

5 %GNS 中 5-HMF 的限量控制

沈 暘 孙卫华 (浙江省嘉兴市第一医院, 嘉兴 314000)

摘要 以紫外分光光度法测定 5-羟甲基糠醛的含量及溶液 pH 的变化为指标考察氯化钠对葡萄糖稳定性的影响。氯化钠在 0.70 kg/cm², 115.5℃ 条件下可促进葡萄糖的分解, 在浓度 0.10~1.20%(g/ml) 范围内显著相关 ($r > r_{0.05}$), 与对照组 (5% 葡萄糖液) 无显著性差异 ($F < F_{0.05}$)。药典对葡萄糖氯化钠注射液中 5-HMF 限量较宽, 实验认为与药典规定葡萄糖注射液项相同测定, 控制 A 不大于 0.45 为宜。

关键词 氯化钠; 葡萄糖; 葡萄糖氯化钠注射液(GNS); 5-羟甲基糠醛(5-HMF)

1 实验材料

1.1 仪器 53W_B 紫外分光光度计(上海光学仪器厂), pHs-3C 型数字酸度计(上海雷磁仪器厂), 分析天平(TG328B, 江阴天平仪器厂)

1.2 试剂 氯化钠(注射用, 鄂托克制药厂, 940611) 葡萄糖(注射用, 上海葡萄糖厂, 95010018)

2 实验方法

2.1 溶液配制 取葡萄糖适量, 按注射液配制成 5% 溶液, 并调节 pH = 4.90; 另取氯化钠适量, 分别加入上述液中, 制成含氯化钠 0, 0.10, 0.30, 0.60, 0.90, 1.20%(g/ml) 的 1—6 份溶液, 输液

瓶分装, 经 0.70 kg/cm², 115.5℃, 35, 70, 105, 140 ± 1 min 灭菌, 制成供试液。

2.2 葡萄糖分解产物 5-HMF 的测定 取上述供试液各 20 ml 按药典于 $\lambda = 284$ nm 处测定其吸收度 (A)。

2.3 pH 值的测定 照药典附录规定测各溶液的 pH 值

3 结果与讨论

3.1 氯化钠浓度 C (%g/ml) 与 5-HMF A 值及 pH 的相关性 以氯化钠浓度 C 与 5-HMF A 值及溶液的 pH 值分别进行相关性考察, 见表 1。

表 1 不同灭菌时间 t 氯化钠浓度 c 与溶液 5-HMF A 及 pH 值相关性

t(min)	线性回归方程	r	相关性	线性回归方程	r	相关性
35	$A = 0.04715 + 0.02363 C$	0.9836	显 著	$pH = 4.001 - 0.05166 \ln c$	-0.9726	非常显著
70	$A = 0.2184 + 0.08607 C$	0.9152		$pH = 3.676 - 0.1089 \ln c$	-0.9973	
105	$A = 0.4565 + 0.06947 C$	0.9908		$pH = 3.577 - 0.1022 \ln c$	-0.9976	
140	$A = 0.6856 + 0.08898 C$	0.9528		$pH = 3.526 - 0.1022 \ln c$	-0.9917	

$r(0.05, 3) = 0.878$ $r(0.01, 3) = 0.959$

3.2 灭菌时间 t (min) 与 5-HMF A 及 pH 的相关性 以灭菌时间 t (min) 与 5-HMF A 及溶液的 pH 值分别进行相关性考察, 见表 2。

3.3 葡萄糖氯化钠注射液中 5-HMF 限量探讨药典 90 版^[1] 与美国药典 XXⅡ 版^[2] 相似控制。以 5-HMF $\lambda = 284$ nm $E_{1cm}^{1\%} = 1308$ 计算^[3], 其限量为葡萄糖注射液的 39 倍, 实验发现对照组 (溶液 1) 与

GNS (溶液 5) 无显著性差异, 见表 3。

根据回归方程, 当对照组 A = 0.32 时 (药典葡萄糖注射液 5-HMF 限量), $t = 94$ min; $t = 94$ min 溶液 5, A ≈ 0.45。本院以此作为内控标准检测生产的 GNS 三十余批, 结果均符合规定。

3.4 小结 氯化钠为强电解质, 在热压灭菌过程中, 可促进葡萄糖的分解^[4]。生成 5-HMF 进一步

表2 灭菌时间t(min)与5-HMFA及pH值相关性

溶 液	线性回归方程	r	相 关 性	线性回归方程	r	相 关 性
1	$A = -0.1520 + 5.006 \times 10^{-3}t$	0.9905	非常显著	$pH = 4.591 - 0.2226 \ln t$	-0.9970	显 著
2	$A = -0.1920 + 6.234 \times 10^{-3}t$	0.9966		$pH = 5.041 - 0.2629 \ln t$	-0.9990	
3	$A = -0.1725 + 6.214 \times 10^{-3}t$	0.9990		$pH = 4.088 - 0.07803 \ln t$	-0.9720	
4	$A = -0.1685 + 6.537 \times 10^{-3}t$	0.9987		$pH = 5.188 - 0.3324 \ln t$	-0.9966	
5	$A = -0.1655 + 6.629 \times 10^{-3}t$	0.9997		$pH = 5.227 - 0.3499 \ln t$	-0.9839	
6	$A = -0.1640 + 6.740 \times 10^{-3}t$	0.9999		$pH = 5.179 - 0.3463 \ln t$	-0.9760	

$$r(0.05, 2) = 0.950, r(0.01, 2) = 0.990$$

表3 溶液1与5的方差分析(5-HMFA值计)

方差来源	SS	n	ms	F	F _(0.05)	显著性
组 间	0.1546	1	0.1546	4.371	5.99	无显著性差异
组 内	0.2122	6	0.03537			

分解成乙酰丙酸和甲酸使溶液的pH值发生变化。故本文以5-HMF的吸收度A值及pH值的变化间接反映葡萄糖的分解程度是可行的,且其有相关性。

葡萄糖分解产物5-HMF有神经毒性,可蓄积中毒,药典85版起对其作出限制。在实际生产和实验中都发现此限量较宽,为相应5%葡萄糖注射液的近四十分之一,实验中经长时间灭菌5-HMF超过标准(以药典5%葡萄糖注射液计)但以GNS项下测定仍未超限量,且溶液带微黄色。由于GNS项下取样量小,误差较大,氯化钠虽可促使葡萄糖分解,但与空白对照相比,并无显著差异,故此认

为GNS的5-HMF限量控制按药典葡萄糖注射液项下相似测定,控制A值不大于0.45是可行的,且益于制剂质控。

参 考 文 献

- 1 药典委员会,中国药典.二部.1990;661~662
- 2 USP XXII; 408
- 3 麦维歧,冉懋雄主编,医院药剂分析.第2版.北京:人民卫生出版社,1990;270
- 4 周维书编,输液药物配伍化学.第1版.北京:中国医药科技出版社.1990;52~55

收稿日期:1995-10-25