

究过程中的各种条件下,均在 4.97 ± 0.06 ,未发现物理性外观的变化。

作者认为,头孢噻肟钠注射液在含有1.5%和4.25%葡萄糖的腹膜透析液中,于

37℃ 6小时和25℃ 24小时的本研究条件下是稳定的。

[AJHP《美国医院药学期刊》, 17(1): 147~50, 1990(英文)]

葡萄糖注射液中5-羟甲基糠醛问题的探讨

解放军第261医院

鱼爱和 胡梅

葡萄糖注射液是大液体中最重要的一类制剂,在实际工作中由于种种原因常出现液体变黄现象。《中国药典》(1985版)实施后,这就作为较突出的问题提出来了。本文着重就液体变黄的有关因素及解决的办法加以阐述。

一、液体变黄的原因:

根据日本药局方解说书第九改正版,葡萄糖水溶液在弱酸性条件下较稳定;在强酸性条件下加热分解为5-羟甲基呋喃甲醛(以下称5-HMF),乙酰丙酸(α -戊酮酸)和甲酸等。葡萄糖溶液灭菌前的pH如偏碱性,则可能一部份葡萄糖生成焦糖,使溶液呈淡黄色,吸收度增加⁽¹⁾。也有人认为葡萄糖在弱酸溶液中脱水而成5-HMF,再分解为甲酸,乙酰丙酸和一种有色物质⁽²⁾。

日本学者研究了葡萄糖分解产物在紫外波长为200~300nm间不同的吸收峰得出结论:在波长200~300nm区间有葡萄糖分解产物5-HMF等杂质的吸收峰出现,当其紫外吸收度增大,则说明杂质质量增加。5-HMF最大吸收峰的波长为283nm。甲酸为211或273nm, α -戊酮酸为230nm。焦糖水溶液在211及283nm波长处有肩峰及吸收峰,说明焦糖也为葡萄糖分解产物的混合物⁽³⁾。我们检查的数批液体中发现在250nm波长处也有吸收。有人认为液体黄色的物质是5-HMF;也有人分离了黄色物质后,发现此黄色物不是5-HMF⁽⁴⁾是否是5-HMF的聚合物?此

结论还有待于进一步证实。实践证明液体变黄的程度总是与5-HMF的多少相关的。美、英、日、中等国家先后在药典中提出了检查5-HMF的项目。《中国药典》规定葡萄糖注射液在284(± 1)nm处,吸收度 < 0.32 ;糖盐注射液吸收度 < 0.25 ⁽⁵⁾。

5-HMF对葡萄糖制剂的主要影响为:易使溶液变黄;使溶液pH值下降。5-HMF对人体有一定毒害,它可引起动物横纹肌麻痹及内脏损害。甚至有的国家规定公共场所的空气中含5-HMF量不得超过 $20\text{mg}/\text{m}^3$,以此作为环境保护指标。

二、产生5-HMF有关的因素及解决的方法

1. 原料的影响 国产葡萄糖原料杂质含量因不同厂家,同一厂家不同批号而有较大差异。试验证明葡萄糖注射液中5-HMF含量与原料成正比。两者呈高度相关($r = 0.9192$)。酸酶法生产的葡萄糖杂质含量较酸法生产的原料为低⁽⁶⁾。

2. 溶液的pH 灭菌前调溶液pH是降低5-HMF的重要步骤,一般认为5-HMF的形成程度与pH值下降几乎是平行的。有人在研究热压灭菌条件下葡萄糖降解的同时,发现5-HMF形成的中间产物所产生的 H^+ 可造成溶液pH下降。有实验证明pH为4条件下吸收度最小,即葡萄糖降解最少。PH5~9时在相同压力下吸收度的变化随pH的增

高而增加,但不显著;当 $\text{pH} > 9$ 或 $\text{pH} < 3$ 时,吸收度变化较明显⁽¹⁾。故有关发表的文章几乎一致认为配制葡萄糖液体时调 pH 为3.8~4.0较为适宜。有人甚至探讨制定了含糖输液 pH 调整检索表⁽⁷⁾。

3. 灭菌条件 在相同灭菌时间条件下,吸收度随灭菌压力增高而加大;在相同压力下吸收度随着灭菌时间延长而加大⁽¹⁾。许多学者均证明,葡萄糖在一定 pH 时的降解属于一级反应。在灭菌实践中大家可能只记住了教科书中方法,即 115°C 30分钟或 121°C 20分钟,而忽视了这些方法的使用条件。由于采用热压蒸汽灭菌,热力穿透时间视输液瓶大小、装载方法、药液的粘度及浓度而异,因此在不同情况下均按以上方法灭菌,效果究竟如何应予以慎重考虑。美国药典及FDA制定的大输液GMP中要求热压灭菌方法的 F_0 值(当量热力杀菌值)等于或大于8,并不规定具体的温度和时间。因此在选用灭菌条件时应结合具体情况对色泽和灭菌效果进行全面衡量⁽⁸⁾⁽⁹⁾。另外消毒后液体散热的快慢也是较关键的一环。有人在消毒器启锅至药瓶出锅这一段时间内用自来水冷却消毒器外层,收到了较好的效果⁽¹⁰⁾。

还需注意到液体在消毒锅内不同层次及前后左右的位置,5-HMF的含量也是不同的。有人实验说,同一消毒器内第一层(上数)中间产品的A值高⁽¹¹⁾,也有实验证明第二层中间产品的A值高⁽¹⁰⁾。我们在实践中体会到,消毒锅的构造不同所造成的影响是不同的。如我院使用的两个消毒柜(锦州市医疗器械厂)进汽部位不同,差异就很大:一个进汽口在侧面,消毒效果尚可;另一个进汽口在顶部,结果有时第一层温度为 121°C ,第四层却是 90°C (留点温度计记录,硫磺安瓶试验),以致造成了很大浪费。以后改装了进汽口,且使饱和蒸汽直接进入内层,收到了较好效果。制剂室及时记录消毒时间及每层温度,并测了每层前后左右液体的A

值。我们发现离进汽口越近的那层液体5-HMF的含量越高。由于边缘部位的液体散热快,所以同一层中的中间液体A值相对高些。在常规5-HMF检查时,我们挑出每锅中温度最高的一层及受影响最大位置的液体进行检查,以免发生漏检。当然这种消毒方法还不是很科学的。消毒工序中如能采用自动记录仪监控和记录灭菌过程的工作情况(如灭菌柜内各点温度、柜外压力、温度差异及灭菌时间等,则更为理想。杭州第一制药厂的灭菌装置就属于较理想的一类⁽¹²⁾。

在实践中我们还体会到,只要液体外观检查发淡黄色或更甚,5-HMF肯定不合格,而药典要求葡萄糖注射液性状为“无色或几乎无色的澄明液体”,对于5-HMF已不合格的液体我们认为最好不要回收使用。我们曾将不合格的5%葡萄糖液体以1:1容积与新配液体混合处理消毒,结果A值不合格,造成了不应有的浪费。

参 考 文 献

1. 张诚政等: 药物分析杂志 1982; 2(1): 48
2. 北京市卫生局: 制剂手册 第1版 人民卫生出版社, 1978; 400
3. 冉懋雄: 中国医院药学杂志 1986; 6(1): 21
4. 关志凌等: 药学通报 1984; 19(3): 184
5. 中华人民共和国药典, 1985版, 二部, 510
6. 杨雄舟等: 中国医药工业杂志 1989; 20(5): 204
7. 王衍俊等: 药学通报 1988; 23(9): 544
8. 周用相等: 中国医院药学杂志 1986; 6(5): 209
9. 黄福南等: 中国医药工业杂志 1989; 20(5): 207
10. 武希强: 药学通报 1988; 23(5): 298
11. 李安民等: 全军第八届药专业学术会议论文摘要汇编 1988; 279
12. 俞育水等: 药学通报 1981; 16(11): 662