

### 讨论与小结

1. 在 pH 值均为 4.5 时,两种不同溶媒的注射液其有效期,经加速试验、简便计算、分别为 239 天和 371 天,实验证明 6% 的右旋糖酐为溶媒更为稳定。

2. 文献[4]报导的紫外分光光度计测定含量,灵敏度高,分解物对氨基苯甲酸或对丁氨基苯甲酸对测定无干扰,结果准确、操作简便,条件具备可以推广。

3. 文献[3]的内容尚有商榷之处:

(1) 当  $k = 0.353 \times 10^{-2}$  时,按文中公式计算  $t_{0.9}^{30} = 30$  天,而不是 300 天。

(2) 根据文中所得三种不同温度的  $k$ , 回归求得  $k_{25} = 4.853 \times 10^{-4}$ , 进一步求得

$t_{0.9}^{30} = 218$  天。

(3) 文中表 4 所列数据也值得商榷,按此数据对有效期进行回归计算,结果为:冰箱为 39 天,室温下为 31 天,烘箱内为 3.2 天,与前面的结论不符。

实际上,在室温下 4d 内含盐不可能有很大变化,否则就不必要采用加速试验法来测定有效期了。

### 参 考 文 献

- [1] 黄老金. 药学通报, 1982, 17(4): 16
- [2] 江淦达等. 药学通报, 1982, 17(11): 17
- [3] 尹来生等. 中国医院药学杂志, 1984, 4(9): 1
- [4] 郑华英. 药物分析杂志, 1981, 1(5): 287

## 我国医院制剂室改善输液质量的概况

广西壮族自治区柳州市性病监测中心(柳州 540000) 赖文胜

随着我国医院药学事业的发展,医院自制输液制剂的发展趋势越来越大,因而对于质量问题就要有严格的要求,如何提高输液制剂质量也是医院药学领域讨论较多的一个问题。笔者根据实践知识及文献报道关于输液生产中注射水的制备、洗瓶、配制、辅料、过滤、空气净化、灌装、胶膜处理及灭菌等一系列影响质量的因素就如何进一步改善的情况概述如下。

(一) 注射用水的生产,是输液制剂的一个重要步骤。目前,国内很多医院采用离子交换与蒸馏法联合制备,有少数医院则以替代蒸馏法制取纯水设备的 DG—100 型系列全自动电渗析纯水器,采用电渗膜分离技术制作,生产的注射水质量好。据报道<sup>[1]</sup>制注射用水为了达到除氨的目的,首先要软化锅炉水,然后控制其碱度和含盐量;其次要控

制蒸馏水温度,冬季 70~80℃ 夏季 65~75℃。有人<sup>[2]</sup>认为用枸橼酸法蒸馏、离子交换、逆渗析法是除氨法的一项新技术,既达除氨的目的,又达到含盐量控制要求。傅宏义<sup>[3]</sup>认为多效蒸馏水机制注射用水,纯度很高。其过程为自来水→106 型过滤器→电渗析(除去 96% 左右的盐)→离子交换柱→通过 ZDS—500/4A 型多效蒸馏水机。九十年代以来,国内用此法制备注射水较为先进,无论是含氨、含盐均达到中国药典要求。笔者认为制备质量优良的注射用水关键是控制温度与含盐量,从而达到控制 pH、离子及热原。

(二) 配液及辅料方面。中国药典规定配制针剂的注射水应当天使用,供配制的原、辅料应符合注射剂质量要求。辅料主要用于吸附杂质或调节酸碱度,现阶段,我国医院主

要采用多孔性活性针炭及稀盐酸作为辅料,以吸附输液中微粒和调节 pH,它们的质量优劣也影响输液质量,为了提高炭的活性,使用前置于干燥箱于 120℃ 烘烤 1h 使活化,从而驱除炭孔隔间气体以提高吸附力。应用时还要考虑温度、pH 及吸附时间,一般在 H<sup>+</sup> 下吸附力加倍,在 OH<sup>-</sup> 下会出现脱吸附作用,反而使药液杂质增多。为了改善澄明度,提高活性炭吸附力,宜先加盐酸以降低溶液胶粘性,待液面附着泡沫消失后再加活性炭,以免泡沫中气体被炭吸附而影响吸附效果。配制输液的方法有浓配法和稀配法。浓配法是取原料药加适当注射水溶解,先加适当比例的盐酸,然后加入 0.3~0.5% 活性炭,蒸汽煮沸 15min 以上,冷至 50~70℃ 后转移至配料桶中,加水至全量,搅匀,检查中间体,合格后过滤脱炭;稀配法是加注射水加原料直接配成所需浓度加盐酸和活性炭(0.02~0.2%),调 pH 值,检验中间体合格后,过滤、脱炭。目前,国内多数医院采用浓配法,但此法有时对活性炭的吸附效果不稳定,常常因 pH 的调节及温度控制不佳而影响质量,傅宏义<sup>[3]</sup>认为稀配法较好。笔者认为医院配制输液品种较多,应选择适宜的配法以提高活性炭吸附效果,从而最大限度地提高质量。有人<sup>[4]</sup>在配制葡萄糖输液时,加酸或加 NaCl 能提高质量,其理由是加入电解质以中和葡萄糖液中带负电的胶质粒子,使之下沉,实质是增强电滞效应以达除微粒的效果。陈明捷<sup>[5]</sup>认为配制葡萄糖输液时,室温升高,灭菌前配制时间的延长均使微粒热原量增加,但降低溶液 pH 又可使热原量减少,把配制温度控制在 18~20℃;时间在 4h 内。输液的 pH 则根据其性质和要求进行控制,配制全过程均在密闭状态下进行。笔者认为选择配制方法及对 pH 的控制是影响输液质量较重要的因素。

(三) 瓶子及绦膜的洗涤是影响输液质量的一个关键因素,处理结果的好坏直接影响输液澄明度,甚至带来热原。目前,洗瓶一

般采用碱液、酸液或清洁液处理,然后常水冲洗,再经滤球过滤的注射水冲洗,每次冲洗均保持一定的压力。国内众多药学工作者采用改变洗瓶法改变洗液、采用先进的仪器设备自动化冲洗能明显地提高输液质量。郑伟民<sup>[6]</sup>采用改进输液瓶洗涤法证明能明显提高澄明度。有人<sup>[7]</sup>采用新型复方洗涤剂——洁消精洗瓶效果较好。陈勇<sup>[8]</sup>则以 K<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>(K<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>40g 加水少许溶解加浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>100ml) 洗液与洁消精洗瓶比较,结果以洁消精代替洗液将增加澄明度不合格产品,目前多认为洁消精在去污力及静电脱粒方面可能会有一定影响。瓶子的冲刷,多数医院采用自动洗瓶机械经三次冲洗,有的医院采用先进的日本永田制作所的 NBN-10 型封闭式全自动洗瓶机,洗瓶效果较为优越。对于绦膜的处理,国内主要有高压法、煮沸法、清洁液浸洗法、乙醇回流浸洗法、超声波法等。绦膜的洗绦受洗液酸、碱性的影响从而导致绦膜不耐高温,在灭菌时引起脱落,长时间放置还可继续脱落。有人<sup>[9]</sup>认为用 H<sub>80,25</sub>-P 超声清洗机处理效果较好,但随着时间的推移,许多人则认为此法不佳,侍文俭<sup>[10]</sup>实验证实,不宜用超声波法(I)洗涤,其原因是超声清洗后绦膜出现不规则的白色斑纹,丙纶膜则发生卷曲现象,他认为可能是由于超声波空化作用所致,目前多认为超声波空化作用对物体有破坏作用。他还比较了 95%AlC + 0.9%NaCl (1:1) 浸泡洗涤方法(II)与 95%AlC 用 HCl 调 pH 至 4 浸泡法(III)及 9.0%NaCl 液浸泡法(IV)和 95%乙醇液浸泡洗涤法(V),结果表明(II)法与(III)法最好,说明两种解除静电效应及洗脱有机杂质效果好。林永祥<sup>[11]</sup>则采用 1%NaCl—乙醇法在净化空气下将绦膜逐张捻开浸泡 2h 捞出,用孔径为 0.65~0.8μm 滤膜滤过的注射水洗 5 至 6 次直到洗液澄明度合格为止,绦膜透明清晰为合格。笔者认为瓶子的注射用水精洗及绦膜的处理应在净化空气的条件下进行,再有,采用先进的自动洗瓶处理机及选择适当的洗液和方法

是提高其质量的重要因素。

(四) 过滤是输液生产过程最关键的一步, 它将直接影响输液的质量。对于滤膜的处理一般采用温热注射水浸泡、冲洗, 换水再浸泡过夜的方法, 有的则用煮沸的注射水浸 24~36h 使滤膜充分膨胀, 逐渐冷却使其孔径达到稳定状态, 这样在使用时可加快滤速。目前使用的滤膜有三醋酸纤维素与二醋酸纤维素混合膜(CT—CA 膜) 或醋酸纤维素与硝酸纤维素混合膜(CA—CN 膜)。有人<sup>[12]</sup>曾对这两种膜作过溶出物测定、急性毒性试验及溶血试验等安全检查, 结果与日本玻璃纸、日本绦纶薄膜相仿, 而 CT—CA 膜较 CA—CN 膜具有不易脆、不易燃、不带静电、不卷曲变形, 耐高温、酸、碱等特征。选择滤材时, 一般用混合纤维膜, 孔径为 0.65 $\mu\text{m}$  为宜, 因滤孔为喇叭形, 正面孔径小, 使用时在滤板与滤膜间垫一层尼龙筛网以增大药液接触面积, 从而发挥有效过滤面积, 也减小了阻力。因低浓度的乙醇对滤膜无影响, 故滤膜用完后, 可浸泡在 75% 乙醇中保存。原则上, 滤膜不应重复使用, 但根据我国 GMP 规定只要生产前检查洁净并确认已无前次生产遗留物的存在, 笔者认为, 只要符合要求, 滤膜可重复使用。滤器的处理, 聚碳酸酯滤膜过滤器除常用的稀洗液浸泡处理外, 还可用高压蒸汽消毒(1kg/cm<sup>2</sup>), 但此法易降解、开裂。有报道<sup>[13]</sup>采用肥皂水刷洗后再用 0.2kg/m<sup>2</sup> 蒸汽灭菌 30min 处理法比高压灭菌法可延长使用寿命 2~3 倍; 另外用 0.2% 过氧乙酸溶液浸液 30min 的方法进行灭菌。过滤器的采用, 有人<sup>[14]</sup>采用 KS 式综合滤器较理想, 当料液通过滤棒脱碳即流经微膜滤器进行过滤灌装。目前认为多层过滤大输液能显著提高澄明度, 闰仲生<sup>[15]</sup>用两种孔径(0.65 $\mu\text{m}$  与 0.8 $\mu\text{m}$ ) 滤膜重叠过滤法, 0.65 $\mu\text{m}$  反面朝向灌装口, 0.8 $\mu\text{m}$  正面朝向被过滤药液, 两种滤膜的重叠使用, 一方面能缓和药液反冲压力, 另一方面首先滤除 0.8 $\mu\text{m}$  以上异物, 从而减轻 0.65 $\mu\text{m}$  滤膜负担。朱宁德<sup>[16]</sup>实验证明微

膜正面朝向被滤液, 滤速慢, 反面则快, 正面(孔径小)易堵塞, 反面(孔径大)朝向, 可能使微粒脱离, 从而影响澄明度。王学明<sup>[17]</sup>采用 2 个 WK—150 型( $\phi$ 150mm)圆盘型膜滤器串联使用, 前作预滤, 后采用双层微膜作精滤, 他改进后的此法过滤效果较好。林海<sup>[18]</sup>则采用一种新型的三级加压过滤装置, 一级圆筒式砂蕊滤棒过滤器, 二级圆筒式微膜过滤器, 二级用 0.65 $\mu\text{m}$  孔径, 三级用 0.3~0.45 $\mu\text{m}$  孔径微膜。而傅宏义<sup>[3]</sup>则采用四级过滤, 一级用 6 支砂滤棒及滤罐脱炭, 二级用 6 支 G<sub>3</sub> 垂熔滤球并联利用位差过滤, 三级用 6 支并联的 0.45 $\mu\text{m}$  微膜, 四级用日本进口的微孔过滤器通过 8 个并联的 0.2 $\mu\text{m}$  微膜, 使输液澄明度合格率达 99.69%, 微粒检查合格率达 100%。90 年代核孔滤膜、微孔钛板滤器的采用, 使输液澄明度高, 含不溶性微粒少, 质量进一步改善。杨珏金<sup>[19]</sup>也认为用微孔钛板精滤是提高输液质量的重要手段之一, 并且用微孔钛板具耐腐蚀、坚韧、耐热、耐压, 滤速快等性能, 效果甚好。笔者认为先进的过滤设备及科技的不断进展, 将会使输液质量在很大程度上得到提高。

(五) 灌装与空气净化方面。我国卫生部已明确规定生产输液要有超净工作设备, 目前很多医院采用空气净化仪与空调系统设备, 石克成<sup>[20]</sup>认为输液净化室要采用垂直层流净化为佳, 其优点是尘粒不易聚结, 工作台空气不出现停滞或死角, 尘埃微粒排除较快。很多药技人员认为在净化间应安装除湿机械以免净化室霉变。潘荣富<sup>[21]</sup>认为应安装远红外加热系统, 灌装完毕开启此系统使高效过滤板和净化室内始终保持干燥状态, 有效地防止了过滤板的霉菌生长, 保证输液不受霉污染。在灌装方面, 一般为机械灌装, 傅宏义<sup>[3]</sup>认为使用先进的自动灌装机及超净仪能极大提高输液质量。现在, 较先进的是采用日本的 NFP—10 型全自动灌装机, 有故障可同时停机, 自动报警, 灌装后质量好, 微粒合格率达 100%。国内领先地位的有解放军

73 医院曾仁杰研制的封闭转盘式大输液生产机<sup>[22]</sup>, 该机采用封闭转盘式, 输液瓶从清洗、沥干、灌装、盖胶膜、加橡皮塞和铝盖、压盖全过程均在净化罩内一次完成, 劳动强度小、产品质量高。笔者认为提高澄明度、减少输液微粒, 除安装空调、超净装置外, 应尽量缩减净化室工作人员; 其次还应安装先进的器械设备, 尽可能全封闭全自动下进行工作, 这样输液质量才得以提高。

(六) 灭菌, 我国医院多采用 115℃ 30min, 但实践证明对于品种不同灭菌温度、时间不尽相同。有人<sup>[23]</sup>证明 110℃ 40 分钟灭菌效果比 115℃ 30 分钟好。据众多资料表明葡萄糖与其它输液经灭菌后有所不同, 它经高温会出现颜色变黄、pH 值下降现象。我们都知道, 灭菌温度、时间及 pH 值是影响药物稳定性的主要因素。为了提高灭菌质量, 傅宏义<sup>[3]</sup>认为灭菌首先要严格灭菌制度, 做到责任心强; 其次配备消毒自动控制仪, 可将压力、温度、记时等自动控制并能自动显示, 许多药技人员也建议和试验安装灭菌柜自动控温控时装置, 以便对不同的输液采用不同的灭菌方法, 有效地达到灭菌之目的而又防止其它异物的分解产生。笔者也赞成傅宏义之观点, 笔者还认为采用新技术、新设备, 敢于实践、敢于创新、探索灭菌新方法乃是提高灭菌效果的一大前提条件。

综上所述, 我国医院制剂室在探索改善输液质量方面, 药技人员对如何改善输液的质量方面开展了大量的讨论与交流, 以及随着高科技的发展, 采用新型的仪器设备与先进的技术将会使输液制剂质量不断提高。

### 参 考 文 献

- [1] 黄理海等. 中国医院药学杂志, 1989, 9(6): 274
- [2] 文廷汉. 中国药学杂志, 1990, 25(7): 409
- [3] 傅宏义等. 中国医院药学杂志, 1991, 11(6): 279
- [4] 编者按. 中国医院药学杂志, 1983, 3(10): 32
- [5] 陈明捷等. 药学情报通讯, 1986, (3): 57
- [6] 郑伟民. 中国医院药学杂志, 1986, 6(5): 39
- [7] 熊维政. 中国医院药学杂志, 1989, 9(7): 333
- [8] 陈勇. 中国医院药学杂志, 1990, 10(11): 521
- [9] 夏全尚. 中国医院药学杂志, 1986, 6(2): 37
- [10] 侍文俭等. 药学情报通讯, 1986, (4): 45
- [11] 林永祥. 中国药学杂志, 1990, 25(2): 112
- [12] 郑志安等. 中国医院药学杂志, 1983, 3(9): 26
- [13] 综合稿. 中国医院药学杂志, 1983, 3(2): 19
- [14] 梅训方. 中国医院药学杂志, 1983, 3(4): 30
- [15] 闫仲生. 中国医院药学杂志, 1989, 9(5): 219
- [16] 朱宁德等. 中国医院药学杂志, 1990, 10(10): 476
- [17] 王学明等. 中国医院药学杂志, 1990, 10(12): 563
- [18] 林海等. 中国药学杂志, 1990, 25(4): 214
- [19] 杨珏金. 中国医院药学杂志, 1985, 5(4): 40
- [20] 石克成. 中国医院药学杂志, 1990, 10(12): 567
- [21] 潘荣富等. 中国医院药学杂志, 1991, 11(5): 225
- [22] 曾仁杰. 中国药学杂志, 1990, 25(8): 482
- [23] 郭涛等. 药学情报通讯, 1986, (2): 41

## 炎痛喜康固体分散体的制备及其体内外特性

张 策 黄春明 节译 周全 校

目前, 在制剂工艺领域, 为解决毒性, 溶解度小、生物利用度低、生物半衰期短、不稳定性、剂量等问题, 人们越来越趋向于改变药物分子存在方式。这些方面的研究导致了新

的药物传递系统的发展。对水溶性小而胃肠道吸收受溶解速度限制的药物, 为提高其溶解性, 人们采用了许多方法。但所有这些传统的方法, 包括微粒化, 都有其内在的不利因