

· 工业药学 ·

配料液 pH 对葡萄糖输液稳定性的影响

浙江省医药工业公司 钟衍璋

金华七一药厂 洪盈盈

葡萄糖输液的稳定性与生产中许多因素有关,其中一个关键因素是在热压蒸汽灭菌条件下的自身热分解,为了控制这种分解的程度和速度,人们采取了许多措施。本试验探讨的是配料液 pH 值对葡萄糖输液稳定性的影响。

一、试验方法

基本上按照工业生产条件在实验室中配制5%葡萄糖输液,即在洁净的1000ml烧杯中加入400克针用葡萄糖和400ml蒸馏水,再加入2克活性炭,搅拌均匀,加热至沸,保温35分钟,在70~80℃过滤,得浓配液。取浓配液100ml用蒸馏水稀释至1000ml,分别用0.1N盐酸溶液调节pH为5.0、4.5、4.0、3.5四组,每组配料液分别灌装于工业生产中经过精洗的250ml输液瓶中,每瓶200ml,每组5瓶,加上经洗净的涤纶薄膜及胶塞,加铝盖,扎口,在0.7公斤/厘米², 115±1℃灭菌30分钟。

用2S型pH计测定配料液pH及灭菌后输液pH值(见表1)。

用751型分光光度计参照美国药典XX版方法测定各瓶的230nm、273nm、283nm三个波长的杂质吸收度(见表1)。

针用葡萄糖是杭州葡萄糖厂产品,批号841227。

二、结果分析

根据以上试验数据进行数理统计处理:

1. pH值在灭菌前后的变化:

由表1可见,配料液pH愈高,灭菌后pH的下降值(即配料液pH减去灭菌后pH)也愈大。当配料液pH为3.95,其灭菌后下降很小(约0.05),当配料液pH为3.5,灭菌后pH下降为0。以四组数据的配料液pH值作x轴,灭菌后pH的下降值作y轴,得回归直线 $y = a + bx$,其回归系数 $b = 0.98$,当 $y = 0$ 时, $x = 3.87$ 。

即配料液pH为3.87时,灭菌后输液的pH值无下降。

同时,经F计算测定,得 $F = 150.7$,而均方自由度 $n_1 = 1$, $n_2 = 13$ 的1%水准上的F值为4.75,即 $F > F_{0.01}$,非常显著。经回归分析说明其回归直线是可以置信的;相关系数计算得 $r = 0.96$,而自由度为13的1%水准上的 r 为0.641,即 $r > r_{0.01}$,说明配料液pH与灭菌后pH下降值之间相关非常明显,且几乎是完全正相关。

2. 配料液pH值与杂质吸收度关系:

以表1中四个组各瓶的灭菌后pH下降值为x轴,以230nm、273nm、283nm三个波长杂质吸收度增大值为y轴,分别得到三条回归直线,其回归系数分别得:

$$b_{230} = 0.27, \text{ 当 } x = 0 \text{ 时, } y_{230} = 0.218$$

$$b_{273} = 0.198, \text{ 当 } x = 0 \text{ 时, } y_{273} = 0.198$$

$$b_{283} = 0.177, \text{ 当 } x = 0 \text{ 时, } y_{283} = 0.287$$

以上结果说明:在灭菌后,输液的pH下降值即使等于0,这三条波长的杂质吸收度均有一个基数,约为0.2。其基数与配料液的pH

表 1 5 %葡萄糖输液pH、杂质吸收度在灭菌前后的变化

试验组	瓶号	配料液含量%	配料液pH	配料液杂质吸收度			灭菌后pH	灭菌后杂质吸收度			灯检
				230nm	273nm	283nm		230nm	273nm	283nm	
I	1	5.85	5.00	0.08	0.06	0.06	4.0	0.68	0.44	0.48	灭菌后白点白块增加, 细小
	2	5.85	5.00	0.10	0.10	0.12	4.05	0.62	0.58	0.64	
	3	5.85	5.00	0.18	0.16	0.13	3.85	0.68	0.58	0.68	
	4	5.85	5.00	0.14	0.12	0.06	3.85	0.72	0.56	0.62	
	5	5.85	5.00	0.16	0.12	0.10	3.90	0.72	0.54	0.62	
II	1	5.88	4.55	0.14	0.10	0.08	4.20	0.54	0.38	0.46	"
	2	5.88	4.55	0.14	0.10	0.08	3.80	0.58	0.36	0.40	
	3	5.88	4.55	0.20	0.14	0.11	3.75	0.46	0.40	0.46	
	4	5.88	4.55	0.14	0.10	0.08	3.65	0.52	0.46	0.40	
	5	5.88	4.55	0.14	0.10	0.11	3.80	0.40	0.34	0.44	
III	1	5.96	3.95	0.10	0.08	0.08	3.90	0.38	0.32	0.36	灭菌后白点白块增加, 且大
	2	5.96	3.95	0.08	0.06	0.06	3.90	0.36	0.34	0.42	
	3	5.96	3.95	0.14	0.14	0.12	3.90	0.37	0.32	0.55	
	4	5.96	3.95	0.14	0.10	0.06	3.85	0.24	0.26	0.32	
	5	5.96	3.95	0.14	0.10	0.10	3.90	0.28	0.34	0.42	
IV	1	5.87	3.50	0.14	0.10	0.10	3.52	0.34	0.34	0.42	灭菌后白点白块增大, 且大
	2	5.87	3.50	0.10	0.10	0.08	3.52	0.34	0.28	0.34	
	3	5.87	3.50	0.06	0.10	0.02	3.52	0.42	0.34	0.35	
	4	5.87	3.50	0.12	0.14	0.10	3.52	0.37	0.34	0.40	
	5	5.87	3.50	0.06	0.02	0.02	3.52	0.32	0.32	0.36	

试验日期: 1985年8月27日

无关。

根据相关系数 γ 计算, 且查表得自由度为18的 $\gamma_{0.01} = 0.561$, 其 γ 计算分别得到:

$\gamma_{230} = 0.81$, $\gamma_{230} > \gamma_{0.01}$, 非常显著

$\gamma_{273} = 0.788$, $\gamma_{273} > \gamma_{0.01}$, 非常显著

$\gamma_{283} = 0.76$, $\gamma_{283} > \gamma_{0.01}$, 非常显著

以上结果说明: 灭菌后 pH 的下降值与三个波长的杂质吸收度增大值之间, 均具有非常明显的相关性, 且均是正相关。随着配料液的 pH 值增大, 其三个波长的杂质吸收度也增大。并且由上述回归系数 b 得知, 这种相关性三个波长大体相同。

根据回归分析, 自由度 $n_1 = 1$, $n_2 = 18$ 的 $F_{0.01}$ 为 4.75, 其置信节 F 测算分别得到:

$F_{230} = 28.39$, $F_{230} > F_{0.01}$, 非常显著

$F_{273} = 31.06$, $F_{273} > F_{0.01}$, 非常显著

$F_{283} = 21.36$, $F_{283} > F_{0.01}$, 非常显著

以上结果说明: 灭菌后 pH 的下降值与三个波长的杂质吸收度增大值之间属线性关系是可以置信的。

三、生产数据分析

我省某大输液生产厂的生产数据中, 经随机取样, 得到 5 %葡萄糖氯化钠注射液的配料液不同 pH 值经热压灭菌后 pH 的变化数据(表 2), 灭菌条件是 115°C 、 $0.7\text{kg}/\text{cm}^2$, 30 分钟。

根据以上数据进行数理统计处理: 以配料液 pH (x 轴) 和灭菌后 pH 值的下降值 (y 轴) 作回归直线, 其:

回归系数 $b = 0.97$, 当 $y = 0$ 时, $x = 3.72$ 。即配料液 pH 为 3.72 时, 经热压灭菌后输液的 pH 下降为 0, 药液最稳定。

用 t 分配对回归系数 b 进行 t 测算得 $t = 16.49$, 而自由度 $n = 13$ 的 $t_{0.01} = 3.012$,

表 2

n	配料液 pH (x)	灭菌后 pH	pH 下降值 (y)
1	3.50	3.68	-0.18
2	3.60	3.44	0.16
3	4.00	3.82	0.18
4	4.10	3.77	0.33
5	4.25	3.89	0.36
6	4.45	3.78	0.57
7	4.46	3.76	0.70
8	4.55	3.76	0.79
9	4.70	3.78	0.92
10	4.80	3.73	1.07
11	4.89	3.80	1.09
12	5.10	3.73	1.37
13	5.30	3.67	1.63
14	5.50	3.88	1.42
15	5.80	3.62	2.18

* 原随机取数据 44 个, 为方便计算, 再从中随机取 15 个, 1984 年。

$t > t_{0.01}$, 非常显著; 相关系数计算得 $r = 0.96$, 而自由度为 13 的 $r_{0.01} = 0.641$, $r > r_{0.01}$, 非常显著。由 t 分配及 r 计算, 说明回归系数有非常显著性, 且配料液 pH 值与灭菌后 pH 的下降值相关非常显著, 几乎完全正相关。即配料液 pH 值愈高, 灭菌后 pH 下降值愈大, 输液愈不稳定。

根据回归分析, 对置信节 F 测算, 得 $F = 150.68$, 而均方自由度 $n_1 = 1$, $n_2 = 13$ 的 $F_{0.01} = 9.33$, 得 $F > F_{0.01}$, 非常显著, 说明其线性关系是可以置信的。

四、讨论和结论

1. 葡萄糖在酸性溶液中, 经热压灭菌自身要发生降解反应^{[1],[2]}, 其降解产物是 5-羟甲基呋喃甲醛 (简称 5-HMF), 再进一步分解, 一部分生成聚合物, 使输液白点白块增多, 一部分生成最终产物乙酰丙酸和甲酸, 因此使 pH 值下降。

葡萄糖输液灭菌后 pH 值下降愈大, 生成的乙酰丙酸和甲液愈多。而 pH 下降值大小又与配料液的 pH 值密切相关。试验组 (5% 葡

萄糖输液) 回归系数为 0.98, 生产组 (5% 葡萄糖氯化钠输液) 为 0.94, 二者一致。当 pH 下降值为 0 时, 试验组配料液 pH 为 3.87, 生产组为 3.70, 二者也一致。中国药典 1985 年版规定葡萄糖注射液 pH 范围在 3.2~5.5 之间, 因此, 在生产中, 葡萄糖稀配液的 pH 值应控制在 3.8 为宜。且据试验与生产的数据可知, 稀配液 pH 控制在 3.8, 灭菌后输液的 pH 值不低于 3.5。

2. 测定 230nm、273nm、283nm 三个波长的杂质吸收度分别表明相应的乙酰丙酸、甲酸、5-HMF 的多少。从表 1 数据可知, 当配料液的 pH 值愈高, 三个波长的杂质吸收度均愈大, 而当配料液 pH 在 3.95 以下, 三个波长的杂质吸收度均小于 0.4。从这个角度说, 配料液的 pH 值也应控制在 3.8 为宜。

从前面可见, 5% 葡萄糖输液灭菌后 pH 下降值与三个波长杂质吸收度增大值是线性关系, 且均是正相关。其斜率 b 与截距 a 如下:

$$b_{230} = 0.27 \quad a_{230} = 0.218$$

$$b_{273} = 0.198 \quad a_{273} = 0.198$$

$$b_{283} = 0.177 \quad a_{283} = 0.287$$

可知, 三个波长杂质吸收度随 pH 下降值的变化大体相同, 其中 230nm 稍明显些, 283nm 次些。

但三个波长的杂质吸收度, 灭菌前葡萄糖原料本身就存在一定的数值 (0.1~0.2), 灭菌后三个波长杂质吸收度均有一个基数约 0.2, 其与配料液的 pH 值无相关性。

3. 溶液的 pH 对大多数微生物生长有明显的影响^[3], 如下表:

酸性条件 pH	碱性条件 pH	微生物生长情况
6~7		生长最繁盛
4~6	7~9	生长良好
3~4	9~10	尚能生存, 略受抑制
2~3	10~11	生长受严重抑制
<1.5	>12	不能生长

(下转第 21 页)

(上接第26页)

可见,在输液的允许 pH 范围 3.2~5.5 中,配料液控制在 $\text{pH} = 3.8$, 是不利于微生物生长的,是适宜的。

参 考 文 献

[1] 赵士寿主编:药剂学选论, P.116, 上海科学技术出版社, 1965 年版。

[2] Webb 等: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 1958, 47101.

[3] 汤光: 药剂的染菌与防腐, 人民卫生出版社, 1980 年版。