

二次灭菌对热原不合格输液质量的影响

李莉,李建凯,段淑英,徐大千,赵元文(长庆石油勘探局职工医院,甘肃 庆城 745101)

摘要:目的 考察二次灭菌对三种大输液热原等指标的影响情况。方法 利用不同条件对三种大输液进行二次灭菌,比较了灭菌前后输液中内毒素的最大稀释倍数、pH、含量和 5-HMF 的变化。结果 $9\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 氯化钠注射液、 $100\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 葡萄糖注射液和 $50\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 葡萄糖注射液可分别选用四、三和三种二次灭菌条件。结论 输液热原不合格时,可根据最大稀释倍数选用适宜的二次灭菌条件,进行第二次灭菌以减少损失。

关键词:输液;热原;二次灭菌;最大稀释倍数

中图分类号:R954.1 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2006)08-0812-02

Effect of secondary sterilization on quality of three pyretogenic transfusions

LI Li, LI Jian-kai, DUAN Shu-ying, XU Da-qian, ZHAO Yuan-wen (Department of Pharmacy Central Hospital Changqing Petroleum Exploration Bureau, Qingcheng County 745101, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the Effect of secondary sterilization on quality of pyretogenic transfusions. **METHODS** After three pyretogenic transfusions were sterilized secondarily at different condition, the change in the MVD of endotoxin, pH and contents of NaCl, Glucose and 5-HMF were compared by method of pharmacopeia. **RESULTS** Four, two or four sterile conditions were selected respectively for $9\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ Sodium Chloride Injection, $100\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ Glucose Injection and $50\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ Glucose Injection. **CONCLUSION** It is suggested that this three pyretogenic transfusions might be aseptitized secondarily at the suitable condition by the MVD for decreasing loss.

KEY WORDS: Transfusion; pyrogen; secondary sterilization; maximum valid dilute double (MVD)

在输液生产中,由于一些环节控制的不严格,常常出现输液热原不符合药典规定的情况。但实际中常可以采取二次灭菌的办法对不合格输液进行消毒,可以达到合格标准。笔者就不同条件下二次灭菌对三种输液热原等指标的影响情况进行了探讨,现报道如下。

1 实验材料

1.1 仪器 WZR—D951 型药用电子振荡器(苏州市东吴医用电子仪器厂);HH-S 恒温水浴锅(江苏省金坛市医疗电子仪器厂);箱式电阻炉(沈阳市电炉厂);JW12 型单扉消毒柜(河北邢台医疗器械厂)。

1.2 药物与试剂 $9\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 氯化钠注射液 ($9\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ NaCl 西安京西双鹤药业有限公司 500mL 批号 031201121

030512111); $100\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 葡萄糖注射液 ($100\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ GS 西安京西双鹤药业有限公司 500mL 批号 0307210201); $50\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 葡萄糖注射液 ($50\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ GS 西安京西双鹤药业有限公司 500mL 批号 04021611); 鲎试剂 (0.5EU/mL 厦门鲎试剂厂批号 031006B); 鲎试剂溶解水 (2mL/支 厦门鲎试剂厂批号 020902)。

1.3 菌株 大肠杆菌 (ATC25922 长庆局防疫站细菌室保存菌)。

2 方法及结果

2.1 热原不合格输液的制备 定量取培养的大肠杆菌混悬液灭菌 (0.07mPa 115℃ 30min), 按照不同梯度将灭菌后的

大肠杆菌混悬液定量加入 9g · L⁻¹NaCl、100g · L⁻¹GS 和 50g · L⁻¹GS 中,依最大有效稀释倍数法稀释^[1],寻找二次灭菌后鲎试验的阳性点,以最大有效稀释倍数(MVD)确定输液内毒素的含量,作为实验瓶备用。

2.2 热原不合格输液的二次灭菌 取实验瓶进行三种条件下的二次灭菌,在灭菌前、灭菌后分别测定输液的热原、pH、NaCl 或 GS 含量、5-羟甲基糠醛(5-HMF)等,结果见表 1。

表 1 二次灭菌对热原不合格输液质量影响的测定结果

Tab 1 The results of secondary sterilization on quality of three pyretogenic transfusions

输液名称	灭菌条件			样本数	MVD(均值)			pH 值		含量(100mL:g)		5-HMF	
	压力	温度	时间		灭菌前	灭菌后	ΔMVD	灭菌前	灭菌后	灭菌前	灭菌后	灭菌前	灭菌后
9g · L ⁻¹	流通	100℃	10min	6	2.33	2.17	0.16	5.15	5.30	0.915	0.909		
氯化钠	流通	100℃	20min	11	2.91	2.09	0.81	5.15	5.32	0.915	0.912		
注射液	流通	100℃	30min	3	4.00	1.00	3.00	6.27	6.66	0.894	0.894		
	0.07mPa	115℃	10min	3	4.00	3.00	1.00	6.27	6.44	0.894	0.900		
	0.07mPa	115℃	20min	5	4.00	1.80	2.20	5.15	5.38	0.915	0.915		
	0.07mPa	115℃	30min	5	4.00	1.60	2.40	6.27	6.90	0.894	0.897		
	0.11mPa	121℃	10min	3	5.00	1.00	4.00	5.15	5.51	0.915	0.918		
	0.11mPa	121℃	20min	4	4.25	0.50	3.75	6.27	6.70	0.894	0.900		
	0.11mPa	121℃	30min	6	6.00	0.00	6.00	6.27	6.65	0.894	0.900		
100g · L ⁻¹	流通	100℃	10min	4	5.00	2.29	2.71	3.36	3.59	9.745	9.591	0.141	0.056
葡萄糖	流通	100℃	20min	3	5.00	1.00	4.00	3.36	3.48	9.745	9.740	0.141	0.158
注射液	流通	100℃	30min	7	6.29	1.29	5.00	3.36	3.60	9.745	9.719	0.141	0.179
	0.07mPa	115℃	10min	4	5.50	1.00	4.50	3.36	3.56	9.745	9.694	0.141	0.126
	0.07mPa	115℃	20min	5	7.17	2.17	5.00	3.36	3.41	9.745	9.733	0.141	0.374 *
	0.07mPa	115℃	30min	4	8.25	2.00	6.25	3.36	3.38	9.745	9.713	0.141	0.3713 *
	0.11mPa	121℃	10min	4	8.25	0.25	8.00	3.36	3.54	9.745	9.668	0.141	0.118
50g · L ⁻¹	0.07mPa	115℃	10min	4	5.75	2.75	3.00	3.36	3.30	5.189	5.133	0.024	0.074
葡萄糖	0.07mPa	115℃	20min	5	7.20	2.40	4.80	3.36	3.29	5.189	5.062	0.024	0.102
注射液	0.07mPa	115℃	30min	4	9.00	0.25	8.75	3.36	3.30	5.189	5.063	0.024	0.115

注: * 代表该项指标超出规定

Note: * was over the standard.

利用 t 检验比较相同条件下 100g · L⁻¹GS 和 50g · L⁻¹GS 的 Δ_{MVD} 值的差别。

3 讨论

3.1 实际工作中热原不合格的大输液其内毒素的限值大都在 2EU/mL 以内,很少超过 4EU/mL,所以要使内毒素的限值小于等于 0.5EU/mL,即 Δ_{MVD} ≥ 3。本实验结果表明对 9g · L⁻¹NaCl 而言,二次灭菌时可以选择流通蒸汽灭菌,30min; 0.11mPa,10、20min 或 30min。对 100g · L⁻¹GS 而言,二次灭菌时要考虑到对葡萄糖的分解,可以选择流通蒸汽灭菌、20、30min;0.07mPa,10min 的灭菌办法。50g · L⁻¹GS 在实验的三种条件下均适合进行二次灭菌。

3.2 对 100g · L⁻¹GS 而言,除流通蒸汽灭菌 10min 外,其余条件下的 Δ_{MVD} 均大于 4,而 9g · L⁻¹NaCl 仅有两个条件的 Δ_{MVD} 达到 4 以上,这说明热原在不同输液介质中对热的稳定性有差别,可能与不同介质中热原的团状结构转变为链状机构的速率不同所致。这个结果与侯振清等人的结果^[2]相一致。

3.3 二次灭菌对三种输液的 pH 和含量没有明显的影响,其

2.3 结果判定 利用二次灭菌前后输液热原的 MVD,计算 MVD 的降低值(Δ_{MVD}),并判定 9g · L⁻¹NaCl 的 pH(4.5 ~ 7.0)和 NaCl 含量(100mL : 0.850 ~ 0.950g); 100g · L⁻¹GS 的 pH(3.2 ~ 5.5)、GS 含量(100mL: 9.115 ~ 10.074g)和 5-HMF(吸收度 < 0.32); 50g · L⁻¹GS 的 pH(3.2 ~ 5.5)、GS 含量(100mL: 4.558 ~ 5.037g)和 5-HMF(吸收度 < 0.32)是否在规定范围内。

结果均没有超出药典的规定。100g · L⁻¹GS 在 0.07mPa、115℃、20min 和 30min 进行二次灭菌时,5-HMF 超标。

3.4 50g · L⁻¹GS 进行了三个条件下的二次灭菌,与相应的 100g · L⁻¹GS 比较, Δ_{MVD} 值没有明显的差异(t 检验, P > 0.05)。

3.5 本结果仅仅是在三种大输液中进行的实验,其他品种大输液二次灭菌后的情况还需要进一步研究。

4 结论

如果实际生产中遇到这三种大输液的热原不合格时,可以利用稀释倍数法寻找最大有效稀释倍数,选择适宜的灭菌条件进行二次灭菌,以减少损失。

参考文献

[1] 中国药典. 二部[S]. 2000. 附录 86.
[2] 侯振清,徐红琳,程立,等. 消除成品大输液中热原的方法探讨[J]. 药物生物技术 1999,6(3):177 ~ 180.

收稿日期:2005-01-21