

甲硝唑 G 注射液制备工艺的改进

严 鑫(上虞 312300 浙江上虞市人民医院药剂科)

甲硝唑 G 注射液是抗厌氧菌感染的首选药物,主要用于革兰氏阴性和厌氧菌的感染,也用于预防外科和妇产科手术后的厌氧菌感染。临床应用效果较好,被《中国医院制剂规范》所收载,但我院按《中国医院制剂规范》的配制方法制备,甲硝唑含量往往偏低,且澄明度合格率也低,为此我院对甲硝唑 G 注射液制备工艺进行了改进,现介绍如下。

1 处 方

甲硝唑 2.0g,葡萄糖 5.0g,氯化钠 2.0g,稀盐酸适量,1 mol/L NaOH 适量,活性炭适量,注射用水加至 1000.0 ml。

2 配制方法

取葡萄糖溶于适量注射用水中,使成 40% ~ 50% 浓度,加入稀盐酸、氯化钠及活性炭,搅拌均匀,加热煮

沸 30 min;上述浓配液加入适量注射用水至全量,稀配脱炭,测定葡萄糖的含量至合格;按处方量投入甲硝唑溶解,并加入适量的 1 mol/L NaOH 溶液调节 pH 值为 5.8 ~ 6.0,测定甲硝唑含量合格后即可分装、消毒(105℃,45 min)。

3 结果(见表 1、表 2)

表 1、表 2 数据是在工艺流程较稳定时得出的,表明改进前后,对成品 pH 值和澄明度均有较大的改善,进行 *t* 检验, $P < 0.01$ 。

4 讨 论

4.1 pH 值的调节问题 本品经高压灭菌(115℃, 30 min)后, pH 值下降,向葡萄糖稳定的 pH 值范围靠近,而偏离甲硝唑稳定的 pH 值较远,甲硝唑 G 注射液的 pH 值范围是 4.5 ~ 6.0,如果中间体 pH 值在 5.0 左

表 1 不同条件下甲硝唑 G 注射液 pH 值的变化情况

批 号	pH 调节剂	稳定剂	灭菌温度 及时间	中间体 pH 值	成品 pH 值
980316			115 ℃ ,30 min	4.50	4.35
980317	1 mol/L NaOH		115 ℃ ,30 min	5.00	4.42
980318	1 mol/L NaOH		115 ℃ ,30 min	5.61	4.80
980422	1 mol/L NaOH	NaCl	105 ℃ ,45 min	5.81	4.80
980522	1 mol/L NaOH	NaCl	105 ℃ ,45 min	5.65	4.55

表 2 稳定剂对甲硝唑 G 注射液澄清度的影响

批 号	pH 调节剂	稳定剂	灭菌温度 及时间	中间体 pH 值	成品 pH 值
980316			115 ℃ ,30 min	98	55
980317	1 mol/L NaOH		115 ℃ ,30 min	97	75
980318	1 mol/L NaOH		115 ℃ ,30 min	98	85
980422	1 mol/L NaOH	NaCl	105 ℃ ,45 min	99	95
980522	1 mol/L NaOH	NaCl	105 ℃ ,45 min	98	94

右,经灭菌后 pH 值下降较大幅度,不符合质量标准的 pH 值项。用 1 mol/L 的 NaOH 调节中间体 pH 值为 6.0 左右,使成品 pH 值符合要求,见表 1。

4.2 澄明度问题 葡萄糖原料是由淀粉水解而成,所以原料中可能带入淀粉中的杂质,如蛋白质、水解蛋白质类、脂肪等,也可能含有未糖化完全的糊精,以及制造过程中混入的无机杂质等,特别是蛋白质杂质,加热灭菌后,往往会析出胶体絮状沉淀而影响澄明度,若加入适量电解质(NaCl),可促使糊精的进一步转化,并中和胶体所带的负电荷,使胶体在分装前即形成大粒子而被滤除掉,使澄明度得到改善,见表 2。

4.3 甲硝唑的含量问题 葡萄糖在高温高压下很容易分解出部分葡萄糖酸,从而引起甲硝唑的不稳定,含量迅速下降,故调整灭菌温度和时间 105 ℃ ,45 min。由于活性炭对甲硝唑有很强的吸附作用,实验中最大吸附力可达 30 %左右。且活性炭的吸附作用受诸多因素的影响,如活性炭的多少、温度、回流时间等,因此,要保证甲硝唑的含量准确,保证投料一次成功,必须将甲硝唑直接溶解于已脱炭的葡萄糖溶液中。我院按此方法生产 20 万瓶,各项质量标准符合要求,临床使用,安全可靠。