

右旋糖酐 40 葡萄糖注射液中遗传毒性降解杂质含量测定及风险分析

曹粤锋^{1,2}, 孙道², 谢升谷², 王书芳^{1*}(1.浙江大学药学院, 杭州 310058; 2.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052)

摘要: 目的 测定右旋糖酐 40 葡萄糖注射液中遗传毒性降解产物 5-羟甲基糠醛和糠醛的含量并分析风险因素。方法 采用 HPLC 测定右旋糖酐 40 葡萄糖注射液及其原料药右旋糖酐 40、葡萄糖中的 5-羟甲基糠醛和糠醛含量, 考察原料、工艺参数(温度、pH 值)以及储存时间对杂质含量的影响。结果 5-羟甲基糠醛和糠醛在 0.12~12.43 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 0.03~8.60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。右旋糖酐 40 葡萄糖注射液中相关杂质含量受工艺参数(温度、pH 值)和储存时间影响, 原料药基本不影响杂质含量。结论 应重点关注生产工艺中涉及原料药加热溶解温度和调节 pH 值的关键工艺参数, 以提高制剂稳定性, 同时应关注储存时间过长所引起的相关杂质增加。

关键词: 右旋糖酐 40 葡萄糖注射液; 5-羟甲基糠醛; 糠醛; 遗传毒性; 杂质

中图分类号: R917.101 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)12-1474-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.12.011

引用本文: 曹粤锋, 孙道, 谢升谷, 等. 右旋糖酐 40 葡萄糖注射液中遗传毒性降解杂质含量测定及风险分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(12): 1474-1478.

Determination of Genotoxic Degradation Impurities in Dextran 40 Glucose Injection and Analysis of Risk Factors

CAO Yuefeng^{1,2}, SUN Xiao², XIE Shenggu², WANG Shufang^{1*}(1.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To determine the content of 5-hydroxymethyl furfural and furfural, which are the genotoxic degradation products of dextran 40 glucose injection, and to analyze the risk factors. **METHODS** HPLC was used to determine the content of 5-hydroxymethyl furfural and furfural in dextran 40 glucose injection, and raw materials of dextran 40 and glucose. The effects of raw materials, process parameters(temperature, pH value), and storage time on the contents of degradation products were investigated. **RESULTS** The content of 5-hydroxymethyl furfural and furfural was linear in the range of 0.12–12.43 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and 0.03–8.60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. The content of degradation impurities in dextran 40 glucose injection was affected by process parameters(temperature, pH value) and storage time, raw materials didn't affect its content. **CONCLUSION** It is necessary to pay more attention to the key process parameters related to heating dissolution and adjusting pH value in the production process, so as to improve the stability of the dextran 40 glucose injection. At the same time, attention should be paid to the increase of related impurities caused by excessive storage time.

KEYWORDS: dextran 40 glucose injection; 5-hydroxymethyl furfural; furfural; genetic toxic; impurities

5-羟甲基糠醛(5-hydroxymethyl furfural, 5-HMF)和糠醛是典型的糖类物质降解产物, 广泛存在于含糖加工食品和含糖药物中。5-HMF 由葡萄糖、果糖等六碳糖在高温条件下发生美拉德或焦糖化反应脱水生成。糠醛是由五碳糖或六碳糖发生脱水反应生成, 糠醛具有中等毒性, 有研究表明 5-HMF 和糠醛有潜在的遗传毒性和生殖毒性, 其致癌作用尚有争议^[1-2]。5-HMF 和糠醛是糖类是否发生降解的指针性杂质, 其含量可用于表

征原料药的产品质量或制剂生产工艺的可行性和稳定性。

中国药典 2020 年版二部中部分含糖品种规定了 5-HMF 的限度, 采用的检测方法有 UV 和 HPLC, 如甲硝唑葡萄糖注射液采用 HPLC 测定 5-HMF 含量^{[3]204}, 限度为 0.02%; 右旋糖酐 40 葡萄糖注射液采用 UV, 284 nm 处的吸光度不得>0.32^{[3]256}。中国药典 2020 年版未收载糠醛的检查方法, 鉴于糠醛的潜在毒性, 有必要建立检测方法控制其含量。

基金项目: 浙江省药品监督管理局科技计划项目(2021005)

作者简介: 曹粤锋, 男, 硕士生 Tel: (0571)87297398 E-mail: cjmapcyf@sina.com *通信作者: 王书芳, 女, 博士, 副教授 Tel: (0571)88208426 E-mail: wangsf@zju.edu.cn

目前,已有文献报道采用 UV、HPLC 测定糠醛含量^[4-6],但同时测定糠醛和 5-HMF 含量的报道较少。郭欢迎等^[7]采用 HPLC 测定了右旋糖酐 40 葡萄糖注射液中 pH 值与 5-HMF、糠醛含量的相关性,表明 pH 值的降低会导致 5-HMF 和糠醛的生成,但其他影响因素如原料、工艺参数、存储时间等是否影响其杂质含量尚未见报道。本实验建立 HPLC 同时测定 5-HMF 和糠醛含量的方法,并对杂质来源进行分析,考察原料药、工艺参数和存储条件对右旋糖酐 40 葡萄糖注射液中遗传毒性降解产物 5-HMF 和糠醛含量的影响,为生产企业在该药品制剂过程中的质量控制提供参考。

1 仪器与试剂

XPE205 电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司); LC-20AT 高效液相色谱仪(日本岛津公司); Advantage A10 超纯水系统(法国 Millipore 公司)。5-HMF 对照品(中国食品药品检定研究院,批号:111626-201711;含量:99.4%);糠醛(国药集团化学试剂有限公司,批号:20180316;含量:99.0%);右旋糖酐 40 平衡盐注射液(日本大冢制药,批号:K7G93;右旋糖酐 40 浓度:100 mg·mL⁻¹)。47 批右旋糖酐 40 葡萄糖注射液厂家及批号见表 1(规格均为 500 mL:30 g 右旋糖酐 40 与 25 g 葡萄糖)。右旋糖酐 40 原料药、葡萄糖原料药的厂家和批号见表 2。甲醇为色谱纯(德国默克公司)。

2 方法和结果

2.1 色谱条件

采用 Waters Symmetry C₁₈ 色谱柱(3.9 mm×150 mm,5 μm),检测波长为 284 nm。以 5 mmol·L⁻¹ 甲酸铵水溶液(甲酸调 pH 至 3.0)-甲醇(90:10)作为流动相,流速为 1.0 mL·min⁻¹,柱温 40 °C,进样量 20 μL。

2.2 对照品溶液的配制

2.2.1 5-HMF 对照品溶液 精密称取 5-HMF 对照品 12.43 mg,置 100 mL 量瓶中,用 10%甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.2 糠醛对照品溶液 精密量取糠醛对照品 860.0 mg 置 100 mL 量瓶中,用 30%甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,取 2.0 mL 置 200 mL 量瓶中,用 10%甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.3 混合对照品溶液 取 5-HMF 和糠醛对照品溶液 10.0 mL 置 100 mL 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,即得。

2.3 供试品溶液配制

2.3.1 右旋糖酐 40 葡萄糖注射液供试品溶液 精密量取右旋糖酐 40 葡萄糖注射液 2 mL 置 10 mL 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,即得。

2.3.2 右旋糖酐 40 原料药供试品溶液 精密称取右旋糖酐 40 约 60 mg,精密加水 1 mL,振摇使溶解(必要时热水浴加热溶解),摇匀,作为糠醛测定用供试品溶液;精密称取右旋糖酐 40 约 24 mg,精密加水 2 mL,振摇使溶解(必要时热水浴加热溶解),摇匀,作为 5-HMF 测定用供试品溶液。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性试验 按取空白溶剂、混合对照品溶液、供试品溶液进样测定,结果见图 1。结果表明空白溶剂不干扰 5-HMF 和糠醛的测定。

2.4.2 仪器精密度试验 取 5-HMF 和糠醛混合对照品溶液,连续进样 6 次,RSD 分别为 0.06%和 0.09%,表明仪器精密度良好。

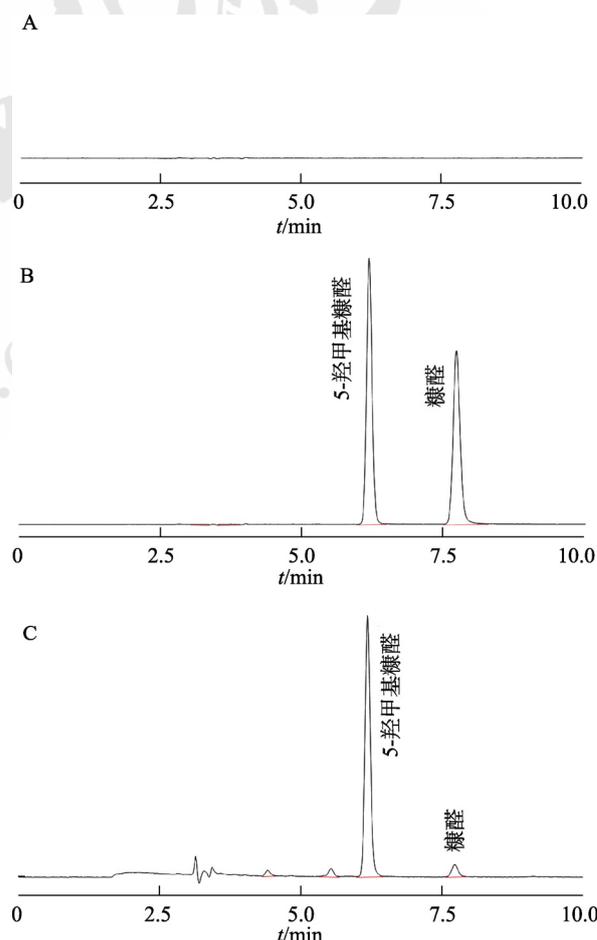


图 1 高效液相色谱图

A-空白溶剂; B-混合对照品溶液; C-供试品溶液。

Fig. 1 HPLC chromatograms

A-blank solvent; B-mixde control solution; C-sample solution.

2.4.3 线性范围 分别精密量取 5-HMF 对照品溶液和糠醛对照品溶液适量, 分别用水稀释制成系列对照品溶液, 按“2.1”项下色谱条件测定, 结果表明, 5-HMF 在 0.12~12.43 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性良好, 峰面积(A)与浓度(C)的线性方程为 $A=147\ 440C+88.336\ 4$, 相关系数 $R^2>0.999\ 9$; 糠醛在 0.03~8.60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性良好, 峰面积(A)与浓度(C)的线性方程为 $A=154\ 236C+1\ 389.14$, 相关系数 $R^2=0.999\ 9$ 。

2.4.4 定量限与检测限考察 取 5-HMF 和糠醛的线性关系考察溶液, 逐级稀释, 以信噪比 $S/N=10$ 作为定量限溶液, 以信噪比 $S/N=3$ 作为检测限溶液。结果 5-HMF 和糠醛的定量限分别为 18.4, 25.0 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ (百分含量分别为 0.000 008 4% 和 0.000 011 4%), 检测限分别为 5.5, 7.7 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ (百分含量分别为 0.000 002 5% 和 0.000 003 5%)。

2.4.5 加样回收率试验 分别取 5-HMF 和糠醛对照品溶液 10.0 mL 置 100 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀, 作为回收率混合对照品储备液。分别精密量取上述混合对照品溶液 2.5, 5.0, 7.5 mL 置 25 mL 量瓶中, 分别精密加入批号为 T19033005-1 的供试品溶液 5 mL, 用水稀释至刻度, 摇匀, 作为回收率测定 50%, 100%, 150% 浓度水平的溶液, 每个浓度水平配制 3 份。取混合

对照品储备液 5.0 mL 置 50 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀, 作为回收率测定对照品溶液。结果表明, 5-HMF 平均回收率为 99.9%, RSD 为 0.17% ($n=9$), 糠醛平均回收率为 100.8%, RSD 为 0.31%, 表明加样回收率良好。

2.4.6 稳定性试验 考察供试品溶液室温放置 24 h 后峰面积的变化, 结果表明, 5-HMF 和糠醛 24 h 后峰面积分别变化了 0.08%, 0.2%, 表明对照品溶液室温 24 h 内稳定。

2.5 含量测定

测定了 8 个厂家共 47 批右旋糖酐 40 葡萄糖注射液和原研产品中 5-HMF 和糠醛的含量, 结果见表 1。同时测定 3 个厂家共 6 批右旋糖酐 40 原料药以及 2 批葡萄糖原料药中的 5-HMF 和糠醛, 测定结果见表 2。

5-HMF 限度参考中国药典 2020 年版, 按葡萄糖标示量限度定为 0.02%。中国药典未规定糠醛的限度, 通过查询 TOXNET 毒理学数据库, 小鼠静脉给药时糠醛 LD_{50} 为 152 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 按照 ICH M7 指导原则中毒理学数据换算的线性外推方法, 推导出糠醛的成人每日最大允许摄入量为 152 μg , 按右旋糖酐 40 葡萄糖注射液每日最大允许使用量估算, 糠醛限度为 0.000 2% (按葡萄糖标示量计)。

表 1 右旋糖酐 40 葡萄糖注射液中 5-HMF 和糠醛含量

Tab. 1 Content of 5-HMF and furfural in dextran 40 glucose injection

生产厂家	批号	5-HMF/%	糠醛/%	生产厂家	批号	5-HMF/%	糠醛/%
厂家 A	190311	0.009 2	0.000 48	厂家 F	T19033106-2	0.004 2	0.000 10
厂家 B	19010701010	0.009 4	0.000 17	厂家 F	T17111505-1	0.005 7	0.000 10
厂家 C	2018112362	0.005 5	0.000 16	厂家 F	T18040901-2	0.009 2	0.000 20
厂家 C	2018112663	0.005 3	0.000 14	厂家 F	T18040703-1	0.007 4	0.000 17
厂家 C	2018112662	0.005 8	0.000 19	厂家 F	T18040902-2	0.008 7	0.000 19
厂家 C	2018112363	0.005 2	0.000 23	厂家 F	T19033101-1	0.003 7	0.000 08
厂家 C	2018092863	0.006 1	0.000 28	厂家 F	T19033101-2	0.003 8	0.000 09
厂家 D	1901172	0.003 4	0.000 12	厂家 F	T18040701-1	0.008 3	0.000 20
厂家 D	1901173	0.011 6	0.000 30	厂家 F	T18030605-2	0.008 7	0.000 18
厂家 E	1901233204	0.005 8	0.000 24	厂家 F	T19033001-2	0.003 9	0.000 10
厂家 E	1810083202	0.007 5	0.000 24	厂家 F	T19033104-2	0.004 0	0.000 08
厂家 E	1810083205	0.007 1	0.000 24	厂家 F	T19033004-1	0.002 5	0.000 02
厂家 E	1901233204	0.005 6	0.000 22	厂家 F	T19033002-1	0.000 7	0.000 02
厂家 F	T18040903-1	0.007 8	0.000 17	厂家 F	T19033102-2	0.004 8	0.000 12
厂家 F	T18030703-2	0.007 9	0.000 18	厂家 F	T19033005-1	0.002 8	0.000 02
厂家 F	T18030803-2	0.004 5	0.000 20	厂家 F	T18040801-2	0.008 5	0.000 16
厂家 F	T18030604-2	0.008 6	0.000 19	厂家 F	T18040802-1	0.007 3	0.000 15
厂家 F	T17120302-2	0.009 1	0.000 12	厂家 F	T19033002-1	0.003 6	0.000 09
厂家 F	T18011304-2	0.008 8	0.000 17	厂家 F	T19033006-1	0.004 2	0.000 10
厂家 F	T18040705-2	0.009 2	0.000 20	厂家 F	T17120401-01	0.012 8	0.000 19
厂家 F	T18040706-1	0.009 1	0.000 22	厂家 G	19032112	0.007 3	0.000 20
厂家 F	T19033101-1	0.004 3	0.000 10	厂家 H	119030901	0.004 8	0.000 14
厂家 F	T18030602-1	0.008 8	0.000 18	厂家 H	11813001	0.005 8	0.000 23
厂家 F	T19033007-2	0.004 3	0.000 08	进口注射液(大冢制药)	K7G93	0.000 2	小于检出限

表 2 右旋糖酐 40 和葡萄糖原料药中 5-HMF 和糠醛含量
Tab. 2 Content of 5-HMF and furfural in raw materials of dextran 40 and glucose

品名	生产厂家	批号	5-HMF/%	糠醛
右旋糖酐 40	厂家 I	20190503	小于检测限	小于检测限
右旋糖酐 40	厂家 I	20190506	小于检测限	小于检测限
右旋糖酐 40	厂家 J	103170701	0.000 14	小于检测限
右旋糖酐 40	厂家 J	103170923	0.000 15	小于检测限
右旋糖酐 40	厂家 K	A001180528	小于检测限	小于检测限
右旋糖酐 40	厂家 K	A001180529	小于检测限	小于检测限
葡萄糖	厂家 L	201904013	小于检测限	小于检测限
葡萄糖	厂家 L	201904035	小于检测限	小于检测限

HPLC 测定的 47 批右旋糖酐 40 葡萄糖注射液
中 5-HMF 的含量均 $<0.02\%$, 符合规定, 结果见表 1。
HPLC 测定的 8 个厂家中 5-HMF 含量统计分布图
见图 2, 平均值为 0.0064% , 中位值为 0.008% ,
数据总体服从正态分布(SPSS 软件 Kolmogorov-
Smirnov 正态性检验 $P>0.05$)。各厂家 5-HMF 含量
差异较大, 部分同厂家不同批次间也存在较大差
异, 但使用 SPSS 软件进行单因素方差分析, 各个
厂家样品中 5-HMF 含量无显著性差异。

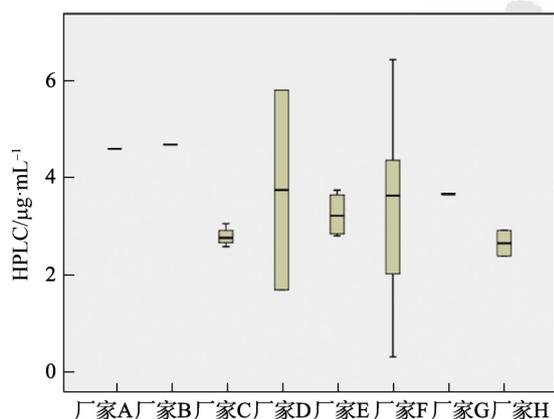


图 2 HPLC 测定的 8 个厂家样品中 5-HMF 统计结果
Fig. 2 Statistics results of 5-HMF of samples in 8
companies determined by HPLC

各厂家共 14 批右旋糖酐 40 葡萄糖注射液样
品中糠醛的含量 $\geq 0.0002\%$, 其余 33 批次样品中
糠醛含量均 $<0.0002\%$, 超出限度的样品占总数的
 29.8% 。鉴于糠醛的潜在遗传毒性, 应重点关注该
杂质的含量。HPLC 测定糠醛含量平均值为
 0.00016% , 中位值为 0.00017% , 数据总体服从正
态分布(SPSS 软件 Kolmogorov-Smirnov 正态性检
验 $P>0.05$)。使用 SPSS 软件进行单因素方差分析,
结果表明, 各个厂家样品中糠醛含量具有显著性
差异。5-HMF 和糠醛的含量值均符合正态分布,

利用 SPSS 软件中的 Pearson 相关性分析, 表明
5-HMF 和糠醛的含量存在相关性, 相关系数为
 $0.659>0.6$, 表明存在正相关性, 即 5-HMF 含量高
时, 糠醛含量相应也高。

进口右旋糖酐 40 注射液中 5-HMF 和糠醛含
量明显小于国内厂家样品, 表明国内厂家样品与
进口产品在醛类杂质指标上有一定差距。

除厂家 J 生产的右旋糖酐 40 原料药检出少量
5-HMF 外, 其余厂家样品中均未检出 5-HMF 和糠
醛, 均符合规定, 结果见表 2。由试验结果可知,
右旋糖酐 40 葡萄糖注射液中的 5-HMF 和糠醛主
要并非由原料药引入, 可能的引入途径为生产工
艺或降解反应。

2.6 影响因素试验

2.6.1 生产工艺

右旋糖酐 40 葡萄糖注射液在生产
工艺物料溶解步骤往往采用加热溶解的方式,
不同企业溶解温度略有差异, 故采用加热的方式
模拟生产工艺过程中的温度。且本品工艺过程
中存在用酸碱调节 pH 的过程, 故通过模拟试
验, 考察不同温度、酸碱度对样品杂质的影响。
精密称取右旋糖酐 40 原料药(批号: 20190503)约
 24 mg 、葡萄糖(批号: 201904013)约 20 mg , 分
别加 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液、 $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液、
 $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液溶解, 室温放置 1 h, $65\text{ }^\circ\text{C}$
水浴 1, 2, 4 h, 考察 pH 和水浴的影响。结果表
明, 强酸性条件下, 右旋糖酐 40 原料药、葡萄
糖降解率升高。水浴 1~4 h 时, 右旋糖酐 40 原
料药和葡萄糖原料药在酸性条件下较不稳定, 易
产生 5-HMF 和糠醛。且溶解温度会明显促进相
关杂质的增长, 建议生产企业在满足物料溶解的
前提下, 尽量降低物料溶解温度, 减少物料溶解
时间, 以保证药品的质量。结果见表 3。

2.6.2 储存时间

取厂家 F 批号为 T19033005-1
的右旋糖酐 40 葡萄糖注射液, 在不控温的室外
条件下放置 0, 1, 2, 4 个月, 考察样品长期稳定
性。结果表明, 随着时间延长, 5-HMF 和糠醛
的含量显著增加, 2 个月后, 含量均超过限度
值。结果见表 4。

3 讨论

右旋糖酐 40 葡萄糖注射液为右旋糖酐 40 与
葡萄糖的灭菌水溶液, 不包含其他溶剂物质, 专
属性试验考察表明实验中使用的阴性溶剂无干
扰。根据企业生产工艺调研情况, 各个厂家的生

表 3 生产工艺对 5-HMF 和糠醛含量的影响

Tab. 3 Effect of production process on 5-HMF and furfural content

pH 条件	温度条件	右旋糖酐 40 原料药		葡萄糖原料药	
		5-HMF 含量/%	糠醛 含量/%	5-HMF 含量/%	糠醛 含量/%
无	室温放置 1 h	-	-	-	-
	水浴 65 °C 1 h	-	-	-	-
	水浴 65 °C 2 h	-	-	-	-
	水浴 65 °C 4 h	-	-	-	-
0.1 mol·L ⁻¹ 盐酸溶液	室温放置 1 h	-	-	-	-
	水浴 65 °C 1 h	0.000 13	0.000 16	0.000 15	0.000 53
	水浴 65 °C 2 h	0.000 21	0.000 26	0.000 20	0.000 62
	水浴 65 °C 4 h	0.000 45	0.000 51	0.000 36	0.000 78
1 mol·L ⁻¹ 盐酸溶液	室温放置 1 h	-	-	-	-
	水浴 65 °C 1 h	0.001 28	0.000 64	0.001 18	0.000 52
	水浴 65 °C 2 h	0.001 72	0.000 89	0.001 24	0.000 68
	水浴 65 °C 4 h	0.002 12	0.001 13	0.001 67	0.000 82
1 mol·L ⁻¹ 氢氧化钠 溶液	室温放置 1 h	-	-	-	-
	水浴 65 °C 1 h	-	-	-	-
	水浴 65 °C 2 h	-	-	-	-
	水浴 65 °C 4 h	-	-	-	-

表 4 存储时间的影响(n=2)

Tab. 4 Effect of storage time(n=2)

批号	储存时间/月	5-HMF/%	糠醛/%
T19033005-1	0	0.002 8	0.000 02
	1	0.018 7	0.000 83
	2	0.029 9	0.000 91
	4	0.045 6	0.002 14

产工艺均包括了右旋糖酐 40 和葡萄糖原料药的加热煮沸来促进溶解的工艺步骤, 部分厂家右旋糖酐 40 加热煮沸时间达到了 1 h。此外部分厂家在保温的条件下使用稀盐酸、1 mol·L⁻¹ 的盐酸溶液、1 mol·L⁻¹ 的氢氧化钠溶液等调节产品的 pH 值。根据降解试验结果, 在上述工艺步骤中有可能引入 5-HMF 和糠醛杂质。

本实验采用 HPLC 测定了右旋糖酐 40 原料药、葡萄糖原料药、右旋糖酐 40 葡萄糖注射液、进口右旋糖酐 40 平衡盐注射液中的 5-HMF 和糠醛。结果表明, 右旋糖酐 40 原料药、葡萄糖原料药、右旋糖酐 40 葡萄糖注射液中 5-HMF 含量均小于限度(0.02%); 进口右旋糖酐 40 平衡盐注射液

中的 5-HMF 和糠醛含量明显小于国产样品, 提示国产右旋糖酐 40 葡萄糖注射液与进口产品相比, 在醛类杂质指标上有较大差距。综合样品检验数据和降解试验结果, 右旋糖酐 40 和葡萄糖在酸性加热条件下不稳定, 因此右旋糖酐 40 葡萄糖注射液中 5-HMF 和糠醛不是由原料药引入的, 可能的引入途径是生产工艺中的煮沸加热步骤, 以及样品在储存过程中发生降解。

综上所述, 生产厂家应重点关注生产工艺中涉及原料药加热溶解和调节 pH 值的关键工艺参数, 包括原料药加热温度、时间、pH 值调节剂的浓度等, 降低原料药发生降解的可能性, 减小 5-HMF 和糠醛的产生, 同时应关注长期稳定性考察试验, 深入研究贮存条件与 5-HMF 和糠醛含量的相关性, 为贮存条件的制定提供科学依据。

鉴于糠醛具有中等毒性以及潜在的遗传毒性, 建议在质量标准中增加糠醛的检查项, 保证产品的安全性。

REFERENCES

- [1] SVENDSEN C, HUSØY T, GLATT H, et al. 5-Hydroxymethyl furfural and 5-sulfoxymethyl furfural increase adenoma and flat ACF number in the intestine of Min/+ mice[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(6): 1921-1926.
- [2] SACHSE A, MEINL W, SOMMER Y, et al. Bioactivation of food genotoxicants 5-hydroxymethylfurfural and furfuryl alcohol by sulfotransferases from human, mouse and rat: a comparative study[J]. *Arch Toxicol*, 2016(90): 137-148.
- [3] 中国药典. 二部[S]. 2020: 204, 256.
- [4] 赵宇. 紫外分光光度法测定十种白酒中的糠醛[J]. *中国林副特产*, 2019(6): 29-31.
- [5] ZHANG L Z, WU H, LI W, et al. Determination of 5-(hydroxymethyl) furfural and furfural in different processed products of Coix seeds by HPLC[J]. *Pharm Clin Res(药学与临床研究)*, 2012, 20(6): 574-576.
- [6] ZHU Y Y, HUA J Y, TIAN W Q, et al. Compatible stability of cefoselis sulfate for injection in Dextran 40 glucose injection by HPLC[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2011, 28(12): 1132-1135.
- [7] GUO H Y, GEN Q G, WANG C H. Correlation analysis of furfural, 5-hydroxymethylfurfural content and pH value of Dextran 40 and glucose injection[J]. *Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒)*, 2015, 12(10): 611-613.

收稿日期: 2020-12-14

(本文责编: 沈倩)