

速率也有影响。36~91rpm时, 释放速率基本恒定。

加入高浓度(0.5%W/V)表面活性剂, 溶出速度稍有增加。这可能是因为该复合物被增溶及片剂表面的亲湿性加强所致。

体内吸收特性: 狗的试验结果表明, 硫氮草酮吸收迅速, 血浆生物半衰期短, 其达

峰时间(t_{max})平均停留时间(MRT)和变异停留时间值都延长。另外, AUC没有明显下降。这些资料提示乙基化 β -环糊精作为硫氮草酮的延缓释放性载体是有效的。

[J Pharm Sci. 《药学科学杂志》79(2) 128.1990. (英文)]

应用工业型平板式超滤机制备大输液的初步研究

空军兰州医院药剂科 郑志安 周嘉秀 魏晓龙 魏多详* 张环*

本文以临床常用的四种葡萄糖注射液为例, 报道了应用UF—1工业型平板式超滤机制备大输液的新工艺。通过对超滤后葡萄糖注射液的含量、5-HMF、微粒的测定和热源细菌的检查, 证明用超滤机制备大输液, 可提高过滤速度和产品的质量。

仪器与材料

UF—1工业型平板式超滤机(空军兰州医院研制); 6种型号(2F—82、30—82、30、PAN₁、PAN₂)的超滤膜(空军兰州医院研制); WXG—6自动旋光仪(上海光学分析仪器修理厂); WZS—1折光仪(上海分析仪器厂); 751分光光度计(上海分析仪器厂); ZWF—4A型注射液微粒分析仪(空军天津医院); 鲎试剂及内毒素工作品(福建省药品检验所批号: 891225); 葡萄糖注射原料粉。

方 法

1. 超滤膜的安装

为了考察膜的性能, 在同一台超滤机上安装了上述6种型号的超滤膜, 将其与6对分支管道接通, 以便分别收集通过各号膜的超滤液(简称超后液)。

2. 超滤机的处理

为验证除菌和除热原作用, 事先将超滤机用3%Na₂CO₃溶液冲洗, 将碱液冲净后再以1~3%双氧水冲洗灭菌、存放, 临用时再以注射用水冲洗。

3. 输液瓶的准备

将输液瓶按常规清洗后, 盖薄膜、胶塞、铝盖封口, 高压灭菌后备用。

4. 原浓液的制备

称取葡萄糖原料适量, 按标示浓度50、25、10、5(%) , 制备成各10万ml的溶液, 不加活性炭, 以折光法测定中间品含量即称原浓液。

5. 超滤

(1)初滤: 将原浓液先经砂滤棒初滤, 再泵入超滤机主管道循环、混匀后取出部分作为超前液以与超后液进行含量、热源、细菌比较。

(2)收集: 为防止分支管道残留水分稀释超后液, 将开始收集的1万ml另置; 然后分别收集经各号膜滤出的超滤液一式四份。1份经高压灭菌测定含量、微粒及5-HMF; 另三份是按每30分钟收集一份, 不灭菌, 直接检查细菌和热原。

结 果

*兰州医学院90年毕业实习生

1. 用旋光法测定超前液和超后液的葡萄糖含量, 并以下列公式计算含量变化率。

$$\text{含量变化}\% = \frac{\text{超后液实测浓度} - \text{超前液实测浓度}}{\text{超前液实测浓度}} \times 100\%$$

结果见表1。

表1 超滤前后葡萄糖含量的变化率

标示浓度 (%)	超前液实测浓度 (%)	超后液实测浓度及其变化率 (%)					
		28—82	30—82	26	30	PAN ₁	PAN ₂
50	48.27	47.91 (-0.75)	47.95 (-0.66)	47.70 (-1.18)	47.70 (-1.18)	48.55 (0.58)	48.55 (0.58)
25	24.50	24.24 (-1.06)	24.35 (-0.06)	24.41 (-0.37)	24.44 (-0.24)	24.46 (-0.10)	24.41 (-0.37)
10	10.25	10.03 (-2.15)	10.04 (-2.05)	10.09 (-1.56)	10.08 (-1.66)	10.07 (-1.76)	10.07 (-1.76)
5	5.20	5.16 (-0.77)	5.16 (-0.77)	5.18 (-0.38)	5.18 (-0.38)	5.20 (0)	5.20 (0)

注: 括号内为变化率。

2. 用微粒分析仪, 测定超后液和常法生产的输液(简称常法输液)的微粒数量及大小, 比较其微粒在所测8个样品中的出现率。

$$\text{出现率}\% = \frac{\text{出现微粒的样品数}}{\text{所测样品数}} \times 100\%$$

结果见表2。

表2 超后液与常规输液的微粒数(个/ml) 粒径(ϕ) 分布及出现率

膜型号	$\phi > 5 \mu\text{m}$				$\phi > 10 \mu\text{m}$				出现率 (%)
	50%	25%	10%	5%	50%	25%	10%	5%	
26—82	0	0	52	0	0	0	0	0	12.50**
30—82	0	0	0	0	0	0	0	0	0**
26	0	4	0	0	0	0	0	0	12.50**
30	90	0	0	0	0	0	0	28	25.00*
PAN ₁	0	134	0	0	0	40	0	0	25.00*
PAN ₂	0	102	0	0	0	32	4	0	37.50
NOR	193	72	125	40	13	0	25	9	87.50

*P<0.05

**P<0.01

NOR: 常法输液

3. 以超前液作对照, 按药典法和鲎法分别检查超后液厌氧菌、需氧菌、霉菌和热原, 结果超前液均为阳性, 而超后液三份均为阴性。

4. 按药典法测超前液和超后液5—HMF的吸收度(A)值及其变化率, 结果见

表3。

讨 论

1. 超滤对葡萄糖无截留作用

超滤膜是超滤机的核心部件, 理论上对葡萄糖无截留作用。由表1可知, 实测24个数据中, 葡萄糖含量变化率在其实测含量的

表3 超滤前后5-HMF紫外吸收度(A)及其变化率(%)

标示 浓度 (%)	超前液	超 后 液					
		26-82	30-82	26	30	PAN ₁	PAN ₂
50	0.053	0.053	0.048	0.052	0.053	0.048	0.052
		(0)*	(-9.43)	(-1.89)	(0)	(-13.21)	(-1.89)
25	0.069	0.073	0.066	0.063	0.063	0.069	0.063
		(5.83)	(-4.35)	(-8.70)	(-8.70)	(0)	(-8.70)
10	0.077	0.080	0.074	0.079	0.070	0.038	0.072
		(3.90)	(-3.90)	(2.60)	(-9.09)	(14.29)	(-6.49)
5	0.082	0.077	0.082	0.080	0.080	0.076	0.082
		(-6.10)	(0)	(-2.44)	(-2.44)	(-7.32)	(0)

*吸收度的变化率

-2.15~0.58%之间变动。其中含量下降变化率在1%以内的有11个,在2%以内的有7个;在2.15%以内和无变化以及略有上升的各2个。这些变化可能与输液瓶内水分空干程度、仪器的稳定性有关,因此,作者认为超滤对葡萄糖并无截留作用,经超滤制备的葡萄糖注射液足以保证其含量在允差(±5%)的范围之内。

2. 超滤对微粒、细菌和热原有明显的除去作用

经测定6种膜对微粒都有不同程度的截留作用。所有超后液均不含粒径>25 μ m的微粒。经26-82和26号膜的超后液不含 \geq 10 μ m的微粒;经30-82号膜的超后液不含 \geq 5 μ m的微粒;经其余3种膜的超后液虽含有5-10 μ m的微粒;但都在规定范围之内。按超滤原理这些微粒也不应出现,然而考虑到输液瓶洁净程度和质量,灌装和测试环境等影响因素,可能是部分超后液含有少量微粒的原因。除PAN₂膜以外,经其余5种膜的超后液样品与常规输液相比,微粒出现率经直接概率法 χ^2 检验都有显著($P < 0.05$)和极显著($P < 0.01$)差异。从除微粒效果比较,表2中所列的前4种膜优于后两种,而30-82号膜最佳。

经热原和无菌检查,所有超后液均为阴性,而超前液均为阳性。说明超滤膜确能除去细菌和蛋白质、磷脂、脂多糖组成的可溶性大分子物质。此外,作者曾以有严重乳光的右旋糖酐溶液,在该机上进行超滤并与活性炭处理样品对比,结果前者能明显除去乳光,而后者不能。

3. 超滤似可除去5-HMF的聚合物

由表3可见,在超后液的24个A值中,有15个低于超前液;另有5个无变化;仅有4个呈上升趋势。5-HMF的分子量小于葡萄糖,超滤不应截留,但可能由于5-HMF经聚合后形成了大分子物质而被除去。有4个样品的A值不同程度的上升,这可能与样品在高压锅中所处位置不同,受热程度不等及测试的偶然误差有关。鉴于大部分超后液的A值都有下降和不变(实际也是下降),因此作者认为超滤似可除去5-HMF的聚合物。

4. 拟定超滤机制备大输液的工艺流程

通过上述实验,本文将工业型平板式超滤机制备大输液的工艺流程简拟如下:

称样—溶解—初滤—超滤—分装(无菌)—封口—灭菌(或不灭菌)—检验—包装。

该机过滤面积 10m^2 ，经测试，在压力 2kg ，液温 41°C ， 10% 葡萄糖原浓液流经38-82号膜的流速为 $1.69\sim 2.62\text{T/hr}$ ，每天（按时计）过滤输液 $13.53\sim 20.96\text{T}$ ，可满足工业生产的需要。

超滤是分子水平的分离技术，以分子量从 $300\sim 30$ 万的大分子及粒径从几十埃到数

百埃的胶体、病毒为其分离对象，因此它在除去输液中热原、微生物和微粒方面是目前常规生产所不及的。平板式超滤机与中空纤维式、卷式、管式超滤机相比，具有膜板拆换迅速、膜面清洗方便、不易堵塞膜孔、检漏容易等优点，实验表明应用该机生产大输液既能保证过滤速度，也能提高产品质量。

复方碱液洗涤输液瓶的对比试验

济南军区总医院药剂科

黄贤琦 于燕莉 潘菡清 袁成

对于输液瓶的洗涤大都采用铬酸洗涤法⁽¹⁾，洁消精洗涤法⁽²⁾⁽³⁾，碱液洗涤⁽⁴⁾等方法。在实际工作中，铬酸和洁消精对回收瓶虽有较好的洗涤作用，但铬酸具有腐蚀房屋，管道，污染环境，不便操作等缺点；洁消精具有放置时间长，氯臭难闻的不足，严重地影响工作效率。而采用单纯的碱液洗涤回收瓶又很难保证质量，使产品澄明度合格率明显偏低⁽²⁾。为寻找洗涤效果好，腐蚀性小，价格低廉，可连续作业的洗涤剂，笔者以复方碱液洗涤输液瓶，并在相同条件下与铬酸洗涤法，洁消精洗涤法进行了澄明度、不溶性微粒、热原等项目的对比试验，证明本法效果较好，现报道如下：

一、试验材料与设备

1. 复方碱液（现配）

碳酸钠（工业用） 30.0g
洗衣粉（市售） 3.0g
自来水至 1000ml

2. 铬酸洗液⁽¹⁾

3. 洁消精溶液（现配）

洁消精（江苏吴县化工二厂）50.0g
自来水至 1000ml

4. XP500A洗瓶机（湖南浏阳产）

5. ZTS1200—I型冲酸机（重庆大足医疗器械厂产）

二、试验方法

将回收输液空瓶，常水冲洗内外壁，备用。

1. 复方碱液洗瓶法。

将加热 $40\sim 50^\circ\text{C}$ 复方碱液置一桶内，高于地面 1.7m ，开启XP500A洗瓶机，复方碱液由三通管分流输液瓶内、外壁各 $20\sim 30\text{ml}$ 刷瓶，常水冲瓶内壁3遍外壁1遍；蒸馏水冲瓶内壁3遍，外壁1遍，而后灌装药液。

2. 洁消精洗瓶法

前面步骤与上法相同，而在以洁消精溶液刷瓶后将瓶子取下，放置过夜（12h以上），第二天再以上述相同步骤洗瓶，备用。

3. 铬酸洗瓶法

将铬酸洗液置入ZTS1200—I型冲酸机贮酸槽内，开动机器，备用瓶上机冲酸，而后放置过夜（12h以上），第二天上XP500A洗瓶机（不通洗涤剂），常水冲洗内壁3遍，外壁1遍；蒸馏水冲洗内壁3遍，外壁1遍，而后灌装药液。

利用每种方法洗涤的输液瓶进行了3种药物，各6个批号的试验性生产，结果见附表。