

注射用泮托拉唑钠使用过程中质量稳定性的探讨

贺竞敏¹, 杨为群², 谭丽萍³

(1. 湖南省湘潭市中医院, 湘潭 411100; 2. 湖南省龙山县中医院, 龙山 416800; 3. 湖南省株洲市三医院药剂科, 株洲 412003)

摘要 目的: 考察注射用泮托拉唑钠使用过程中质量稳定性。方法: 用 pH 计法测定溶解和稀释后的泮托拉唑钠 pH 值的变化, 同时测定溶液中不溶性微粒的变化及观察颜色的变化。结果: 注射用泮托拉唑钠与 0.9% 氯化钠注射液溶解和稀释, 5 h 内溶液较稳定, 用其他输液溶解和稀释溶液均不太稳定, 不溶性微粒均有显著增加 ($P < 0.05$), pH 有明显下降, 颜色有加深的现象。结论: 注射用泮托拉唑钠最好用 0.9% 氯化钠注射液溶解和稀释且即配即用。

关键词: 注射剂; 泮托拉唑钠; pH; 不溶性微粒; 颜色; 质量稳定性

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2011)07-1372-04

Investigation on quality stability in using pantoprazole sodium for injection

HE Jing-min¹, YANG Wei-qun², TAN Li-ping³

(1. Xiangtan City, Hunan Province Chinese Medicine Hospital, Xiangtan 411100, China;

2. Longshan County, Hunan Province Chinese Medicine Hospital, Longshan 416800, China;

3. Zhuzhou City, Hunan three hospital pharmacy department, Zhuzhou 412003, China)

Abstract **Objective:** To study of pantoprazole sodium for injection using the process of quality stability. **Methods:** Determination of pH-meter dissolved and diluted in pH value of pantoprazole sodium changes, simultaneous determination of insoluble particles in solution and to observe the changes in color change. **Results:** Pantoprazole sodium for injection with 0.9% sodium chloride injection dissolution and dilution, 5 hours more stable solution, dissolved and diluted with other infusion solutions are not very stable, insoluble particles were significantly increased ($P < 0.05$), pH values have decreased significantly, color deepening phenomenon. **Conclusion:** Pantoprazole sodium for injection is best to use 0.9% sodium chloride injection and that the dissolved and diluted with the use.

Key words: pantoprazole sodium for injection; pH; insoluble particles; color; quality stability

泮托拉唑钠 (pantoprazole sodium) 其化学名称为 5-二氟甲氧基-2-[3,4-二甲氧基-2-吡啶基]-甲基-亚磺酰基-1H-苯并咪唑钠盐-水合物, 为苯并咪唑类衍生物^[1], 该药能选择性地抑制胃壁细胞的 H^+ , K^+ ATP 酶, 从而有效地抑制胃酸分泌, 是一种质子泵抑制剂。临床上广泛应用于十二指肠溃疡、胃溃疡、急性胃粘膜病变、复合性胃溃疡等急性上消化道出血^[2,3]。根据泮托拉唑钠在酸性条件下不稳定、碱性环境下较稳定的特点及临床用药情况^[4,5], 分别将其与 3 种不同用量的常用输液相配伍, 测定 pH 值、不溶性微粒和颜色的变化, 为临床合理配伍提供依据^[6]。

光阻法系在可见异物检查符合规定后, 用以检查静脉用注射剂中不溶性微粒 ($2 \sim 50 \mu m$) 的大小及数量。注射剂中的不溶性微粒进入人体血液后, 可引起血管栓塞、过敏反应、热原样反应等^[7]。

1 仪器与试药

1.1 仪器 GWJ-4 智能微粒测定仪 (天津天大天发科技有限公司); pH S-3C 型精密 pH 计 (上海雷磁仪器厂)。

1.2 供试品 注射用泮托拉唑钠 80 mg, pH 9.5 ~ 11.0, 批号 080709-2、080926-2、081128-2, 均为湖南一格制药有限公司生产。0.9% 氯化钠注射液: 250 mL, pH 4.5 ~ 7.0, 批号 09071072; 10% 葡萄

糖注射液: 500 mL, pH 3.2 ~ 5.5, 批号 09082817; 5% 葡萄糖氯化钠注射液 500 mL, pH 3.5 ~ 5.5, 批号 08121073; 均为湖南金健药业有限责任公司生产。

1.3 微粒检查用水 取微粒检查用水 50 mL, 光阻法测定要求每 10 mL 中含 10 μm 以上的不溶性微粒应在 10 粒以下, 含 25 μm 以上的不溶性微粒应在 2 粒以下。否则表明微粒检查用水、玻璃仪器或试验环境不适于进行微粒检查, 应重新处理, 检测符合规定后方可进行供试品检查。

2 方法与结果

2.1 pH 的测定 供试品分别按中国药典 2005 年版二部^[4] pH 测定法测定 pH。结果见表 1。

2.2 不溶性微粒的测定 供试品分别按中国药典 2005 年版二部不溶性微粒检查法中的光阻法测定不溶性微粒。光阻法系在可见异物检查符合规定后, 用以检查静脉用注射剂中不溶性微粒(2 ~ 50 μm) 的大小及数量。中国药典 2005 年版二部对静脉用注射剂的不溶性微粒限度有具体规定。标示装量为 100 mL 或 100 mL 以上的静脉用注射液, 除另有规定外, 每 1 mL 中含 10 μm 以上的微粒不得过 25 粒, 含 25 μm 以上的微粒不得过 3 粒; 静脉注射用无菌粉末, 除另有规定外, 每个供试品容器中含 10 μm 以上的微粒不得过 6000 粒, 含 25 μm 以上的微粒不得过 600 粒。

取供试品, 用水将容器外壁洗净, 小心开启瓶盖, 精密加入适量微粒检查用水, 小心盖上瓶盖, 缓缓振摇使内容物溶解, 静置适当时间脱气, 小心开启容器, 直接将供试品容器置于取样器上, 不加搅拌, 由仪器直接抽取适量溶液(以不吸入气泡为限), 测定并记录数据; 另取至少 2 个供试品, 同法测定。第一个供试品的数据不计, 取后续测定结果的平均值计算。结果见表 1。

取输液, 用水将容器外壁洗净, 小心翻转 20 次,

使溶液混合均匀, 立即小心开启容器, 直接将输液瓶置于取样器上, 不加搅拌, 由仪器直接抽取适量溶液(以不吸入气泡为限), 依法测定 3 次, 每次取样应不少于 5 mL, 记录数据; 另取至少 2 个供试品, 同法测定。每个供试品第一次数据不计, 取后续测定结果的平均值计算。结果见表 1。

表 1 供试品 pH 和不溶性微粒的结果

Tab 1 pH of the test sample and the results of insoluble particles

供试品 (test sample)	批号 (Lot No.)	pH	不溶性微粒 (insoluble particles)	
			$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
微粒检查用水 (water for checking particles)	090919	5.8	1	0.0
注射用泮托拉唑钠 (pantoprazole sodium for injection)	080709-2 080926-2 081128-2	10.3 10.4 10.3	290 240 280	10 20 10
0.9% 氯化钠注射液 (0.9% sodium chloride injection)	09071072	6.0	5	0
10% 葡萄糖注射液 (10% glucose injection)	09082817	4.2	6	0
5% 葡萄糖氯化钠注射液 (5% glucose injection)	08121073	3.7	5	0

取注射用泮托拉唑钠, 用水将容器外壁洗净, 小心开启瓶盖, 精密加入适量已经用水将容器外壁洗净的输液, 小心盖上瓶盖, 缓缓振摇使内容物溶解完全, 静置适当时间脱气, 小心开启容器, 直接将供试品容器置于取样器上, 不加搅拌, 由仪器直接抽取适量溶液(以不吸入气泡为限), 依法测定, 记录数据, 测定结果的平均值计算。分别于 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5 h 后测定 pH、不溶性微粒和颜色, 结果见表 2。

2.3 颜色的变化 不同批号注射用泮托拉唑钠(080709-2, 080926-2, 081128-2) 结果分别见表 2, 3, 4。

表 2 不同输液配伍后不同时间的 pH 值和不溶性微粒的结果

Tab 2 Results of different pH values at different times and with infusion combined and the insoluble particles

放置时间 (place time) / h	A				B				C			
	pH	颜色(color)	不溶性微粒 (insoluble particles)		pH	颜色(color)	不溶性微粒 (insoluble particles)		pH	颜色(color)	不溶性微粒 (insoluble particles)	
			$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$			$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$			$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
0	10.1	无色(no color)	300	20	9.9	无色(no color)	310	20	9.8	无色(no color)	420	30
0.5	10.1	无色(no color)	310	20	9.9	无色(no color)	340	20	9.8	无色(no color)	460	30
1	10.2	无色(no color)	310	30	9.9	无色(no color)	340	20	9.9	无色(no color)	560	30
1.5	10.1	无色(no color)	320	30	9.8	无色(no color)	410	30	9.8	无色(no color)	640	30
2	10.0	无色(no color)	320	30	9.8	无色(no color)	460	30	9.7	无色(no color)	1280	40

续表 2

放置时间 (place time) /h	A				B				C			
	pH	颜色(color)	不溶性微粒 (insoluble particles)		pH	颜色(color)	不溶性微粒 (insoluble particles)		pH	颜色(color)	不溶性微粒 (insoluble particles)	
			≥10 μm	≥25 μm			≥10 μm	≥25 μm			≥10 μm	≥25 μm
2. 5	10. 0	无色(no color)	330	30	9. 8	无色(no color)	520	30	9. 6	无色(no color)	1960	40
3	10. 0	无色(no color)	330	30	9. 9	无色(no color)	580	30	9. 6	无色(no color)	2240	60
3. 5	10. 1	无色(no color)	350	40	9. 7	无色(no color)	620	40	9. 6	无色(no color)	2640	60
4	10. 0	无色(no color)	350	40	9. 6	淡黄(peak yellow)	750	50	9. 2	无色(no color)	3520	120
4. 5	10. 0	无色(no color)	380	40	9. 5	淡黄(peak yellow)	960	50	9. 1	淡黄(peak yellow)	4230	140
5	10. 0	无色(no color)	470	40	9. 5	淡黄(peak yellow)	1420	60	9. 1	淡黄(peak yellow)	4840	160

注(note) : A 为与 0. 9% 氯化钠注射液配伍(compatibility with 0. 9% sodium chloride pull injection) ; B 为与 10% 葡萄糖注射液配伍(compatibility with 10% glucose injection) ; C 为与 5% 葡萄糖氯化钠注射液配伍(compatibility with 5% glucose injection)

表 3 不同输液配伍后不同时间的 pH 和不溶性微粒的结果

Tab 3 Results of different pH values at different times and with infusion combined and the insoluble particles

放置时间 (place time) /h	D				E				F			
	pH	颜色(color)	不溶性微粒 (insoluble particles)		pH	颜色(color)	不溶性微粒 (insoluble particles)		pH	颜色(color)	不溶性微粒 (insoluble particles)	
			≥10 μm	≥25 μm			≥10 μm	≥25 μm			≥10 μm	≥25 μm
0	10. 2	无色(no color)	290	20	9. 9	无色(no color)	320	20	9. 8	无色(no color)	400	20
0. 5	10. 1	无色(no color)	290	20	9. 8	无色(no color)	330	20	9. 8	无色(no color)	440	30
1	10. 2	无色(no color)	300	20	9. 9	无色(no color)	420	30	9. 9	无色(no color)	530	30
1. 5	10. 1	无色(no color)	310	30	9. 8	无色(no color)	440	30	9. 8	无色(no color)	610	40
2	10. 2	无色(no color)	320	30	9. 9	无色(no color)	480	30	9. 7	无色(no color)	1120	40
2. 5	10. 0	无色(no color)	340	30	9. 8	无色(no color)	560	40	9. 6	无色(no color)	1560	60
3	10. 1	无色(no color)	340	40	9. 9	无色(no color)	610	40	9. 6	无色(no color)	1940	60
3. 5	10. 1	无色(no color)	360	40	9. 6	无色(no color)	680	50	9. 6	无色(no color)	2440	70
4	10. 0	无色(no color)	360	30	9. 7	淡黄(peak yellow)	810	60	9. 2	无色(no color)	3620	110
4. 5	10. 0	无色(no color)	400	40	9. 6	淡黄(peak yellow)	1230	60	9. 1	淡黄(peak yellow)	4120	150
5	9. 9	无色(no color)	460	50	9. 5	淡黄(peak yellow)	1640	70	9. 1	淡黄(peak yellow)	4730	180

注(note) : D 为与 0. 9% 氯化钠注射液配伍(compatibility with 0. 9% sodium chloride pull injection) ; E 为与 10% 葡萄糖注射液配伍(compatibility with 10% glucose injection) ; F 为与 5% 葡萄糖氯化钠注射液配伍(compatibility with 5% glucose injection)

表 4 不同输液配伍后不同时间的 pH 和不溶性微粒的结果

Tab 4 Results of different pH values at different times and with infusion combined and the insoluble particles

放置时间 (place time) /h	G				H				I			
	pH	颜色(color)	不溶性微粒 (insoluble particles)		pH	颜色(color)	不溶性微粒 (insoluble particles)		pH	颜色(color)	不溶性微粒 (insoluble particles)	
			≥10 μm	≥25 μm			≥10 μm	≥25 μm			≥10 μm	≥25 μm
0	10. 0	无色(no color)	300	20	9. 8	无色(no color)	330	20	9. 8	无色(no color)	430	30
0. 5	10. 1	无色(no color)	310	20	9. 8	无色(no color)	360	20	9. 8	无色(no color)	450	30
1	10. 1	无色(no color)	320	30	9. 9	无色(no color)	400	30	9. 7	无色(no color)	540	40
1. 5	10. 1	无色(no color)	320	20	9. 9	无色(no color)	430	30	9. 8	无色(no color)	620	30
2	10. 0	无色(no color)	330	30	9. 8	无色(no color)	440	40	9. 7	无(no color) 色	1360	40
2. 5	10. 0	无色(no color)	330	30	9. 8	无色(no color)	510	30	9. 7	无色(no color)	1880	50
3	10. 0	无色(no color)	340	40	9. 9	无色(no color)	570	30	9. 6	无色(no color)	2320	60
3. 5	10. 1	无色(no color)	350	40	9. 7	无色(no color)	710	40	9. 5	无色(no color)	2800	80
4	10. 0	无色(no color)	360	50	9. 6	淡黄(peak yellow)	920	50	9. 3	无色(no color)	3610	100
4. 5	9. 9	无色(no color)	400	40	9. 6	淡黄(peak yellow)	1080	60	9. 2	淡黄(peak yellow)	4320	150
5	9. 9	无色(no color)	450	60	9. 5	淡黄(peak yellow)	1380	60	9. 1	淡黄(peak yellow)	5120	180

注(note) : G 为与 0. 9% 氯化钠注射液配伍(compatibility with 0. 9% sodium chloride pull injection) ; H 为与 10% 葡萄糖注射液配伍(compatibility with 10% glucose injection) ; I 为与 5% 葡萄糖氯化钠注射液配伍(compatibility with 5% glucose injection)

2.4 结果判断 注射用泮托拉唑钠与 0.9% 氯化钠注射液溶解和稀释, 5 h 内溶液较稳定, 用 10% 葡萄糖注射液和 5% 葡萄糖氯化钠注射液溶解和稀释溶液均不太稳定, $\geq 10 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒均有显著增加 ($P < 0.05$), pH 有明显下降, 超过了 pH 范围, 颜色有加深的现象, 这样将降低药效或引发不良反应。

3 讨论

3.1 注射用泮托拉唑钠最好用 0.9% 氯化钠注射液溶解和稀释, 5 h 内溶液较稳定, 且即配即用, 质量稳定, 不会降低药效或引发不良反应。

3.2 注射用泮托拉唑钠用 10% 葡萄糖注射液溶解和稀释, 溶液不太稳定, $\geq 10 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒均有显著增加 ($P < 0.05$), pH 有明显下降, 虽然未超过 pH 值范围, 但颜色有加深的现象, 这样将降低药效或引发不良反应。

3.3 注射用泮托拉唑钠用 5% 葡萄糖氯化钠注射液溶解和稀释, 溶液不稳定, $\geq 10 \mu\text{m}$ 的不溶性微粒均有显著增加 ($P < 0.05$), pH 值有明显下降, 超过了 pH 值范围, 颜色也有加深的现象, 这样将降低药效或引发不良反应。

参考文献

- 1 BI Dian-zhou(毕殿洲). Pharmacy(药剂学). 4th ed(第4版). Beijing(北京): People's Medical Publishing House(人民卫生出版社), 2001. 260
- 2 ChP(中国药典). 2005. Vol II(二部): 62
- 3 LIU Shu-ping(刘淑平), WANG Dong-kai(王东凯), WANG Kun(王坤), et al. RP-HPLC determination of l-pantoprazole sodium enteric tablets and its related substances (RP-HPLC 法测定左旋泮托拉唑钠肠溶片的含量及有关物质). Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2007, 27(2): 180
- 4 JIN Ou(金瓯), Qiu JIAO-heng(裘蛟恒), ZHANG Yun(张昀), et al. Study of the stability of the pantoprazole and omeprazole sodium chloride injection(泮托拉唑钠与奥美拉唑钠在氯化钠注射液中的稳定性考察). China Pharm(中国药师), 2007(4): 355
- 5 LIU Wen-fang(刘文芳), CHEN Jun(陈军), HU Gao-yun(胡高云). RP-HPLC determination of related substances in pantoprazole sodium(反相高效液相色谱法测定泮托拉唑钠原料药的有关物质). Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2006, 26(6): 784
- 6 LI Jun(李军), BU Jing-shun(部敬顺), ZHANG Jian(张鉴), et al. Study of the stability of pantoprazole sodium for injection(注射用泮托拉唑钠的稳定性考察). Chin Pharm(中国药房), 2005, 16(21): 1655

(本月于 2011 年 4 月 28 日修改回)

《金少鸿论文集》已出版

中国食品药品检定研究院李云龙院长组织编辑的《金少鸿论文集》由中国人口出版社于 2010 年 9 月出版。2010 年中国药品生物制品检定所(中检所)迎来了她 60 华诞。在中检所 60 华诞之际, 编辑出版老一代中检人的论著文集, 让人们了解中国药检人的奋斗历程, 从对历史的回顾中看看中检人在药检领域的发展过程的拼搏与付出。中检所涉及多学科的药品检验检测及相关专业, 前辈们在各个专业领域的成绩均是中检所的宝贵财富。收集整理这些财富, 系统而忠实地记录中检人在各专业的成就和历程。论著集的收集编辑工作, 以体现专业特性为主线, 反映团队成就为宗旨, 并以年代代表人物冠以书名编辑成册。《金少鸿论文集》以金少鸿研究员为核心, 收集了金少鸿研究员本人及与其他作者合著论文 228 篇。论文以全文收载, 著作收载前言或序、著者、目录或摘要等。对论文有贡献的中检所老专家还有郑昌亮、赵建西、汪开敏、吴铨、毕汝仁、张治锁、周玉、吴秉琴、张雪梅、朱燕、伍仪洵、王素兰、唐秋瑾、胡昌勤、马越等, 以及西安药检所的付燕芳、邹熔魁、南博汉、徐帼倩等。本论著集的编辑出版更蕴涵了对老一代专家们为中检所发展所作贡献的由衷敬重。

本书定价 288.00 元。联系人: 刘小帅; 电话: 010-67095201; 地址: 100050 北京市东城区天坛西里 2 号 中国食品药品检定研究院《药物分析杂志》编辑部