

明矾注射液的制备和稳定性研究*

蒿彩菊, 杨鸣琦, 朱小飞, 帅学宏, 乔海

(西北农林科技大学 动物科技学院, 陕西 杨凌 712100)

[摘要] 配制了明矾注射液, 采用滴定法测定了明矾注射液中明矾和葡萄糖的含量, 并选择了最适pH, 同时测定了制剂的稳定性。结果表明, 明矾注射液制剂配制方法简单, 样品中明矾和葡萄糖标示量分别为98.93%~100.12%, 98.60%~100.21%, 注射液的pH值应维持在3.0~4.5, 有效期可暂定为2年, 性质稳定, 适合大批量生产。

[关键词] 明矾; 注射液; 稳定性; 制备

[中图分类号] S859.79⁺.9.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2005)02-0060-03

氢氰酸(Hydrocyanic acid)及其无机盐均为速杀性毒物, 在众多领域内被广泛使用^[1]。尽管对氰化物的保存与使用受到严格控制, 但因氰化物泄露而引起人畜中毒死亡的报道仍屡见不鲜^[2]。

亚硝酸钠伍用硫代硫酸钠为氰化物中毒的特效解毒药, 但其有2点不足: 一是亚硝酸钠和硫代硫酸钠均不稳定, 故临床上无成品制剂, 均须现用现配; 二是用这种方法须注射两针, 增加了临床使用难度。明矾注射液对氰化物中毒有很好的疗效^[3-6]。为此, 本文介绍了明矾注射液的制备工艺和质量检测及其稳定性研究的结果。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

PHS-3B型精密pH计由上海精密科学仪器有限公司生产; ZG57型鼓风干燥箱由天津市津北真空仪器厂生产; ST-III型照度计由北京师范大学光电仪器厂生产; H. H. S14-4电热恒温水浴锅由武汉建新器材厂生产; W X G-4117圆盘旋光仪由上海浦东物理光学仪器厂生产。

乙二胺四乙酸二钠[EDTA-2Na]分析纯, 长沙市有机试剂厂生产, 批号960125; 七水合硫酸锌[ZnSO₄·7H₂O]分析纯, 天津市耀华化工厂生产, 批号990301; 二甲酚橙[C₃₁H₂₈O₁₃N₂SN₄]分析纯, 天津市天新精细化工开发中心生产, 批号20010411; 氧化锌[ZnO]工作基准试剂, 上海三浦化工有限公司生产, 批号20020917。

1.2 处方和制备

1.2.1 处方 明矾50.0g, 葡萄糖125g, 注射用水2500mL。

1.2.2 制备工艺 取明矾50.0g, 葡萄糖125g溶于约1000mL 70℃注射用水中, 加活性炭5g(按溶液0.5%), 不断搅拌, 在70℃维持30min。布氏漏斗加压过滤, 除去活性炭, 稀释至2500mL, 充分搅拌, 抽样测定pH值及有效成分含量, pH值及有效成分含量合格后用两层微孔滤膜(孔径为0.8μm)过滤, 分装入100mL输液瓶中。封口, 以115℃热压灭菌30min, 制成2%明矾注射液, 共制备20030418, 20030420, 20030421 3批次药品, 留样测定有效成分含量, pH值, 观察澄明度等。

1.3 明矾注射液质量的测定

1.3.1 明矾含量测定 准确吸取明矾注射液10mL, 加醋酸-醋酸铵缓冲液(pH值为6.0)20mL, 精密加标定过的EDTA-2Na滴定液(0.05mol/L)25mL, 煮沸3~5min后放冷, 加二甲酚橙指示液1mL, 用锌滴定液(0.05mol/L)滴定至溶液由黄色转变为红色, 并将试验结果用空白校正。每1mL EDTA-2Na滴定液(0.05mol/L)相当于23.72mg的明矾^[7]。

1.3.2 葡萄糖含量测定 葡萄糖含量用圆盘旋光仪测定。

1.3.3 pH值选择 用0.5mol/L NaOH和0.5mol/L HCl调节pH值分别为3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 将这7种不同pH值的注射液在40

* [收稿日期] 2004-03-03

[作者简介] 蒿彩菊(1969-), 女, 陕西西安人, 硕士, 主要从事兽医药理和病理研究。

[通讯作者] 杨鸣琦(1963-), 男, 陕西扶风人, 副教授, 主要从事兽医病理研究。

下放置3个月,分别测定主药明矾的标示量,观察药液的外观变化。

1.3.4 渗透压计算 根据溶液的依数性,计算注射液的渗透压。

1.4 稳定性试验

采用低温考察法,即将3批次注射液的留样在37~40℃,相对湿度75%以上放置3个月,分别于0,1,2,3个月取样,测定色泽、澄明度、标示量(%)和pH值。如果产品质量稳定,则有效期可暂定为2年。

2 结果与分析

2.1 明矾注射液含量的测定结果

3批次注射液中明矾的标示量为98.93%~100.12%,葡萄糖的标示量为98.60%~100.21%(表1)。

表1 明矾注射液含量测定结果(标示量)

Table 1 The results of alum and glucose contents in injection %

批次 Groups	编号 No.	明矾 Alum	葡萄糖 Glucose
20030418	1	98.93	99.12
	2	99.05	99.18
20030420	3	100.12	98.85
	4	99.64	98.60
20030421	5	99.40	100.21
	6	99.50	99.78

注:经标定EDTA-2Na含量为0.0504 mol/L。

Note: The content of EDTA-2Na is 0.0504 mol/L by approved

2.2 pH值选择

明矾注射液pH值在3.0~4.5较稳定,放置3个月后主药含量变化不明显,而pH值为5.0~6.0时,放置3个月后明矾标示量变化较大,且液体中出现沉淀,溶液变浑浊(表2)。

表2 pH值的选择试验结果

Table 2 The results of selected pH test

pH	0个月 0 month		3个月 3 month	
	标示量/ Measure	外观 Appearance	标示量/ Measure	外观 Appearance
3.0	99.64	无色澄明 Colourless and clear	99.20	无色澄明 Colourless and clear
3.5	98.90	无色澄明 Colourless and clear	98.76	无色澄明 Colourless and clear
4.0	98.41	无色澄明 Colourless and clear	98.44	无色澄明 Colourless and clear
4.5	97.83	无色澄明 Colourless and clear	97.59	无色澄明 Colourless and clear
5.0	100.22	微量沉淀 Slight sediment	97.84	白色浑浊 White and turbid
5.5	97.87	少量沉淀 Little sediment	95.04	白色浑浊 White and turbid
6.0	98.65	沉淀较多 More sediment	95.43	白色浑浊 White and turbid

2.3 制剂的渗透压

明矾注射液的渗透压为410.10 mmol/L,正常动物体液平均渗透压为298 mmol/L,说明明矾注射液为高渗溶液。

2.4 稳定性实验

3批次注射液经低温考察,在3个月内均为无色、澄明,明矾含量在96.06%以上,pH值无明显变化,产品质量稳定,有效期可暂定为2年(表3)。

表3 明矾注射液稳定性实验结果

Table 3 The results of the alum injection's stability

批次 Groups	时间/月 Time	色泽 Colour	澄明度 Clear	标示量/ Measure	pH
20030418	0	-	+	99.08	3.51
	1	-	+	97.75	3.53
	2	-	+	96.38	3.53
	3	-	+	96.06	3.50
20030420	0	-	+	99.70	3.47
	1	-	+	98.01	3.49
	2	-	+	96.54	3.45
	3	-	+	95.84	3.47
20030421	0	-	+	99.76	3.51
	1	-	+	98.40	3.58
	2	-	+	97.22	3.52
	3	-	+	96.13	3.49

注:“-”表示无色,“+”表示合格。

Note:“-” meaning colourless,“+” meaning accordance

3 讨论

药物的稳定性是评价药物有效性和安全性的重要指标之一^[8,9]。根据药典规定,静脉注射剂主药的标示量一般在95%~105%^[7]。本研究结果表明,3批次注射液中明矾的标示量为98.93%~100.12%,葡萄糖的标示量为98.60%~100.21%,达到了药典的要求。经低温考察,3个月内注射液为无色、澄明,明矾含量在96.06%以上,pH值无明显变化,有效期可暂定为2年。

明矾是一种无机化合物,对pH值有严格的要求,研究结果显示,明矾注射液pH值在3.0~4.5较稳定,大于4.5时开始出现沉淀、液体浑浊等现象;

同时,药典介绍葡萄糖注射液最佳pH在3.5~5.5,因此明矾注射液的pH值应维持在3.0~4.5,才能保证其质量稳定。

明矾作为外用药得到了广泛的应用,但很少用于注射和内服。杨飞龙等^[3]、李小丽等^[4]在明矾和明矾葡萄糖静脉注射治疗氰化物中毒方面作了报道。杨鸣琦等^[10-12]在明矾抗氰化物中毒和实验室配制方面进行了研究。本研究在此基础上,主要进行了明矾注射液的制备工艺、质量检测及其稳定性研究,结果显示,明矾注射液有效成分、含量、pH值、渗透压、稳定性等指标符合静脉注射剂的质量要求,可以长期保存,质量稳定,生产工艺简单,适合工厂化大批量生产。

[参考文献]

- [1] 陈志周. 急性中毒[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 268-274.
- [2] 王建华. 动物中毒病及毒理学[M]. 陕西杨凌: 天则出版社, 1993: 53-56.
- [3] 杨飞龙, 张飞英, 于进奎, 等. 明矾静脉注射治疗氰化物中毒的研究[J]. 内蒙古畜牧科学, 1994, (3): 12-13.
- [4] 李小丽, 曹光荣, 李绍君, 等. 明矾葡萄糖静脉注射治疗兔子氰化物中毒[J]. 陕西农业科学, 1997, (6): 43-44.
- [5] 安志兴. 明矾针剂对家兔氰化钾中毒解毒试验[D]. 陕西杨凌: 西北农业大学动物医学系, 1997.
- [6] 吴旭锦. 明矾针剂制备及其对家兔氰化钾中毒的解毒效果观察[D]. 陕西杨凌: 西北农林科技大学动物科技学院, 2002.
- [7] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典[M]. 2000年版, 第2部. 北京: 农业出版社, 2000.
- [8] 毕殿洲. 药剂学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 98-100.
- [9] 南京药学院药剂学教研组. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984.
- [10] 杨鸣琦, 周宏超. 白矾药性与临床应用[A]. 颜水泉. 中兽医药研究文集[C]. 中国台湾: 台湾中草药杂志出版社, 2001: 22-26.
- [11] 杨鸣琦, 曹光荣, 李绍君, 等. 明矾针剂制备及其对家兔氰化钾中毒的解毒试验研究[A]. 颜水泉. 中兽医药理论与实践[C]. 西安: 陕西科学技术出版社, 1998: 58-65.
- [12] 杨鸣琦, 周宏超, 何书海, 等. 明矾静脉注射液制备及其对家兔氰化钾中毒解毒试验[A]. 颜水泉. 中兽医药研究进展[C]. 陕西杨凌: 西北农林科技大学出版社, 2003: 69-73.

Study on preparation and stability of alum injection

HAO Cai-ju, YANG Ming-qi, ZHU Xiao-fei, SHUA I Xue-hong, QIAO Hai

(College of Animal Science and Technology, Northwest A & F University, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: The alum and glucose content of the prepared alum injection was determined by titrate, the best pH selected and the stability tested. The results showed that it was a simple way to make alum injection. The content of alum and glucose in alum injection were 98.93% - 100.12% and 98.60% - 100.21%. The pH should be kept with 3.0 - 4.5. The term of validity was 2 years. The injection has good stability and fit to produce at large scale.

Key words: alum; injection; stability; preparation