

非晶体

宏观

没有固定的外观形状，
没有固定明显的熔点。

微观

内部微粒呈无序排列，不具有结构上的周期性，有各向同性。

固体中典型的非晶体有玻璃体、高分子物料塑性体及某些生物机体。

由于无定形物的内部微粒呈不规则排列，颇似处在液态那样，所以所谓无定形物也可以说是“过冷的液体”。因此，无定形物表现在物理性质方面有混乱度大、熵值高、自由能大、热力学方面不稳定，能自发地趋向于变成稳定型。又由于分子排列不规则，溶解度和溶解速率也较大，与水的亲和性也较高，易吸潮。

(二) 无定形物对临床药效及药品质量的影响

因为无定形物的溶解度和溶解速率比较大，所以其药效也往往较强。例如 Mullins 等对结晶型和无定形两种新生霉素进行了研究，结果表明结晶型的新生霉素酸口服无效而无定形则有显著活性(表 2)。

表 2 犬口服新生霉素(12.5mg/kg) 后的血药浓度

口服后时间 (hr)	新生霉素钠 ($\mu\text{g/ml}$)	新生霉素酸无定形物 ($\mu\text{g/ml}$)	新生霉素酸结晶 ($\mu\text{g/ml}$)
0.5	0.5	5.0	测不出
1	0.5	40.6	" "
2	14.6	29.3	" "
3	22.2	22.3	" "
4	16.9	23.7	" "
5	10.4	20.2	" "
6	6.4	17.5	" "

体外研究也表明，无定形物的溶解度比结晶型的至少大10倍，这就有利于无定形物在胃肠道的吸收。

Banerjees等⁽⁸⁾测定了小儿服用氯霉素酯结晶和无定形混悬液后的血药浓度，结果见表 3。

表 3 口服氯霉素棕榈酸酯250mg 混悬液后的血药浓度(mcg/ml)

晶型	2小时	4小时	6小时	8小时
无定形物	1018 \pm 127	604 \pm 39	417 \pm 43	263 \pm 16
多晶型A	344 \pm 22	347 \pm 56	567 \pm 66	234 \pm 24

无定形物服药后 2 小时、4 小时均比同时时间结晶品的血药浓度高出 1~2 倍。

另外美国生产的胰岛素混悬型注射剂就是利用其无定形物和结晶型的奏效快慢不同将两者以适当比例混合制成。

①速效胰岛素锌混悬液(USP)：胰岛素与锌的络合物，用其无定形物的小颗粒，注射后可较快地吸收。②胰岛素锌混悬液(USP)由其 7 份结晶和 3 份无定形物混合制成，可中度延效。③长效胰岛素锌混悬液(USP)只用其结晶型，颗粒较大，故注射后吸收非常缓慢，而达长时间延效。

但是由于无定形物自由能较高，因此在物理性质方面又表现出不稳定性，从而影响药品质量。Macek报道结晶性的青霉素钾盐，可耐受干热几个小时而无显著分解，但在相同情况下无定形物则显著失去活性。另外无定形物的新生霉素在混悬液中能缓慢转变成结晶型，生成结晶型的混悬液很难吸收直至完全失去疗效。(待续)

灭菌制剂室条件对输液微粒数量的影响

解放军第208医院药械科 张恒弼 汤真 于淑凤 虞根源

灭菌制剂室条件对输液中微粒数量有一定影响，即使配制过程全部处于密闭状态，

在待灌装和灌装过程中亦可造成污染。我们在不同条件的制剂室中采用相同的工艺配制

输液，用微孔滤膜~显微镜计数法检测微粒，以确定灭菌制剂室条件对输液微粒数量的影响。

一、灭菌制剂室条件

(一) 普通条件灭菌制剂室

水磨石地面，水磨石操作台面，半截磁砖墙，天棚及上半截墙油漆涂刷。配制前以水冲洗操作台及地面，有自由门可供出入。

(二) 密闭条件灭菌制剂室

普通条件灭菌制剂室内设有有机玻璃密闭小室。

(三) 超净条件灭菌制剂室

在密闭条件灭菌制剂室内配有超净装置。灌装部位洁净度为100级。

二、工艺及输液瓶等处理

1. 配制全过程处于密闭状态，药液经三级过滤，即砂滤棒（以滤纸包裹）、 G_3 垂熔滤球、 $0.8\mu\text{m}$ 孔径微孔滤膜连续三次过滤。

2. 输液瓶经碱酸处理，一次常水冲洗，两次经 G_3 垂熔滤球过滤的注射用水冲洗，每次冲5秒钟，压力0.5公斤。

3. 涤纶膜及胶塞按常规处理。

三、检测微粒主要器材

超净工作台：苏州净化设备厂产品，SW-CJ-IB标准型。

光学显微镜：显微镜用测微尺，上海第三光学仪器厂产品。

微孔滤膜滤器 $\varnothing 25\text{mm}$ ：北京化学玻璃厂产品。

格栅微孔滤膜 $\varnothing 25\text{mm}$ ，孔径 $0.45\mu\text{m}$ ，格栅面积 9mm ：上海医药工业研究院产品。

洁净水：径 $0.2\mu\text{m}$ 孔径微孔滤膜滤过的注射用水。

四、检测微粒方法

按照《中国药典》85年版收载方法进行测定，判定标准为每毫升含直径等于或大于 $10\mu\text{m}$ 的微粒不超过50个；直径等于或大于 $25\mu\text{m}$ 的微粒不超过5个则属合格。

五、微粒检测结果

抽验普通条件灭菌制剂室配制的输液共9批，有二批不合格。密闭条件灭菌制剂室配制的输液9批，有一批不合格。超净条件灭菌制剂室配制的15批则全部合格。

六、讨 论

1. 检测样品中的微粒，按本文确定的标准判断：普通条件制剂室有二批不合格，密闭条件制剂室有一批不合格，超净条件制剂室即使增加检测样品数量也全部合格。从平均每毫升含微粒数比较，普通条件平均每毫升含10.04个微粒；密闭条件平均每毫升含6.01个微粒；超净条件平均每毫升含1.97个微粒。足证灭菌制剂室条件对输液中微粒的影响以超净制剂室配制的输液微粒数最少，密闭较多，普通最多。

2. 超净条件灭菌制剂室所配制输液中的微粒等于或大于 $10\mu\text{m}$ 的比等于或大于 $25\mu\text{m}$ 的数量多，而无超净设备者则相反，均为大微粒多而小微粒少。大微粒较易经过滤而除去，但可能由空气混入的机会较多。

由此，我们认为灭菌制剂室的超净条件对减少输液中微粒有重要作用。

参 考 文 献

- [1] 《中华人民共和国药典》1985年版，二部附录44页
- [2] 显微镜用测微尺说明书（上海第三光学仪器厂）
- [3] 中国人民解放军药品制剂规范注射剂（送审稿），沈阳军区卫生部
- [4] 于建平等：药学通报，(2)：20，1984