

氧衍生物的抗疟活性较强,但部分化合物毒性也较大。

8-氨基喹啉类抗疟药的研究,特别是伯喹分子2-、4-、5-位的化学结构修饰工作至今已取得了一些可喜的成就,其中以4-甲基-5-苯氧基,4-甲基-5-烷氧基和2,5-双取代苯氧基伯喹衍生物最有希望成为

比伯喹抗疟活性强,毒性低的抗疟新药或其先导化合物,其中部分衍生物已进入前期临床研究,从而为人们继续对8-氨基喹啉类抗疟药进行深入的研究和疟疾的防治提供了新的希望。

(参考文献略)

人工肾透析液临床应用的安全性评价

上海医科大学华山医院药剂科 张莉莉 何 娅 陈妙英

提要 本文报告了按普通制剂工艺生产的5批浓人工肾透析液,按输液质量要求进行细菌学检查,结果均为无菌生长;将其稀释34倍后,加入25Eu/ml内毒素后进入人工肾透析器,经透析平衡后,半透膜内液对鲎试剂仍呈阴性反应,提示半透膜内未透入内毒素。因此作者等认为浓人工肾透析液制备后不经消毒灭菌,用于临床是安全的。

人工肾透析液系一种含 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Cl^- 、 Ac^- 及葡萄糖的溶液,通过人工肾透析器与人体血液进行透析,交换内容物而清除代谢产物,用于急性肾功能衰竭及慢性肾机能不全等。为了使用方便,临床上常以浓人工肾透析液(34倍浓)通过人工肾透析机稀释34倍后进入人工肾透析器。我院浓人工肾透析液内含氯化钠20.27%、无水醋酸钠9.47%、氯化钾1.04%无水氯化钙0.73%及葡萄糖7.70%。多年来,浓人工肾透析液一直采用普通制剂的生产工艺及质量要求,使用于临床后没有发生不良反应,文献⁽¹⁾也采用这一方法制备。但亦有文献⁽²⁾⁽³⁾规定浓人工肾透析液为灭菌溶液,质量要求类同输液。因此浓人工肾透析液要不要进行消毒灭菌是人们十分关注的问题,因为在该制剂的处方中,葡萄糖处于 $\text{pH} > 6$ 的介质中,而葡萄糖在 $\text{pH} > 6$ 的溶液中,经热压消毒后分解变色更显著⁽³⁾⁽⁴⁾,在目前医院制剂室的条件下无法将该制剂进行消毒灭菌,如欲按文献的生产工艺进行⁽²⁾则必须将葡萄与

处方中其他成份分别配制成甲、乙两种溶液后各自进行消毒灭菌,使用时又将甲、乙两种溶液合并后进入人工肾透析机,这将给实际生产和临床使用带来不便,且在合并甲、乙两液时易造成遗漏某一液的差错和剂量上的误差。为了进一步查明人工肾透析液的质量对临床应用的安全性,我们采用细菌学检查和细菌内毒素检查进行了以下试验。

一、材 料

空心纤维人工肾透析器:上海医用诊察仪器厂,批号880729

鲎试剂:厦门鲎试剂厂,批号880724,灵敏度0.5Eu/ml

大肠杆菌内毒素:卫生部上海生物制品研究所,批号880102

灭菌注射用水:长征制药厂,批号880620

硫乙醇酸盐培养基:卫生部上海生物制品研究所,批号881214

霉菌培养基:按文献⁽⁵⁾配制

浓人工肾透析液(34倍浓):本院自制

人工肾透析液：本院自制

二、方法和结果

1. 透析时间的确定

在空心纤维人工肾透析器的透析膜内注入适量注射用水，透析膜外注入0.9%NaCl溶液，放置0.5、1、2、3小时后，分取膜内、外液，测定NaCl含量，结果放置2小时后，膜内外氯化钠含量相等；同法在膜内注入注射用水，膜外注入人工肾透析液，放置2小时后，膜内、外的Cl⁻、Ca²⁺及Ac⁻的浓度达到相等水平。由此表明膜内外的溶液经2小时透析后，可达到平衡状态。

2. 细菌内毒素检查

按无菌操作法在灭菌的人工肾透析器的透析膜内加入灭菌注射用水（对鲎试剂呈阴性）适量，膜外加入适量人工肾透析液，放置2小时后，分别取出膜内、外液适量，按文献进行测定⁽⁶⁾，同时继续在这一透析器透析膜外加入内毒素2000Eu，放置2小时后，分别取出膜内、外液适量，仍按同法进行测定，结果见下表，由此表明膜内未透入内毒素。

膜内、外液对鲎试剂反应

透析器 序号	透析液 批号	未加内毒素		加入内毒素	
		内液	外液	内液	外液
1	871212	-	+	-	+
2	880724	-	+	-	+
3	881010	-	+	-	+
4	881025	-	+	-	+
5	881025	-	+	-	+

3. 无菌检查

抽取5批按普通制剂生产工艺制备的浓人工肾透析液文献⁽⁵⁾进行检查，结果均为无菌生长。

三、讨 论

血液透析所使用的半透膜厚度为10~20μ，孔径为30Å，空心纤维型透析器由8000~15000根空心毛细管形成透析膜构成，壁

厚10μ，故只允许分子量大约15000以下的小分子和部分中分子物质通过透析膜，而分子量大于38000的大分子物质不能通过，一般蛋白质分子、致热原、病毒、细菌及血细胞，体积均在200Å以上，故均不能通过透析膜⁽⁷⁾⁽⁸⁾本实验加入已知内毒素，浓度达25Eu/ml，经2小时透析平衡后的浓度也已超过鲎试剂的灵敏度，但实验中透析膜内液与鲎试剂呈阴性结果，表明膜内未透入内毒素，与文献报道相符。

浓人工肾透析液渗透压很高（稀释34倍的渗透压同血液），即使细菌进入后亦被杀死⁽⁷⁾我院所制浓人工肾透析液按普通制剂工艺生产，不经消毒灭菌，经多次无菌检查，结果均为无菌生长，这亦提示了浓人工肾透析液中细菌是不能生长的。为了保持透析液的无菌状态，根据美国人工脏器协会（ASAID）和医疗仪器促进协会（AAMI）对稀释用水制定了一系列标准，其中要求细菌含量<100/ml⁽⁷⁾，这就表明浓人工肾透析液若采用新鲜蒸馏水及药用原料配制，不经消毒灭菌，亦可保持该制剂无菌状态，但稀释后的透析液，特别在加温37℃后，对细菌生长繁殖是一个良好的环境，因此必须临用时稀释，当天使用完毕。

根据我们的实验结果，认为浓人工肾透析液不经消毒灭菌，稀释后用于临床是安全的，与我国临床实际应用相一致。

参 考 文 献

- 曹跃琳等：实用医院药物手册，1988：370，江苏科技出版社
- 中国药学会上海分会：上海市医院制剂手册，第2版，1988：400，上海科技出版社
- 顾学裘主编：药物制剂注解 第2版 1981：87，人民卫生出版社
- 南京药学院药剂教研组：药剂学，第2版，1985：510，人民卫生出版社
- 中国药典：1985年二部附录89页
- 中国卫生部标准（试行）：细菌内毒素检查法，1988

〔7〕李宗周：现代血液净化疗法，1986，湖北科学技术出版社

〔8〕谢相主编：透析疗法，1985：14，上海科学技术出版社

防治运动病新药—膜控释型东莨菪碱贴片

空军南京医院 陶纪值

东莨菪碱作为抗M—胆碱能受体药物早已用于临床。该药具有解除平滑肌痉挛、改善微循环、抑制腺体分泌、解除迷走神经对心脏的抑制、散大瞳孔、兴奋呼吸中枢等作用，临床应用甚广、抗运动病为其主要用途之一。其抗运动病作用可能和抑制前庭神经、大脑皮层和胃肠运动有关，属抗运动病疗效较好的药物之一。但常规剂型存在的副作用如疲劳、口干、视力模糊，剂量大时甚至会产生精神错乱、幻觉，且有效作用时间较短（半衰期为1.12小时），影响了作为抗运动病药物的临床应用。为减少副作用、开拓其临床应用新前景，我们用一年零七个月的时间研制成功了新的剂型——膜控释型东莨菪碱贴片（以下简称“贴片”）。

一、“贴片”的结构与特点

“贴片”为面积 2.5Cm^2 ，厚 $300\mu\text{m}$ 的圆形薄片，共有背衬层、贮库层、控释层、压敏胶层和保护层五层结构（由涂塑铝箔、高分子聚异丁烯、低分子聚异丁烯、矿物油、乙烯—醋酸乙烯共聚物等制成）。“贴片”属经皮治疗系统制剂，具有恒速释药、作用时间长、副作用小等特点。本药离体皮肤实验，测得恒速释药速率为每小时 $4.94\mu\text{g}$ /片，持续72小时。

二、临床验证与结果

“贴片”先后经过飞机、汽车、转椅和舰艇四种方法临床验证，共有562名志愿者受试。飞行验证285名志愿者受试，三架运五型飞机在400米高度，以中，上等强度颠簸，上升下降 $5\sim 8$ 米/秒，左右坡度 30° 、

俯仰加速度 5 米/秒²的条件下，以240公里/小时航速飞行32架次。验证结果：恶心、呕吐、头晕、面色苍白、冷汗等症状的有效率分别为68.4%、84.2%、84.2%、71.9%和77.2%。汽车验证以120名确有晕车史者为受试对象，验证结果表明：上述五项症状的平均出现率实验组为35.56%。对照组为85.56%，有显著差异。舰艇验证的条件为风级：6~7级、浪级5级海况以上，航速最大时为26节，顶浪与侧浪时为18节，在风浪中航行时舰体倾斜 $26\sim 42$ 度，航行时间12小时。验证结果：实验组发病率43.33%（60名），对照组（60名）发病率78.33%（以往在类似条件下运动病发病率在95%以上）。Coriolis加速度耐力的临床验证采用贴“贴片”与不用“贴片”的自身前后对照方法，验证结果：前者运动病发生率为37.84%，后者上升到89.19%，充分显示出“贴片”的防治运动病效果。上述试验时受试对象均有明确的入组条件与剔除条件、均设立实验组与对照组，并以随机方法分组和给药，对运动病的观察指标和方法进行了标准化处理，因此验证的结果科学、可靠

三、规格、剂量、用法与有效时间

“贴片”按所含东莨菪碱剂量不同分两种规格，即 1.2mg /片、 1.5mg /片。“贴片”应于乘坐车、船或飞机前 $5\sim 6$ 小时，或于旅行前一天晚上贴于耳后乳突部，其有效作用时间可达72小时。实为空中运输、装甲运兵、舰船作战和民用旅游的防治运动病良药。