

## 参 考 文 献

- [1] 徐炳祥等. 第二军医大学学报, 1984, 5: 186  
 [2] 王宗锐等. 湛江医学院学报, 1985, 3: 155  
 [3] 沈建中等. 消毒与灭菌, 1988, 5(2): 13  
 [4] 程荷凤等. 本刊药学工业杂志, 1990, 21: 55

- [5] Craig L. J Am Chem Soc, 1934, 56: 231  
 [6] CA 1955, 49: 11025i  
 [7] Shaw E et al. J Am Chem Soc, 1950, 73: 4362  
 [8] CA 1957, 51: 493C

## 输 液 中 的 微 粒 物 质

河南信阳地区人民医院(信阳 464000) 刘 旭 蔡光荣 杨晓峰 袁玉青

微粒是注射液中含有的非特意加入的可动而不溶的物质。一般指肉眼见不到、大小在  $50\mu\text{m}$  以下的非代谢性小颗粒。当微粒小到  $12\mu\text{m}$  时就通不过最小的毛细血管 ( $6\sim 8\mu\text{m}$ ), 可被滞留在肺、脑、肝、肾、眼等部位。虽然输液在入库前澄明度检查合格, 但也不能保证其临床使用的安全性。注射流, 特别是输流中的微粒的危害, 可引起肉芽肿、栓塞、脉管炎、过敏反应、热原样反应, 甚至癌肿等, 已为人们了解和广泛重视。下面就其来源和鉴别等几个方面进行归纳介绍, 提供生产注射流时预防产生微粒作参考。

## 一、微粒的来源

造成输液中微粒的来源很多如橡胶、塑料、玻璃, 操作过程, 贮存过程, 使用过程、药物的配伍等。

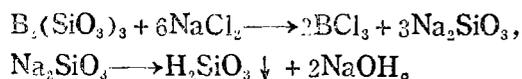
1. 原料 产生微粒的原因是由原料不纯所致。注射用葡萄糖中, 有时含有少量的蛋白质、脂肪、水解蛋白或水解不全的糊精等。灭菌后会使得产品中出现胶体微粒。生产糖盐时, 由葡萄糖氧化而产生的葡萄糖酸与氯化钠中夹杂的  $\text{Ca}^{+1}$ 、 $\text{Mg}^{+1}$ 、 $\text{Fe}^{+2}$  等形成葡萄糖酸的钙盐、镁盐等析出微粒或产生许多

小白点。因此, 除了对葡萄糖和氯化钠的质量按药典规定外, 应重点控制有机物、铁、钙、镁及硫酸盐等杂质的含量。制备碳酸氢钠或含碳酸氢钠之制剂, 当原料中含有钙盐, 产生灭菌后能形成碳酸钙微粒, 有时可出现浑浊。

2. 辅料 大输液有时需加活性炭, 如活性炭中含有磷酸盐, 在灭菌后会逐渐析出细微沉淀, 时间延长可能形成絮状物。粒度过细的活性炭亦可进入输液中。

3. 溶媒 当注射用水质量不佳时本身就含有大量的微粒。在制备注射用水时, 如加热过剧会使水雾带至蒸馏水中。另外接蒸馏水的橡胶管太长或老化也会将微粒带至输液中。

4. 容器 盐水瓶不符合硬质中性要求, 用以分装生理盐水或复方乳酸钠液时, 产品在灭菌后尤其是贮存一定时间后, 可被腐蚀而产生晶微粒或碎片。如果利用回收的输液瓶, 瓶内壁没有彻底刷洗干净, 灭菌后附着于壁上的污物会脱落下来使输液中产生微粒或其他异物。瓶子本身的质量也应符合要求。否则 pH 改变, 高温高压时会使其内壁脱落, 如  $\text{Na}_2\text{SiO}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NaOH} + \text{H}_2\text{SiO}_3 \downarrow$



5. 橡皮塞 其主要成分为碳酸钙43%, 氧化锌2.4%, 硬脂酸0.9%, 硫磺1%, 硫化锌与硫酸钡混合物4.8%。胶塞与注射液长时间接触后可导致不溶性物质如硫磺, 氧化锌等脱落。输液存放时最好不要倒置。

6. 隔离膜 由于多用涤纶薄膜, 具静电效应, 易吸附空气中的纤维和尘粒造成漂洗困难。如软化点低在高温高压时易破碎, 导致小白点白条和白块。

7. 灌装过程 如过滤装置不合要求如滤器孔径过粗, 滤膜有裂缝, 滤膜的上下接板不严密等都可能使输液中混有微粒。另外, 由于灌装部位的负压, 灌装室内的工作服上脱落的绒毛和可能漂浮在空气中的微粒会进入药液中去, 空气中的  $\text{CO}_2$  溶入液体与  $\text{Ca}^{++}$ 、 $\text{Mg}^{++}$  等形成沉淀。如氯化钠原料中含有  $\text{Ca}(\text{OH})_2 \cdot \text{CaCl}_2$ 、 $\text{CaO} \cdot \text{CaCl}_2$  与溶入的  $\text{CO}_2$  反应生产  $\text{CaCO}_3$  小微粒。

8. 贮存过程 入库时检查合格的输液在贮存过程中微粒明显增多, 且大粒径的微粒也增多。不论是5%或10%的GS, 5%的葡萄糖氯化钠, 0.9%的盐水, 放置3个月后输液中  $\geq 2\mu\text{m}$ ,  $\geq 5\mu\text{m}$ ,  $\geq 10\mu\text{m}$  的微粒均显著增加 ( $P < 0.05$ ),  $\geq 35\mu\text{m}$  的粒子数目也增加。

9. 输液过程 ① 粉针剂等本身含有微粒加入输液后导致微粒增加, 其程度与小针剂的工艺有关。如无菌分装的粉针剂, 冷冻干燥制成的粉针剂及水针剂用于配制输液, 以大量粉剂无菌分装的污染最严重, 后两种工艺的产品污染较差。其中冷冻法不仅污染少且溶解性能好。② 当小针剂加至输液时由于溶媒及pH的改变, 或配伍的不当, 易析出药物微晶乃至沉淀。将氯霉素、卡那霉素、庆大霉素、青霉素钾和钠、红霉素和四环素加入5%的葡萄糖输液中, 微粒均有不同程度的

增加, 除氯霉素、四环素和青霉素钠的输液中微粒达要求外, 其它几种含  $10\mu\text{m}$  的微粒均超过中国药典规定。值得注意的是抗生素加入后,  $2\mu\text{m}$  以上及  $5\mu\text{m}$  以上的微粒大量增加。另有资料表明, 由于加药和操作使微粒增加9.13倍; 大于  $25\mu\text{m}$  的微粒增加11.58倍。加入不同剂型的注射剂明显引起输液微粒的增加 ( $P < 0.01$ )。粉针剂的加入比注射液的加入引入的微粒更多, 是后者的4.4倍, 4.9倍 ( $P < 0.001$ ); 加药过程可使微粒增加2.73倍; 操作环境可使  $\geq 10\mu\text{m}$  的微粒增加5.97倍,  $\geq 25\mu\text{m}$  的微粒增加10.49倍, 另新增加  $\geq 50\mu\text{m}$  的微粒。

同一输液中, 如过多的配伍药物, 不仅可以导致药物间的相互作用, 甚至使有些药物沉淀降解, 失效, 毒性增加, 溶液中的微粒也累计增大。

## 二、输液中微粒的形态与区别

### 1. 微粒的形态观察

- ① 黑色颗粒: 大多数为活性炭微粒。
- ② 棕色颗粒: 大多数来自于原料如葡萄糖。
- ③ 黄色颗粒: 大多数来自辅料如橡皮塞等。
- ④ 无色透明颗粒: 有点象无色透明结晶或玻璃样颗粒。
- ⑤ 银白色闪光颗粒: 有点象金属屑或象玻璃屑。

### 2. 微粒的鉴别

① 白点与气泡: 前者为球形, 不透明, 不闪光, 缓慢下降或漂浮在溶液中。后者珠形, 透明会上升, 液体粘度大时就上升较慢。

② 白点与白块: 前者不能辨清平面或棱角的白色物质, 目测能看到的白点大小约在  $50 \sim 200\mu\text{m}$ , 在检查中见到似有似无或若隐若现的微细物, 不作白点计。后者有明显的平面或棱角的白色物质, 或虽看不清平面或棱角, 但与白块同等大小或更大者下沉较快。

③ 玻屑和脱片:二者有时平面或棱角会闪光,下沉较快。前者系注射液配制的过程中破损进入容器内,粒大质重下降快。后者系玻璃耐蚀性差在高压消毒及贮存时形成,薄片状质轻下降慢。

④ 涤纶薄膜和白块:前者发亮扁平有棱角,悬浮在溶液中,上浮或下降速度都较慢。后者有平面或棱角但不发光,下降较快。

⑤ 色点和色块:大小形状如白点与白块的有色物质,源于原辅料中杂质经消毒后形成有色物质,或输液瓶清洗不彻底也会出现色块。

⑥ 真假纤维:前者指织物纤维,直线型,扭曲型或直径较大的片状物漂浮在溶液中。后者是杂质或药物在加工或贮存过程中聚集成纤维状物质,直线型或蝌蚪状,松而轻,下降慢或浮漂在溶液中,粗而短的亦不称白块。

### 三、预防措施

1. 加强管理严格按照操作规程进行:瓶子在用前要经严格挑选。特别注意细小的裂缝和砂眼。值得注意的是大输液中乳白色不溶物质微粒与尼龙刷有关。当使用长久的毛刷多次与瓶子摩擦,造成乳白色碎片脱落,粘附在瓶子内壁上,多次冲洗也难以洗脱,致使输液产生白色微粒。故刷子需要一定的硬度,且要定期更换,也可适当延长冲洗时间。如用洗洁净洗瓶子而没有冲洗干净则造成输液具有乳光。特别注意用铬酸洗液洗瓶时一定要冲洗干净,以免高价铬离子带入输液而导致癌症,如用 10% 的盐酸代替同样达到预期的效果。

隔离膜化学性稳定,耐酸,抗水、抗张力均较强,耐热性较高(软化点在 230℃ 以上),灭菌后方不破碎。否则高温压消毒时破裂成碎片形成白点、白块,当引起注意。另外,由于薄膜的静电吸附作用,易吸附空气中的微粒且不易去除,可用下法减少污染:将配好的涤纶浸液(1% 氯化钠酒精液,含乙醇 80%)抽滤后倒入 5000ml 广口瓶中,装量为容积的

2/3,放入 2,000—3,000 张涤纶,盖塞,用力振摇 2—3min,使涤纶完全分散,静置 24h 备用。

2. 使用超滤技术:超滤技术用于制备大输液可有效地减少微粒的数量。用超滤法和微孔薄膜法处理的大输液作比较合格率分别为 97.28% 和 92.12% ( $P < 0.05$ ),微粒分别为  $44.0 \pm 27.5/\text{ml}$  和  $108.78 \pm 22.1/\text{ml}$  ( $P < 0.01$ )。把两种方法制备的输液放置 17 个月观察动态变化,微粒分别增加为  $52.22 \pm 31.18/\text{ml}$  ( $P > 0.05$ ) 和  $193.22 \pm 88.87/\text{ml}$  ( $P < 0.05$ )。应用 UF 一对形成平板式超滤机制备的输液研究表明,超滤对葡萄糖无截留作用,超滤液中不含  $> 25\mu\text{m}$  的微粒,但能去除热原和 5-HMF 聚合物,故能减少胶体物质进入输液,并减少其吸附作用及小粒子的碰撞机会,有效地避免粒子增长,保持输液的长期稳定性。

3. 注意临床使用及操作:①配制输液前应仔细检查输液瓶及安瓿的质量,是否有裂缝、砂眼,是否有沉淀及其它异物。所用注射器在用时最好先用去离子水冲洗,整个过程应在洁净室内完成。在给病人输液时,最初 50ml 药液最好弃去,因大部分微粒已流出,既使是一次性输液器也应如此。②病人的输液环境也应保持安静,禁止吸烟及其他可能污染空气的途径,环境因素对输液的微粒影响也大,在输液管进气管上安装和不安装洗气瓶,输液后的检查表明:前者  $\geq 10\mu\text{m}$  和  $\geq 25\mu\text{m}$  的微粒分别为 1ml3 个和 0,后者分别为 35 个和 4 个。前者洗气瓶内输液(1—6瓶)后的净化液中分别为 30—100 个和 5—20 个,且还有肉眼可见的  $\geq 50\mu\text{m}$  的微粒。洪浩也有类似的报导。③使用终端滤器可有效地去除输液中的微粒异物,但使用时最初的滤液应弃去。此法安全可靠,但尚未推广。④在同一输液瓶内应尽量少加药物及品种。同一药物加的越多,由于溶媒的改变或浓度的增加等因素使微粒增加的也越多,由于浓度的增

加并可引起药物的聚合。如氨基青霉素在溶液中可形成二聚体、三聚体、四聚体等。因此使免疫反应的可能性增加。品种的增多易发生化学反应,造成溶解度降低,形成沉淀。如硫酸卡那霉素与巴比妥钠等混合易形成沉淀,使输液中微粒增多。

#### 四、微粒的检测

对微粒的检测方法很多,不同国家所用的仪器及标准不同。如英国药典80年版采用库尔特计数器,美国药典20版及我国药典1990年版均采用显微镜——微孔滤膜法。日方药局方第10版采用改良显微镜——微孔滤膜法。澳大利亚法规采用HIAC光阻计数器。上述方法大致可分为以下几类:1. 肉眼直观计数法;2.5倍屈光镜法;白血球计数板法;改良式微孔滤膜——显微镜法;微孔滤膜——扫描电镜—X线衍射联用仪;微孔滤膜——显微镜——电视机联用法。2. 电阻原理计数计;库尔特计数器;XQS-1型白血球计数器;ZWF系列微粒分析仪;3. 光阻原理计数法;HIAC P305—SST型自动微粒计

数器;激光计数器;透射光法;4. 散射光法;5. 微粒分析仪;6. 目视灯检机。

目前使用的有:天津天河医疗仪器研制中心生产的ZWF型系列大输液微粒计数器;南京半导体仪器总厂生产的DWJ型系列大输液微粒计数器;桂林光学仪器厂生产的XTB—JA型微粒检测显微镜;英国的TA II型库尔特计数器;ZM型库尔特计数器等。

每一个微粒都有引起不良反应的潜在能力,不良反应的可能性或机率是与注入的微粒数目成正比。因此生产中严格控制微粒,在临床使用时应避免引起微粒污染的因素,采取适当的措施如注意药物的配伍,进气的净化及终端过滤等减少微粒浸入机体,注意即使用上法处理,建议将最初的几十毫升输液弃去,对减少微粒进入体内实为重要。输液的过程中终端滤器的应用已势在必行,希望能引起人们的关注。

(参考文献略)

## 对乙酰氨基酚制剂研究的概况

湖南医科大学附二院药剂科(湖南 410011)

李健和 许树裕

湖南株洲冶炼厂职工医院药剂科(湖南 410011)

张卓容

对乙酰氨基酚(扑热息痛,Acetaminophen)具有与水杨酸类药物同等良好的解热镇痛效果,且对胃肠道无刺激性,不引起凝血障碍等优点而受到临床医师的普遍好评,目前已成为解热镇痛药中的主要发展品种<sup>[1]</sup>。美国药典22版收载的对乙酰氨基酚剂型有片剂、胶囊、酞剂、冲剂、混悬剂等,复方制剂7种<sup>[2]</sup>。而我国1990年版药典收载的剂型仅片剂一种<sup>[3]</sup>。由于乙酰氨基酚的广泛应

用,推动了其新制剂的不断研制成功。下面就其制剂开发情况作一概述。

### 1. 滴剂

通过考察不同配比的溶媒对10%对乙酰氨基酚滴剂稳定性的影响,结果以1,2-丙二醇、PEG—400、水(30:30:40)为溶媒配制的滴剂具有较好的物理和化学稳定性。室温、0~5℃环境放置及-60℃的低温环境放置20d,均未见有结晶析出。制剂pH为