

合等作用,在鱼鳞病、银屑病、皮肤皴裂等皮肤病的治疗上发挥一定的作用;而且尿素还是一种优良的药物透皮吸收促进剂,能促进

上述三种药物的透皮吸收,增进它们治疗上述各种皮肤病的疗效。

对戊烷脒的气雾化来比较喷雾器的效能

田凤兰 任守荣 王立强译 周全校

摘要: 吸入戊烷脒已经成为预防和治疗间质性浆细胞性肺炎的主要方法,通过喷出量和雾滴的大小来比较四种喷雾器 (Acorn—22, Znspron, Cirrus, Respirgard II) 的效能,还有一种超声喷雾器(Fisoneb),具有两倍的戊烷脒浓度和3倍的流动速率,因为使用了激光粒子分类器。除Respirgard II系统之外,在所有情况下,雾滴的大小(物粒直径在1.2~4.7 μm)都是决定于驱动设备的气体流速和所用的戊烷脒的浓度。药物的喷出量因不同的喷雾器而有显著差别,以300mg的戊烷脒为例:Acorn—22为61%,Znspron为62%,Fisoneb为49%,Respirgard II为43%。雾滴的大小和药物喷出量都是测定喷雾器效能的重要因素。

无论在英国,还是在美国,准许吸入戊烷脒以治疗和预防间质性浆细胞性肺炎。间质性浆细胞性肺炎是一种肺泡传染病,通过动物模型和人的研究发现,吸入雾化的戊烷脒能使肺部达到较高的药物浓度,而较低的全身性吸收。用戊烷脒气雾剂进行的各种治疗、预防研究表明,对HIV抗体明确的患者,它是一个有效的方法,且毒性极小。

由喷雾器产生的适当大小颗粒的可将药物沉着于肺泡,现已确立为一种有抗菌作用的气雾剂疗法。以前有关于戊烷脒吸入疗法的雾化器的研究多数集中于颗粒的大小。该

颗粒的大小可受药浓,气体流动速率和各种喷雾器的性能的影响。较少注意不同喷雾器中的药物剩余量。本文通过对用于英国和北美的5种上市的喷雾器进行实验,研究这些因素的影响。

材料与方 法

喷雾器种类:Acorn—22, Znspron Cirrus, Respirgard II, Fisoneb。

测量颗粒大小:用2600HSD型激光微粒分析仪来测量20个喷雾器中所产生的每个雾滴的大小。本实验在22 $^{\circ}\text{C}$ 恒温的室内进行,使喷雾器喷口的顶端距激光射束2.5cm,以便于气雾通过。使光线分散。分析仪通过光线的分散程度用计算机程序计算出15个大小光带里每个光带所含有的气雾物质的比例。喷雾剂是以6 Lmin^{-1} 或8 Lmin^{-1} 的流动速度由气压缸或一电子压缩喷射器产出。每个实验都对一种流动速率下的四种喷雾器分别测定6次。本实验采用两种浓度的戊烷脒溶液,一种是通常用于间质性浆细胞性肺炎溶解戊烷脒300mg于5ml水中注射用);一种是用于治疗的(300mg溶于3ml水中)。

本实验可计算以下结果:(1)雾滴的平均直径(单位 μm)。(2)直径小于5.0 μm

的雾滴中所含药物雾化量的百分比,因只有小于 $5\mu\text{m}$ 的粒子才有可能沉着于肺泡上。

喷出量研究:用秒表来测量喷雾器喷出全部药液所需的时间。一般喷雾器含有喷雾剂的量为到最后一次雾气产生历时30秒的量。超出30秒的药物量可从测量30秒后剩余在喷雾器内的量得知。用200ml蒸馏水在实验后彻底洗涤装置。以1:25的比例稀释洗涤液,再用紫外分析仪于262.5nm处测量。用已测得的戊烷脒浓度绘制标准曲线。从而可估计出气雾剂最后剩余在装置里的量。药物的释放量就可用原来加入装置的药物量减去剩余量计算了。用此法对每一个喷雾器测两遍。测定了粒子大小与喷出量这两个相关结果(因戊烷脒的含量是与粒子的大小相适应的),就可算出每个喷雾器喷出小于 $5\mu\text{m}$ 的粒子的量。

统计分析进行综合分析以估计于各个流速和浓度下各喷雾器的不同之处。

结 果

以下几种喷雾器的粒子的中间直径超出理想范围:戊烷脒预防浓度使用的Cirrus牌喷雾器,以Portaneb压气装置为驱动的

Znspiron牌喷雾器,速率为 6Lmin^{-1} 和用Potraneb压气装置的以Mizer为隔板的Acorn牌喷雾器(见表1)。各喷雾器产生的粒子的中间直径并不遵守钟形的正态分布曲线,因此对于计算每个牌子的喷雾器相关的标准偏差并不有效。

在相同的流动速率和相同的浓度下,各种喷雾器的平均粒子中间直径都与Respirgard II产生最小的中间直径相比,有显著不度。(见表1)。

由Respirgard II产生的粒子的中间直径大小,在试验范围内与流动速率无关。但其它喷雾器在Portaneb气压机条件下,于 8Lmin^{-1} 时明显比 6Lmin^{-1} 时的中间粒径小。

有三种喷雾器在戊烷脒的低浓度($300\text{mg}:5\text{ml}$ 水)条件下产生粒子的中间直径较小,它们是:Cirrus,Znspiron和Acorn(见表1)。

喷出量研究:

Respirgard的喷雾时间比其它喷雾器要长(见表2)。

剩余在喷雾器里的药量见表3。

表1 在不同流动速率和药浓条件下,由不同喷雾器所产生的气雾粒的中间直径

喷雾器	流动速率	戊烷脒(300mg/5mL)	戊烷脒(300mg/3mL)
Inspiron	8Lmin^{-1}	3.5(3.4—3.7)	4.0(3.8—4.2)
	6Lmin^{-1}	4.6(4.3—4.8)	5.3(5.0—5.4)
	Portaneb	5.1(4.6—5.3)	4.3(4.2—4.4)
Cirrus	8Lmin^{-1}	*	3.0(2.8—3.2)
	6Lmin^{-1}	*	4.2(4.1—4.4)
	Portaneb	3.7(3.6—3.8)	3.6(3.4—3.7)
Acorn	8Lmin^{-1}	2.5(2.2—2.7)	3.0(2.9—3.2)
	6Lmin^{-1}	3.1(3.0—3.2)	4.0(3.9—4.1)
	Portaneb	3.5(3.3—3.7)	3.4(3.2—3.6)
Acorn+Mizer	8Lmin^{-1}	3.9(3.7—4.2)	
	6Lmin^{-1}	5.1(4.9—5.3)	
	Portaneb	5.2(5.0—5.5)	
Respirgard II	8Lmin^{-1}	1.2(1.2—1.2)	
	6Lmin^{-1}	1.2(1.2—1.2)	
	Portaneb	1.2(1.1—1.2)	
Fisoneb		4.7(4.7—4.7)	

* 因气泡而未测得, $P < 0.001$, 气雾粒的中间直径在括号中

表2

喷雾时间

		时间(min)	偏差
Inspiron	8Lmin ⁻¹	12.05	0.58
	Portaneb	14.7	0.98
Acorn	8Lmin ⁻¹	12.05	0.8
	6Lmin ⁻¹	12.6	1.09
	Portaneb	16.7	0.95
Respirgard	8Lmin ⁻¹	23.2	1.75
	6Lmin ⁻¹	24.3	1.28
	Portaneb	30.05	1.81
Fisoneb		4.0	0.28

表3 喷雾器对溶解在5ml水中300mg戊烷脒所产生的喷出量及效能情况

喷雾器		作为气雾释放的药量(mg) ±s.d(%)	作为<0.5μm的雾滴含 有的药量(mg)(%)
Inspiron	8Lmin ⁻¹	186.7±11.35(62.2)	121.5(40.5)
	Portaneb	199.7±6.5(66.6)	98.3(32.7)
Acorn	8Lmin ⁻¹	183.2±7.4(61.1)	136.7(45.3)
	Portaneb	189.0±13.1(63.0)	123.2(41.0)
Respirgard	8Lmin ⁻¹	130.4±19.1(43.5)	125.6(41.9)
	Portaneb	124.8±17.0(41.6)	117.4(39.1)
Fisoneb		147.4±0.3	82.7(27.6)

与Inspiron和Acorn相比,Respirgard II和Fisoneb的药物释放量较少

讨 论

喷雾剂颗粒的大小对药物在肺泡内的沉积有极重要的影响。当颗粒的中间直径为3μm时,喷雾剂颗粒的沉积可达到峰值。大于5μm时,多数的粒子将沉积在口咽部和大呼吸道上,导致咳嗽和支气管过敏症。非常小的粒子(中间直径小于1μm)不会导致肺泡内的沉积,并作为剩余量的主要成分而呼出体外。然而,单以粒子的大小来衡量并不能比较出喷雾器效能的好坏,因为各种喷雾器的喷出量也是在变化的,各不相同。本研究突出了流动速率和药物浓度对戊烷脒溶液的雾滴大小的决定作用。我们发现以8Lmin⁻¹的流动速率或较低的浓度会改善粒子的中间

直径,提高小于5μm的粒子的百分比和除Respirgard外,所有试验装置在雾化时释放的药物量,这些改进可以提高戊烷脒在肺泡的渗透率50%以上。

呼吸循环中喷雾剂的变化对药物在肺泡中的沉积有影响,尚无文献报告这一情况。

在临床上影响各喷雾器性能的原因尚不清楚,但其它的研究表明这些因素可导致戊烷脒进入肺泡量产生很大的差别。有关治疗和预防失败及上肺叶复发病的报道可表明由于某些原因而未达到外周肺部循环所需的药物浓度造成。可能是由于喷雾器的效能(粒子大小和喷出量)及操作状况(流动速率和药物浓度)导致这些失败的重要原因。在临床实践中,预防失败的原因除喷雾器效能这一重要因素外,病人的耐受性,喷雾时间和病人

的接受能力,及对副作用的抵抗力等因素也很重要。

J. Pharm Pharmacol (药理学和药理学杂志)1992, 44(1)7~9.

甲硝唑注射剂与注射用抗菌素的配伍稳定性研究

河南省武警总队医院(郑州 450052)

李孟彪 丁建强

甲硝唑是抗厌氧菌感染首选药物,临床上在用于抗厌氧菌感染时常和其他抗菌药物合用,本文就甲硝唑注射剂与常用注射用抗菌药物的配伍稳定性研究作一概述,以供临床安全、正确用药参考。

1. 与青霉素,氨苄青霉素配伍^[1]

王晓华等分别将青霉素、氨苄青霉素和甲硝唑注射液配伍,观察配伍后物理与化学变化,并测定混合前后的微粒变化。结果表明,甲硝唑在24h内稳定,且微粒数未超过药典规定,青霉素加入甲硝唑注射液中于4h内滴完是可行的,但氨苄青霉素却不宜加入甲硝唑注射液中混合静注。

2. 与羟氨苄青霉素钠配伍^[2]

甲硝唑(1 μ g/ml)与羟氨苄青霉素钠(5 μ g/ml)的混合液在6h内外观无变化,pH变化甚微,薄层提示无新物质生成,无理化配伍禁忌,故可以伍用。

3. 与注射用头孢唑啉钠配伍^[3]

0.2%甲硝唑G250ml与1g注射用头孢唑啉钠混合后,其外观无变化。紫外测定甲硝唑(13mg/ml)与头孢唑啉钠(20 μ g/ml)的混合物后发现,无新物质生成,无理化配伍禁忌。

4. 与注射用头孢他定配伍^[4]

周延安等考察了头孢他定与0.5%甲硝唑注射液配伍的稳定性实验表明,在不同温

度下(10 $^{\circ}$ C,24 $^{\circ}$ C,37 $^{\circ}$ C)两者按临床常用量配伍在8h以内有足够稳定性,随温度升高和时间延长,溶液pH值略有升高,而头孢他定含量下降加快。

5. 与注射用头孢拉定配伍^{[5][6]}

头孢拉定A加入0.2%甲硝唑G注射液中,混合液即呈微黄色,4h内颜色未见加深,pH变化不明显,紫外扫描未见有其他吸收峰。结果提示:两者可以混合静滴,头孢拉定A在24h内稳定。该体系中,头孢拉定A的稳性较甲硝唑差。余建清等人组合头孢拉定(500mg)甲硝唑(0.5%,200ml)维生素B₆(2ml,50mg)注射液进行配伍考察,于不同温度,(5 $^{\circ}$ C,25 $^{\circ}$ C,37 $^{\circ}$ C)不同时间(0h,2h,4h,6h)对混合液作外观检查、pH测定、薄层层析,结果为混合液澄清,pH值无变化,层析无杂质出现。紫外测定其经时变化,证明在6h内稳定,认为在临床上可以配伍使用。

6. 与庆大霉素配伍^{[6][7][8]}

将0.5%甲硝唑注射液100ml加入含庆大霉素20万u的10%葡萄糖,5%葡萄糖、5%糖盐水及0.9%氯化钠各400ml的混合液中,于室温下观察24h,澄明度无变化。上述各液稀释后做抑菌试验发现能显著增强抗菌活性,且庆大霉素稳定。另一实验发现,以不同pH值的甲硝唑G注射液配伍庆大霉素于不同温度下考察,pH愈低、温度愈高,庆大霉素