

- [5] 牟晓红, 张汝华, 李迎春. 布洛芬缓释片的制备及工艺研究[J]. 沈阳药科大学学报, 1996, 13(1): 5.
- [6] Kislalioğlu MS, Khan MA. Physical characterization and dissolution properties of Ibuprofen: Eudragit coprecipitates[J]. J Pharm Sci, 1991, 80(8): 799.
- [7] Mira Becic. Paracetamol release from spray-dried products prepared with acrylic resins[J]. Pharmazie, 1989, 44(11): 776.
- [8] Oth MP, Moes AJ. Sustained release solid dispersion of indomethacin with Eudragit RS and RL[J]. Int J Pharm, 1989, 55: 157.
- [9] 李国栋, 周全, 赵长文, 等. 青蒿素固体分散物的制备及体外溶出研究[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(1): 26.
- [10] 刘善奎, 钟延强, 孙其荣, 等. 盐酸尼卡地平缓释固体分散体的研究[J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(3): 107.
- [11] 傅崇东, 蒋雪涛, 胡晋红, 等. Influence of preparation factors on the sustained release of nifedipine from Eudragit RL/RS microspheres[J]. J. Chinese Pharm. Sci, 1997, 6(4): 203.
- [12] 张秀珍, 姜维苓, 邹立家. 硬脂酸金属盐对丙烯酸树脂-磺胺二甲嘧啶微囊分散性及溶出的影响[J]. 中国医药工业杂志, 1994, 25(11): 498.
- [13] Traue J, Kala H. Application of polyacrylate dispersion for spray coating of phenobarbital. Part I: Production and in vitro investigation of microcapsules[J]. Pharmazie, 1984, 39(4): 233.
- [14] Michelle R. Physical and chemical factors influencing the release of drugs from acrylic resin films[J]. J Pharm Sci, 1990, 79(9): 811.
- [15] Tlshinobu Seki. Membrane permeation-controlled transdermal delivery system design. Influence of controlling membrane and adhesive on skin permeation of isosorbide dinitrate[J]. Chem Pharm Bull, 1990, 38(3): 740.
- [16] Rodriguez M, Vila-jato JL, Torres D. Design of a new multiparticulate system for potential site specific and controlled drug delivery to the colonic region[J]. J Controlled release, 1998, 55(1): 67.
- [17] 郭圣荣, 傅崇东, 刘昱一, 等. 结肠靶向高分子-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物理化性质的研究[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(7): 463.
- [18] 郭圣荣, 方晓玲, 黄杰琼, 等. 新型丙烯酸树脂肠溶包衣材料的合成与应用[J]. 药学报, 1999, 33(11): 860.
- [19] Dittgen M. Study of antibiotic-containing implants based on poly-acrylate. Part 4. Effect of adjuvant solubility and drying temperature on the release of antibiotics from polymethacrylate implants[J]. Pharmazie, 1989, 44(2): 160.
- [20] Bronsted. Hydrogels for site specific oral drug delivery: synthesis and characterization[J]. Biomaterials, 1991, 12(6): 584.

收稿日期: 2001-05-21

医院输液制剂配制工艺中的热原控制

张国斌¹, 徐亚敏²(1. 上海市普陀区中心医院药剂科, 上海 200062; 2. 解放军第 411 医院药剂科, 上海 200081)

摘要 目的: 探索、研究医院输液制剂除热原的方法。方法: 在原配制工艺中增加边搅拌, 边经砂滤棒脱炭, 通过增压泵加压打循环预滤 30min 的工艺流程。结果: 配制工艺改进后我院生产的 556 批大输液半成品, 除 3 批砂滤棒漏炭和 1 批在热压灭菌时蒸气压力不足外, 其余 552 批大输液半成品经鲎试验法检测热原, 结果都呈阴性。结论: 这种除热原的方法, 操作简便, 条件要求不高, 费用低, 效果确切。能满足医院输液制剂除热原的要求。

关键词 热原; 制备工艺; 鲎试验法

中图分类号: R944.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2002)01-0015-02

影响医院输液制剂批量生产的最大因素之一是输液制剂的热原控制。我院在 1994 年 5 月开始批量生产输液制剂, 主要生产品种有 500ml 的 0.9% NaCl 注射液和 5% 葡萄糖注射液。采用浓配法制备, 取配制量 1/3 的新鲜注射用水加入主药, 搅拌溶解后加浓配量的 0.06% 活性炭(葡萄糖注射液另加适量 10% 盐酸调节溶液的 pH 值), 加热煮沸 15min, 加新鲜注射用水至全量, 搅匀、取样经含量测定、pH 值测定合格后, 用增压泵加压通过砂滤棒脱炭, 经 0.65 μ m 微孔滤膜二级过滤后, 灌装、放膜、加塞、盖铝盖、轧口, 115 $^{\circ}$ C、30min 热压灭菌。输液半成品用鲎试剂热原检测法检查热原, 阳性反应时有发生。但通过对输液配制用注射用水, 输液瓶精洗倒冲用

注射用水、薄膜漂洗用注射用水追踪取样做鲎试剂热原检测法检测热原, 结果呈阴性。有些医院直接采用多层压滤器加 0.65~0.22 μ m 微孔滤膜进行串滤^[1], 但除热原效果不确切, 鲎试验阳性反应也时有发生。我们通过对热原性质加以分析, 1998 年 1 月改进了输液制剂的配制工艺。

1 材料和方法

1.1 材料

砂滤棒(高效型, 苏州江南过滤器厂), 767 型针用活性炭(细针, 上海活性炭厂), 微孔滤膜(孔径 0.65 μ m, 上海医药工业研究院), 氯化钠(注射用, 江苏南通勤奋制药厂), 葡萄糖(注射用, 上海葡萄糖厂)。

1.2 方法

从1998年1月开始改进了输液制剂的配制工艺,仍采用浓配法,加浓配量的0.06%活性炭,加热煮沸,保温15min,加新鲜注射用水至全量,一边搅拌,一边经砂滤棒脱炭,通过增压泵加压打循环脱炭预滤30min,使活性炭在砂滤棒四周形成一层活性炭助滤层,使溶液完全通过活性炭助滤层过滤,从而使活性炭由悬浮在溶液中的被动吸附热原转为活性炭助滤层主动吸附热原。然后经0.65 μ m微孔滤膜二级过滤后,灌封,115 $^{\circ}$ C、30min热压灭菌。在过滤过程中应注意不要随意中断,以免使活性炭助滤层松动,影响滤过质量和活性炭助滤层主动吸附热原的效果。

2 结果与讨论

追踪从配制工艺改进后1998年1月至2000年9月2年多来我院生产的556批大输液半成品,在排除3批砂滤棒漏炭和1批在热压灭菌时蒸气压力不足表压低于0.7kg/cm²鲎试验法检出热原阳性外,其余552批大输液半成品经鲎试验法检测热原,结果都呈阴性反应。

热原是微生物的代谢产物,是微生物的一种内毒素。它是由蛋白质、磷脂、脂多糖所组成的复合物,其中脂多糖是内毒素的主要成分,具有很强的热原活性。大多数细菌都能产生热原,致热能力最强的是革兰阴性杆菌所产生的热原。霉菌甚至病毒也能产生热原。通常1ng内毒素足以引起健康成人产生发热反应^[2]。含有热原的输液制剂输入人体,大约30min以后,会使人体发冷、寒战、体温升高、恶心呕吐等不良反应,有时体温可升高至40 $^{\circ}$ C,严重的可出现昏迷、虚脱,甚至有生命危险。虽然已发现某些热原具有热不稳定性,但在通常注射剂灭菌的条件下,往往不足以破坏热原。

热原本身具有不挥发性,但在蒸馏时可随水蒸汽雾滴带入蒸馏水。因此在用多效蒸馏水器制备注射用水时,应严格控制蒸馏塔水位。热原体积微小,约在1~5nm之间,因此即使目前常用的微米级的微孔滤膜,也不能有效地机械截留。热原过滤^[3]的模式有两种:吸附和机械模式。聚合态的热原常可以通过0.2 μ m的细菌过滤器,只有少部分被过滤膜机械截留,一般我们把吸附模式的过滤器作为热原过滤的终端过滤。超滤也可用来去除溶液中的内毒素^[3]。超滤膜是以截留物质的分子量的大小来划等级的,如果溶质分子的分子量与内毒素聚合体或其亚单元的分子量相近,那么就很难去除热原。如溶

质分子量远小于热原的分子量,那么超滤的去热原的效果是很显著的。

活性炭为最常用的吸附剂。它对热原有较强的吸附能力,同时又有脱色助滤作用,因此在注射剂、输液的配制中广泛地使用注射用活性炭粉配合砂滤棒脱炭来去除热原。注射用活性炭粉具有吸附表面大,吸附能力强的优点。常用量为配制量的0.01%~0.5%。这种过滤属热原过滤的吸附模式。吸附模式热原过滤的机制^[3]可分为两种:①过滤膜带上正电荷(位)与带负电荷(位)的热原(内毒素)之间电动力学型的吸附,如荷电微孔滤膜法^[4]。但一旦过滤膜上电荷(位)耗尽,吸附作用就终止,影响这种吸附作用的因素有溶液的pH值。②过滤介质表面上的化学基团和热原(内毒素)上的内脂体A这个化学部位起疏水性反应型的吸附。但过滤介质表面上的吸附基团一旦耗尽,吸附作用也将终止。物料pH值对吸附作用的影响并不显著,但物料中带负离子的组分会与热原(内毒素)争夺束缚基团。活性炭吸附热原的机制^[5]属于疏水性反应型的吸附,热原能被强酸、强碱所破坏,也能被强氧化剂(高锰酸钾、过氧化氢)所钝化,但只适用于输液瓶、胶塞等包装容器、敷料的热原去除,超声波^[6]也能破坏热原。

3 结论

利用注射用活性炭吸附热原配合加压通过砂滤棒脱炭预滤30min,使活性炭在砂滤棒四周形成一层活性炭助滤层,使溶液完全通过活性炭助滤层过滤,从而使活性炭由混悬在溶液中的被动吸附热原转为活性炭助滤层的主动吸附热原。然后经0.65 μ m微孔滤膜二级过滤后,灌封,115 $^{\circ}$ C、30min热压灭菌。这种除热原的方法,操作简便,条件要求不高,费用低,效果确切。能满足医院输液制剂除热原的要求,提高输液制剂的质量和产量,适合医院输液制剂的批量生产。

参考文献:

- [1] 张国军. 介绍一种迭滤(串滤)技术[J]. 中国医院药学杂志, 1995, 15(6): 287.
- [2] 焦炳华. 分子内毒素学[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1995: 151.
- [3] 夏正明. 特殊过滤工艺的验证. 上海医药, 1997, (7): 20.
- [4] 苏建勇, 龚承元, 朱孟府等. 荷电微孔滤膜去除细菌内毒素的试验研究. 军事医学科学院院刊, 1995, 19(4): 289.
- [5] 孔祥文. 活性炭吸附蛋白质溶液中的热原物质的研究. 中国药学杂志, 1999, 34(6): 407.
- [6] 奚念朱. 药剂学[M](第3版). 上海: 人民卫生出版社, 1996: 166