

早先,一般认为 $F_T = KD_T$, 常数K表明理想的致死率或芽孢杀灭对数值(即 $K = \log N_0 - \log N_t$); 因此 F_0 值被定义为:

$$F_0 = D_{121} (\log N_0 - \log N_t) \dots (12)$$

已知 D_{121} 是灭菌时抵抗微生物时最好的条件, 知道原物的细菌数(N_0)及理想的灭菌水平(通常灭菌后的残存微生物数 $N_t = 10^{-6}$)即可以计算达到此灭菌水平的 F_0 值。例如, 如果5%葡萄糖液中的嗜热脂肪芽孢杆菌在121°C的D值为2.42分钟, 每瓶原物微生物污染200个芽孢, 理想的灭菌水平为 1×10^{-6} , 需要的 F_0 值为:

$$F_0 = 2.42 (\log 200 - \log 10^{-6})$$

$$F_0 = 2.42 [2.31 - (-6)]$$

$$F_0 = 2.42 [8.31]$$

$$F_0 = 20.11 \text{ 分钟}$$

此 F_0 值必须保证“最坏情况”的消毒作用。

可以采取两种预防措施以提高理想的灭菌水平。一种措施是在最后灭菌前所采取的步骤尽量减少污染、使初始微生物数达到最低限度, 充分清洗设备及包装, 溶液的过滤从开始到终端均采用灭菌操作技术, 使微生

物污染数降低到每单位10个或少于10个($\log N_0 \leq 1$)。另一种措施是延长灭菌周期, 增加50%或更大的安全因素, 以保证达到所给定的可能的灭菌程度, 例如, 如果灭菌周期产生一个 F_0 值=8分钟, 则实际操作周期规定能产生12分钟的 F_0 值的周期时间。

参 考 文 献

- [1] The United States Pharmacopeia, 20th Rev. p. 1037, 1980
- [2] Akers, M.J.; J. Parenter Drug Assoc., 33 (6) : 372, 1979
- [3] Molin, G.; Principles and practice of Disinfection, preservation and Sterilization, 2nd Ed, p. 454, 1982
- [4] Pflug, I.J.; "Heat sterilization" in Industrial sterilization, P. 255, 1973
- [5] Korczynski, M.S.; J. Parenter Drug Assoc., 34 (4) : 277, 1980
- [6] Pflug, I.J. et al; "Principles of thermal destruction of microorganisms", in Disinfection, sterilization, and preservation, p. 933~994, 1977

药物的结晶状态及其在药学上的应用 (一)

福州军医学校 贺金山

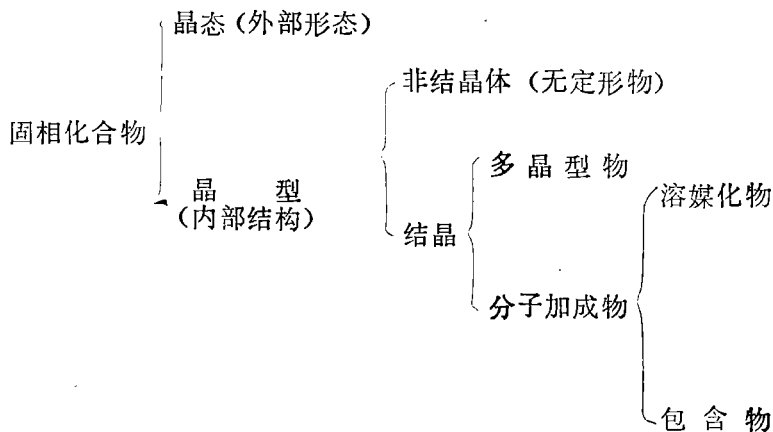
药物的结晶现象、晶型的变化对药品的质量与临床疗效的影响, 从50年代末才引起医药学界的注意。随着现代科学技术的飞跃发展, 大量科研成果的应用, 药物晶型的研究已成了药学领域蓬勃发展的新兴课题之一。60年代以来, 国内外研究进展很快⁽¹⁻⁵⁾。70年代后, 为了控制药品质量, 保证临床疗效, 晶型鉴定已作为某些药品的法定标准而载入药典。1970年, 美国《国家药方集》(NFX III) 最先增添X-射线衍射法, 并载有个别药物多晶型的X-射线衍射图谱。1975

年, USP XIX版则正式在通则中列入X-射线衍射法。1980年, USP XX版在鉴定应用上又增加了一些药物品种。K. Florey所编辑的药物分析数据汇编的各卷中, 几乎所有的药物都有X-射线衍射的数据。另外国外的产品指出需要那一种晶型的药物。英国1977年版《本特利药剂学》教科书中已新增了药物多晶型一章; 苏联于1981年出版了《药物多晶型》专著; 在日本有些医院药房也开展了这方面工作。1980年上海药品标准对氯霉素的晶型作了规定; 1985年版中国药

典开始正式收载用红外光谱法鉴别氯霉素的晶型，并附有效晶型的标准图谱。

物质在结晶时受各种因素的影响，造成分子内或分子间键合方式发生改变，某些键

部份转动，键距和角度的微细扭曲以及共振结构等，使分子相对排列变化，形成不同的晶体。一般认为，固相物质可分成：



现根据此分类分别讨论其定义、性质及其在药学方面的应用。

一、晶 态

(一) 晶态的定义和产生

晶体化合物的外部形态称为晶态。亦称晶癖 (habit)。晶态是一个正在生长的结晶，它不改变晶体的内部结构，只是由于外界条件的影响，使结晶的分子不能均匀地到达不同的结晶面而产生不同的外形。例如一个正方体的结晶核在一个适当的外界条件下生长时，根据其各轴向的生长速度不同，可以生长成具有晶面、晶棱及顶点的各种多面体外形。由于各面的发展不均衡，甚至其结晶面数也相互不同，如石英晶体可以有多种不同外形 (图 1)。因此属于同一晶系的结晶，外观都呈现不同的形状。但要注意，这种产生不同外形的晶体，其内部的点阵结构是相同的。

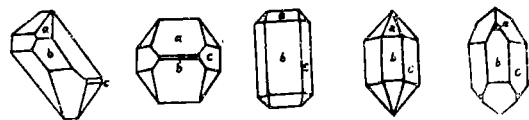


图 1 石英晶体的不同外形及其相应晶面。

(二) 影响晶态生成的因素

当结晶从溶液析出时，其晶态可能受到下列因素的影响，如何控制这些条件以获得适宜的晶态，对药品生产有重要意义。

1. 结晶溶剂的性质

溶剂和溶质之间的相互作用对于控制结晶的晶态是相当重要的。不同的溶剂由于影响溶质与某些结晶面的亲和力，抑制某些结晶的生长而产生不同的晶态。例如间苯二酚从苯中结晶得针状体，而从乙酸丁醋中则得短粗状结晶。

2. 溶液的饱和程度

要获得整齐均匀的晶态，必须使形成结晶物质的分子按其特定的空间点阵排列 (即定向排列)，如果析出速率小于定向排列的速率，或两者的速率互相适应则析出的分子有足够的时间按晶格排列成整齐均匀的晶体。定向速率一般是由物质的本质所决定，析出速率主要由结晶条件所决定。其中溶液的过饱和程度或一个正在生长的结晶的不同晶面，由于局部的过饱和程度的差别，均是改变晶体外形的重要因素。一般随着溶液过饱和程度的增加，结晶易从颗粒状变成针状、树枝状等不规则的结晶。例如氯化钠在低饱和度下结晶成 {100} * 单形，而在高

* 晶面指标 (Miller index)

饱和度下结晶为 {111} 单形。国内维生素 B₁ 产品结晶，由于注意了这个问题，改进了生产工艺，在晶体外形质量上达到了国外名牌的瑞士产品⁽⁶⁾。

3. 溶液pH值的影响

晶体从水溶液中生长的一个显著的特点，就是pH值的变化对晶体形态的影响。例如pH值对磷酸二氢铵晶体的锥面 {110} 和柱面 {100} 的相对生长速率的影响见表1。

表1 pH值对磷酸二氢铵的晶态影响

PH 值	3.5	4.0	4.7	5.5	6.1	6.3
R110/R100	1.9	1.8	1.6	1.4	1.1	1.0

可以看出，当pH值小时，锥面 {110} 生长速率较快，而柱面生长速率较慢。因此晶体沿Z轴（光轴）方向伸长，晶体形态为细而长；当pH值增大时，晶体形态变为粗而短。因此溶液的pH值改变时，不仅影响到溶液中各种离子的平衡，同时还影响到晶体生长过程，造成了晶体形态的改变。

4. 杂质的影响

当溶液中存在杂质时，有的杂质对晶体生长极为敏感，杂质原子进入到晶体后，不仅直接地影响到晶体的物理性能，而且会使晶体在生长过程中改变形态。这种效应多半是由于晶面对杂质的选择性吸附作用，改变了晶面的相对生长速率，而促成了晶体形态的改变。例如氯化钠正常时仅是立方体形 {100}，但在尿素存在下结晶生长成为八面体形 {111}。一般来说，杂质对晶体生长速率有明显影响，在一定的过饱和度下，随着杂质浓度的增加，而使晶体生长速率减慢。

此外结晶溶液的冷却速度，溶液的搅拌情况等等也能影响晶态的形成。所以要想得到一个外形完全相同的结晶复制品，必须严格控制一定条件下进行。

(三) 晶态对药品生产和质量的影响

晶态对药物生物利用度的影响小于多晶

型物。这可能因为晶态使溶解速率改变，仅是由于结晶表面形状的变化，使表面间产生差异所致。因而远不如多晶型物因晶体内部结构改变而引起的效应大。但是从控制生产工艺以保证药品质量来看，晶态在药剂方面还是有一定的意义。

Shell⁽⁷⁾等曾研究晶态与粉末压片成型的关系，发现药物粉末压片成型的难易，因晶态的不同相差很大。他发现晶面 {001} 与晶面 {010} 的比例越高，则压片成型的性能越好。这种现象可能由于各结晶面的结合力和硬度呈各向异性，晶态不同则其结合力和硬度，堆集形式亦受影响，而使粉末压片成型的难易有所区别。另外，晶态对混悬型注射液的通针性，有很大影响。我国药典（1977年版）规定晶体的大小需能通过皮下注射针头。但同样大小针状结晶的混悬液远比板状结晶的难通过。所以混悬剂注射液要尽量避免使用针状结晶作原料。

二、非结晶体（无定形物）

(一) 非结晶体的概念及其性质

晶态的现象人们早已了解，Theophrastus 在公元前四世纪出版的论宝石 (On stones) 论著中，描写了石榴石晶体的多角形状和规则外形。晶体虽然早被人们所知，但是直至1921年Friedrich等，应用X-射线结晶衍射法于晶态的结构分析后，才真正了解晶体内部结构的本质。

如前分类表所示晶体的内部结构一般分为结晶 (Crystal) 与非结晶体 (无定形物, amorphism) 两种。而两者的区别单从外观上是较难判断，应用X-射线衍射法可明确鉴别：

宏观
晶体 较整齐而规则的几何形状，有固定的熔点。

微观
内部微粒具有远程有序点阵式周期性结构，有各向异性。

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 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	新生霉素酸无定形物 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	新生霉素酸结晶 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
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±127	604±39	417±43	263±16
多晶型A	344±22	347±56	567±66	234±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