2、本方法测得回收率偏高约1.2%，主要是部分咖啡因的存在对结果有一定干扰，但做为对复方制剂用于控制非那西订含量还是切实可行的，尚能符合一般分析方法的要求。

八、参考文献：

药物分析（南京药学院药物分析教研室编著）

·医院药学·

医院大输液制剂室空气净化需探讨的几个问题

空军天津医院　　陈惠发

中国药典一九八五年版二部规定了注射液中含不溶性微粒的限度①。这要求国内包括大输液在内的灭菌制剂工艺，必须进行空气净化处理。几年来，有条件制备大输液的医院，都相继采取了各种不同的空气净化措施。各大单位在验收灭菌制剂室时，也把是否安装了空气净化处理设备，作为合格于否的标准之一。这些都是必要的。近三年，有机会参观考察了军内外22所医院大输液制备工艺过程中空气洁净化处理的状况。发现不少单位盲目追求所谓“垂直层流”“百级”超净高标准；多数吊装式自净器的高效过滤器纸面产生霉点；很多净化室的进风口与排风口按装欠妥（见下表一）。事实上都会严重影响空气净化效果。

表一　　对22所医院大输液制剂室空气洁净化装置考察结果（1985年—1987年）

考察项目分类	存在问题的单位	%
所谓“垂层直流”“百级”设计	16个	72.72
高效过滤器生霉点	18个	81.80
进风口与排风口位置欠妥	11个	50.00

空气净化技术引进药剂学领域，在我国为时不长。药学工作者对与这项新技术有关的空气过滤材料、空气流体力学等相关知识，以往直接接触并不多；而空气净化技术的专业人员，又并不十分了解我国灭菌制剂工艺过程中温度特大、发尘源多这些行业上的特点，多沿袭电子工业搞空气净化装置的模式。因此，出现一些问题是不难理解的。笔者以为有几个问题需提出来与同行们共同探讨：

一、采用“乱流”空气净化“层流”形式，足能满足我国医院现行大输液工艺要求。

所谓空气净化“层流”，系指经净化处理，并按规定的方向，以一定的速度，均匀地从净化室的进风口向排风口运动的气流。由于其速度场的断面充满净化空气，能将含尘量浓度

本文为全军第八届药学专业学术会议大会报告论文

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

高的空气“推”出室外，人们称这种用于空气净化的气流为“层流”②。按其运行方向可分为垂直层流、水平层流、乱流三种形式。前两种其运行方向与净化室垂直或平行（统称平行流）；而“乱流”则相对于平行流而言，呈不规则运行。前者净化级别较高，后者次之。

设置什么样的空气净化“层流”形式，这应根据我国实际情况而定。我国药典规定，容量100ml以上的注射液，每ml中含10微米以上的微粒不得超过50粒，含25微米以上的微粒不得超过5粒①。这是一个限量要求。而所谓净化程度达到百级，系指一立方英尺空气中有≥0.5微米的微粒≤100粒，即一升空气中≤3.5粒。千级即指同样空间容积中微粒个数增加一个数量级；如此类推。设一个净化室或净化气流速度场的净化程度达到万级，即可认为已达到每升空气中有≥0.5微米的微粒≤350粒。又设，在灌装500ml大输液的10秒钟内，暴露在净化气流速度场中的约2cm²灌装液的表面与这一升净化气流接触，并将所含350粒微粒全部带入瓶中，则此瓶大输液中每ml注射液含微粒平均不足1粒；仍优于药典规定标准。我国有关部门制订的GMP标准亦提出大输液可在万级净化环境中进行。因此，制备大输液的灭菌制剂室空气净化程度如能达到万级水平足矣！“乱流”净化装置即能达到这一要求。完全不必要超限度提高净化标准。我院两年来大输液制备状况说明了这点（见表二）。

表二　　**我院大输液制剂室空气净化程度与大输液含不溶性微粒检测结果**

年	生产批次	空气中微粒 Φ≥0.5微米个/L※	大输液中微粒 Φ≥10微米
1986	261	69～260	合格
1987	236	7～254	合格

※侧进侧排型（管道式）乱流净化装置

从优化的角度讲，采用平行流形式能达到超高标准的净化级别固然好，但这种形式造价高④。现实我们很多医院改善一下灭菌制剂室的条件尚且困难，花一大笔钱去搞超高标准的净化室也确实不可能。

顺便提一笔，显实，现在很多医院灭菌制剂室安装的所谓垂直层流净化设备，只是把净化气流的送风口装在灭菌制剂室的顶蓬上，而排风口并不在相对垂直于送风口的位置，多在侧壁上；合理的设计也只是让净化气流速度场通过欲净化的工作区。这仍然是乱流，远非垂直层流。根据我国实情，采用“乱流”比较切合实际。

二、吊装式自净化器不适于在温度特大的大输液制剂工艺过程中采用。

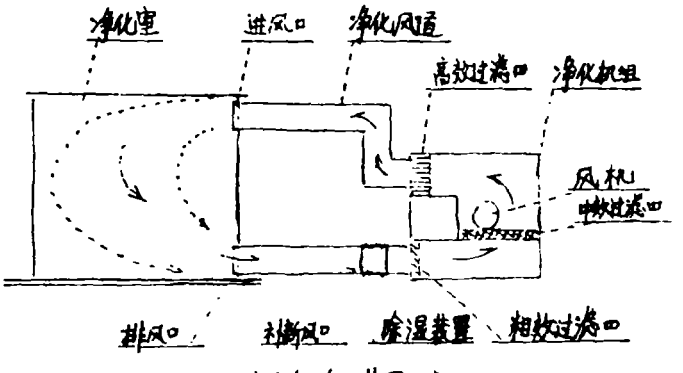
不少单位在大输液等制备工艺流程的灌装区局部安装了吊装式自净化器，这种设备在我们绝大多数灭菌制剂工艺过程中是不适用的。理由如下：自净化器由一个轴流风机及安装在进风部位的粗、中效过滤器和安装在出风部位的高效过滤器组成。高效过滤器是这台设备的关健部件，一般以折迭式铝箱或箔板作支撑，以超细石棉纤维纸(GS型)或超细玻璃纤维纸（GB型、JX型）作空气滤材②。它能截留空气中≥0.3微米的微粒99.97%②；因此，有很高的空气净化效能，一般都可使净化效果达到百级的高水平。当然，由于空气中微粒对滤材孔径的响影，随着使用时间的延长，过滤阻力变大，风量减少，当满足不了对风量的要求

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

时，则应定期更换两端的过滤器⑤。高效过滤器的致命弱点是不耐潮湿和高温。特别是对潮湿的要求严格。一般，它不应在相对温度大于80%的环境中应用⑤。各国普遍采用的美国联邦（净化）标准规定其运行环境中的相对温度为25%～60%③。我们的大输液制备工艺决定了我们灭菌制剂室里空气绝对湿度大。因此，当湿度不变，而室内温度稍为降低，即达露点温度⑨，出现结露现象，这时室内相对湿度即是100⑩。自净器在如此环境中运转，使潮湿空气反复通过纸质滤材；运行中及停机后，气温降低，都会产生结露现象，使高效滤器纸质滤材的两侧，同整个灭菌制剂室顶蓬墙壁一样，凝集大量水珠。这无异于纸质滤材长时间浸泡在水中；几天不运转，水珠处还可能生霉。这些都使纸质滤材某些局部的强度严重受损。当再次开机时，强劲的轴流风机气流即穿破纸质滤材的若干局部，形成一个一个小孔。风机产生的气流将首先从阻力最小的小孔区穿过纸质滤材；高效纸质滤材完全丧失过滤空气的作用。更有甚者，由于轴流风机本身就是一个高发尘源，一台≤300W的电动机运转，一分钟可产生≥0.5微米的微粒达2×10^5～5×10^5颗⑥；如此大量的微粒，也随风机气流穿过纸质滤材的小孔而严重地污染大输液灌装区。这时自净化器的运转不如不运转。这种严重污染状况，如有微粒测定仪是可以随时监测到的；但实际情况是绝大多数单位不可能拿相当净化器价格10倍的钱去购仪器监测上述污染状况※※。因此，在湿度特大的我国灭菌制剂工艺过程中安装自净化器，形同虚设；甚致不如不设。

同上理由，有些单位直接将高效过滤器安装在灭菌制剂室顶蓬上，亦是同样不妥的。

合理的布局应该是将装有高效过滤器的空气净化机组与灭菌制剂室的净化室分开一定距离，通过风道将净化气流引进净化室，使潮湿空气及使因故倒流也与高效纸质滤材相隔必要的缓冲区；在净化机组的进风口上装除湿装置；净化室排出的气流尽量设法引进净化机组再用，大体上形成半闭路循环。（如下图所示）



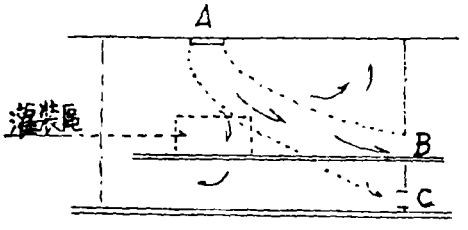
灭菌制剂室空气净化装置示意图

三、设置气流进风口与排风口位置应充分注意空气流体力学的响影。

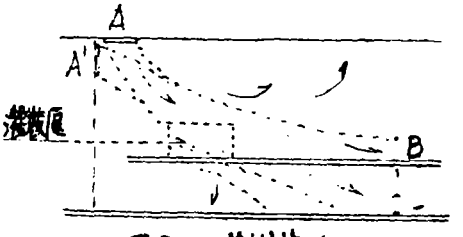
空气流体力学告诉我们，当气流进入一相对静止的空间时，射流（净化气流也是射流）流动规律受惯性力向前运动，同时又由周围空气密度不同而受浮力响影②。决定空气密度不同的重要因素是射流与周围相对静止空气的温差。力驾驭惯性力与浮力对射流速度场的影响，有效控制其运动方向，人们常在净化气流的进风口与排风口精心设计，以求净化气流速度场准确经过欲净化的工作区；而切忌净化气流短路，影响净化效果。通常情况下，浮力影

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

响可忽略不计（因输入的净化气流的温度往往较室内相对静止空气的温度低、密度大，这使净化气流速度场向前运动的轴线向下偏斜⑦，对净化效果无不利影响）；但惯性力影响至关重要。正常情况，净化气流的惯性力使净化室相对于室外技术走廊有2～5毫米水柱的正压差。在密封较严的净化室内，这种正压差使净化室的任何孔隙都可能变成事实上的排风口，从而造成净化气流短路，使其速度场偏离欲达到的净化工作区，失去净化意义。笔者见到，有不少单位在大输液制备自动生产线上装置净化设备（进风口）的位置欠妥。（如图①所示）图①中，A为净化气流进风口，一般风速为每秒1.26米左右⑧，B系大输液生产线半成品出口，C为设置的排风口。当净化气流惯性力所形成的室内正压值与实际排风口的相对负压值抵销时，其速度场将大体上沿A—B：走短路；B变成了实际排风口，原设计之C排风口作用基本失效。结果，需净化的大输液灌装区成了涡流区，空气得不到良好的净化。原设计之A—C走向的乱流变成了A—B走向的高位乱流。

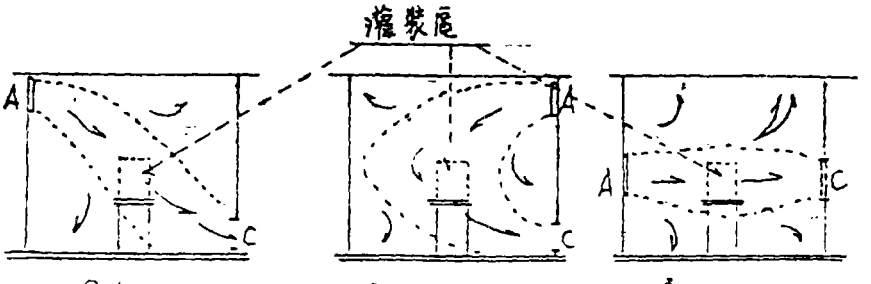


图① 灭菌制剂室纵切面



图② 灭菌制剂室纵切面

我们曾应邀静态监测某单位新建成的净化系统，按原设计，其净化气流速度场应达到百级洁净度，但自净时间长达12小时后，A—C速度场的洁净度仅为万级，要较A—B速度场的洁净度下降了2个级差。正确的装置，应该是：1，如图①可将进风口左移一定距离，如图②所示A或“A′”，令净化气流速度场沿A或（A′）—B方向运行经过灌装区。2、合理安排气流进口与排风口位置。如图③所示。总的原则是充分注意空气流体力学规律，使净化气流速度场通过需净化的区域，以取得良好的净化效果。



图③ 1. 2. 3.

灭菌制剂室截面

※※：在无仪器监测高效过滤器有无漏孔时，可用烟雾监测法。即，运行中，在高效过滤器的进风方向，给少量烟雾，仔细观察高效过滤器的出风方向。如无烟雾，即表明高效过滤器的性能良好，其纸质滤材已将烟雾中的微粒全部截留；反之，如发现有少量烟雾溢出，即表明溢烟处已有漏孔。可用万能胶在局部封堵；如仍无效，此高效过滤器应更换。

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

参 考 文 献

①《中华人民共和国药典》二部一九八五年版附录第44页

②、④、⑥、⑦、⑧马仁民主编《空气调节》 科学出版社 1980年9月

③空气洁净技术措施编写组《空气洁净技术措施》—美国联邦标准209B 中国建筑工业出版社 1979. 1

⑤、⑩李中兴《空调运行管理》 中国建筑工业出版社 1982. 1

⑨廉玉英《密度测量技术》 机械出版社 1982. 5

头孢菌素类抗生素的过敏反应及其防治

天津河东医院　　李 森　　高金峰

头孢菌素类抗生素自20世纪60年代应用于临床以来，由于它的抗菌谱广、疗效高，临床医师已广泛应用。尤其是第三代头孢菌素相继问世以来，其临床应用有进一步扩大趋势，但鉴于部分医务工作者对头孢菌素往往只重视治疗作用，对其所引起的副作用注意不够，为此讨论一下头孢菌素产生的过敏反应。

一、引起过敏反应的因素〔1〕

1、头孢菌素的降解：头孢菌素是以7—氨基头孢烷酸（7—ACA）为母核，含有R_1、R_2两个活性取代基的衍生物，头孢菌素类抗生素在进行碱水解或胺解时，通过不同途径，形成最终产物不是稳定的头孢噻嗪衍生物。

2、R_1侧链在头孢菌素类抗生素过敏反应中的作用：头孢菌素类抗生素的降解产物均以其母核上的R_1侧链为主的结构对其过敏反应的特异性起着重要作用，用免疫学方法试验发现，具有相同R_1侧链，而R_2侧链不同的头孢菌素之间有强烈的交叉反应，具有相同R_1侧链而母核不同的头孢菌素类抗生素和青霉素类抗生素之间也有强烈的交叉反应，R_1侧链不同而R_2侧链相同的头孢菌素以及7—ACA之间则没有交叉反应。因此可以说各种头孢菌素的R_1侧链可能是过敏反应的主要抗原决定簇而其母核及R_2侧链对过敏反应则不起作用。

3、药物中混有蛋白质类杂质：头孢菌素类抗生素及其降解产物，均系单价半抗原，他们本身并不引起过敏反应，只有当其与蛋白质或多肽等大分子载体结合成多价抗原时，才具有抗原性，由于头孢菌素类抗生素是以7—ACA为原料的半合成抗生素，在生产过程中，其成品中常混有不同的蛋白质类杂质与头孢菌素类抗生素的降解产物结合成抗原而引起过敏反应。

4、头孢菌素分子的聚合：β—内酰胺类抗生素如青霉素、头孢菌素类抗生素，通过β—内酰胺环破裂而易于形成聚合物，此外某些头孢菌素本身的聚合能力较强如R_1侧链含有伯氨基的头孢羟氨苄、头孢噻肟等较易发生聚合反应，就有可能比其它头孢菌素具有更强的反应性。又如，头孢噻吩聚合物引起过敏反应的能力较头孢噻吩本身强100倍，因此可以认为头孢噻吩引起过敏反应的重要原因是由于其聚合物所致。

二、过敏反应的临床资料〔2、3〕

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net