

因此采用二次灭菌法处理含热原不合格的大输液制剂,可以得到热原检查合格的产品。

近三年来我院对二十几批热原检查不合格的大输液均采用了二次灭菌法进行两次消毒,经再度进行热原检查均合格,临床使用没有发生输液的热原反应。

对这些采用二次灭菌法消毒后的大输液,按《中国药典》(1985年版)我们做了全面的质量检查,并与首次消毒后所做的检查结果做了对比,结果见附表,据此我们认为:

1. 从附表检验结果分析,采用二次灭菌法除热原的效果是可信的,方法是可行的。

2. 对热稳定的大输液如复方氯化钠、生理平衡液、生理盐水等,可采用125℃30

分钟进行二次灭菌,必要时可进行三次灭菌,效果很好,且对质量无任何影响。

3. 对含葡萄糖的大输液,只要控制好首次、二次灭菌时的温度、时间,也是可以获得合格产品。虽然经过二次灭菌后,制剂的pH有所下降,5-羟甲基糠醛的测定可见升高,但仍在合格范围内,可以使用。但是如果这类制剂在首次灭菌时温度偏高、时间长于40分钟,而且5-羟甲基糠醛项目在284nm波长处测得吸收度高于0.2的,则经过第二次灭菌后,pH下降的较多,且5-羟甲基糠醛的含量往往超过限度,因此虽然达到了除去热原的目的,然而制剂的质量却不合格。

· 文摘 ·

甲氰咪胍预防扑热息痛引起肝脏损害的可能应用

大量超剂量的扑热息痛能引起不可逆的肝细胞损害和死亡。扑热息痛中毒的特异之处在于它的毒性作用要在服药后数天才能表现。当服药后人体内血药浓度达到最高点时,通常它的毒性作用也发挥得最大。除了有象氢氧化钠那样的强碱或强酸引起肝脏结构损害而致的组织损害以外,当药物被排泻后它的毒性作用也下降。

即使服用很高剂量,扑热息痛最初也不是很毒的,仅在使用数天后它所引起的肝脏毒性才能见到。这是因为造成损害作用的毒性物质并不是扑热息痛本身,而是它的一种代谢物。扑热息痛在肝脏的代谢要通过一系列不同的过程,因此,一些不同的代谢物可以在服药人的尿中查到。

从毒性观点来讲,这个重要的代谢过程是在混合功能氧化酶的作用下,细胞色素P450氧化扑热息痛的过程。肝脏内的这个酶系统把剂量的扑热息痛转化成许多产物,其中有N-乙酰对苯醌亚胺。这是一种具有高度活性的物质,它与大分子化学结合引起肝脏组织的不可逆损害。

正常剂量甚至是中等超剂量的扑热息痛也不会出现问题,因为代谢产物可与肝内贮存有解毒作用的谷胱甘肽能发生反应。只有过量服用扑热息痛并且有相当大量毒性代谢物形成时才会出现问题。在

这种情况下正常贮存的谷胱甘肽已变饱和,而代谢物就能与肝细胞大分子共价结合而导致组织的坏死。

已知甲氰咪胍能抑制细胞色素P450混合功能氧化酶系统,因此它对大剂量扑热息痛引起的肝毒性效应有对抗作用的可能性是存在的。这已在动物实验中得到了混合的结果。同样在人体的实验中也得到了意义不明确的结果。但这并不奇怪,因为涉及到形成毒性代谢物的扑热息痛剂量比例是很小的,因此在实验环境中同时服用甲氰咪胍和扑热息痛而对产生代谢物的模形能引起显著的改变是不现实的。

真正恰当的实验是将甲氰咪胍给予已服用大量超剂量扑热息痛的人来观察是否有作用。这样的实验在合理用药方面是不可能的,因为已建立了保护人们免受扑热息痛损害肝脏的方法。

本研究工作在近期不可能提供扑热息痛中毒的解毒药,但可增进我们关于药物作用和毒性的生化机制的知识,这在长远的意义上能指导药物设计方面有所改进。

[AJP《澳大利亚药学期刊》67(4):395, 1986(英文)]

袁亚新译 张紫洞校