doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.06.006

药用胶塞质量对头孢菌素类注射剂澄清度的影响*

吴红洋，韩海燕，任学毅，李　莎，范能全△

（重庆市食品药品检验检测研究院，重庆　401121）

摘要：目的　探讨药用胶塞质量对头孢菌素类注射剂澄清度的影响。**方法**　调研重庆市7家头孢菌素类注射剂在产企业，了解胶塞的使用贮存情况和配方信息，收集14个品种、39批样品，检测药品溶液澄清度及胶塞中环硅氧烷、2,6－二叔丁基对甲酚（BHT）和不饱和脂肪酸。**结果**　39批头孢菌素类注射剂在加速试验条件下，8批样品的浊度值显著升高，胶塞和药品中环硅氧烷、BHT、棕榈酸、硬脂酸的检出率分别为7.7%和7.7%、11.5%和15.4%、96.2%和69.2%、100.0%和26.9%。**结论**　胶塞质量对头孢菌素类注射剂的溶液澄清度有一定影响，研究结果可为企业选择适宜的胶塞提供参考。

关键词：药用胶塞；头孢菌素类；注射剂；澄清度；环硅氧烷；2,6二叔丁基对甲酚；不饱和脂肪酸

中图分类号：R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1006－4931（2022）06－0025－03

Effect of Medicinal Rubber Stopper Quality on the Clarity of Cephalosporin Injections

WU Hongyang, HAN Haiyan, REN Xueyi, LI Sha, FAN Nengquan

(Chongqing Institute for Food and Drug Control, Chongqing, China　401121)

Abstract: Objective　To investigate the effect of medicinal rubber stopper quality on the clarity of cephalosporin injections. **Methods**　The usage and recipe information of seven companies which were producing cephalosporin injections in Chongqing were studied. Thirty nine batches and forteen varieties were collected, the clarity of drugs and the levels of cyclosiloxane, butylated hydroxytoluene (BHT), unsaturated fatty acids in rubber stoppers were tested. **Results**　The turbidity values of 8 batches increased significantly in 39 batches of cephalosporin injections in accelerated test. The detection rates of cyclosiloxane, BHT, palmitic acid, stearic acid in rubber stoppers and drugs were 7.7% and　7.7%, 11.5% and 15.4%, 96.2% and 69.2%, 100.0% and 26.9%, respectively. **Conclusion**　The quality of rubber stopper has an effect on clarity of cephalosporin injections, which could provide a reference for the choose of rubber stopper for manufacturers.

Key words: medicinal rubber stopper; cephalosporin; injections; clarity; cyclosiloxane; BHT; unsaturated fatty acids

卤化丁基胶塞因具有良好的稳定性、耐热性和生物性能而被广泛应用于药品包装材料。由于胶塞在生产过程中加入了硫化剂、抗氧剂、增塑剂等化学助剂，因此在药品贮存过程中，可能会发生迁移、吸附等物理化学反应，尤其是在对一些分子活性较强的药物进行封装后，胶塞中的部分溶出物会慢慢释放，被药物吸附，产生胶塞与药物的相容性问题，从而可能导致溶液的澄清度不合格[1]。胶塞中二甲基硅油残留、抗氧剂2,6－二叔丁基对甲酚（BHT）、不饱和脂肪酸、饱和烷烃等物质会影响头孢菌素类注射剂的澄清度[2－7]。本研究中通过调研重庆市头孢菌素类注射剂在产企业，收集其产品，重点分析胶塞中环硅氧烷、BHT和不饱和脂肪酸的含量及其在药品中的迁移情况，为药品生产企业选择胶塞提供参考，以提高头孢菌素类注射剂的产品质量。现报道如下。

1　重庆市头孢菌素类注射剂行业情况

头孢菌素类抗菌药物为临床常用抗菌药物，抗菌作用较强。国家药品不良反应监测中心的统计数据显示，头孢菌素类抗菌药物在有效期内的质量检测不合格率较高，尤其是注射剂的液体浑浊、变色发生率较高。该类注射剂一旦出现浑浊、变色现象，就可能引发药品不良反应。重庆药品生产企业拥有许多在产的头孢菌素类注射剂品种（见表1）。查询国家药品监督管理局官网，注射用头孢孟多酯钠、注射用头孢曲松钠、注射用头孢米诺钠、注射用头孢唑林钠及注射用头孢地嗪钠易出现溶液澄清度不合格问题。

2　药用胶塞情况

头孢菌素类注射剂包装采用的胶塞主要分为无菌粉末用卤化丁基胶塞（70%）与注射用无菌粉末用局部覆聚四氟乙烯膜丁基胶塞（简称覆膜胶塞，30%）。所有药用胶塞在包装药品前均经过清洗、湿热灭菌、烘干等工艺处理，不同企业的清洗程序、灭菌程序和烘干程序各不相同。

*基金项目：重庆市药品、医疗器械、化妆品安全专项监测项目［渝食药监〔2018〕60号］。

第一作者：吴红洋，女，硕士，工程师，研究方向为药包材相容性，（电话）023－86072759（电子信箱）why751224021@163.com。

△通信作者：范能全，男，硕士，高级工程师，研究方向为药包材相容性与新药药理学，（电话）023－86067359（电子信箱）fannqcq@163.com。

表1 重庆市头孢菌素类注射剂主要生产企业与品种

Tab. 1 Major production enterprises and varieties of cephalosporin injections in Chongqing

企业名称	头孢菌素类注射剂品种
福安药业集团庆余堂制药有限公司	注射用头孢米诺钠、注射用头孢美唑钠、注射用头孢替唑钠、注射用头孢唑肟钠、注射用头孢地嗪钠、注射用盐酸头孢替安、注射用头孢呋辛钠、注射用头孢硫脒、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠、注射用头孢匹胺、注射用头孢他啶
重庆科瑞制药(集团)有限公司	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、注射用头孢噻肟钠、注射用头孢曲松钠、注射用头孢他啶、注射用头孢他啶他唑巴坦钠(5:1)、注射用头孢呋辛钠、注射用头孢哌酮钠、注射用头孢拉定、注射用头孢西丁钠、注射用硫酸头孢匹罗、注射用头孢唑林钠
西南药业股份有限公司	注射用头孢唑肟钠、注射用头孢唑林钠、注射用头孢曲松钠、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、注射用头孢哌酮钠、注射用头孢拉定、注射用硫酸头孢匹罗
重庆药友制药有限责任公司	注射用头孢哌酮钠、注射用头孢曲松钠、注射用头孢噻肟钠、注射用头孢他啶、注射用头孢唑林钠、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、注射用硫酸头孢匹罗
北大医药股份有限公司	注射用头孢米诺钠、注射用头孢曲松钠、注射用头孢唑肟钠、注射用头孢噻肟钠、注射用头孢尼西钠、注射用硫酸头孢匹罗、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠
重庆天地药业有限责任公司	注射用头孢米诺钠、注射用头孢孟多酯钠
重庆圣华曦药业股份有限公司	注射用氨曲南、注射用头孢美唑钠、注射用盐酸头孢替安
重庆莱美药业股份有限公司	注射用氨曲南

表2 头孢菌素类注射剂胶塞和药品质量检测结果

Tab. 2 Test results of quality of rubber stoppers and cephalosporin injections

项目	检测结果	头孢菌素类注射剂品种	包装胶塞
环硅氧烷	胶塞检出率7.7%	注射用头孢呋辛钠、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	卤化丁基胶塞
	药品检出率7.7%	注射用头孢美唑钠、注射用头孢他啶、注射用头孢呋辛钠	卤化丁基胶塞
BHT	胶塞检出率11.5%	注射用头孢米诺钠、注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠、注射用头孢他啶	卤化丁基胶塞
	药品检出率15.4%	注射用头孢米诺钠、注射用头孢他啶、注射用头孢曲松钠	卤化丁基胶塞
棕榈酸	胶塞检出率96.2%	注射用头孢曲松钠、注射用头孢米诺钠、注射用头孢美唑钠、注射用头孢唑林钠、注射用头孢唑肟钠、注射用头孢地嗪钠、注射用盐酸头孢替安、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、注射用头孢呋辛钠、注射用头孢硫脒、注射用头孢他啶、注射用头孢他啶他唑巴坦钠、注射用头孢匹胺、注射用头孢替唑钠	卤化丁基胶塞、覆膜胶塞
	药品检出率69.2%	注射用头孢曲松钠、注射用头孢米诺钠、注射用头孢美唑钠、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、注射用头孢替唑钠、注射用盐酸头孢替安、注射用头孢硫脒、注射用头孢他啶、注射用头孢匹胺	卤化丁基胶塞、覆膜胶塞
硬脂酸	胶塞检出率100.0%	同“棕榈酸”项14个品种	卤化丁基胶塞、覆膜胶塞
	药品检出率26.9%	注射用头孢美唑钠、注射用头孢米诺钠、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠	卤化丁基胶塞、覆膜胶塞

3 头孢菌素类注射剂情况

3.1 样品收集

调研重庆市全市7家头孢菌素类注射剂生产企业，并发放调查表，了解胶塞的使用存贮情况和配方信息等，同时了解企业的原料、辅料、包装材料，生产工艺，产品稳定性，质量控制等情况。共收集头孢菌素类注射剂14个品种、39批样品，以供研究。

3.2 研究项目

检测药品的溶液澄清度、胶塞中六甲基环三硅氧烷(D3)、八甲基环四硅氧烷(D4)、十甲基环五硅氧烷(D5)和十二甲基环六硅氧烷(D6)、BHT和不饱和脂肪酸。

3.3 检测结果

经检测，39批头孢菌素类注射剂在加速试验条件下，8批样品的浊度值显著升高，变化率超64%。胶塞中主要检出环硅氧烷D3(定量限为25.55 μg/g)和D4(定量限为28.50 μg/g)，BHT(定量限为12.65 μg/g)，不饱和脂肪酸棕榈酸(定量限为23.19 μg/g)和硬脂酸(定量限为31.56 μg/g)。药品中主要检出环硅氧烷D5(定量限为6.15 μg/g)，BHT(定量限为2.53 μg/g)，棕榈酸(定量限为4.64 μg/g)和硬脂酸(定量限为6.31 μg/g)。详见表2。

4 分析与讨论

头孢菌素类抗菌药物的澄清度问题由来已久，涉及的品种较多，对其成因的研究表明，抗菌药物产品自身的质量(溶解性、稳定性)和所用药用丁基胶塞为主要影响因素[8-10]。本研究结果表明，药用胶塞中的环硅氧烷、BHT、棕榈酸等物质会向头孢菌素类注射剂药品发生部分迁移，故胶塞的质量对溶液澄清度甚至药品安全性均具有潜在影响。本研究中，药品溶液的浊度值

显著升高及检测出环硅氧烷、BHT的头孢菌素类注射剂包装，采用的均为无菌粉末用卤化丁基橡胶塞，而采用覆膜胶塞包装的药品溶液浊度值无明显变化，且均未检测出环硅氧烷和BHT。这与肖慧等[11]的研究结果基本一致，表明覆膜胶塞对药品的澄清度无明显影响。

目前，一些企业通过采用覆膜胶塞来解决卤化丁基胶塞与头孢菌素类注射剂的相容性问题。由于药液与丁基胶塞间以膜隔离，杜绝了胶塞中的化学成分向药品中迁移。研究表明，头孢菌素类产品使用覆膜胶塞包装后，澄清度明显提高，基本无浑浊、变色现象。此外，膜材的独特性使胶塞表面光滑，避免或减轻了普通药用卤化丁基胶塞表面静电吸附使胶屑及其他微粒难以清洗的情况，消除了因胶塞表面硅化而引起的“挂珠”现象及假性微粒的增加，以及硅油对某些药物造成的安全隐患。但由于覆膜胶塞的成本高于卤化丁基胶塞近1倍，故大多数注射剂生产企业仍在使用卤化丁基胶塞。

酚类抗氧剂、硬脂酸和软脂酸均被列入原国家食品药品监督管理总局发布的《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则》，通过查阅美国食品和药物管理局批准药物非活性成分数据库、欧洲药典及文献[12－13]可获得其规定限量，因此其安全性得到了持续的关注和有效控制，但目前我国暂无环硅氧烷残留量的相关标准和控制措施。硅油普遍用于药用胶塞的硅化处理，其中D4，D5，D6为其主要残留物，对哺乳动物的多种器官或系统具有毒性作用，尤其是D4被欧盟定义为第三类对生殖有毒的物质[14－16]。目前，美国、加拿大等国对环硅氧烷的用量均加以限制，而我国暂未出台药用胶塞及药品中环硅氧烷用量的相关法规。因此，药品中迁移的环硅氧烷亟待引起重视。

胶塞生产企业应严格把控胶塞生产工艺及配方，针对特定药物选择不同胶塞配方材料，重点控制其中的环硅氧烷、BHT、棕榈酸及硬脂酸的含量，同时注意控制硅油的品种及用量，确保胶塞不会对药品的安全性产生影响。

药品生产企业应注重药品本身的质量，加强头孢菌素类注射剂与胶塞的相容性研究，选择规模大、信誉度好的胶塞供应商或尽量采用覆膜胶塞包装注射剂类药品，确保药品的全部检测项目必须在有效期内达标，而不仅追求出厂检验合格。

监管和审批部门在进行审计与关联审评时，应规范、引导包装材料生产企业，要求其在申报资料中提供详细的包装材料配方工艺，必要时应开展研制现场核查及生产现场核查，保证申报序号与配方一一对应。

政府及市场监管部门应加强头孢菌素类注射剂品种澄清度的抽验工作，完善相应的监管措施及法律法规，营造健康、良好的市场环境，保障公众用药安全。

参考文献

[1] 董　欣. 头孢菌素与胶塞的相容性评价[D]. 北京：中国食品药品检定研究院，2017.
[2] 姚　羽，王文艳，郭景文，等. 注射用氨苄西林钠中二甲硅油迁移量对澄清度的影响[J]. 药物分析杂志，2013，33(3)：508－510.
[3] 刘成红，魏立平，罗小茹，等. 注射用盐酸头孢替安与胶塞相容性研究[J]. 药物评价研究，2014，37(5)：420－423.
[4] 崇小萌，董　欣，姚尚辰，等. 头孢唑林钠与胶塞相容性关系的探讨[J]. 中国抗生素杂志，2019，44(8)：942－945.
[5] 郭艳娟，李　伟，曹晓云，等. 国产注射用头孢地嗪钠质量分析[J]. 中国抗生素杂志，2018，43(3)：291－295.
[6] 尹　翔，霍东风，仲昭庆. 气相色谱法测定卤化丁基胶塞中棕榈酸和硬脂酸的含量[J]. 黑龙江医药，2018，31(5)：949－951.
[7] 付　蒙，周　姝，袁　怡，等. 卤化丁基胶塞对注射用西咪替丁与注射用多索茶碱澄清度的影响研究[J]. 药物分析杂志，2020，40(8)：1459－1466.
[8] 张斗胜，薛　晶，王　晨，等. 注射用头孢菌素的关键质量属性分析[J]. 中国新药杂志，2016，25(22)：2606－2613.
[9] 李立根，张毅兰. 药用胶塞及其与药品的相容性简述[J]. 中国医药工业杂志，2015，46(12)：1366－1371.
[10] 徐　俊，蔡　荣，陆维怡. 胶塞可挥发性物质的迁移及其对头孢曲松钠的可能影响[J]. 药学实践杂志，2010，28(6)：448－450.
[11] 肖　慧，洪建文，彭　洁，等. 国产注射用头孢西丁钠质量评价[J]. 中国抗生素杂志，2017，42(6)：470－475.
[12] 冯　靖，蔡心怡，刘　言. 药用丁基胶塞中抗氧剂——BHT和硫化剂——可提取硫的测定[J]. 药物分析杂志，2017，37(4)：702－706.
[13] 索玲喆，于祥勇，徐健峰，等. GC－MS法应用于胶塞与疫苗注射液的包材相容性[J]. 沈阳药科大学学报，2019，36(9)：805－811.
[14] SIDDIQUI WH, STUMP DG, PLOTZKE KP, et al. A two－generation reproductive toxicity study of octamethylcyclotetrasiloxane(D4) in rats exposed by whole－body vapor inhalation[J]. Rreprod Toxicol, 2007, 23(2): 202－215.
[15] 许嘉祥，陈奕伊，陈萌萌，等. 硅油中微量二甲基硅氧烷环体的定量分析研究[J]. 杭州师范大学学报(自然科学版)，2018，17(5)：462－467.
[16] HE B, RHODES－BROWER S, MILLER MR, et al. Octamethylcyclotetrasiloxane exhibits estrogenic activity in mice via ERalpha[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2003, 192(3): 254－261.

（收稿日期：2021－06－22；修回日期：2021－08－20）