物成为首选,DDD<sub>s</sub> 第一位日均价为 141.05 元,第二位为 74.09 元,提倡在病情允许时,抗感染药物应该由静脉给药转换为口服,进行序贯给药。

**结论** 我院应用抗感染药物从金额总体构成比和 DDD<sub>s</sub> 排序来看基本合理,为使我院更合理应用抗感染药物,防止抗感染药物的滥用,减少和延缓细菌耐药性的产生,建议医生严格执行我院《抗菌药物合理使用分线管理规定》,住院患者多做细菌培养和药敏试验;围手术期外科手术预防感染,第一代头孢菌素可满足大部分外科手术预防感染的需要(腹部手术除外),长时间、不必要地使用广谱抗感染药物,对降低手术部位感染发生几率没有益处,反而增加费用和不良反应<sup>[3]</sup>。药物经济学研究的宣传、推广,使药物成本效果达到最佳,减轻病人和社会的负担,在确保临床用药安全、有效、经济、适当的同时,亦使医院的发展和知名度得以提高,使医院在医疗市场竞争中立于不败之地。

### 参考文献

- [1] 董志军. 我院 1999~2000 年抗感染药物用药分析[J]. 农垦医学, 2004, 26(1): 12.
- [2] 陈洁锋, 丘明宇. 我院 2001~2003 年抗感染药物用药分析[J]. 药学实践杂志, 2004, 22(3): 178.
- [3] 许景峰. 抗感染药物临床使用原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003: 167.

收稿日期: 2005-01-26

## HPLC 法测定亮菌甲素注射液的含量及有关物质

胡婷婷<sup>1</sup>, 于波涛<sup>1</sup>, 姜云平<sup>1</sup>, 陆国庆<sup>1</sup>, 吴雪钗<sup>1</sup>

(1. 成都军区总医院, 四川 成都 610083)

**摘要** 目的: 建立测定亮菌甲素注射液含量有关物质的方法。方法: 以甲醇 0.1 mol/L 乙醇溶液 (50:50) 为流动相, 检测波长 368 nm, 流速为 1.0 ml/min, 采用高效液相色谱法 (HPLC) 法测定亮菌甲素注射液含量及有关物质。结果: 亮菌甲素胶囊在浓度为 20~250 μg/ml 范围内有良好的线性关系, 相关系数为 0.9999, 平均加样回收率为 101.23%, RSD 为 1.45%。结论: 本方法操作简单、快速、准确, 可用于亮菌甲素注射液中亮菌甲素的有关物质的检测和含量测定。

**关键词** 亮菌甲素; 有关物质; 含量测定; 高效液相色谱

中图分类号 R914.1 文献标识码 B 文章编号 1004-0188(2005)05-0513-03

亮菌甲素氯化钠注射液的主要成分是亮菌甲素。亮菌甲素是一种新的香豆素化合物, 系从环菌属假蜜

环菌 (*Armillariella tabescens*) 中提取的有效成分之一。临床上主要用于急、慢性肝炎及胆道疾病的治

疗,是临床治疗胆道感染值得推广的良药。亮菌甲素含量的测定,国内已有报道<sup>[1,2]</sup>。为控制亮菌甲素氯化钠注射液的质量,建立了测定其含量及有关物质的高效液相色谱法(HPLC),与文献相比,该法简便可直接测定,并可排除该注射液在酸、碱、加热、强光条件下分解产物的干扰,重现性好,完全可满足控制质量标准的要求。

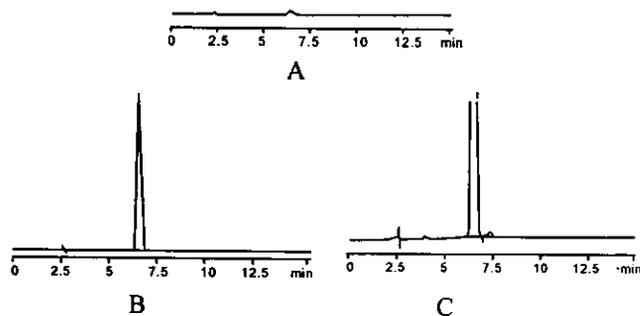
## 1 仪器与试剂

HP-1100 型高效液相色谱仪(美国惠普公司);METTLER AE-200 型分析天平(瑞士)。亮菌甲素氯化钠注射液(四川蜀乐药业股份有限公司,批号:040211,040212,040213);亮菌甲素对照品(四川蜀乐股份有限公司);甲醇为色谱纯;其余试剂均为分析纯;水为高纯水。

## 2 方法与结果

**2.1 色谱条件** 色谱性:DIKRIA C<sub>18</sub> 柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇 0.1 mol/L 乙醇溶液(50:50);检测波长:368 nm;流速:1.0 ml/min;柱温:30℃;理论塔板数按亮菌甲素的峰计算应不低于 2000。

**2.2 空白辅料干扰试验** 按处方配成不含亮菌甲素的 0.9% 的氯化钠溶液(其中含盐酸半胱氨酸 0.003%、EDTA-2Na<sub>2</sub> 0.005%、硫脲 0.01%、羟乙基淀粉 0.025%),作为空白对照溶液,将空白对照溶液、亮菌甲素对照品溶液以及亮菌甲素注射液分别进样 20 μl,记录色谱图。结果表明,在该色谱条件下空白试验无干扰,见图 1。



注:A 辅料;B 对照品;C 注射液

图 1 亮菌甲素注射液分离色谱图

**2.3 方法专属性考察** 精密称取亮菌甲素对照品 5 mg,置 25 ml 量瓶中,加盐酸溶液(1 mol/L)适量,溶解,并置沸水浴中加热 2 h,加氢氧化钠溶液(1 mol/L)调节 pH 至中性,加流动相至刻度,摇匀,得试液作

为酸破坏溶液;同样用 1 mol/L 氢氧化钠溶液对样品进行破坏,得碱破坏溶液;另取亮菌甲素对照品,加 3.0% 双氧水适量,溶解,放置 2 h,加流动相至刻度,摇匀,得氧化破坏溶液;取 120℃ 温度下放置 2 h 以及置于照度为 4500 LX±500 LX 的条件下放置 10 d 样品,分别得高温破坏溶液和强光破坏溶液;分别将上述各破坏溶液按上述色谱条件进样分析。

对样品进行强碱破坏、强酸破坏、高温破坏、强光照射试验,结果本品在碱性条件下极不稳定;在酸性条件下,亮菌甲素较不稳定;高温、强光、氧化条件下较为稳定,在所使用的色谱条件下,杂质峰的保留时间分别为 3.365 min、3.428 min、4.152 min、7.443 min 附近,而主药的保留时间在 6.2 min~6.6 min 左右,选择 368 nm 作为测定波长,各杂质峰均能检测到,且分离良好。

**2.4 标准曲线制备** 精密称取亮菌甲素对照品 10 mg,加流动相溶解并使其稀释为 400 μg/ml,摇匀,作为储备液。取储备液适量用流动相分别制成 20、40、80、120、200、250 μg/ml 的系列溶液,取 20 μl 进样,测定峰面积。以峰面积与浓度进行回归,得线性方程为: $A=48.66038C-0.91854$ ( $r=0.9999$ , $n=3$ ),亮菌甲素在 20~250 μg/ml 线性良好。

**2.5 精密度的试验** 取上述储备液,分别配制 200、80、20 μg/ml 的溶液,取 20 μl 进样,日内变异系数( $n=5$ )分别为 1.34%、1.25%、1.89%。

**2.6 回收率试验** 精密称取亮菌甲素对照品约 5 mg 各 5 份,加入每瓶亮菌甲素注射液理论量空白辅料,混匀,分别置 100 ml 的容量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,进样 20 μl,分别进样 5 次,记录峰面积,计算回收率为 101.23%,RSD 为 1.45%( $n=5$ )。

**2.7 最低检测限** 以信噪比等于 3:1 为标准,亮菌甲素的最低检测限为 0.1 ng。

**2.8 样品含量测定** 取本品适量作为供试品溶液;进样 20 μl,另精密称取亮菌甲素对照品适量,制备 50 μg/ml 的对照溶液,同法测定,按外标法计算样品含量。

**2.9 有关物质测定** 取本品作为供试品溶液;取本品 1 ml,加少量流动相使之稀释成每 100 ml 作为对照品溶液。照中国药典 HPLC 法测定。取对照溶液 20 μl 注入液相色谱仪进行预试,调整检测器灵敏度,使主成分色谱峰的峰高达满标度的 20.0%~25.0%;再精密量取供试品溶液和对照溶液各 20 μl,分别注入液相色谱仪,记录色谱图主成分峰保留时间的 2 倍。供试品溶液色谱图中若有杂质峰,除溶剂峰外,各杂质峰面积的总和不得大于对照溶液主成分峰

的面积(1.0%),且不得有大于对照液主成分峰面积的一半的单个杂质存在。采用自身对照计算含量。

**2.10 样品含量及有关物质测定** 按上述检查方法,取样品 3 批(040211、040212、040213)进行测定,结果见表 1。

表 1 亮菌甲素注射液三批样品含量及有关物质测定结果(n=3)

批号	含量(%)	有关物质峰(个数)	有关物质含量(%)
040211	97.08	2	0.5171
040212	99.13	2	0.5135
040213	101.23	2	0.5155

### 3 讨论

**3.1 亮菌甲素为香豆素成分,具有内酯结构,溶液的酸碱性对其存在形式有明显影响,碱性条件下,易使亮菌甲素开环;另外,为使亮菌甲素均以内酯形式存在,样品溶液制备和流动相中均用 0.1 mol/L 醋酸溶**

液,所使用的色谱系统简单,避免梯度洗脱的不便,分析结果令人满意。

**3.2 分解产物分布在主成分峰的前后,在主峰保留时间的 2 倍以内可以将有关物质峰完全检出,因而将检测时间定为记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍。**

**3.3 由于亮菌甲素的光敏性,本品中有关物质的检测宜在避光条件下进行。**

### 参考文献

- [1] 黄赵刚,李绍平,张平,等.高效液相色谱法测定亮菌糖浆中亮菌甲素的含量[J].药物分析杂志,2003,23(3):229.
- [2] 袁锡炳.亮菌甲素假蜜环菌甲素含量测定方法的研究[J].药学学报,1981,16(4):313.

收稿日期:2005-01-20

## 医院中药制剂卫生学超标的的原因和防范措施

李俊山<sup>1</sup>,田野<sup>2</sup>

(1.解放军 309 医院药剂科,北京 100091; 2.解放军总后勤部第一门诊部药房,北京 100842)

**摘要:**作者从制剂环境、原辅料、人员、包装、贮存五个方面分析了医院中药制剂卫生学超标的的原因,并提出相应的防范措施。

**关键词** 中药制剂;卫生学;原因;防范措施

中图分类号 R283 文献标识码 B 文章编号 1004-0188(2005)05-0515-03

在中医药理论指导下,运用现代药剂学的技术、方法和手段,针对专门的病种,挖掘、整理疗效确定、毒副作用、小的单方、复方、验方、秘方,开发、研制临床需要而市场上没有供应的制剂品种,已成为目前医院中药制剂的特色;但医院中药制剂受生产环境、原辅料、人员、包装、贮存等方面因素的影响,常难以达到国家规定的卫生学质量控制标准,既对患者的健康不利,也制约了医院中药制剂的发展。为此,笔者根据多年的制剂经验结合相关的文献报道,就医院中药制剂卫生学超标的的原因和防范措施进行探讨。

### 1 医院中药制剂卫生学超标的的原因

#### 1.1 生产环境

**1.1.1 环境空气** 随着 GPP 的实施、认证,医院制剂室的布局已趋于合理,生产车间的划分和空气净化装置的应用,有效控制了空气中的尘埃浓度,降低了细菌的污染水平,但在生产实践中,仍发现有以下几个因素会影响制剂室的空气洁净度:(1)制剂人员洁净服穿戴不整齐,操作动作过大,随意走动、边工作边

说话等不良习惯,甚至自身感染呼吸道疾病、皮肤病,仍在车间工作。(2)洁净服不能定期更换、清洗、消毒。(3)制剂人员习惯在每一个工作日前后清洗工作区,进行空气灭菌,这在消毒时间段上不合理。董学等<sup>[1]</sup>曾做实验分析,发现:8~11 时,生产间内洁净度高,尘埃、微生物均少,而在 14 时以后,工作间尘埃、微生物是上午的 3 倍,空间小的工作间甚至达不到药品生产环境的要求。(4)洁净间的空调、高效过滤器不能定期维护,特别是在湿度大,气温高的季节,维护清洁不及时,此类装置易生霉长菌,变成新的污染源。

**1.1.2 制剂设备和器具** 直接与药物接触的各类制药设备和室内器具,如药筛、压片机、口服分装机、粉碎机及各类盛装容器、药液的运输管道等,清洗、消毒不及时、不彻底,往往会滋生大量的微生物,常见的有芽胞杆菌和各类真菌。

#### 1.2 原辅料

**1.2.1 原料** 中药制剂的原料主要是天然药物,大多取自植(动)物的全体、部分制成品及生理、病理产物,也有的取自矿物,由于这些物质与大自然充分接