

的含量基本上都有不同程度的降低。

本实验提示,氨苄西林钠/氯唑西林钠临床上与上述输液配伍,最好选用氯化钠注射液,配好后应尽快在 120min 内使用;如选用葡萄糖氯化钠注射液配伍应在 60min 内使用。如需暂时放置,尽量放在冰箱低温保存,以免降低疗效。另外,采用高效液相法测定氨苄西林钠/氯唑西林钠含量方法简便,结果可靠。

参考文献:

[1] 赵自成,金素芝. 注射用氨氯青霉素钠中氨苄西林和氯唑西

林含量的 HPLC 测定[J]. 中国医药工业杂志,2001,32(9): 416.

[2] 张建新,张国斌,王强,等. 哌拉西林/他唑巴坦粉针剂与不同溶媒配伍的稳定性[J]. 中国医院药学杂志,2003,23(12): 764.

收稿日期:2005-06-10

三个厂家水溶性维生素粉针剂药理学评价

吴磊,侯雪梅,李国栋(第二军医大学药学院,上海 200433)

摘要 目的:对目前临床应用较多的三家厂商(A厂、B厂和C厂)注射用水溶性维生素的9批样品进行质量比较,为临床应用提供参考。**方法**:参考国内外同类产品质量标准,从性状、pH值、复溶性、装量差异、不溶性微粒、溶液澄清度、含量和细菌内毒素等指标进行比较。**结果**:所测样品的外观颜色呈淡黄色、黄色甚至局部棕黄色不等;pH值均在5.6~6.1间;粉针剂在5min内均可完全复溶。澄清度、装量差异、细菌内毒素检查均符合中国药典关于注射剂项下的要求;不溶性微粒 $\geq 10\mu\text{m}$ 、 $\geq 25\mu\text{m}$ 的粒子数均符合中国药典的要求,但不同药厂的产品微粒数有所差异。三厂家9批样品的维生素组分和防腐剂含量仅A厂3批样品达到要求,其他两个厂家有个别批号未达到我国卫生部颁标准的要求。**结论**:总体质量尚可,但不同药厂的产品质量存在一定的差异。

关键词 水溶性维生素;注射剂;药理学评价

中图分类号:R944.1⁺1

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2006)02-0089-04

The pharmaceutical evaluation of different products of water-soluble vitamin for injection

Wu Lei, Hou Xue-mei, Li Guo-Dong (School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the quality of three different products of water-soluble vitamin for injection (produced by AV, BV and CV respectively) and to make a reference for clinical application. **Methods**: several indicators were compared, such as the physical and chemical properties of the products, the pH, the solubility, the difference at the load capacity, the insoluble particles, the transparency clarity, the content and the toxin produced by certain bacteria according to the quality standards of the same kind products at home and abroad. **Results**: The color of sample varies from light yellow to brown yellow, even the color is different at spot. The pH values were between 5.6~6.1. The powder and injection preparation dissolved in five minutes. The results of the tests of the transparency clarity, the difference at the load capacity and the toxin produced were complied with the Chinese Pharmacopoeia about the request of the injection. The amount of sub-visible particles whose size was larger than 10 or 25 μm were accordance with the Chinese Pharmacopoeia. But The amount of sub-visible particles were different among products made in different manufacturers. For the content of vitamin or preservative, just three batches which made in AV were accordance with the standard of MOH among batches. Individual batch numbers that produced by the others could not meet the standard requests of the Ministry of Health. **Conclusion**: On the whole, the quality is not too bad, but the quality of product made by different manufacturers has some difference.

KEY WORDS water-soluble vitamin; injection; pharmaceutical evaluation

作者简介:吴磊(1977-)男,学士,主管药师。

注射用水溶性维生素是水溶性维生素经冷冻干燥的无菌制剂,是肠外营养的一类必需物质,用于水溶性维生素缺乏的预防和治疗。注射用水溶性维生素是国家基本药物,已纳入国家基本医疗保险目录,并被多个省市纳入医疗保险目录。该产品适用于大面积及严重创伤者、外科疾病伴有肠功能障碍者(如肠痿、短肠综合征)、危重病人较长时间不能进食者。目前国内生产冻干粉针剂的主要有27个生产批文厂家,为了解产品质量,给临床应用提供依据,本研究对其中临床上应用较多的三个厂家产品进行药剂学评价。

1 材料和仪器

MTL200型pH计(梅特勒托力多)、ZWF-J6激光注射液微粒分析仪(天津天河医疗仪器有限公司)YB-2型澄明度检测仪(天津大学精密仪器厂)、Waters HPLC系统(510型泵、2487型双波长紫外检测器、荧光检测器、三锐色谱工作站)。

注射用水溶性维生素三厂家分别为A厂(国药准字H3102XXXX)、B厂(国药准字H5002XXXX)、C厂(国药准字H1402XXXX),批号见表1,均在有

效期内。对照品见表2。鲎试剂0.5EU/mL,湛江安度斯生物有限公司产品,批号0212090)、标准内毒素(10EU/ng,湛江安度斯生物有限公司产品,批号0506180)、鲎试剂检查用水内毒素含量 < 0.003 EU/mL,湛江安度斯生物有限公司,批号0412010)均在有效期内。其它化学试剂为色谱纯或分析纯。

2 方法与结果

2.1 性状 每批号取3瓶样品,由瓶底部进行观察,所测样品中不同厂家产品颜色差别较大,其中A厂产品颜色相对比较均匀为淡黄色。B厂产品批间颜色有差异、C厂产品瓶中有局部棕黄色现象。

2.2 pH值 取各批号样品,加10mL注射用水溶解后测定pH值,结果表明所测样品酸度均在5.6~6.1之间(见表1)。

2.3 溶解速度 取样品,加6mL注射用水振摇至全溶,同时用秒表计时,记录溶解时间,结果表明均在10min内溶解(见表1)。

2.4 装量差异 参照中国药典注射用无菌粉末的装量差异检查法检查均符合要求装量差异 $< \pm 7\%$ (见表1)。

表1 不同厂家水溶性维生素质量比较结果

样品 编号	批号	pH	溶速 (min)	装量 ($\bar{x} \pm s, g$)	不溶性微粒		水分(%)	澄清度	细菌内毒素 (EU/瓶)
					$\geq 10\mu m$	$\geq 25\mu m$			
A厂-1	0509401	5.87	0.27	0.4811 \pm 0.0031	166.28 \pm 5.54	0.69 \pm 0.04	0.78 \pm 0.12	合格	<3
A厂-2	0508401	5.83	0.33	0.4859 \pm 0.0031	126.75 \pm 5.58	1.30 \pm 0.20	0.82 \pm 0.06	合格	<3
A厂-3	0504401	5.89	0.27	0.4813 \pm 0.0012	63.58 \pm 1.98	0.25 \pm 0.13	0.66 \pm 0.09	合格	<3
	均值	5.86	0.29	0.4828	118.87	0.750	0.76		
	极差(%)	1.024	20.69	0.9942	86.4	140	21.6		
B厂-1	050907	5.83	0.37	0.4666 \pm 0.0061	2096.78 \pm 143.28	7.08 \pm 0.33	1.50 \pm 0.23	合格	<3
B厂-2	051021	5.88	0.47	0.4597 \pm 0.0106	484.53 \pm 23.18	3.03 \pm 0.28	1.47 \pm 0.30	合格	<6
B厂-3	051114	5.86	0.37	0.4745 \pm 0.0079	503.35 \pm 16.65	1.18 \pm 0.14	1.48 \pm 0.10	合格	<3
	均值	5.86	0.4	0.4669	1028.22	3.76	1.48		
	极差(%)	0.85	25	3.17	156.8	155.04	2.03		
C厂-1	20051221	5.81	0.53	0.4842 \pm 0.0104	1623.88 \pm 101.18	6.90 \pm 0.25	1.82 \pm 0.18	合格	<6
C厂-2	20051222	5.86	0.43	0.4642 \pm 0.0133	389.93 \pm 18.98	6.05 \pm 0.45	1.99 \pm 0.17	合格	<3
C厂-3	20051223	5.88	0.47	0.4654 \pm 0.0083	1384.65 \pm 45.35	23.18 \pm 2.58	1.96 \pm 0.22	合格	<6
	均值	5.85	0.48	0.4713	1132.82	12.04	1.93		
	极差(%)	1.197	20.8	4.24	108.93	142.28	8.83		

2.5 不溶性微粒 采用光阻法测定^[1]

2.5.1 检测注射用水 取50mL经0.22 μm 微孔滤膜过滤的注射用水进行检测,每次取5mL,共测5次,记录 $\geq 10\mu m$ 的不溶性微粒数,分别为1、2、1、0、0,总数为4,少于25个视为无粒子水,可进行样品测定。

2.5.2 样品测定 每批样品取10瓶,每瓶加无粒子水5mL,轻摇使之溶解后一并转至测液杯中测定。

每次取样5mL,分别测量3次,记录 $\geq 10\mu m$ 和 $\geq 25\mu m$ 的不溶性微粒数(见表1)。所测样品微粒数均符合要求,但是各厂家产品有差异,其中A厂产品不溶性微粒数最少。

2.6 溶液澄清度检查 按照药典(2005年版附录IXB)方法检查样品均符合要求。

2.7 含水量 采用ZKF-1型卡氏水分测定仪测定水分,每批次测定5瓶,均符合要求,但各厂家产

品有差异, A 厂产品水分含量最低为小于 1%。

2.8 含量测定 采用三套 HPLC 系统分别测定 9 种维生素组分和防腐剂羟苯甲酯的含量^[2]。

2.8.1 烟酰胺、盐酸吡哆辛、泛酸钠、硝酸硫胺和抗坏血酸的含量测定

2.8.1.1 色谱条件 氨基键合硅胶柱(岛津, 250mm × 4.6mm), 进样量 10 μL; 流动相为 0.02mol/L 磷酸二氢钾溶液: 乙腈 = 27 : 73 (v/v), 流速 1.5mL/min; 检测核黄素磷酸钠的 λEX = 445nm、λEM = 520nm; 其余 5 组分的检测波长为 214nm。

2.8.1.2 对照品液配制 精取下列对照品, 烟酰胺约 150mg、硝酸硫胺约 12mg、盐酸吡哆辛约 18mg、泛酸钠约 62mg, 置 50mL 棕色量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度; 取核黄素磷酸钠约 19mg、维生素 C 钠约 425mg, 置 50mL 棕色量瓶中, 加水溶解并稀释到刻度得贮备液 2。精取贮备液 1 和 2 各 1mL 置 50mL 棕色量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀得对照品溶液。

2.8.1.3 系统适用性试验 将对照品溶液注入色谱仪进行系统适用性试验, 各组分的 RSD 在 0.17% ~ 2.43% 之间 (< 3.0%), 泛酸钠与盐酸吡哆辛之间的分离度为 6.26。各对照品在 2.463 ~ 13.051min 间出峰, 对照品峰面积平均值 S 的 RSD 为 0.42% ~ 2.15% (见表 2)。

2.8.1.4 样品测定 精称相当于 1 瓶内容物装量的样品置 100mL 量瓶中, 加水溶解至刻度, 精取

7.5mL 置 50mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度得样品溶液。分别取对照品和样品进样, 以外标法峰面积比计算样品中各组分的含量(见表 3)。

2.8.2 生物素、叶酸和羟苯甲酯的含量测定

2.8.2.1 色谱条件 Diamonsil C₁₈ 柱 (250mm × 4.6mm), 流动相为磷酸二氢钾缓冲液: 乙腈 = 93 : 7 (v/v, 磷酸调节 pH 为 3.0), 流速为 1.5mL/min, 进样量 20μL; 检测波长为 200nm。

2.8.2.2 对照品溶液的配制 精取下列对照品, 叶酸约 32mg, 生物素约 12mg, 羟苯甲酯约 20mg, 分别置 100mL 量瓶中, 叶酸用 2mmol/L 氢氧化钠溶液溶解并稀释至刻度, 生物素和羟苯甲酯用乙醇 - 水 (1 : 3) 的混合液溶解并稀释至刻度。精取叶酸、生物素和羟苯甲酯上述对照品溶液各 5、2 和 10mL 置 100mL 量瓶中, 加水至刻度, 摇匀得对照品溶液。

2.8.2.3 系统适用性试验 将对照品溶液注入色谱仪进行系统适用性试验。生物素、叶酸和羟苯甲酯含量测定的系统适用性试验中, 连续进样 6 次所得各组分峰面积的 RSD 均 < 2.5%, 叶酸与生物素间的分离度为 11.74。各组分对照品的保留时间在 7.526 ~ 30.490min 间, 峰面积均值 S 的 RSD 在 1.17 ~ 2.15% 间, 符合 < 3% 的要求(见表 2)。

2.8.2.4 样品测定 精称相当于 1 瓶内容物装量的样品置 25mL 量瓶中, 加水溶解至刻度得样品溶液。分别取对照品和样品进样, 以外标法峰面积比计算样品中各组分的含量(见表 3)。

表 2 水溶性维生素针剂各组分对照品信息及对照品溶液的配制

名称	来源	批号	称重 (g)	含量 (%)	对照溶液浓度 (μg/ml)	系统适用性实验		对照品溶液	
						S	RSD% (n = 6)	保留时间 (min)	RSD% (n = 6)
烟酰胺	NICBPB	100115-200302	0.1510	100.0	60.40	1361348.6	0.24	2.463	1.34
盐酸吡哆辛	NICBPB	0116-9801	0.0184	100.0	7.36	77901.7	0.39	3.336	0.42
泛酸钠	NICBPB	10279-0001	0.0617	100.0	24.68	28152.2	0.17	4.163	0.45
硝酸硫胺	NICBPB	0297-9801	0.0119	100.0	4.60	24044.5	1.26	5.903	1.48
Vc 钠	NICBPB	100296-200303	0.4242	100.0	169.68	248908.5	0.58	13.051	0.48
核黄素磷酸钠	NICBPB	1024-10021	0.0191	76.7	7.64	422608.9	0.82	2.832	1.92
叶酸	NICBPB	074-9309	0.0315	100.0	15.75	800397.2	1.11	7.526	1.53
生物素	NICBPB	10279-0001	0.0121	100.0	2.42	27951.1	2.43	12.882	2.15
羟苯甲酯	NICBPB	100278-200402	0.0206	100.0	20.60	1616917.0	1.37	30.490	1.17
维生素 B ₁₂	NICBPB	100248-200201	0.0252	100.0	1.008	12995.4	1.24	8.854	0.79

2.8.3 维生素 B₁₂ 含量测定

2.8.3.1 色谱条件 Diamonsil C₁₈ 柱 (250mm × 4.6mm), 检测波长为 360nm, 进样量为 30 μL, 流动相 A 为磷酸盐缓冲液 (pH7.5) - 乙腈 (7 : 1), 流动

相 B 为水 - 乙腈 - 磷酸 (499 : 499 : 2), 梯度洗脱: 流动相 A (0 ~ 13min, 1.2mL/min), 流动相 B (13 ~ 28min, 1.5mL/min), 流动相 A (28 ~ 38min, 1.2mL/min)。

2.8.3.2 对照品溶液的配制 取 VB₁₂ 对照品约 25mg, 置 250mL 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 精取 1mL 置 100mL 量瓶中, 加水至刻度得对照品溶液。

2.8.3.3 连续进样 6 次进行系统适用性试验 峰面积 RSD 为 1.24%, VB₁₂ 与其左侧相邻未知杂峰

间的分离度为 2.64。对照品溶液在 8.854min 时出峰, 保留时间 RSD 为 0.79% (见表 2)。

2.8.3.4 样品测定 取 5 瓶样品置 25mL 容量瓶中, 用水定量溶解得样品溶液, 分别取对照品和样品进样, 以外标法峰面积比计算样品中各组分的含量 (见表 3)。

表 3 三厂家样品中各组分含量测定结果

样品 代码	烟酰胺 (36~44mg)	盐酸吡哆辛 (4.4~5.4mg)	泛酸钠 (14.8~18.1mg)	硝酸硫胺 (2.8~3.4mg)	维生素 C 钠 (102~124mg)	核黄素磷酸钠 (4.4~5.4mg)	叶酸 (0.36~0.44mg)	生物素 (54~66μg)	维生素 B ₁₂ (4.5~6.0μg)	羟苯甲酯 (0.4~0.6mg)
A 厂-1	39.73	4.77	16.60	3.15	114.54	4.65	0.42	62.49	4.82	0.50
A 厂-2	39.93	4.79	16.57	3.13	112.36	4.96	0.41	62.24	5.77	0.51
A 厂-3	39.73	4.77	16.53	3.13	112.61	4.98	0.41	61.27	5.47	0.50
均值	39.80	4.78	16.57	3.14	113.17	4.86	0.41	62.00	5.35	0.50
极差(%)	0.50	0.42	0.42	0.64	1.93	6.79	2.42	1.97	17.75	1.99
B 厂-1	37.21	4.48	16.64	2.65	103.92	4.35	0.29	51.77	3.95	0.48
B 厂-2	38.57	4.67	17.59	2.81	107.89	4.53	0.35	56.65	3.93	0.39
B 厂-3	37.96	4.59	17.41	2.76	105.41	4.53	0.36	58.38	4.24	0.41
均值	37.91	4.58	17.21	2.74	105.74	4.47	0.33	55.60	4.04	0.43
极差(%)	3.59	4.15	5.52	5.84	3.75	4.03	21.00	11.89	7.67	21.09
C 厂-1	35.55	4.71	13.23	2.82	103.68	4.55	0.34	57.87	3.46	0.38
C 厂-2	37.41	4.60	17.23	2.81	101.53	4.45	0.35	56.24	4.85	0.28
C 厂-3	38.11	4.71	17.08	2.87	108.63	4.49	0.36	55.12	4.55	0.39
均值	37.02	4.67	15.85	2.83	104.75	4.50	0.35	56.41	4.29	0.35
极差(%)	6.91	2.35	25.24	2.12	6.83	2.22	5.94	4.88	32.43	6.90

注: 纵栏括号内所示的数字为各组分的含量限度

2.9 细菌内毒素检查 参照中国药典细菌内毒素检查法^[3] 定灵敏度的鲎试剂与样品中的细菌内毒素发生反应形成凝胶, 以判断检品中的细菌内毒素是否超限。取各样品 1 瓶, 分别用 Tris 缓冲液 (pH7.2, 内毒素含量 < 0.03EU/mL) 稀释得到样品 A、B、C 液, 进行干扰试验, 证实对鲎试剂无抑制和增强作用后, 再检查样品的内毒素含量 (见表 1)。表明三个厂家的内毒素均符合要求。

3 讨论

3.1 B、C 两个厂家的产品出现颜色不均的现象, 这种情况大多数是由于在冻干过程中预冻时间不够长、升温速度过快造成局部温度升高, 建议在生产中准确测定共熔点, 预冻温度保持在 -40℃ 以下维持 3h 以上为好, 同时在共熔点以下升温过程要缓慢。

3.2 三个厂家的 pH 值、复溶性、装量差异、不溶性微粒、溶液澄清度和细菌内毒素指标均达到要求, 但其中装量差异可间接反映产品组分的含量稳定性, A 厂样品批间平均装量差异低于 B、C 两家, 提示其

工艺水平在一定程度上相对稳定。

3.3 含量测定发现 A 厂产品中各组分含量均略多于 B、C 两厂家, 且 A 厂样品中各组分含量均达到部颁标准要求, B、C 两厂个别批号中有些组分达不到含量要求, 可能是在操作中损耗所致, 建议在制备时充分考虑, 适当追加投料。

3.4 本产品是一个多组分的混合物, 因此影响含量和稳定性的因素很多, 也很复杂, 实验中仅 A 厂的 3 批产品所有项目全部达到国家标准。建议生产厂家积极采用新技术进一步完善生产工艺, 以保证临床用药的安全性和有效性。

参考文献:

- [1] 崔福德. 药剂学 [M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社. 2004: 96~104.
- [2] 中华人民共和国卫生部药品标准 [S]. 二部. (第五册). 1996: 44~46.
- [3] 中国药典 2005 年版 [S]. 二部. 2005: 附录 85~86

收稿日期: 2005-11-30