

铁离子对输液的影响

曾迪清, 蔡海敏, 邓柏林(解放军第 425 医院, 三亚 572012)

摘要:目的:小结微量金属铁离子对输液的影响。方法:收集新近文献报道概括微量金属铁离子对输液的影响及减少这种影响的方法。结果与结论:微量金属铁离子对输液有多方面的影响,应予以注意。

关键词:铁离子;输液;影响

中图分类号:TQ460.6

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2000)06-0377-02

1 铁离子的来源及影响

制剂生产过程中使用的配料锅、输送泵、过滤器、管道等器具多数为国产不锈钢,条件适宜会被侵蚀脱铁^[1];原辅料如葡萄糖、氯化钠、针用活性炭均不同程度含有微量铁盐。制剂中微量铁离子主要来自原辅料、溶剂、容器以及操作中混入,微量金属铁离子等在制剂中可发生水解、络合、催化氧化等反应,使制剂特别是输液呈色、产生乳光、产生沉淀、影响含量测定等。

2 铁离子在输液中的行为

2.1 水解产生胶体,发生乳光

输液中可同时存在 Fe^{3+} 、 Fe^{2+} 、 Fe^{2+} 与空气或溶液中溶解氧接触可被氧化成 Fe^{3+} , $\text{pH} > 8.5$ 能促使 Fe^{2+} 被氧迅速氧化成 Fe^{3+} 。较低 pH 可防止 Fe^{3+} 水解生成溶解度低的 $\text{Fe}(\text{OH})_3$, 在近中性条件 Fe^{3+} 水解生成胶状碱性盐,如 $\text{Fe}(\text{OH})\text{Cl}$ 为白色, $\text{Fe}(\text{OH})\text{SO}_4$ 为黄棕色,碱性条件下生成 $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 胶状物为红棕色^[2]。 $\text{Fe}(\text{OH})_2$ 溶解度较大且易离解。根据能斯特方程及化学平衡原理,浓溶液的离子强度、高温、压力等可提高反应体系的电极电位,加快反应速度。因此,经过高温灭菌后,微量铁离子水解生成 $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 。 $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 聚结成核,其聚结体表面与 Cl^- 离子作用产生 FeO^+ 电位离子, FeO^+ 又被 $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 的微小聚结体吸附带正电荷,使溶液中部分 Cl^- 被吸引在它周围形成胶团呈现乳光^[3]。王小群^[4]报道氯化钠、复方氯化钠、盐酸利多卡因注射液灭菌后产生乳光。其用去离

子水配制 0.9% 氯化钠溶液,每 100ml 分别加 0.1~1PPM 铁离子的溶液,灭菌后检查澄明度,并做空白对照,结果 100ml 含 0.2PPM 铁离子即可引起明显乳光,而 100ml 氯化钠溶液加 1.0PPM 铁离子溶液和 0.1% 金属络合剂 EDTA-2Na, 2ml 无乳光,证明乳光为铁离子污染所致,作者还发现产生乳光的制剂与含有一定氯化物有关,注射用水因 Na^+ 、 Cl^- 离子极少,即使加大量铁离子也不产生乳光,当加入适量氯化钠后才能产生明显乳光。孙林^[5]也证实了复方乳酸钠注射液澄明度严重不合格源于铁离子,王元明^[6]等证实输液澄明度检查中散在性发现棕红色混浊乳光为分液球阀开关生锈引起。

2.2 络合反应

铁离子能与枸橼酸盐发生络合反应,产生有色物质。蒋淑娟^[7]等在配制血保养液时,配好料搅拌均匀即出现黄色,原因是搅拌用的金属棒因外镀层脱落,释放出铁离子与保养液中的枸橼酸盐生成络合物所致。铁离子也能影响络合滴定。林令华^[8]等测定人工肾透析液 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 总量,用铬黑 T 作指示剂、以 EDTA 滴定,滴定液超过正常用量仍未呈突跃变色,原因是铬黑 T 与 Fe^{3+} 的结合物非常稳定,溶液中因少量 Fe^{3+} 离子作为杂质存在,到等当点时,指示剂不能变色或变色不敏锐。如加入适量抗坏血酸能使 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ,消除干扰。

2.3 催化氧化

铁离子对药物有明显催化氧化作用, 特别高温灭菌条件下。蒋林波^[9]报道 0.5% 甲硝唑注射液灭菌放置后出现沉淀现象, 当铁离子浓度达 0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时, 灭菌后既开始出现类白色浑浊, 浊度随铁离子浓度升高而增加, 严重者放置后转变为棕黄色沉淀, 空白对照含 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 铁离子无混浊发生, 排除了混浊为铁的水解产物。胡宝顺^[10]报道加入金属络合剂 0.01% EDTA-2Na 螯合微量铁离子对甲硝唑有稳定作用而不影响含量测定。但 0.2% 甲硝唑葡萄糖注射液在同条件下生产灭菌后未有沉淀生成, 是葡萄糖在热压灭菌中分解出微量的葡萄糖酸, 与微量的铁离子反应生成可溶性的葡萄糖酸铁, 从而消除了铁离子对甲硝唑的催化作用。

2.4 呈色反应

倪仕敏^[11]等报道, 诺氟沙星葡萄糖注射液颜色不符合部颁标准, 是诺氟沙星与 Fe^{3+} 反应所致, 取样品加微量 FeCl_3 试液, 溶液颜色浅时黄绿色, 深时红棕色, 而 Cu^{2+} 、 Pb^{2+} 、 Al^{3+} 无颜色变化, 反应十分灵敏。谭日健^[12]按卫生部药品标准 WS-210-(X-168)-92 配制 $\text{pH}=4.5$ 乳酸环丙沙星溶液 100ml, 以 $\text{pH}=4.5$ 的 0.9% 氯化钠溶液 100ml 作对照, 分别加入 100mg/L、标准铁溶液 0~1ml, 按输液生产步骤操作, 灭菌后测定吸收度 $A_{430\text{nm}}$, $A_{430\text{nm}}$ 随铁离子浓度升高而增大, 当乳酸环丙沙星溶液中铁离子浓度达 0.8mg/L 时吸收度不符合规定 ($A=0.035$), 而对照液铁离子浓度为 1mg/L 时吸收度仍符合规定 ($A=0.017$), 说明变黄是由于铁离子与乳酸环丙沙星反应引起。赵玉兰^[13]等探讨氧氟沙星注射液制备的颜色控制时也得出相似结论。

3 减少铁离子对制剂影响的方法

总之, 微量铁离子对制剂的影响是多方面和复杂的, 然而, 我们可以减少这些影响。制剂生产中使用的器具、管道开关、加压泵及焊接处在加热和电解质存在时, 极易溶出微量铁离子, 所以, 我们一方面要加强清洗, 消除锈迹, 保持洁净。一方面改进工艺, 减少液体与容器接触时间, 同时选用优质主药和原辅料。使用合适络合剂如 EDTA-2Na 可有效减少铁离子对制剂的影响。

参考文献:

- [1] 蒋金满. 不锈钢器材锈蚀脱铁对制剂的影响及防止措施[J]. 中国医院药学杂志, 1992, 12(2): 75.
- [2] 南京药学院. 药物化学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1978. 32.
- [3] 杨德壬. 无机化学[M]. 天津: 高等教育出版社, 1989. 64.
- [4] 王小群. 输液灭菌后引起乳光的原因分析[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(11): 697.
- [5] 孙林. 铁离子对输液质量的影响及其防治措施[J]. 华西药学杂志, 1997, 12(4): 27.
- [6] 王元明, 张利国. 大输液中散在性棕红色物质的产生原因[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(7): 447.
- [7] 蒋淑娟. 铁离子对某些大输液质量的影响[A]. 见: 全国医院药学术会会议论文集[C]. 昆明. 1996. 88.
- [8] 林令华. 络合滴定时不显突跃变色的原因[J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(9): 425.
- [9] 蒋林波. 甲硝唑注射液灭菌后混浊探讨[J]. 中国医院药学杂志, 1993, 12(7): 314.
- [10] 胡宝顺. 甲硝唑注射液灭菌后沉淀的处理[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(4): 248.
- [11] 倪仕敏, 周玉泉. 诺氟沙星葡萄糖注射液的颜色控制[J]. 中国医院药学杂志, 1995, 15(12): 573.
- [12] 谭日健. 铁离子对乳酸环丙沙星注射液颜色的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(3): 175.
- [13] 赵玉兰, 赵银, 徐锦霞. 氧氟沙星注射液制备的颜色控制[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(2): 118.

收稿日期: 2000-01-24

(上接第 371 页)

参考文献:

- [1] 王晓陶, 雷振之. 环丙沙星, 头孢他啶, 头孢米诺, 氨曲南, 亚胺培南/西司他丁和奈替米星的体外抗生素后效应[J]. 中国抗生素杂志, 1996, 21(3): 220.
- [2] 李显志, 王浴生. 抗生素后效应作用的研究[J]. 国外医药抗生素分册, 1990, 11(6): 439.
- [3] 王睿, 刘阪阳. 阿莫西林与庆大霉素或奈替米星联合

应用 PAE 的比较[J]. 药物与临床, 1997, 12(3): 4.

- [4] 王浴生. 抗生素后效应及临床意义[J]. 中国抗生素杂志, 1996, 21(4): 306.
- [5] 仇怡堂. 抗生素一日一次给药方案的药动学与药效学的理论依据. 中国药学杂志, 1995, (30): 424.

收稿日期: 2000-04-03