

# 替硝唑氯化钠注射液结晶问题探讨

宋艳萍 吕伟刚 梁媛媛

山东齐都药业有限公司

**[摘要]**目的：通过对替硝唑氯化钠注射液生产过程中含量控制、pH值及结晶产品复溶等情况的研究，减少储存过程中产品结晶的出现。保证药品质量，保障人民群众用药安全。方法：研究替硝唑氯化钠注射液中替硝唑含量高低在冷藏储存时结晶情况对比；在常温下替硝唑氯化钠注射液pH值大小出现结晶情况对比；替硝唑氯化钠注射液中加入不同晶核查看结晶情况对比。结果：替硝唑氯化钠注射液中替硝唑含量在96.0%时无结晶，在104.0%时结晶最多；同一温度下pH值越小溶解度越大；微溶的替硝唑原料加入替硝唑氯化钠注射液中易引起结晶，易溶的氯化钠原料加入其中未引起结晶。结论：在替硝唑氯化钠注射液生产过程中，含量控制在98.0%左右、pH值控制在3.8-4.2左右可减少产品在储存中结晶的产生；在储存运输过程中，储存温度应在15℃以上，运输过程中应避免产品剧烈撞击。

**[关键词]**结晶；含量；pH值；储存温度

**【DOI】** 10.12252/j.issn.2096-6261.2021.10.1857

## 一、替硝唑氯化钠注射液含量对结晶影响的研究

### (一) 不同温度下替硝唑饱和溶液的含量研究

为研究在不同温度下替硝唑饱和溶液的含量变化，采用5℃、10℃、15℃、20℃、25℃、30℃四个温度点进行实验研究。在80℃高温下配制成替硝唑过饱和溶液，分别在上述六个温度下静置，待其结晶后对药液进行过滤，将样品按照温度分别进行编号，按照2020版《中国药典（二部）》规定的方法进行含量检测。结果见表1、图1。

表1 替硝唑饱和溶液不同温度下的含量

编号	温度(℃)	替硝唑含量(%)
样品1	5	91.8
样品2	10	95.3
样品3	15	100.8
样品4	20	103.2
样品5	25	106.8
样品6	30	109.4

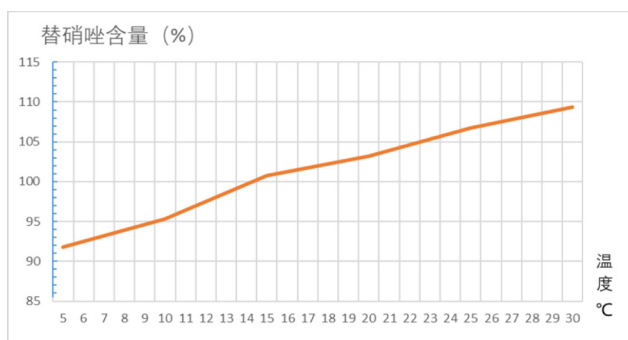


图1 替硝唑饱和溶液不同温度的含量

由表1、图1中可以看出，替硝唑溶液的溶解度随温度的升高而升高，在15℃以下溶液的溶解度低于100.0%，随着温度的降低，替硝唑的溶解度也会降低从而形成过饱和溶液，导致替硝唑结晶出现。

### (二) 减少替硝唑氯化钠注射液的过饱和度

考虑替硝唑氯化钠注射液在储存运输过程中的稳定性，防止结晶的析出，在生产过程中可适当降低产品的含量，2020版《中国药典》中替硝唑氯化钠注射液中替硝唑含量标

准为标示量的95.0%-105.0%，由于含量检测时存在一定的仪器检测误差，可下调1-2个百分点，过低有可能会因检测误差而导致含量不合格。通过部分降低产品百分含量后观察替硝唑氯化钠注射液留样的含量变化，观测结果见表2。

表2 留样的含量、pH值及有关物质变化

批号	项目	0个月	3个月	6个月	9个月	12个月
样品1	含量%	99.0	98.8	99.1	99.3	99.3
	pH值	4.1	4.2	4.0	4.1	4.2
	有关物质%	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
样品2	含量%	99.2	99.3	99.2	99.4	99.3
	pH值	4.1	4.1	4.1	4.2	4.2
	有关物质%	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
样品3	含量%	99.4	99.4	99.6	99.2	99.3
	pH值	4.1	4.3	4.1	4.2	4.0
	有关物质%	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
样品4	含量%	98.9	98.8	99.0	99.1	99.2
	pH值	4.1	4.3	4.2	4.2	4.3
	有关物质%	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
样品5	含量%	99.4	99.5	99.2	99.6	99.5
	pH值	4.2	4.3	4.1	4.2	4.2
	有关物质%	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
样品6	含量%	98.3	98.3	98.5	98.3	98.5
	pH值	4.1	4.2	4.2	4.1	4.1
	有关物质%	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2

由表2中可以看出在留样产品在储存期内含量、pH值及有关物质基本均未发生变化，含量控制在98.0%-100.0%之间，可降低替硝唑氯化钠注射液中替硝唑的饱和度，有利于防止结晶现象的出现。

### (三) 结论

根据在不同的温度下替硝唑饱和溶液的含量实验结果分析，在替硝唑饱和溶液中替硝唑含量随温度降低而不断降低，当成品储存温度低于15℃时如果含量在100.0%以上，那么产品将极易产生结晶，成品储存温度应当不低于15℃；2020版《中国药典》中替硝唑氯化钠注射液中替硝唑含量标准为标示量的95.0%-105.0%，为保证产品含量控制合格且减

少结晶产品产生，可将替硝唑含量降低1-2个百分点，过低因检验误差会导致含量检测不合格，建议替硝唑含量控制在98.0%-100.0%范围内。

### 二、替硝唑氯化钠注射液pH值对结晶影响的研究

#### (一) 不同pH值下替硝唑饱和溶液的含量研究

为研究不同pH值下替硝唑饱和溶液的含量变化，在80℃高温下配制成替硝唑过饱和溶液，分别调整pH值为3.5、3.8、4.0、4.2、4.5、5.0、5.5等7份样品，冷却至25℃下放置，待样品结晶后进行过滤，并按2020版《中国药典（二部）》规定的方法进行含量检测。结果见表3、图2。

表3 在25℃不同pH值下替硝唑饱和溶液含量

编号	PH值	替硝唑含量 (%)
样品1	3.5	116.2
样品2	3.8	114.4
样品3	4.0	113.6
样品4	4.2	111.2
样品5	4.5	108.8
样品6	5.0	106.4
样品7	5.5	104.4

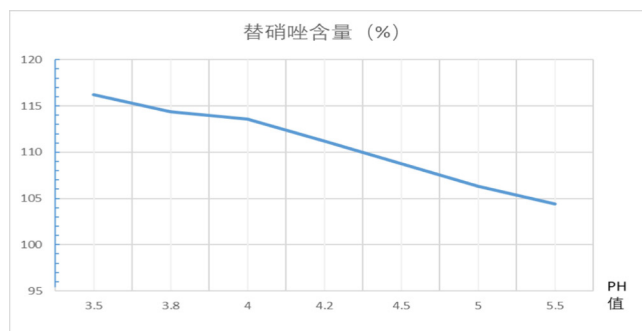


图2 在25℃不同pH值下替硝唑饱和溶液含量

#### (二) 结论

根据不同的pH值下替硝唑饱和溶液含量实验结果分析，替硝唑饱和溶液中替硝唑含量与pH值成反比关系，当pH值越高时，替硝唑的溶解度越小，2020版《中国药典》中替硝唑氯化钠注射液的pH值范围规定为3.5-5.5，所以该产品在生产过程中可以适当调整配制药液的pH值，以降低最终成品的pH值，增加成品药物的溶解度，降低成品储存过程中产生结晶几率。但是根据临床用药经验，若注射剂药物pH值低于3.8时，临床使用时会增加病人的疼痛感，有可能导致不良反应增多。根据图2替硝唑含量与pH值关系看出pH值在3.8-4.2范围内替硝唑含量均在110.0%以上，因此在生产过程中pH值控制范围可控制在3.8-4.2之间。

### 三、替硝唑氯化钠注射液结晶晶核的研究

#### (一) 可能导致替硝唑氯化钠注射液结晶的晶核

替硝唑氯化钠注射液的结晶析出不仅需要在过饱和溶液中，而且必须存在晶核，通过研究生产过程中可能存在的相关物质与替硝唑结晶的相关性，并进行对比实验，通过生产

过程控制将其除去。为了模拟替硝唑氯化钠注射液成品储存过程中出现的结晶现象，将样品在冰箱冷藏（2-8℃）5天，在未结晶的样品中分别加入极微量的替硝唑原料粉末、氯化钠原料粉末、塑料屑、微量糊精及药液中存在白点、白块、纤维等异物的澄明度不合格品各5瓶，放入冰箱中冷藏（2-8℃）5天，观察其结晶情况。结果见表4。

表4 加入异物的模拟样品结晶情况

编号	加入物质	结晶情况
样品1	对照品	未结晶
样品2	微量替硝唑原料	1天后即发现大量结晶
样品3	微量氯化钠原料	未结晶
样品4	塑料屑	未结晶
样品5	微量糊精	5天发现柱状结晶
样品6	澄明度不合格品	未结晶

#### (二) 结论

从表4中实验结果来看，如果有替硝唑原料晶核存在，可导致替硝唑氯化钠注射液快速出现结晶；若有其它可溶性的晶核存在（如微量糊精），也可打破替硝唑的溶解平衡，导致药液出现结晶情况；易溶性物质（氯化钠）对替硝唑氯化钠注射液结晶情况无影响；不溶性物质（塑料屑、白点、白块、纤维等）对替硝唑氯化钠注射液结晶情况无影响。

在长期的低温实验中发现，在冰箱冷藏中的对照样品大多数并未出现结晶现象，市场反馈的该药品的结晶现象中，均不是整箱药品或整批药品结晶，而是在某一箱中产品中有几瓶产品出现结晶。分析认为少数产品出现结晶的原因可能是产品在运输过程中或周转过程中不断震荡，药液黏附在瓶口或瓶壁上，经过外界环境的变化，黏附在瓶口或瓶壁上的药液溶剂蒸发形成替硝唑原料晶核，从而打破替硝唑氯化钠注射液中替硝唑的溶解平衡，导致替硝唑结晶析出。

### 结论

经过对替硝唑氯化钠注射液性质的研究，替硝唑氯化钠注射液在15℃以下低温环境中是过饱和溶液，一旦有晶核出现易出现结晶现象，建议该产品在储存、运输过程中温度为15-20℃，且在运输过程中避免剧烈撞击，避免产生晶核。

在生产过程中可将替硝唑氯化钠注射液的替硝唑含量控制在98.0%-100.0%之间，降低1-2个百分点以降低药液过饱和度和，使药液稳定，减少结晶析出比例，但检验时存在误差，含量控制不要低于98.0%，防止出现含量不合格；可通过降低替硝唑氯化钠注射液的pH值，增加溶液中替硝唑的溶解度，减少替硝唑结晶析出，pH值可控制在3.8-4.2。

### 参考文献

[1] 王启帅. 替硝唑注射液冬季结晶现象的研究[J]. 中国药业. 2005, 14, 5: 53-54.  
 [2] 张冰冰, 刘伟伟, 徐金梅. 替硝唑氯化钠注射液含量测定的两种方法讨论[J]. 北方药学, 2012, 9 (5): 7-7  
 [3] 国家药典委员会. 中国药典, 二部[s] 2015. 北京, 中国医药科技出版社.