

PVC 软包装大输液生产过程的质量考察

于桂兰 杨建春 王春艳(唐山 063000 河北唐山市妇幼保健院药剂科)

摘要 目的:考察 PVC 软包装大输液生产过程的质量稳定条件。方法:考察 6 个品种的软包装大输液共计 121 批次高压消毒前后的 pH 值、含量变化及成品 5-羟甲基糠醛在 284nm 处的吸收值。结果:0.9%氯化钠注射液在 PVC 软包装中稳定;10%葡萄糖注射液、5%葡萄糖注射液调节 pH 值在 4.12~4.95 范围内稳定;葡萄糖氯化钠注射液、儿科 4:1 注射液、儿科 3:2 注射液调节溶液的 pH 值在 3.96~4.49 范围内稳定;PVC 软包装材料本身不利于 5-羟甲基糠醛的生成。结论:PVC 软包装材料本身不利于 5-羟甲基糠醛的生成;在严格控制灭菌温度和时间的时候,不同品种分别调节溶液的 pH 值,可提高大输液生产过程的质量稳定性。

关键词 PVC 软包装;大输液;质量考察

目前,由于 PVC 软包装大输液具有生产过程简便,操作时间短,工效提高,减少污染及重量轻、运输方便、不易破损、耐压等优点,且能保证输液过程中不与外界空气接触,保持密闭状态,避免输液被污染,因此国内越来越多的生产单位应用 PVC(无毒聚氯乙烯)材料制成的输液袋生产输液产品。但 PVC 软包装材料本身的溶出物、对药物的吸附及与药物的相容性也受到广泛的关注。为了更好的控制 PVC 软包装大输液生产过程中的质量,本文通过对我院自制 6 个品种的软包装大输液共计 121 批次高压消毒前后的 pH 值、含量及成品 5-羟甲基糠醛在 284nm 处的吸收值测量比较,寻找软包装大输液质量稳定的生产条件,保障患者用药安全。

1 仪器、药品及包装

1.1 仪器

UV-2501PC 紫外分光光度计(日本岛津);pHS-3B 型精密 pH 计;WZZ-2 数字式自动旋光仪(上海浦东物理光学仪器厂)。

1.2 药品及包装

葡萄糖(25kg/袋,华北制药康欣有限公司,批号 010551);氯化钠(1 kg/袋,天津海光化学制药厂);针剂用活性炭(上海活性炭厂有限公司,批号 01-568267);10%葡萄糖注射液(规格:250 ml,本院自制);5%葡萄糖注射液(规格:500 ml,本院自制);0.9%氯化钠注射液(规格:250 ml,本院自制);葡萄糖氯化钠注射液(规格:250 ml,本院自制);儿科 4:1 注射液(葡萄糖:8%,氯化钠:0.18%,规格:200 ml);儿科 3:2 注射液(葡萄糖:5%,氯化钠:0.3%,规格:200 ml);一次性使用 PVC 输液袋(常州市昌盛医用材料厂)。

2 大输液 pH 值、含量及 5-羟甲基糠醛三项质量标准及考察结果

2.1 大输液三项质量标准

2.1.1 0.9%氯化钠注射液、10%葡萄糖注射液、5%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液均采用《中国药典》2000 年版二部标准^[1]。

2.1.2 儿科 4:1 注射液(葡萄糖:8%,氯化钠:0.18%)根据临床需要研制,为自定标准;

含量:本品含葡萄糖($C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$)应为标示量的

95.0%~105.0%,氯化钠(NaCl)应为标示量的 93.0%~107.0%。

pH 值:应为 3.5~5.5。

5-羟甲基糠醛:精密量取本品 5ml,置 50ml 量瓶中,加水稀释到刻度,摇匀,照分光光度法(《中国药典》2000 年版附录 IV A)在 284nm 处测定,吸收度不得大于 0.25。

2.1.3 儿科 3:2 注射液(葡萄糖:5%,氯化钠:0.3%)参考《中国医院制剂规范》西药制剂第二版 3:2:1 注射液处方中 A 液质量标准^[2]为自定标准。

含量:本品含葡萄糖($C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$)应为 4.75%~5.25%,含氯化钠(NaCl)应为 0.27%~0.33%。

pH 值:应为 4.0~5.5。

5-羟甲基糠醛:精密量取本品 10ml,置 50ml 量瓶中,加水稀释到刻度,摇匀,照分光光度法(《中国药典》2000 年版附录 IV A)在 284nm 处测定,吸收度不得大于 0.25。

2.2 依据上述质量标准对 6 个品种大输液高压前后 pH 值、含量及成品 5-羟甲基糠醛测定结果如下:

2.2.1 0.9%氯化钠注射液考察 47 批次,高压前浓度范围 0.878~0.924%,pH 值范围 4.78~5.72;高压后浓度范围 0.877~0.924%,pH 值范围 4.81~5.60;高压后浓度平均下降 0.0025%,pH 值平均下降 0.325。

2.2.2 10%葡萄糖注射液考察 28 批次,高压前浓度范围 9.97~10.42%,pH 值范围 4.23~4.95;高压后浓度范围 9.81~10.27%,pH 值范围 3.97~4.56;高压后浓度平均下降 0.130%,pH 值平均下降 0.20,5-羟甲基糠醛在 284nm 处的吸收度平均值为 0.0215。

2.2.3 5%葡萄糖注射液考察 22 批次,高压前浓度范围 5.01~5.06%,pH 值范围 4.12~4.91;高压后浓度范围 4.90~5.14%,pH 值范围 4.00~4.55;高压后浓度平均下降 0.0235%,pH 值平均下降 0.16,5-羟甲基糠醛在 284nm 处的吸收度平均值为 0.0195。

2.2.4 葡萄糖氯化钠注射液考察 6 批次,高压前浓度范围葡萄糖 5.01~5.09%,氯化钠 0.883~0.907%,pH 值范围 4.97~5.05;高压后浓度范围葡萄糖 4.97~5.05%,氯化钠 0.893~0.909%,pH 值范围 3.97~4.27;高压后浓度平均下降葡萄糖 0.028%,氯化钠 0.0045%,pH 值平均下降 0.

86,5-羟甲基糠醛在 284nm 处的吸收度平均值为 0.0155。

2.2.5 儿科 4:1 注射液考察 6 批次,浓度范围 葡萄糖 7.84~8.14%,氯化钠 0.176~0.189%,pH 值范围 4.74~5.31;高压灭菌后浓度范围为葡萄糖 4.97~5.05%,氯化钠 0.893~0.909%,pH 值范围 3.96~4.49;高压后浓度平均葡萄糖下降 0.096%,氯化钠上升 0.0045%,pH 值平均下降 0.65,5-羟甲基糠醛在 284nm 处的吸收度平均值为 0.0180。

2.2.6 儿科 3:2 注射液共考察 8 批次,高压前浓度范围葡萄糖 4.94~5.22%,氯化钠 0.291~0.310%,pH 值范围 4.40~5.30;高压灭菌后浓度范围为葡萄糖 4.82~5.13%,氯化钠 0.294~0.314%,pH 值范围 4.12~4.44;高压后浓度平均葡萄糖下降 0.044%,氯化钠上升 0.00075%,pH 值平均下降 0.685,5-羟甲基糠醛在 284nm 处的吸收度平均值为 0.0261。

3 讨论

3.1 0.9% 氯化钠注射液,高压前后浓度变化仅为 0.0025%,占标示量的 0.28%,氯化钠本身化学性质稳定,说明与 PVC 软包装的相容性很好,PVC 软包装对氯化钠的吸附很小,没有明显的 Cl^- 溶出;同样其它三个含氯化钠的品种葡萄糖氯化钠注射液、儿科 4:1 注射液、儿科 3:2 注射液中氯化钠高压前后浓度变化分别为 0.0045%、0.0045%、0.00075%也符合上述结论。由常州市昌盛医用材料厂提供的 PVC 软包装检验报告单知道 PVC 本身 pH 值变化范围 0.2~0.5,所以 0.9% 氯化钠注射液高压前后 pH 值有所下降且在此范围之内,并不影响其稳定性。

3.2 有报道认为^[3]葡萄糖注射液一个不稳定的表现为:颜色变黄和 pH 值下降。葡萄糖在酸性溶液中首先脱水形成 5-羟甲基呋喃甲醛,5-羟甲基呋喃甲醛再分解为乙酰丙酸和蚁酸,同时形成一种有色物质,5-羟甲基呋喃本身无色,

有色物质一般认为是 5-羟甲基呋喃甲醛的聚合物;由于酸性物质的生成,所以灭菌后 pH 值下降。影响稳定性的因素,主要是灭菌温度和溶液的 pH 值。因此在严格控制灭菌温度和时间的同时,要调节溶液的 pH 值。

3.2.1 10% 葡萄糖注射液、5% 葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、儿科 4:1 注射液、儿科 3:2 注射液 5 个品种高压后药液无色透明,与其 5-羟甲基糠醛在 284nm 处的吸收度远远低于规定值 0.25 是一致的,也说明 PVC 软包装材质本身不利于 5-羟甲基糠醛的生成。

3.2.2 基于葡萄糖在酸性溶液中的化学性质,所以上述 5 个品种高压后都有浓度下降和 pH 值下降的情况;10% 葡萄糖注射液、5% 葡萄糖注射液调节 pH 值在 4.12~4.95 范围内,高压前后于 PVC 软包装中 pH 值变化小,溶液比较稳定;葡萄糖氯化钠注射液、儿科 4:1 注射液、儿科 3:2 注射液在 PVC 软包装中高压后,pH 值分别由 4.97~5.05、4.74~5.31、4.40~5.30 下降到 3.96~4.49,但三者 5-羟甲基糠醛在 284nm 处的吸收度都不大,可能是生成酸性物质所致,pH 值在 3.96~4.49 范围内溶液比较稳定,故此三种溶液高压前调节溶液的 pH 值为 3.96~4.49。

参考文献

- 1 中华人民共和国药典[S]. 2000 年版二部. 北京:化学工业出版社. 2000:816,817,907,908.
- 2 中国医院制剂规范[S]. 西药制剂. 第二版. 北京:中国医药科技出版社. 1996:210.
- 3 吴念朱主编. 药剂学. (高等医药院校教材). 第三版. 北京:人民卫生出版社. 1996:203.

收稿日期:2002-06-03