

综述

药物的辐射灭菌

汤蓓琳 童天真

(中国原子能科学研究院核技术应用所, 北京)

摘要 本文综述近二十年来在药物辐射灭菌方面的研究结果, 介绍辐射对生物碱和甙、碳水化合物、磺胺、抗菌素、维生素、酶等多种药品的影响, 概括了一些规律。

关键词 辐射灭菌; 药物; 辐射稳定性。

前言

近二十年来高能电子束和 γ 射线在化工、食品、环保等领域中得到了广泛的应用, 在医学制药工业中也正在逐渐采用这一有效的灭菌手段, 它已成为许多对热敏感和不能用环氧乙烷法处理的药品及医药用聚合物的一种理想的灭菌方法。

为了把辐射灭菌技术广泛地应用到医学制药工业中去, 各国学者对各类药物的辐射灭菌作了大量的研究工作。早在1960年英国药物工业协会(ABPI)发表了一篇药物辐射灭菌的综述评论, 报告了抗菌素、生物碱、有机金属化合物、磺胺、糖巴比妥盐和生物物质在 γ 射线下的变化^[1]。1978年印度Gopal^[2]发表了题为“药物与聚合物的辐射灭菌”的综述报告, 概括了70年代的文献。1984年美国Jacobs^[3]介绍了1978年以来的一百余篇文献, 广泛地评述了各类药物的 γ 辐照效应及药物的辐射化学行为。Phillips还编评了作为药物和生物材料辐射灭菌的I.A.E.A手册^[4]。最近这方面的研究工作还在继续进行^[5]。

辐射对药物的影响

本文概述辐射灭菌研究结果, 着重介绍辐射对各类药物的影响。

1. 生物碱和甙

据报道^[6]溴化新斯的明(neostigmine bromide)经25至45 kGy剂量照射后不发生降解。

茶碱水溶液甚至在低剂量下也会严重降解。

眼药膏中的阿托品硫酸盐在25 kGy剂量下降解甚少。同样3.1 kGy剂量不会降低颠茄叶中的生物碱(主要为阿托品)含量。

辐照鸦片甚至在6 kGy剂量下吗啡含量降低也十分明显。

固体状态的盐酸毛果碱对辐射是稳定的, 25 kGy剂量引起颜色变化甚微, 差示扫描测热仪没有显示出明显的辐射分解杂质(<0.1%)。

我们曾研究过麻黄碱的辐射稳定性。实验表明干态麻黄碱(盐酸麻黄碱结晶体)对 γ 辐射是十分稳定的, 12.5 kGy剂量下破坏5.7%, 106 kGy剂量时降解仅7%。而盐酸麻黄碱的稀水溶液(3%和5%)对 γ 射线较敏感, 当剂量为106 kGy时破坏率分别达27%和18%。我们的这一结果与苏联的ЧАКЧИР^[7]结果相一致。

31 kGy 剂量不降低 洋地黄或番泻叶中甙的含量。然而远志根茎的水萃物的溶血性质受到了影响,辐照增加了萃取物的粘度。

2. 碱水化合物

Antoni^[8]给出了碳水化合物溶液形态和固态两者的辐照效应, $5.5 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$ 己糖溶液不论在空气中辐照还是在缺氧条件下辐照 G 值均为 $G(-) = 3.5$ 。果糖产生较多的旋光性化合物并且比葡萄糖积聚更多的甲醛。在各种己糖中辐射引起的变化相同:生成酸、环开裂、进而产生二至三个碳原子的醛, C—C 键断裂的程度在无氧下辐照比有氧时要低。

谷类淀粉经 γ 射线照射后增加了酸性溶解度和还原糖的含量,但是降低了溶胀性、凝胶温度和粘度,同时引起紫外、红外和电子自旋共振谱的变化。射线对木薯淀粉、玉米淀粉的影响与上述相似,降解产物鉴定为甲醛、丙醛、1,4 吡喃酮、甲酸、乙醇酸等。25 kGy 剂量对天然淀粉没有明显的影响。照射含有 70% 马铃薯淀粉和 30% 乳糖的片剂后,崩解时间和硬度与未照射前的片剂一致。

3. 磺胺

phillips^[9]等人考察了 γ 辐照对固态乙酰磺胺钠和水溶液两者的影响。在 $10^{-4} \sim 1.2 \text{ mol/L}$ 浓度范围内脉冲辐照和稳态辐照证明了 e_{aq}^- 和 $\cdot OH$ 对降解是起主要作用的,可用合适的清除剂来清除它们。与 e_{aq}^- 反应生成磺胺酸和一个未被鉴定的产物,而 $\cdot OH$ 产生一个单的和二聚的酚衍生物。

$G(-\text{Sulphacetamide})$ 在水溶液中为 4.8,而在固态中 < 0.01 。

以固态辐照对磺胺噻唑 $G(-\text{Sulphonamide}) = 0.15$,对磺胺杀克啉为 0.2,对氨基苯磺酰胺为 0.6,对磺胺胍为 0.5。

眼药水(10%)或眼药膏(5%)中乙酰磺胺的含量经过 25 kGy 剂量照射后降低很严重。

4. 抗菌素

许多抗菌素在干燥状态时以 50 kGy 剂量辐照不会失去微生物活性。例如青霉素 G、甲氧苄青霉素、氯苄青霉素、甲烯氯苄青霉素、羧苄青霉素、羧噻吩青霉素、头孢霉素 II、新青霉素、巴龙霉素、新青霉素 B、庆大霉素、四环素、多粘菌素 E、红霉素、洁霉素、竹桃霉素、万古霉素、利福平、甲氧苄氨嘧啶+磺胺甲基异噻唑、呋喃苄啉、二性霉素 B。而某些抗菌素在辐射灭菌时会失去活性,在 25 kGy 和 50 kGy 时下列抗菌素的活性损失率为:头孢菌素 I (2.3%, 5.7%),卡那霉素(0%, 5%),托普霉素(4.7%, 18.5%),维及霉素(4%, 11%),原始霉素(2%, 5.3%)。

Phillips 等人^[10]研究过 γ 辐照对苯甲基青霉素钠水溶液的影响得出结论:青霉素水溶液的辐照灭菌是不可行的。根据 Rhee 等人的工作,羟苄青霉素、氯苄青霉素、先锋霉素 II 和缩酮氯苄青霉素的水溶液在 0.5 kGy 剂量下活性损失 90%,头孢菌素 IV 水溶液在 5 kGy 剂量下活性损失 90%,四环素、氯霉素、庆大霉素和卡那霉素水溶液在 15 kGy 剂量下活性损失 90%。

英国药物工业协会的早期报告^[11]中指出苯甲基青霉素、苯氧基甲基青霉素和苯唑苄星青霉素 G 粉末在 250 kGy 剂量下仅损失 3%。链霉素硫酸盐、二氢链霉素硫酸盐以及新霉素硫酸盐在 25 kGy 剂量时效力降低 $< 5\%$,效力变化较大的是多粘菌素硫酸盐和杆菌肽锌。

经 25 kGy 剂量辐照过的庆大霉素硫酸盐抗菌能力降低 10%,相应毒性增加。

对四环素氢氯化物、甲烯土霉素、氧四环素和土霉素氢氯化物辐射灭菌的可行性已由 Sekules 及 Jacobs^[12~14]验证过,结果表明 25 kGy 辐射对上述药物的纯度影响不大。

氯霉素丁二酸酯钠以 36 kGy 进行 γ 射线灭菌时,大多数的酯键都发生断裂。辐射分解的气体产物主要含有丁二酸酯部分的碎片。然而这药物仍保留生物学上的稳定性。对氯霉素和氯霉素软膏的研究表明,以 25 kGy 的 γ 射线照射后,主要生成对-硝基苯甲醛(I)、对硝基苯甲酸(II)和少量未知产物。(I)和(II)的含量每种约为 0.06%,在 60 kGy 时增加到 0.12%,由辐射引起的颜色变化在不同的气体中按下列顺序递减:空气< N_2 < N_2O < H_2 。

最近 Bhall 等人^[6]研究了 γ 射线(25 kGy 剂量下)对新霉素硫酸盐(I)的影响。结果表明,由于痕量长寿命自由基的存在,辐照样品的颜色略有变化,但分子结构没有变化,药效也未降低。最低灭菌剂量为 5.0 kGy。

5. 麻醉剂

在两种麻醉剂奴夫卡因和美索卡因固态辐照中观察到的自由基的产额很低,表明这些物质的辐射稳定性相当好。

以 15~50 kGy 的 γ 射线照射盐酸丙胺卡因的水溶液降低了其麻醉作用。

6. 维生素

包含维生素 B_1 、维生素 B_2 、维生素 B_6 、烟酰胺和维生素 B_3 五种药物制成的两种复合维生素制剂的电子辐照早期报告指出,固态辐照时药物相当稳定。

在稀水溶液中(5.7×10^{-3} mol/L)维生素 C 在 20 kGy 剂量下被破坏 10%,随着浓度的增加这种破坏急剧地增加,加入硫酸钠或半胱氨酸(cysteine)可防止分解。当溶液在 N_2 气氛中辐照时同样可降低分解。

维生素 B_{12} 和维生素 $B_{12}a$ 在水溶液中严重降解是因为受到 e_{aq}^- 和 $\cdot OH$ 基的攻击,合适的自由基清除剂能减少降解作用,发现用冷冻法可使降解变为最小。

7. 酶、激素及其它生物物质

胰酶的蛋白水解活性随辐射剂量的增加而直线下降。胰蛋白酶和激肽释放酶(又叫血管舒缓素)在水溶液中受 0.5 kGy 剂量完全钝化了,而菠萝蛋白酶和胰凝乳蛋白酶在水溶液中受 1 kGy 剂量才钝化。而上述固态药物照射 5 kGy 剂量后其活性没有损失,在 10 kGy 剂量照射后也仅损失 10%。

睾丸素丙烯酯在油性载体中是辐射稳定的,已由旋光测定法和红外及紫外光谱所验证。

干燥固态的氯地米松二丙酸酯不易受 γ 辐射的影响,而在甲醇或丙二醇存在下它对辐射很敏感。把甾类化合物加入到法定氯地米松软膏 B.P 中去时要使用甲醇或丙二醇。

在水溶液中肝素和胰岛素活性降低。

Soboleva 等人^[15]获得的数据认为辐照冻结过的胰岛素溶液和悬浮液是可行的。

ATP 溶液辐照 30 kGy 剂量后会起分解,在辐照之前冻结溶液可防止分解。

木瓜蛋白酶是一种蛋白水解酶,它含有大量的微生物(4×10^4 /g)。研究表明:18 kGy 剂量的 γ 射线可以有效地使微生物数目降至每克为零,同时不降低水解蛋白的活性。即使在 30 kGy 剂量下也不影响其活性。相反环氧乙烷灭菌法不仅降低了酶的活性,而且使制剂褪色。

8. 杂药

1% 荧光素眼药水溶液进行辐照时有一点降解。

已观察到 31 kGy 剂量辐照后活性炭的片剂的吸附性能或分解时间没有变化。

Pavlov 及其助手们报告了^[16]辐照用 ^{131}I 标记的放射药物制剂导致它们的放射化学分解。然而 10 kGy 的剂量是可行的。

已指出, 剂量直至 50 kGy 时心得宁和心得安的变化可以忽略不计。

辐照水杨酰胺、苯基水杨酸盐和乙酰水杨酸对辐射较稳定。例如曾报道 G(-水杨酰胺) 仅为 0.50。

9. 油类、脂肪以及含油物质

在 100 kGy 剂量下橄榄油的降解是明显的。

已报道羊毛脂在 25 kGy 下辐照 pH 没有变化, 其熔点也保持不变。

液态烷烃在 50 kGy 剂量下辐照后其 pH 不变, 尽管它辐照后退色。

在 25 kGy 剂量时浅色凡士林略微退色, 粘度也略微下降。在贮存期间辐照与未辐照样品的参数是相等的, 观察到 pH 值变化甚微, 水值保持常数。

在 25 kGy 剂量下白色软石蜡的熔点保持不变, 同时在光吸收杂质不存在时它符合药典规定。

10. 脂肪酸、醇和酯

多种试验结果表明在 25 kGy 剂量下鲸蜡醇(十六烷醇)保持不变。硬脂酸(十八烷酸)在低剂量下经受降解最小, 尽管 pH 有一突跃点。Miglyal 812(饱和脂肪酸的甘油三酸酯)以及异丙基肉豆蔻酸酯两者在剂量直至 25 kGy 时, pH 仍不发生变化。

25 kGy 剂量下引起丙二醇的 pH 变化, 但颜色变化不明显, 而且没有发现有毒性产物生成。据报道^[17]丙三醇在剂量高达 25 kGy 辐照时 pH 不发生变化。

乙醇的充空气以及不充空气的水溶液辐照后引起的变化可以忽略不计, 尽管产生 H₂、过氧化氢、乙醛以及在充空气溶液中产生乙二醇。当辐照剂量达 10 kGy 时在量上不超过 0.01%。在此剂量下在氧存在或不存在时除产生上述物质外, 乙醇本身会产生痕量甲烷、乙烷、丙烷以及一氧化碳。

还有许多类药物如聚合物^[18]、乳化剂^[17]、防腐剂^[18]、抗氧化剂^[20]、增稠剂^[21]等等的辐射稳定性都有人研究过。

结 论

近二十年来各国科学家致力于药物辐射灭菌研究工作, 并取得显著的成绩。他们在研究工作中获得了一些重要的规律, 现概括如下:

(1) 药物的物理状态(固态、液态、油剂)对它的辐射稳定性有重大影响。一般规律是固态(粉状或结晶状、盐类)药物的辐射稳定性相当好, 大大优于液态水溶液针剂药品。所以一般来说固态药品的辐射灭菌是可行的。

(2) 在水溶液中的药品在 γ 射线作用下降解很严重, 从而失去药效。这可以用水溶液的辐射化学理论来解释: 药品除了受射线的直接作用外更主要的是受到水的辐解产物 e_{aq}⁻和·OH 基的间接作用。因此一般来说水溶液针剂药品的辐射灭菌是不可行的。但如果加入自由基清除剂或某些物质也能使水剂药品的辐射稳定性增加, 减少降解程度。另一方法是在辐照之前冷冻溶液可使辐解降至最小。这样冻结过的溶液比液态要稳定得多。另外, 通常药物在氮气气氛下辐照比在空气下辐照降解作用少些。

(3) 在较高剂量下药品或多或少会发生降解, 产生降解产物, 同时药效降低。剂量越高, 降解就越严重。因此尽管 25 kGy 剂量被广泛地认为辐射灭菌剂量, 但是在药物被微生物沾污水平较低的情况下, 应尽量使用 5~10 kGy 的低剂量以保证药品的质量。

参 考 文 献

- [1] Use of Gamma Radiation Sources For the Sterilization of Pharmaceutical Products, Assn. Brit. Pharmaceutical Industry, London, 1960.
- [2] N. G. S. Gopal, Radiat. Phys. Chem. 12, 35 (1978).
- [3] G. P. Jacobs, Radiat. Phys. Chem. 26(2), 133 (1985).
- [4] G. O. Phillips, in Manual on Radiation Sterilization of Medical and Biological Materials, P.207, I. A. E. A., Vienna, 1973.
- [5] Bhalla, H. L., Pesuna, P. J., Gopal, N. G. S., Indian Drugs, 23(12), 695 (1986).
- [6] B. P. Jacob and K. Leupin, Pharm. Acta Helv. 49, 12 (1974).
- [7] Б. А. Чакчир, Воен. Мед. Ж., (6), 44 (1978).
- [8] F. Antoni, Ref. 4, P.13.
- [9] G. O. Phillips, D. M. Power and M. Sewart, Radiat. Res. 46, 236, (1971).
- [10] G. O. Phillips et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 575(1973).
- [11] K. S. Rhee et al, Misaengmul Hakhoe Chi., 15, 154. (1977).
- [12] G. P. Jacobs, Pharm. Acta Helv. 52, 302 (1977).
- [13] G. P. Jacobs, J. Pharm. Pharmacol. 28, 7(1976).
- [14] G. Sekules et al, Boll. Chim. Farm. 114, 217(1975).
- [15] N. N. Soboleva et al, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 32, 753 (1981).
- [16] E. P. Pavlov, Radiosterilization of Medical Products 1974, I. A. E. A., P 365. Vienna, 1975.
- [17] E. R. L. Gaughran et al, Eds. Sterilization by Ionizing Radiation, Vol. II. P 247. Multiscience Publications, Montreal, 1978.
- [18] S. Bachman et al, Probl. Techn. Med. 4, 331, (1973).
- [19] T. J. McCarthy, Pharm. Weekbl. 113, 698 (1978).
- [20] J. R. Chipault et al, Abstr. Pap. Am. Chem. Soc. 150, 19 A (1965).
- [21] I. Adams et al, J. Pharm. Pharmacol. 24, 245 (1972).

(稿件收到日期: 1987年1月13日)

THE RADIATION STERILIZATION OF THE DRUG

Tang Beilin Tong Tianzhen

(Institute of Atomic Energy, P. O. Box 275, Beijing)

ABSTRACT The researches for γ -irradiation effects on the drugs including alkaloids, glycosides, carbohydrates, sulphonamides, antibiotics, vitamins, enzymes, etc. in the field of sterilization over the past 20 years have been reviewed. Some regular patterns in this field have been summarized as well.

KEY WORDS Radiation sterilization; Drug; Radiation stability.