

碳酸氢钠注射液稳定性的探讨

湖北黄梅制药厂 陈 飞

碳酸氢钠注射液生产中易出现小白点和云雾状微粒现象(冒烟现象)而造成澄明度不合格,成品率不高,尤其在贮存期更甚。曾有报道^[1],利用乳酸调节药液pH值,能有效地提高制剂品的澄明度。但其贮存期澄明度如何,最佳生产pH值,室温下的贮存期尚未见有报道。我们在大量生产中利用乳酸调节pH值,并添加了0.01%EDTA-2Na作稳定剂,成品合格率达到93.4%;对留样一年的产品复查,产品合格率为96.5%。本文根据留样考察、着重探讨了pH值对碳酸氢钠注射液稳定性的影响。

材料与方法

(一) 主要原辅料规格

碳酸氢钠(注射用)

乳酸(药用) EDTA-2Na(分析纯)

(二) 处方及工艺

碳酸氢钠 500g

乳酸 35ml

EDTA-2Na 1g

注射用水加至 10,000ml

先将碳酸氢钠溶解于50℃以下的蒸馏水中,加入乳酸、EDTA-2Na溶解,稀释至全量后加适量活性炭搅拌、取样测定含量及pH值,经三级过滤(滤棒、滤球、微孔滤膜)至澄明、分装于玻瓶内,加塞轧盖,经100℃,30分钟流通蒸汽灭菌。

(三) 分析方法

碳酸氢钠含量按中国药典77年版规定方法测定。

实验结果

(一) 乳酸、EDTA-2Na对碳酸氢钠注射液澄明度的影响

将贮存一年的留样产品,重新按药典规定要求进行灯检,以了解药物的表观稳定性,检查结果:总数57瓶,合格数55瓶,不合格2瓶,合格率为96.5%。说明乳酸、EDTA-2Na能有效地提高药品的澄明度。

(二) pH值、温度对碳酸氢钠注射液含量的影响

将不同pH值的样品,经室温贮存一年和70℃加速16及24小时后,其含量测定结果见表1。

表 不同pH值的NaHCO₃注射液室温贮存一年及70℃加速后NaHCO₃的百分含量(%)

pH值	C(原始)	室温(℃)	70℃	
		(一年)	16h	24h
7.5	99.8	95.7	94.8	92.0
7.7	100.1	96.2	95.6	94.9
7.8	101.1	96.8	95.8	95.0
7.9	101.9	96.9	95.6	95.0
8.0	101.7	97.7	95.4	94.9
8.1	100.3	96.5	94.9	94.8
8.2	99.8	96.3	94.8	94.0
8.3	99.9	95.3	93.2	91.2
8.4	99.2	95.0	93.0	90.0

由表可知,NaHCO₃注射液在pH值7.5、8.3、8.4时降解较快,尤其是8.3、8.4时降解更快;温度升高,降解增加。

讨 论

1. 碳酸氢钠注射液在高温下极不稳定, 其化学反应为 $2\text{HCO}_3^- \rightleftharpoons \text{CO}_3^{2-} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ 电离式 $\text{HCO}_3^- \rightleftharpoons \text{CO}_3^- + \text{H}^+$ 。一般认为^[2]: 造成 NaHCO_3 注射液澄明度不高的原因取决于原料、玻璃瓶的质量, 尤其是 Ca^{++} 、 Mg^{++} 等离子浓度, 因: $\text{Ca}^{++} + \text{CO}_3^- = \text{CaCO}_3 \downarrow$ $\text{Mg}^{++} + \text{CO}_3^- = \text{MgCO}_3 \downarrow$ 只有增加 CO_2 的浓度或降低 Ca^{++} 、 Mg^{++} 、 CO_3^- 的浓度才能提高药品的澄明度, 也有报道^[3]只要控制 Ca^{++} 、 Mg^{++} 的含量在 0.005%、0.0015% 限度以下, 才能满足输液的需要。

2. 乳酸的加入, 因其能与 NaHCO_3 反应生成少量 CO_2 , 增加了生成物的浓度, 降低了 CO_3^- 的浓度, 起到了稳定 pH 值的作用。EDTA-2Na 能与 Ca^{++} 、 Mg^{++} 形成稳定的可溶性络合物, 即降低了 Ca^{++} 、 Mg^{++} 等离子浓度, 从而能更好地增加药物的稳定性, 从表可知, 最稳定的 pH 值为 7.8~8.2, 因其半成

品经灭菌后 pH 值略有上升, 所以, 半成品宜控 pH 值为 7.8~8.0。

3. 目前市场上销售的仅有药用乳酸, 尽管采取了三级过滤(滤棒、滤球、微孔滤膜)、可以克服由乳酸带来的杂质, 但如有注射用乳酸出售, 将有利于进一步提高药品的质量。

4. 乳酸的加入能引起含量结果偏低, 但仍然在合格范围之内, 不需要增加投料量, 有人曾提出^[4]用量高达 0.5% 以上时, 对人体亦有一定的药理作用, 本文运用量低于此值, 故未作此方面的药理实验, 有待进一步地探讨。

5. 碳酸氢钠注射液的稳定性受温度、酸碱度和稳定剂等各种因素的影响, 因此本文的结果只适用于我们所选用的配方。

参 考 文 献

- [1] 李兆田, 药学通报 14(1): 25, 1979.
- [2] 蒋俊康, 药学通报 14(1): 27, 1979.
- [3] 沈阳药学院主编: 药剂学 第1版 163页 人民卫生出版社 北京 1980.
- [4] 黄怀庆等: 药学通报 19(7): 62, 1984.