

表明,某些肽类所给剂量的40%可以通过肺部(可能与此处的上皮组织比较薄有关)。

在所有关注药物释放选择途径中并没有忘记口服给药。会议是听取了例为 $\gamma$ -闪烁扫描( $\gamma$ -Scintigraphy)和无线电遥测技术(radio-telemetry)(应用一种遥控装置使胶囊在内脏特定的部位破裂)并配合药动学数据,正在揭示出药物经由内脏和在不同部位吸收的有关药物转运的新的详细情况。恰恰与以往公认的常识相反,一个重要的发现就是结肠为药物吸收的良好部位,这为控释系统提供了机会。以前认为药物不能由结肠吸收,部分原因是那里缺少绒毛(因而减少了吸收的表面积),但是J.W.Fara博士说,大多数低分子量药物显示出很好的吸收

性,而且对蛋白质的吸收来说也是合适的。在这部分的胃肠道里蛋白酶较少,而且pH值也较有利。据此蛋白质从这个部位吸收必可安全地到达结肠。至于如何实现,研究者提出了几种方案,例如,将药物以某种配方,保护它在到达结肠前维持完整无损(那里可能被肠道细菌破坏)或者联合消化酶抑制剂给药。另一些发言人提出靶向药物释放前途在于开发药物转运的自然途径。最后Trevor Jones教授说,他的公司寻求应用变异的无毒的沙门氏杆菌菌株作为蛋白质口服载体系统。

[The Pharmaceutical Journal《药学期报》(10):471~472,1988(英文)]

## 鲎试剂检测注射用氨苄青霉素钠中热原的初步探讨

济南军区总医院药剂科 张卫星

注射用氨苄青霉素钠是一种临床应用广泛的广谱半合成抗生素,因其毒性较低,临床使用率高,用量大,但使用中患者药热反应比较多见。我们在进行临床输液反应的监测中,两年中曾发现4个批号不同厂家的注射用氨苄青霉素钠,输入后患者产生寒战,高烧等类似热原反应,改换其它批号的注射用氨苄青霉素钠则不再发生输液反应。这些有输液反应批号的注射用氨苄青霉素钠出厂时都应是符合药典规格的,家免热原检查也合格。国内外文献均报导<sup>(1,2)</sup>注射用氨苄青霉素钠在高浓度情况下可干扰家兔法和鲎试剂法检测热原。文献<sup>(1)</sup>采用超滤法测定氨苄青霉素钠中痕量内毒素。文献<sup>(2)</sup>采用加25%葡萄糖注射液溶解并加热破坏氨苄青霉素钠从而消除干扰的方法测定其内毒素限量。本文采用鲎试剂法直接检测注射用氨苄青霉素钠中热原,其方法及应用情况报道如

下。

### 实验仪器与试剂

细菌内毒素测定仪:解放军第一五五医院研制。

鲎试剂:灵敏度1 EU/mL,购自厦门鲎试剂厂冻干精制大肠杆菌内毒素 O<sub>111</sub>B<sub>4</sub> 批号;8604,卫生部上海生物制品研究所提供。

### 实验方法与结果

鲎试验:取鲎试剂若干支,按标示量加入配带的鲎试剂用水溶解,混合于同一安瓿中,取0.1ml与0.1ml待测样品于小试管中混合,缓缓振摇,立即置恒温 37℃±0.5℃的内毒素测定仪中,由可视窗观察乳白色凝胶生成情况并记录每支试管凝胶生成时间,保温60分钟后按下述情况进行结果判断:轻取试管,缓慢倒转180°时,管内呈坚实凝胶状者为阳性,其中0~20分钟内形成凝胶者为

(+++), 20~40分钟内出现乳白色凝胶者为(++)，40~60分钟内为(+)，不呈凝胶状或仅有絮状物者为阴性(-)。

无热原注射用氨苄青霉素钠对照品的建立：取经临床广泛使用后，证明无一输液反应的同批号的注射用氨苄青霉素钠加无热原注射用水稀释成：30、20、10、5、1mg/ml的浓度，经鲎试验检测均为阴性者，作为无

热原氨苄青霉素钠对照品。

不同浓度氨苄青霉素钠对鲎试验的影响：取无热原注射用氨苄青霉素钠对照品用无热原注射用水配成不同浓度，分别加入内毒素标准品使内毒素含量分别为：100、10、2、1EU/ml。按上述鲎试验方法测定，3次测定结果如表1。

表1 氨苄青霉素钠浓度对鲎试验的影响

内毒素浓度 (EU/ml)	氨苄青霉素浓度 (mg/ml)							
	100	60	40	20	10	5	1	0
100	-	-	++	+++	+++	+++	+++	+++
10	-	-	-	++	+++	+++	+++	+++
2	-	-	-	+	++	++	++	++
1	-	-	-	-	+	+	+	+

由表1可知鲎试验凝胶反应能够被高浓度的氨苄青霉素钠溶液所抑制。100EU/ml的内毒素反应可以被大于40mg/ml的氨苄青霉素钠溶液所抑制，10~1EU/ml的内毒素反应被大于20mg/ml氨苄青霉素溶液所抑制。随内毒素浓度降低，氨苄青霉素钠溶液抑制凝胶反应的浓度也降低。

样品测定：上述试验证明注射用氨苄青霉素钠在大于20mg/ml的浓度情况下，可抑制鲎试验凝胶反应，干扰测定结果，故将注射用氨苄青霉素钠用无热原注射用水稀释成10mg/ml的浓度进行鲎试验测定。临床使用的注射用氨苄青霉素钠有热原反应的4批，及同期使用的无热原反应的6批对照检查，其鲎试验检查结果如表2。

经测定4批有药热反应的注射用氨苄青霉素钠鲎试验结果均为阳性，未能通过鲎试验检查，而同期临床使用无药热反应发生的6批注射用氨苄青霉素钠均通过了鲎试验检查。

讨 论

注射用氨苄青霉素钠溶液在大于20mg/ml的浓度情况下可抑制鲎试剂凝胶反应，

表2 十批注射用氨苄青霉素钠鲎试验结果与临床反应

批号	鲎试验	临床药热反应
861205	+++	有
880318	+++	有
880205	++	有
880406	++	有
861005	-	无
871125	-	无
880107	-	无
880505	-	无
880306-1	-	无
870806-4	-	无

干扰内毒素测定，这一结果与文献<sup>(1,2)</sup>报道一致。但其稀溶液可消除其抑制作用。85版中国药典规定兔法检查此药热原的浓度为25mg/ml，按1ml/kg的量注射，依据文献<sup>(3)</sup>之供试品稀释法计算：

$$\frac{K}{\lambda \cdot M} = \frac{10 \text{ EU/kg}}{1 \text{ EU/ml} \cdot 1 \text{ ml/kg}} = 10$$

即按药典所规定的兔法检查热原所用药品浓度，改为鲎试剂可做1~10倍稀释，我们采用10mg/ml

的浓度,比药典所规定的浓度低2.5倍,但与临床使用浓度接近,能够反映实际应用情况。

内毒素浓度与凝胶生成时间具有一定的相关性<sup>(4)</sup>。内毒素浓度愈高,成胶时间愈短,反之亦然。通过观察成胶时间,以此划定范围,可对内毒素致热量做大概的估算。这方面工作有待于深入研究。

临床出现药热反应的4批注射用氨苄青霉素钠鲎试剂检查呈阳性反应,由此可以证明其药热反应的原因之一是由较微量的内毒素所引起的。由于含量甚微,家兔法无法检测,而人体对此热原质较为敏感而出现反应。

鲎试剂检测注射用氨苄青霉素钠中热原方法简便,快速、灵敏,为快速查找临床输液反应原因,减少临床用药副反应提供了一项检测手段,适用于基层单位使用。

### 参 考 文 献

1. Takhashi S al. J Pharm Sci 1983;72: 739
2. 林黎明等: 药学通报, 1987; 22: 430
3. 解放军总后勤部卫生部编: 中国人民解放军药品制剂规范, 85版, 人民军医出版社1987附录 157
4. 胡冠时等: 细菌内毒素测定仪及测定方法的研究, 国际热原学术讨论会论文。1987

## 用人工肾透析器超滤制备中药注射液

沈阳军区第201医院 刘少军 隋书鹏 王 敏

利用本院泌尿外科血液透析使用的一次性的人工肾透析器,对复方丹参超滤法制成注射液与常用的水醇法进行比较,超滤法优于水醇法。

**装置:** 将血液透析完毕的人工肾透析器,立即用蒸馏水冲清空心纤维中的残存血液,再用过滤蒸馏水冲净内外通路,最后将滤器充满1%复方次氯酸钠或2.5%福尔马林液备用。滤液前用过滤蒸馏水冲净消毒液,可反复使用多次。超滤装置见图。

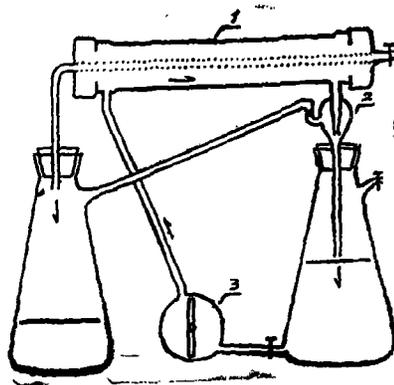
**制备:** 称取原料,煎煮三次,每次半小时(加水量分别为8、6、4倍),过滤,浓缩制成原液。

1. 水醇法: 将原液1份醇处理两次(含醇60%及85%),按注射液常规处理。

2. 超滤法: 取原液1份,以纸浆预滤至澄清,用人工肾透析器超滤装置进行超滤。

### 比较试验:

1. 澄明度检查: 将两种方法制成的注射液,于灭菌后每月检查一次,共检查6个月。结果水醇法于第三个月安瓿壁有贴附少量细点状物,而超滤法6个月均澄明。



附图 超滤装置

1. 人工肾透析器
2. 水流抽气器
3. 微型药用泵