

## 胶塞可挥发性物质的迁移及其对头孢曲松钠的可能影响

徐俊, 蔡荣, 陆维怡 (上海市食品药品包装材料测试所, 上海 201203)

**[摘要]** 目的 研究来源于胶塞的可挥发性物质向头孢曲松钠的迁移, 并对这些可挥发性物质与头孢曲松钠的可能影响进行分析。方法 应用气相色谱方法对澄清度不合格注射用头孢曲松钠及所用胶塞的可挥发性物质进行测定。结果 在头孢曲松钠样品中可测得来源于胶塞的较高沸点可挥发性物质, 而较低沸点可挥发性物质及  $C_{13}H_{23}Br$  未在头孢曲松钠样品中测得。结论 来源于胶塞的高沸点可挥发性物质能够迁移进入头孢曲松钠, 并被头孢曲松钠吸附, 部分物质能与头孢曲松钠发生进一步的作用。

**[关键词]** 胶塞; 可挥发性物质; 头孢曲松钠; 气相色谱

**[中图分类号]** R 927 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)06-0448-03

## The migration and possible influences of the volatile substances from rubber stoppers on ceftriaxone sodium

XU Jun, CAI Rong, LU Weiyi (Shanghai Food and Drug Packaging material Control Center, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** **Objective** To study on the migration and possible influences of the volatile substances from rubber stoppers on ceftriaxone sodium. **Methods** GC method was used to detect the volatile substances from rubber stoppers and powders of ceftriaxone sodium for injection with clarity problems. **Results** The volatile substances from rubber stoppers with higher boiling point could be detected in the contacted ceftriaxone sodium samples while the volatile substances with lower boiling point and  $C_{13}H_{23}Br$  could not be detected in the samples. **Conclusion** The volatile substances with high boiling point originated from the rubber stoppers could migrate to ceftriaxone sodium powders and could be absorbed by the powders and some transferred substances could even further react with ceftriaxone sodium.

**[Key words]** stopper; volatile substance; ceftriaxone sodium; Gas chromatography

抗生素澄清度问题由来已久, 且涉及的抗生素种类较多, 对其成因进行的相关研究表明, 主要的影响因素包括抗生素自身质量以及所使用的胶塞<sup>[1-4]</sup>。虽然认识到胶塞对抗生素澄清度存在一定影响, 但由于抗生素品种及质量存在较大差异, 胶塞的配方工艺各异, 胶塞成分复杂, 因此很难确定胶塞影响抗生素澄清度的具体物质。

由于存在胶塞影响抗生素澄清度的可能性, 为了避免抗生素在效期内因为胶塞的原因导致出现的澄清度问题, 目前有效的手段是通过相容性实验选择合适的胶塞, 并通过稳定性实验加以确认, 但这种筛选手段耗时较长, 缺乏靶向性。更为有效的方法是确定来源于胶塞的可迁移物质, 并对其迁移情况进行研究, 评估其对抗生素的可能影响。

考虑胶塞与抗生素固体粉末的接触有限, 而可挥发性物质的接触相对更为充分, 因此相对于非挥发性物质而言, 胶塞可挥发性物质对抗生素的影响可能更为明显。本研究对不同厂家生产的注射用头

孢曲松钠进行测定, 确定药物中来源于胶塞的可挥发性物质, 研究这些物质向头孢曲松钠的迁移及可能影响。

### 1 仪器与材料

Agilent 6890N 气相色谱仪 (美国安捷伦科技公司), 包括 G1888A 顶空进样器, 配置氢火焰离子化检测器 (FID); Satorius CP224S 天平 (德国赛多利斯公司)。

澄清度不合格头孢曲松钠样品 A 和 B (市售包装, 由中国生产厂家提供); 胶塞和头孢曲松钠分别取自同批药品市售包装。

### 2 实验方法

**2.1 顶空进样条件** 顶空恒温箱温度 125 °C, 进样环温度 135 °C, 传输管温度 145 °C, 平衡时间 60 min, 进样量 1 mL, 顶空瓶加压压力 15 psi, 加压时间 0.2 min。

**2.2 色谱条件** HP-VOC 色谱柱 (60 m × 320 μm × 1.8 μm); 汽化室温度 260 °C; 分流进样, 分流比 5:1; 在载气: 高纯氮气, 恒流 1.5 mL/min, 程序升温: 40 °C 保持 1

min以 10℃/min升温至 240℃,保持 25min

FID检测器温度 260℃;氢气 40 ml/min;空气 400 ml/min;氮气 20 ml/min(恒流和尾吹)。

2.3 测试样品制备

2.3.1 胶塞样品制备 取数瓶注射用头孢曲松钠市售包装样品,取下所用胶塞适量,用水洗去胶塞表面的抗生素粉末,擦干,将塞冠和塞颈部分剪切分离,分别剪成小颗粒,混匀,称取 1.0 g数份,至顶空瓶中,加盖密封。

2.3.2 头孢曲松钠样品制备 取出数瓶注射用头孢曲松钠内容物,置于同一具塞容器中,颠倒数次,混匀,称取 0.5 g数份,分别至顶空瓶中,加盖密封。

2.3.3 混合样品制备 将 2.3.1中剩余的胶塞塞冠和塞颈颗粒混合,称取 1.0 g数份,分别置于已称量有 0.5 g同批头孢曲松钠的顶空瓶中,加盖密封。

2.4 样品测试 将按 2.3制备的胶塞塞冠、胶塞塞颈、头孢曲松钠和混合样品置于顶空进样器中,按 2.1条件顶空加热,按 2.2条件进行测试,分别记录 FID 色谱图。

3 结果

3.1 注射用头孢曲松钠样品 A 相关实验结果 由注射用头孢曲松钠样品 A 制得的 4种相关样品,其 FID 色谱图共测得不同保留时间的色谱峰 38个,其中塞冠样品测得不同保留时间的色谱峰 26个,塞颈样品测得不同保留时间的色谱峰 28个,头孢曲松钠样品测得不同保留时间的色谱峰 29个,混合样品测得不同保留时间的色谱峰 37个,并且塞冠样品色谱图和头孢曲松钠测试样品色谱图显示 17个色谱峰的保留时间相同(图 1)。

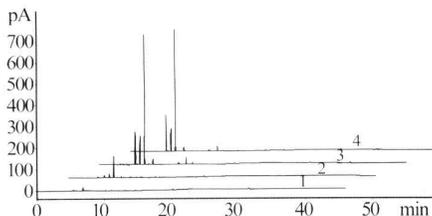


图 1 头孢曲松钠 A 相关 4种样品 FID 色谱图

1-塞冠样品; 2-塞颈样品; 3-头孢曲松钠 A 样品; 4-混合样品

测试结果显示头孢曲松钠样品 A 所用胶塞采用朗盛 2030溴化丁基橡胶作为原料,加入少量石蜡。来源于胶塞的可挥发性物质包括丙烯醛、丁醛、戊醛、己醛、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、正己烷、甲基环戊烷、环己烷、C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>、C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>、C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>、C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>、C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>、C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>、

C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>Br、C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>等物质。其中较低分子量的低沸点物质丁醛、戊醛、己醛、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、正己烷、甲基环戊烷、环己烷、C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>未在头孢曲松钠 A 样品中测得,但均可在胶塞样品和混合样品中测得,表明胶塞中的低沸点物质不会被头孢曲松钠吸附;其中塞颈样品测得的 2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、正己烷、甲基环戊烷、环己烷色谱峰大于塞冠样品,而混合样品测得的色谱峰介于塞颈样品和塞冠样品之间,表明这些挥发性物质对头孢曲松钠没有影响,并能从胶塞中向环境迁移;而塞颈样品测得的丁醛、戊醛、己醛、C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>色谱峰小于塞冠样品,并且混合样品测得的色谱峰最大,表明这些挥发性物质可能会受到外界环境及头孢曲松钠的影响,估计为胶塞有关物质的氧化产物和降解产物。

来源于胶塞的较高沸点的 C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>、C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>、C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>、C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>、C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>、C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>等物质在 4种测试样品中均能测得,表明这些可挥发性物质能够被头孢曲松钠吸附。结果还显示来源于胶塞的丙烯醛和 C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>Br 仅在胶塞样品中测得,而在头孢曲松钠 A 样品和混合样品中均未测得,表明这些物质与头孢曲松钠的作用不仅仅是物理吸附,可能以非物理结合,如化学反应等方式与药物发生了进一步的作用。

总体而言, A 样品实验结果表明来源于胶塞和头孢曲松钠的可挥发性物质存在相互迁移,头孢曲松钠能以物理吸附和非物理吸附的方式与来源于胶塞的部分可挥发性物质发生作用。

3.2 注射用头孢曲松钠样品 B 相关实验结果 由注射用头孢曲松钠样品 B 制得的 4种样品,其 FID 色谱图共测得不同保留时间的色谱峰 35个,其中塞冠测试样品测得不同保留时间的色谱峰 25个,塞颈测试样品测得不同保留时间的色谱峰 27个,头孢曲松钠测试样品测得不同保留时间的色谱峰 25个,混合测试样品测得不同保留时间的色谱峰 32个,并且塞冠测试样品色谱图和头孢曲松钠测试样品色谱图显示有 18个色谱峰的保留时间相同(图 2)。

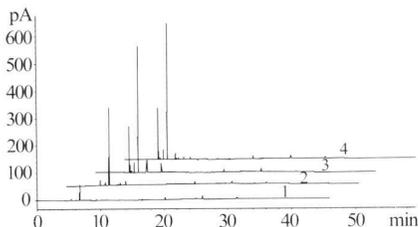


图 2 头孢曲松钠 B 相关样品 FID 色谱图

1-塞冠样品; 2-塞颈样品; 3-头孢曲松钠 B 样品; 4-混合样品

测试结果显示头孢曲松钠样品 B 所用胶塞采用埃克森 2211 溴化丁基橡胶作为原料, 加入少量石蜡。来源于胶塞的可挥发性物质包括丙烯醛、戊醛、己醛、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、正己烷、甲基环戊烷、环己烷、 $C_8H_{16}$ 、 $C_{10}H_{22}$ 、 $C_{10}H_{16}$ 、 $C_{13}H_{34}$ 、 $C_{14}H_{30}$ 、 $C_{15}H_{32}$ 、 $C_{16}H_{34}$ 、 $C_{13}H_{24}$ 、 $C_{13}H_{23}Br$ 、 $C_{21}H_{40}$ 、BHT 等物质。其中较低分子量的低沸点物质戊醛、己醛、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、正己烷、甲基环戊烷、环己烷、 $C_8H_{16}$  等可挥发性物质在 4 种 B 样品中的变化趋势与样品 A 一致, 同样表明这些来源于胶塞的低沸点物质未被头孢曲松钠所吸附。

测试结果同样表明来源于胶塞的较高沸点的  $C_{10}H_{22}$ 、 $C_{10}H_{16}$ 、 $C_{13}H_{34}$ 、 $C_{14}H_{30}$ 、 $C_{15}H_{32}$ 、 $C_{16}H_{34}$ 、 $C_{13}H_{24}$ 、 $C_{21}H_{40}$ 、BHT 等物质能够被头孢曲松钠所吸附。结果同样表明来源于胶塞的丙烯醛和  $C_{13}H_{23}Br$  与头孢曲松钠可能以非物理结合, 如化学反应的方式发生了进一步的作用。

总体而言, 测试结果同样表明来源于胶塞和来源于头孢曲松钠的可挥发性物质存在相互迁移, 头孢曲松钠能以物理吸附和非物理吸附的方式与来源于胶塞的部分可挥发性物质发生作用。

## 4 讨论

**4.1** 由于样品的胶塞与头孢曲松钠已经组合包装, 相关物质的迁移和相互作用已经发生, 这对可挥发性物质来源及其相互作用的判断造成干扰。为了判断这些可挥发性可迁移物质的来源及可能的相互作用, 对抗生素、胶塞与药物接触部位和胶塞与药物未接触部位分别测定, 并同时测定抗生素与胶塞的混合样品作为附加的判别依据。头孢曲松钠处于密封的环境, 因此来源于头孢曲松钠的可挥发性物质, 如果发生迁移, 应首先进入与抗生素接触的塞颈部位, 然后再扩散至塞冠部位, 因此可测得色谱峰面积顺序为头孢曲松钠、塞颈、塞冠; 而胶塞处在相对开放的环境, 塞冠部位的可挥发性物质可能迁移进入环境, 另外由于测试条件下, 胶塞和头孢曲松钠对不

可挥发性物质的吸附能力不同, 导致可挥发性物质测得的色谱峰面积顺序没有一致的规律性, 因此需要结合胶塞配方工艺和头孢曲松钠的工艺进行判断。

**4.2** 胶塞可挥发性物质迁移进入头孢曲松钠以后, 如果仅仅是被物理吸附, 在头孢曲松钠样品中就能测得相关物质; 但如果以非物理吸附方式发生作用, 如发生化学反应, 头孢曲松钠样品中将无法测得这些物质, 并导致混合样品测得的色谱峰面积小于胶塞样品测得的色谱峰面积。实验结果表明来源于胶塞的可挥发性物质能够与头孢曲松钠以物理吸附和非物理吸附的方式发生作用。

**4.3** 来源于胶塞的可挥发性物质脂溶性一般较大, 这些能够迁移进入头孢曲松钠的物质性质也表明了这一点, 如果发生局部富集, 头孢曲松钠与这些物质物理吸附和非物理吸附的作用结果将使得部分头孢曲松钠粉末表面形成脂溶性膜, 使得粉末在水中的溶解度下降, 这可能是导致头孢曲松钠出现澄清度问题的因素之一。

**4.4** 通过对来源于胶塞的可挥发性物质测定, 并对其迁移进入头孢曲松钠的可能情况进行分析, 可以有效评价胶塞可挥发性物质对头孢曲松钠的影响, 为抗生素选择合适的胶塞以及相容性实验提供有效的实验数据

## 【参考文献】

- [1] 严幼达, 顾惠敏, 侯惠民. 胶塞对抗生素粉针剂质量的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34(4): 190
- [2] 邓凯顺, 王鹏辉, 宋 表, 等. 提高非无菌头孢曲松钠溶液澄清度的探讨 [J]. 河北医科大学学报, 2006, 27(5): 441
- [3] 肖全英, 谌雪芳, 曾环想, 等. 注射用头孢曲松钠的胶塞相容性研究 [J]. 广东药学院学报, 2004, 20(6): 610
- [4] Zhao X, Jin SH, Hu CQ. The effect of rubber closures on the haze state of ceftriaxone sodium for injection [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2007, 33(1): 35

[收稿日期] 2010-06-08

[修回日期] 2010-09-14

(上接第 413 页)

- [16] Kim HP, Morse D, Choi AM. Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies [J]. Expert Opin Ther Targets 2006, 10(5): 759
- [17] Böhm K, Li Y, Charlot F, et al. The Arabidopsis COW 1 gene encodes a phosphatidylinositol transfer protein essential for root hair tip growth [J]. Plant J 2004, 40(5): 686.

- [18] Usumiya A, Owada Y, Yoshimoto T, et al. Localization of gene expression for phosphatidylinositol transfer protein in the brain of developing and mature rats [J]. Brain Res Mol Brain Res 1997, 45(2): 349

[收稿日期] 2010-05-26

[修回日期] 2010-07-01