

· 药剂学进展 ·

微量元素葡萄糖酸盐系列品的研制

解放军155医院 苏桂兰 王高峰 胡冠时

微量元素制剂在临床各科疾病的治疗、预防方面,在人类保健方面有着重大的理论和实用价值。目前国内多用无机元素供药用,这往往不是一个理想的化合物形式。硫酸锌口服液尽管加了各种调味剂,仍因其不愉快的口味而不易被儿童所接受。硫酸亚铁的片剂易氧化,不易制成注射液直接进入循环。 SO_4^{2-} 与许多注射剂有配伍禁忌,不能加入输液静脉滴注。如何把微量元素制成各种制剂,使之为病人乐于接受,快速发挥疗效,贮存稳定,确是一项重要课题。

微量元素的葡萄糖酸盐为一种补充体内微量元素的适当化合物形式,性质稳定,易溶于水,可制成注射液等各种剂型。治疗浓度时无不良口味,与静脉输液配伍性能强。国外已列为常规治疗药物⁽¹⁾⁽²⁾。国内也已进行临床验证,但尚未见制备工艺报道。

材料和仪器

葡萄糖酸钙:新华制药厂,药典标准。

硫酸镁:中国药典标准。

硫酸亚铁:上海第二钢铁厂,分析纯。

硫酸钴:北京化工厂,化学纯。

硫酸铜:北京化工厂,分析纯。

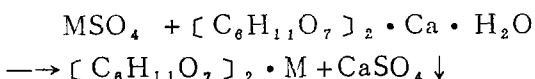
硫酸锌:中国药典标准。

氧化锌:中国药典标准。

12%葡萄糖酸溶液:本实验室制备。

实验部分

一、复分解法

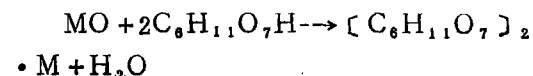


取0.5克分子微量元素(M)硫酸盐(如硫酸亚铁),加入500ml沸水中,溶解后分

次加入0.525克分子葡萄糖酸钙,边加边搅拌,加入后于水浴上保温1小时,趁热过滤,滤液加入0.5%(W/V)的活性炭脱色。将溶液置10℃以下结晶,滤取结晶即为粗品。将粗品在热水中重结晶,并用无水乙醇冲洗,脱水,于75℃干燥,得浅绿色葡萄糖酸铁成品,BP为152℃(分解)。

同法制备了葡萄糖酸钴、葡萄糖酸镁、葡萄糖酸锌。

二、中和法



取12%葡萄糖酸⁽³⁾1650ml,加热至80℃,缓缓加入0.5克分子微量元素的氧化物(MO)如氧化锌,加热溶解后,浓缩至600ml,加入6克活性炭过滤,滤液于10℃以下析出白色沉淀,即为粗品。在水中重结晶得白色晶体。105℃干燥,即为纯品。BP173℃(分解)。

讨 论

一、复分解反应制备葡萄糖酸盐微量元素同时生成的硫酸钙,必须除去。硫酸钙的溶解度随温度升高而下降。趁热过滤能最大限度将其除去。葡萄糖酸盐的溶解度随温度下降而下降,将反应液冷却便可析出,而硫酸钙和过量的葡萄糖酸钙随溶液而被除去。

二、中和法制备的葡萄糖酸微量元素的纯度较高,但有些氧化物如 MnO_2 在普通条件下不能和葡萄糖酸起中和反应。

三、无论何法,结晶时的浓度至关重要,浓度太低收率低,甚至得不到结晶;浓度太高不易将杂质除去,得到结晶纯度差。

四、有的元素的葡萄糖酸盐如葡萄糖酸铜，溶解度很高，不易从溶液中析出，用一般方法得不到结晶，尚需进一步研究。

参 考 文 献

(1) US Pharmacopeia National Formula

ry: P425—427, 1985

(2) USAN and the USP dictionary of drug names: P. 139, 194, 352, 1985

(3) 胡冠时等: 葡萄糖酸洗必泰的研制 (待发表)。

鲎试剂法检测对氨基水杨酸钠热原

解放军丹东锦江制药厂 王 晶 刘远智 苏景福

鲎试剂与细菌内毒素产生凝集反应，灵敏度很高，为热原的检测提供了一种快速、灵敏简便的实验方法。

近年来我厂利用鲎试剂法在开展大输液制剂热原检查的基础上，又对“注射用对氨基水杨酸钠”半成品以此法进行热原检查。通过一年多的实践，我们认为此法实用性较强，方法可靠，现介绍如下。

一、干扰物质的实验

对氨基水杨酸钠是抗结核药，对结核杆菌有抑制作用，对鲎试剂试验是否有干扰作用？为此我们做了干扰物质试验，找出了对氨基水杨酸钠用鲎试剂法检查热原的适宜浓度。

1. 细菌内毒素：取福建省药品检验所提供的“内毒素参考标准品” $1\mu\text{g}/\text{支}$ ，按10倍稀释法稀释至一定浓度。

2. 鲎试剂：取福建省药品检验所提供的鲎试剂 $0.1\text{ml}/\text{支}$ ，灵敏度 0.5Eu 。

3. 方法：取对氨基水杨酸钠不同浓度溶液各 0.1ml ，与不同浓度的细菌内毒素各 0.1ml ，加入到鲎试剂安瓿内，每一种浓度做二支平行试验。得出如下结果：浓度1%、2%的对氨基水杨酸钠水溶液对鲎试验没有干扰作用，而浓度4%的水溶液对鲎试验有干扰作用。

根据此实验，我们采用了浓度2%的对氨基水杨酸钠溶液为供试品溶液。

二、检查方法

1. 容器处理：采用干法灭菌 180°C 二小时。

2. 内毒素参考标准品：取每支 $1\mu\text{g}$ 的标准品，按10倍稀释法，用无热原盐水稀释至 $1\text{Eu}/\text{ml}$ 。

3. 供试品：取对氨基水杨酸钠检品1%水溶液 0.2ml ，迅速加入鲎试剂安瓿中，混匀，胶布封口。

4. 阳性对照管：取 0.1ml 无热原盐水与 0.1ml 内毒素稀释液，注入鲎试剂安瓿内，混匀，胶布封口。

5. 阴性对照管：取 0.2ml 无热原盐水注入鲎试剂安瓿内，混匀，胶布封口。

将上述安瓿垂直放入 $37^\circ\text{C}\pm 1^\circ\text{C}$ 水浴内，保温一小时，取出判定结果。阳性管呈坚实凝胶；阴性管呈流动状。此项检查共进行了47批，并与家兔法对照，两法均为阴性，说明结果是一致的。

三、讨 论

1. 利用鲎试剂法检查对氨基水杨酸钠注射剂中的热原，方法是可行的，结果是可靠的，并有灵敏、快速、简便的特点。

2. 药典规定此药的热原检查方法：取检品的2%水溶液，按家兔法检查，按照 $10\text{ml}/\text{kg}$ 注射，根据“供试品稀释法”计算：