

浊度仪法检测注射用头孢噻肟钠溶液的澄清度

杨 轩^{1,3} 闫彩林^{1,5*} 表亚因^{1,4*} 鲍楠楠^{1,2} 谷海泽^{1,4} 张紫金^{1,2}

1. 华北制药河北华民药业有限责任公司 河北 石家庄 052165
2. 河北省头孢类药物制备技术创新中心 河北 石家庄 052165
3. 抗生素酶催化与结晶技术国家地方联合工程实验室 河北 石家庄 052165
4. 河北省企业技术中心 河北 石家庄 052165
5. 石家庄市企业技术中心 河北 石家庄 052165

摘 要：浊度仪法检测注射用头孢噻肟钠溶液的澄清度。0.5号-7号黄色、黄绿色标准比色液的浊度值在0.5号标准浊度值的10%以内，专属性良好；样品水溶液在10min内稳定，酸溶液在1min内测定稳定。在0.5号-4号标准浊度溶液浓度范围内，浊度值与浓度现行关系良好，相关系数为0.9997，大于0.99；水溶液和酸溶液重复性浊度值RSD均小于10%，中间精密浊度值均小于20%，精密度较好；通过考察样品瓶中溶液不同体积（13ml-20ml），加入冰醋酸的体积在±10%范围内，以及样品浓度在0.095mg/ml-0.105mg/ml间测定的浊度值RSD均小于10%，证明该方法耐用性良好。该方法可以准确、可靠的测定样品澄清度，也可作为目测的补充研究检测。

关键词：头孢噻肟钠；澄清度；验证结果；浊度仪测定

头孢噻肟钠是第三代头孢菌素，具有抗菌谱广，抗菌活性强，稳定和安全的特性，在临床中得到广泛应用。因澄清度关乎产品质量，所以能够有效、准确的检查澄清度尤为重要。

对比头孢噻肟钠各国药典，USP中未对此项进行规定，JP和EP规定的澄清度均为澄清，ChP规定澄清度为不深于1号标准浊度液（水溶液和酸溶液），但各国个论中对于澄清度中澄清的定义不尽相同，按照国内的描述方式，JP和EP标准的规定均应为不深于1号标准浊度液，与ChP规定一致，因此均可采用中国药典2020年版四部通则0902第一法（目视法）进行检测，但是该方法受分析人员主观因素影响较大，结合现阶段审评要求，重新建立浊度仪法测定。但中国药典2020年版四部通则0902第二法（浊度仪法）中明确写到：“本法采用散射光式浊度仪，适用于低、中浊度无色供试品溶液的浊度测定（浊度值为100NTU以下的供试品）。”研究表明，头孢噻肟钠溶液为黄色或黄绿色，将颜色对于澄清度的影响降至可控范围内，方法和选择的仪器很关键。

对比不同厂家和不同型号的浊度仪，以及查阅文献表明美国哈希TL2310型浊度仪在特定条件下检查澄清度

作者简介：杨轩（1991—），女，河北石家庄人，助理工程师，研究方向：头孢类抗生素质量研究。

通讯作者：闫彩林，助理工程师，研究方向：头孢类抗生素制剂研究。

表亚因，正高级工程师，研究方向：药物质量研究。

可以不受溶液颜色影响。结合头孢噻肟钠品种特性，建立注射用头孢噻肟钠的浊度仪法检测澄清度，并且进行了方法学验证，结果表明该方法检测准确可行。

1 仪器与试剂

仪器：美国哈希台式浊度计TL2310型

试剂：注射用头孢噻肟钠（批号分别为2001001、2001002、2001003、2001004、2001005、2001006）；冰醋酸（天津永大化工）；比色用重铬酸钾（中科二环）、比色用硫酸铜（中科二环）、比色用氯化钴（中科二环）、硫酸肼（科密欧）

2 测定方法与结果

2.1 测定步骤

按照仪器要求进行校准，合格后，缓慢倒入配制好的供试液（注意不要产生气泡，若有气泡，应先消除气泡），按照仪器使用要求测定样品浊度值。

2.2 溶液的配制

2.2.1 空白溶液：纯化水

2.2.2 供试品溶液

2.2.2.1 供试品水溶液

取本品适量，按标示量加水制成每1ml约含0.1g的头孢噻肟钠溶液，测定；

2.2.2.2 供试品酸溶液

取2.2.2.1供试品水溶液20ml，加冰醋酸2ml，摇匀，立即检查。

2.3 专属性试验

考虑到注射用头孢噻肟钠溶液颜色为黄色、黄绿色的特性，需要考察溶液颜色对于浊度值得影响是都在可接受范围内。

使用重铬酸钾、硫酸铜、氯化钴按照中国药典2020版四部通则0901中溶液颜色检查法中各色调色号配制黄色和黄绿色0.5-7号标准比色液，称取硫酸肼按照中国药典2020版四部通则0902澄清度检查法中标准比色液配制

方法配制0.5号、1号浊度标准液。测定0.5号和1号标准浊度液各6份，其0.5号浊度均值为1.26，1号浊度均值为3.10。测定0.5号-7号黄色、黄绿色标准比色液的浊度值，结果见表1，结果显示，0.5号-7号黄色、黄绿色标准比色液的浊度值均在0.5号浊度值10%范围内，故颜色对于溶液浊度的影响可忽略不计。

表1 专属性结果

色号	空白(水)	0.5号	1号	2号	3号	4号	5号	6号	7号
黄绿色	0.081	0.084	0.082	0.091	0.093	0.110	0.101	0.122	0.123
黄色	0.055	0.067	0.107	0.095	0.120	0.087	0.104	0.116	0.116

2.4 线性试验

按照中国药典2020版四部通则0902中浊度标准液制备方法分别制备0.5号、1号、2号、3号、4号浊度标准液，并测定浊度值。横坐标(x)为浊度标准也浓度，纵坐标(y)为浊度值，做线性方程并分析，线性结果见图1。结果显示，各浓度浊度标准液与测定的浊度值线性方程为 $y = 857.45x - 0.159$ ，相关系数r为0.9998，大于0.999，线性相关性良好。

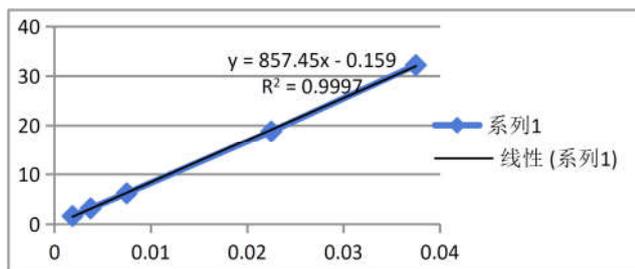


图1 线性结果

2.5 精密度试验

制备一份供试品溶液，重复测定6次，结果RSD为0.48%小于10%，分析其结果可知本方法精密度良好。实验员A平行制备6份供试品溶液（酸溶和水溶）并测定，结果显示，6次酸溶液浊度值的RSD值为9.7%，6次水溶液浊度值得RSD值为8.18%，均小于10.0%，因此本方法重复性良好；选择另一实验员B在不同时间，重新配制6份供试溶液（酸溶和水溶）进行测定，结果显示，12份水溶液的RSD为15.28%，酸溶液RSD为16.88%，均小于20%，说明该方法的中间精密度良好。

2.6 溶液稳定性试验

取供试品水溶液室温放置0min、10min、20min、30min分别于每个点取样测定浊度值，测定结果显示溶液浊度值RSD为6.98%，小于10%，供试品水溶液在30min内稳定。

取供试品水溶液，加2ml冰醋酸，上下缓慢摇动，

于1min时内多次测定，结果显示1min内连续测定浊度值，结果RSD为4.5%，小于10%，因此酸溶液应在1min内完成。

2.7 耐用性试验

2.7.1 样品瓶中溶液体积和加冰醋酸溶液体积耐用性

配制供试品水溶液（0.1g/ml），分别向样品瓶中加入13ml、15ml、18ml、20ml溶液，测定浊度值。测定结果见表2。

表2 耐用性结果

体积 (ml)	浊度值1 (NTU)	浊度值2 (NTU)	浊度均值 (NTU)
13	0.696	0.693	0.695
15	0.690	0.679	0.685
18	0.668	0.648	0.658
20	0.692	0.677	0.685
均值 (n = 4) (NTU)		0.680	
RSD%		2.30%	
体积 (ml)	浊度值1	浊度值2	浊度均值
1.8	1.15	1.17	1.16
2.0	1.13	1.18	1.16
2.2	1.18	1.21	1.20
均值 (n = 3)		1.17	
RSD% (n = 3)		1.86%	

备注：加冰醋酸体积2.0ml数据取用摇匀次数考察中摇匀5次前两个数值

取供试品水溶液（0.1g/ml）各20ml置样品瓶中，分别加冰醋酸1.8ml、2.0ml、2.2ml上下缓慢摇动5次，立即测定浊度值。

结果显示，样品瓶中水溶液体积在13ml-20ml范围内，浊度测定结果的RSD为2.3%，小于10%。加冰醋酸体积在±10%范围内，测得浊度值得RSD为1.86%，小于10%，表明方法耐用性良好。

2.7.2 装量耐用性

取样品4支(2g/支),于称量瓶中混匀,分别称取样品适量,置不同量瓶中,加水溶解并稀释制成浓度0.095g/ml,0.1g/ml,0.105g/ml的供试品溶液,缓慢倒入样品瓶中,测定浊度值,在加入2ml冰醋酸,缓慢摇动,立即测定浊度。结果显示,样品浓度在0.095mg/ml~0.105mg/ml范围内,测得水溶液浊度值的RSD值为2.65%,测得酸溶液的浊度值为5.51%,均小于10%,

说明方法耐用性良好。

2.8 样品测定

按照供试品溶液配制办法配制酸溶液和水溶液,同时测定1号浊度标准溶液,结果如表3,结果表明6批头孢噻肟钠样品的浊度测定值均小于1号浊度标准液浊度值,满足中国药典中浊度仪法测定的限度要求。

表3 样品测定结果

供试品批号	2001001	2001002	2001003	2001004	2001005	2001006
水溶液浊度值(NTU)	0.620	0.632	0.615	0.618	0.606	0.617
酸溶液浊度值(NTU)	1.09	1.14	1.25	1.08	1.32	1.20
1号浊度标准液浊度值(NTU)			3.71			

3 结束语

头孢类抗生素的溶液澄清度检测项为质量控制的关键项,该类溶液多为有色溶液,目测法判定溶液的澄清度受颜色的影响较大,因此需开发仪器法测定溶液的澄清度作为补充方法进行研究。目前中国药典认为仪器法只可检测无色溶液,本文查询文献同时结合实际试验结果建立一种可用于检测有色溶液的澄清度的仪器方法,同时对该方法进行全面的药理学验证,结果证明,该方法可用于检测有色溶液的澄清度,可作为目测法的补充检测方法。

参考文献

- [1]国家药典委员会 中华人民共和国药典(2020年版四部)通则0902澄清度检查法
- [2]EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION European Pharmacopoeia 10.0.2.2.1 CLARITY AND DEGREE OF OPALESCENCE OF LIQUIDS
- [3]李文东,王成刚,刘海涛,澄清度检查法之仪器法的方法学研究 中国药品标准.2016.17(4):271-275
- [4]左辉.浊度的检测原理与方法 中国计量 2012.18(4):86-88