

制备葡萄糖注射液最佳条件的选择

解放军290医院

郭涛 冀洪贤

葡萄糖注射液为临床输液疗法中常用的制剂,生产实践中葡萄糖注射液经灭菌后,有时出现颜色变黄、pH值下降现象。已证实,在弱酸性条件下,葡萄糖分子内脱去一分子水生成3-脱氧己糖(3-deoxyhexosone),经分子重排形成偏变糖酸(metasa-ccharinic acid),再经分子内脱水则生成5-羟甲基糠醛(5-hydroxymethylfural,简称5-HMF),5-HMF进一步分解为乙酰丙酸和甲酸或聚合物⁽¹⁻³⁾。5-HMF本身无色,但葡萄糖过热使溶液变黄,至少有一部分颜色是由于5-HMF聚合所致。而葡萄糖溶液颜色深浅与5-HMF产生的量成正比。从生产实践和文献报道中都认为灭菌温度、时间与pH是影响药物溶液稳定性的主要因素^(1·2·4·5)。

葡萄糖注射液中存在分解产物5-HMF、有色聚合物、有机酸统称为杂质。它们对药液质量影响很大:一是使药液色泽变黄;二是使溶液pH值下降;三是5-HMF对人体有毒害作用,实验证实其它可引起动物横纹肌麻痹及内脏损害⁽²⁾。而这些杂质在紫外区有吸收峰,乙酰丙酸 λ 230nm、甲酸 λ 273nm、5-HMF λ 284nm^(2·6)。为提高制剂质量,我国大输液会议确定对葡萄糖输液测定杂质吸收度限度。中国药典1985年版已将5-HMF吸收度收载为质量标准之一⁽⁷⁾。

为使葡萄糖输液质量达到国家和药典规定标准,笔者从1984年底以来对本院制剂室配制10%葡萄糖杂质吸收度影响的上述主要因素进行考察,初步确定了较满意的生产葡萄糖输液的佳条件。现将具体做法总结于

下,以供参考。

仪器与原料

751G分光光度计:上海分析仪器厂

25型酸度计:上海甘泉五金厂

WXG-4型旋光仪:上海光学仪器修理厂

葡萄糖粉(注射用)华北制药厂

稀盐酸(药用)、氢氧化钠(A.R)。

方法与结果

(一) 灭菌温度、时间对10%葡萄糖液质量影响

文献报道及我院多年实践经验证明,灭菌温度与时间是影响葡萄糖输液杂质吸收度的主要因素之一。为此我们首先摸索灭菌温度、时间的影响,以确定最佳灭菌温度、时间。试验方法是在不调整pH值的情况下,对不同灭菌时间和时间进行试验。先测定中间品药物溶液pH,以水为空白,用1cm石英吸收池,在波长230nm、273nm、284nm处测得杂质吸收度,然后以三种不同温度,4个时间下灭菌。再接上法测成品pH及杂质吸收度。以旋光法测定含量、以及进行热原和无菌试验、观察溶液色泽变化。结果表明10%葡萄糖输液灭菌温度在120℃,30分钟,溶液肉眼检测已变微黄,超过药典限度,杂质吸收度全不合格。而110℃40分钟灭菌,效果较好(实验数据从略—编者)。

(二) pH值对葡萄糖液质量影响

根据(一)试验结果,灭菌温度110℃、时间40分钟,杂质吸收度最低。故确定10%葡萄糖灭菌温度为110℃、40分。我们又根据中国药典(85年版)规定葡萄糖注射液pH范

围：3.2~5.5⁽⁷⁾。选择了5个pH段进行试验。每批均按前述方法测定pH值、杂质吸收度、含量、无菌及热原试验，并观察溶液色泽变化。结果表明当灭菌温度110℃、40分钟，中间品pH调节在3.5~4.5时，成品pH值稳定在3.8~4.0之间，杂质吸收度最低，全部达到或超过国家大输液会议优级品标准（实验数据从略一编者）。

小 结

我们认为配制10%葡萄糖输液的灭菌温度以110℃、40分钟，中间品pH值控制在3.6~4.5为最佳，与文献报道一致^(2,4,5)。

尽管本文所述数据，为降低10%葡萄糖溶液杂质吸收度提供一定根据，但鉴于试验资料有限，范围较窄，只能供参考。况且葡萄糖杂质吸收度影响因素是多方面，诸如原

料本身就存在杂质吸收度、活性炭脱色能力、灭菌过程中进气、排气及灭菌后出锅时间都有影响。为了使葡萄糖注射液质量稳定，今后尚需继续研究。

致谢：本院董秋华、曹志坤参加部分试验。

参 考 文 献

- 〔1〕顾学裘主编：药物制剂注解，第二版，北京：人民卫生出版社，1981：187
- 〔2〕冉懋雄：中国医院药学杂志，1986，6(1)：21
- 〔3〕南京药学院主编：药物化学，人民卫生出版社，1978：515~517
- 〔4〕郑碧霞：内蒙古药学，1984，3(1)：29
- 〔5〕李忠甲等：药学通报，1985，20(7)：423
- 〔6〕中国医药工业公司：1985年大输液生产技术质量工作座谈会会议纪要（附件四）
- 〔7〕中华人民共和国药典：1985年版二部，510页

硝酸甘油溶液在塑料及玻璃容器中的稳定性

Dietmar M. Wagenknecht等

硝酸甘油静脉注射须在用前以静脉输液稀释成50~400μg/ml的浓度，它是临床用于治疗心绞痛、充血性心力衰竭和与心脏外科有关的高血压等病症的药剂。作者选用聚乙烯（Polyolefin）塑料和玻璃容器两种包装，于不同贮存条件下，将硝酸甘油注射剂与8种常用静脉输液的物理配伍性和化学稳定性进行了较系统的研究观察。

方法是取5mg/ml的硝酸甘油溶液40或80ml加到1000ml的容器中，分别加常用输液制成含硝酸甘油200μg/ml或400μg/ml两种浓度的混合液，充分混匀，并立即观察有否颜色变化。然后将每种浓度的溶液分别装入塑料容器和玻璃瓶中，分别贮存在强光（1200~2000英尺·烛光）、室温（18~27℃）和正常室内光照和室温、40℃暗室和5℃暗

室等四种情况下观测。除室温强光贮存的样品在开始和24小时分别测试物理和化学稳定性外，其他贮存条件的样品在开始、24小时、48小时、7天和28天分别进行观测。物理稳定性的测定是以分光光度计在400~600nm波长处测定光密度（以无离子水作对照），并以精密的酸度计测试混合液的pH变化。化学稳定性的测定是以高压液相层析仪进行，用标准的硝酸甘油溶液作对照，测定各样品中硝酸甘油的含量。实验结果表明，硝酸甘油与8种静脉输液的混合液，在玻璃和塑料两种包装容器中，当暴露在强光照情况下24小时后，硝酸甘油的剩余浓度均不低于96%。硝酸甘油与任一种输液相混合后未发生变化，整个测定过程混合液是澄明而无色的。pH变化幅度不大于一个pH单位。