

葡萄糖酸钙口服溶液中5-羟甲基糠醛含量及来源分析

朱莉娜^{1,2}, 孙毅², 王琳², 吴兆伟², 吴斌², 张喆², 胡琴^{2*}, 高晓燕^{1*} (1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488; 2. 北京市药品检验研究院 国家药品监督管理局仿制药研究与评价重点实验室 中药成分分析与生物评价北京市重点实验室, 北京 102206)

摘要 目的: 对葡萄糖酸钙口服溶液颜色与5-羟甲基糠醛(5-HMF)含量的相关性进行研究, 分析制剂中5-HMF的来源并对药品进行风险控制。方法: 采用HPLC方法, 色谱柱: Aglea Venusil XBP C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 水-乙腈(95:5); 流速 1.0 mL·min⁻¹; 柱温30℃; 检测波长284 nm; 进样量10 μL。结果: 应用该方法测定166批次有糖型和42批次无糖型葡萄糖酸钙口服溶液, 发现有糖型样品中, 5-HMF含量在0 μg·mL⁻¹至91 μg·mL⁻¹之间, 差异较大, 其产生与制剂中辅料蔗糖的质量、溶解的温度、灭菌温度控制有关, 且随着5-HMF含量的增加, 样品溶液的颜色逐渐加深。结论: 蔗糖作为葡萄糖酸钙口服溶液的辅料, 在高温及弱酸条件下可降解生成5-HMF并影响产品颜色和质量, 因此要严格控制辅料蔗糖的质量, 加强生产工艺过程中配液和灭菌温度以及时间的控制, 以减少5-HMF的生成, 降低药品风险。

关键词: 葡萄糖酸钙口服溶液; 5-羟甲基糠醛; 蔗糖; 来源分析; 风险控制

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)07-0810-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.07.010

Analysis to Content and Source of 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) in Calcium Gluconate Oral Solution

Zhu Lina^{1,2}, Sun Yi², Wang Lin², Wu Zhaowei², Wu Bin², Zhang Zhe², Hu Qin^{2*}, Gao Xiaoyan^{1*} (1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China; 2. NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Generic Drugs, Beijing Key Laboratory of Analysis and Evaluation on Chinese Medicine, Beijing Institute for Drug Control, Beijing 102206, China)

Abstract Objective: To study the correlation between the color of calcium gluconate oral solution and the content of 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF), analyze the source of 5-HMF in the preparation and control the risk of drugs. **Methods:** HPLC method was used, and the column was Aglea Venusil XBP C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), Mobile phase was water-acetonitrile (95:5), The flow rate was 1.0 mL·min⁻¹, Column temperature was 30℃, The detection wavelength was 284 nm, The injection volume was 10 μL. **Results:** The method was applied to determine 166 batches of sugary calcium gluconate oral solution and 42 batches of sugar-free calcium

作者简介: 朱莉娜 Tel: (010) 52779622; E-mail: zhulina159@126.com

通信作者: 高晓燕 Tel: (010) 84738618; E-mail: gaoxiaoyan@bucm.edu.cn

胡琴 Tel: (010) 52779622; E-mail: huqin@bide.org.cn

gluconate oral solution. It was found that the content of 5-HMF in sugary samples was 0-91 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. The difference was large, which was related to the quality of the auxiliary sucrose in the preparation, the dissolution temperature and the sterilization temperature control. With the increase of 5-HMF content, the color of the sample solution gradually deepened. **Conclusion:** As the auxiliary material of calcium gluconate oral solution, sucrose will degrade to form 5-HMF under high temperature and weak acid conditions and affect the color and quality of products. Therefore, the quality of sucrose as auxiliary material should be strictly controlled, and the liquid preparation, sterilization temperature and the time in the production process should be controlled so as to reduce the generation of 5-HMF and the risk of drugs.

Keywords: calcium gluconate oral solution; 5-HMF; sucrose; source analysis; risk control

葡萄糖酸钙口服溶液是我国特有品种, 临床用于预防和治疗钙缺乏症, 如骨质疏松、手足抽搐症、骨发育不全、佝偻病以及儿童、妊娠和哺乳期妇女、绝经期妇女、老年人钙的补充。处方分为有糖型和无糖型, 有糖型葡萄糖酸钙口服溶液, 多以蔗糖或葡萄糖为辅料, 且添加量较大。本品制剂工艺主要包括称量、配液、过滤、灌装、灭菌等步骤, 其中配液过程是否加热或煮沸溶解在不同企业间差别较大。

蔗糖是双糖的一种, 由一分子葡萄糖的半缩醛羟基与一分子果糖的半缩醛羟基彼此缩合脱水而成。蔗糖溶液在常压下经长时间加热沸腾, 溶解的蔗糖会缓慢分解为等量的葡萄糖及果糖。蔗糖溶液若加热至108 $^{\circ}\text{C}$ 以上, 则水解迅速, 溶液浓度越大, 水解作用越显著。葡萄糖等单糖化合物在高温或弱酸性等条件下脱水产生5-羟甲基糠醛(5-HMF)^[1-2], 具有刺激性、致敏性、肾毒性、致癌性、遗传毒性和致突变性^[3-8]。5-HMF可进一步分解为乙酰丙酸和甲酸, 或发生聚合反应, 其聚合物为有色物质, 导致葡萄糖溶液变色, 色泽深浅与5-HMF的生成量有关^[9-13]。

葡萄糖酸钙口服溶液的现行质量标准为《中华人民共和国药典》2020年版二部, 该标准未控制5-HMF的含量, 目前, 也未有研究阐明葡萄糖酸钙口服溶液中5-HMF的来源及与生产工艺的相关性。本研究采用HPLC技术, 建立葡萄糖酸钙口服溶液中5-HMF的检查方法, 并对5-HMF的来源进行分析, 对产品辅料的选择和制剂工艺的提升具有指导意义。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

岛津20A高效液相色谱仪(Shimadzu公司, 含

LC-20A泵、SIL-20AC自动进样器、SFD-M20A二极阵列检测器、CTO-20AC柱温箱、Shimadzu LC Solution工作站); Milli-Q 纯水机(Merck Millipore公司); XA205电子天平(Mettler Toledo公司, 分度值0.01 mg)。

1.2 试剂

葡萄糖酸钙口服溶液样品(规格10%)涉及12家企业共208批次, 其中有糖型样品为10家企业共166批次, 无糖型样品为2家企业共42批次。5-HMF对照品(含量98.6%, 批号G991107, LGC公司); 乙腈为色谱纯; 水为自制纯化水; 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 对照品溶液

精密称取5-HMF对照品10 mg, 加水溶解并稀释成5-HMF浓度为10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 即得。

2.1.2 供试品溶液

精密量取葡萄糖酸钙口服溶液5 mL, 置50 mL量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.2 色谱条件

采用Aglea Venusil XBP C₁₈色谱柱(250 mm \times 4.6 mm, 5 μm), 流动相为水-乙腈(95:5), 流速1.0 mL \cdot min⁻¹, 柱温30 $^{\circ}\text{C}$, 检测波长284 nm, 进样量10 μL 。

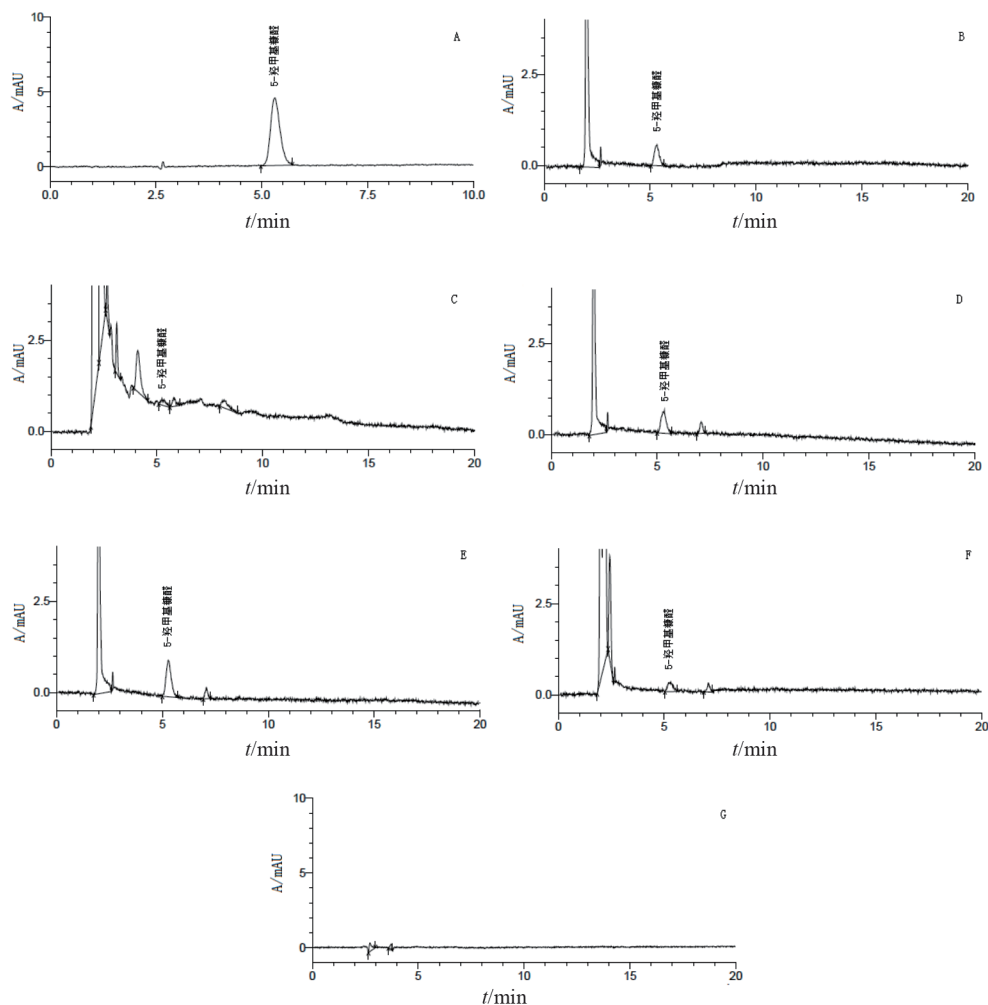
2.3 方法学验证

2.3.1 专属性考察

精密量取有糖型葡萄糖酸钙口服溶液5 mL, 共5份, 置50 mL量瓶中, 分别进行酸破坏(加0.1 mol \cdot L⁻¹盐酸溶液5 mL, 水浴加热30 min, 加0.1 mol \cdot L⁻¹氢氧化钠溶液5 mL, 加水稀释至刻度, 摇匀)、碱破坏(加0.1 mol \cdot L⁻¹氢氧化钠溶液

5 mL, 水浴加热20 min, 加 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液5 mL, 加水稀释至刻度, 摇匀)、光照破坏(置紫外灯254 nm下照射12 h, 置强光下照射12 h, 加水稀释至刻度, 摇匀)、高温破坏(水浴加热1 h后, 加水稀释至刻度, 摇匀)和氧化破坏(加30%过氧化氢溶液5 mL, 水浴加热2 h, 加水稀释至刻度, 摇匀), 见图1。根据各企业提供的处方, 称

取相应比例的各辅料, 加水配制成相应的辅料溶液, 滤过, 作为空白辅料溶液。分别取上述溶液, 按“2.2”项下色谱条件进样。各破坏条件下相邻杂质与主峰分离度均符合要求(大于1.5), 空白溶剂和辅料对检测无干扰, 说明系统具有良好的专属性。



A. 5-HMF 对照品; B. 酸破坏试验溶液; C. 碱破坏试验溶液; D. 光照破坏试验溶液;
E. 高温破坏试验溶液; F. 氧化破坏试验溶液; G. 空白辅料溶液。

图1 对照品及各破坏试验典型色谱图

2.3.2 线性关系考察

精密称取5-HMF对照品适量, 加水溶解并稀释制成浓度分别为0.25、2.5、10、25、50、100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液, 按“2.2”项下色谱条件测定, 记录色谱图, 以质量浓度 x 为横坐标, 以峰面积 y 为纵坐标, 进行线性回归, 线性方程:

$y=155949x+134421$, $r=0.9997$, 结果表明, 在0.25 ~ 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内, 5-HMF的质量浓度与峰面积呈良好的线性关系。

2.3.3 精密度试验

精密吸取“2.1.1”项下对照品溶液10 μL , 按“2.2”项下色谱条件连续进样5次, 记录色谱峰面

积, 计算RSD值为1.38% ($n=5$), 表明方法的精密度良好。

2.3.4 重复性试验

取同一批号样品6份, 分别按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.2”项下色谱条件进样, 记录色谱峰面积, 5-羟甲基糠醛峰面积分别为197518、198256、197171、197907、197911和196596, 计算RSD值为0.30% ($n=6$), 表明方法的重复性良好。

2.3.5 稳定性试验

取“2.1.1”项下对照品溶液与“2.3.4”项下供试品溶液, 分别于溶液制备后的0、2、4、8、16、24 h 按“2.2”项下色谱条件进样, 记录色谱峰面积, 计算RSD分别为0.93%和1.69%, 表明对照品和供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.3.6 检测限与定量限

精密称取5-HMF对照品适量, 用水溶解并逐

步稀释至0.1和0.25 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 作为检测限和定量限溶液; 按“2.2”项下色谱条件进行测定, 记录色谱图, 计算各色谱峰信噪比 (S/N), $S/N > 3$ 时测得5-HMF检测限为1.0 ng; $S/N > 10$ 时测得5-HMF定量限为2.5 ng。检测限浓度约为对照品溶液浓度的1/100。

2.4 5-HMF含量测定

取12家企业共208批次葡萄糖酸钙口服溶液, 分别按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.2”项下色谱条件进样, 记录色谱图, 按外标法以峰面积计算5-HMF含量。结果显示, 5-HMF在有糖型样品中均有检出, 且不同企业不同批次间5-HMF含量相差较大, 最低为0.23 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 最高为90.76 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; K、L 2个企业无糖型样品中均未检出5-HMF, 说明5-HMF的产生与样品中是否添加蔗糖具有相关性, 见图2。

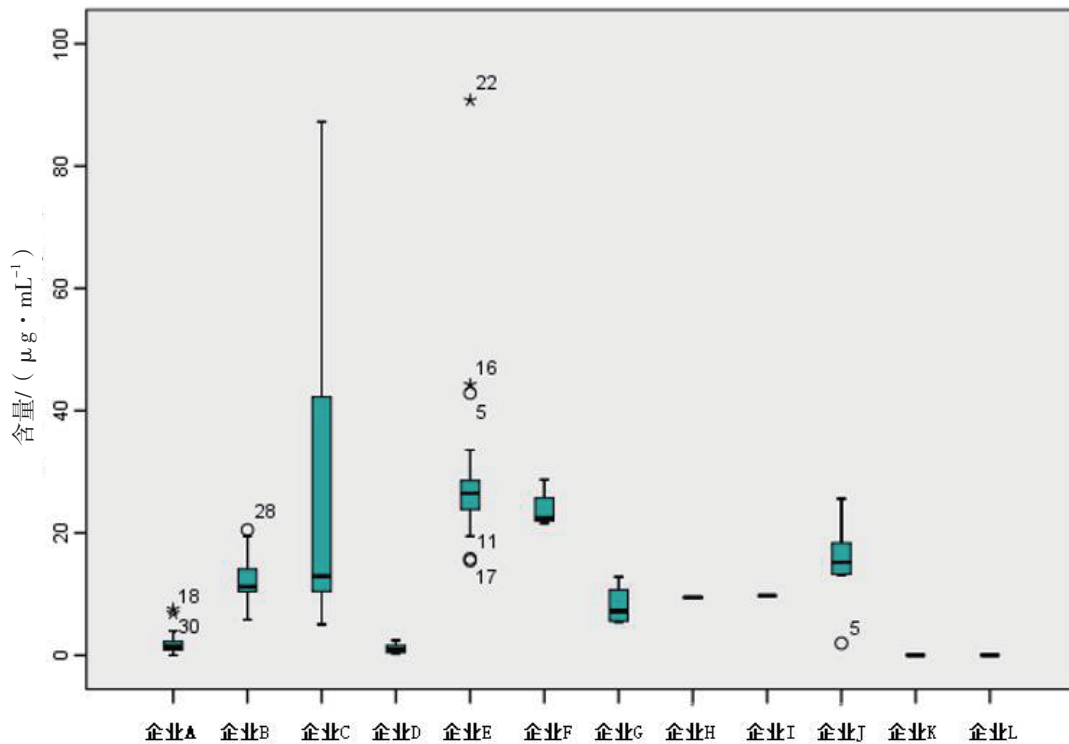


图2 12家企业样品中5-HMF含量测定结果

2.5 5-HMF与样品颜色研究

本研究通过目测观察发现,企业C生产的不同批次有糖型葡萄糖酸钙口服溶液颜色差异较大。为考察溶液颜色的深浅是否与5-HMF有关,选取

同一生产企业不同颜色的样品,按颜色由浅至深编号为1~5,分别按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.2”项下色谱条件进样,记录色谱图,按外标法以峰面积计算5-HMF含量,结果见表1。

表1 同一生产企业不同颜色样品 5-HMF 结果

编号	《中国药典》2020年版标准比色液对应色号	5-HMF 含量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
1	黄色 2 号	26.61
2	黄色 4 号	32.36
3	黄色 6 号	36.34
4	黄色 7 号	39.68
5	黄色 9 号	70.45

结果表明,5-HMF的含量会影响样品溶液的颜色,样品颜色较浅的,5-HMF含量较低,随着5-HMF含量的增加,样品的颜色逐渐变深。

2.6 5-HMF来源分析

为研究5-HMF的来源及与生产工艺相关性,对不同企业的处方工艺进行比较分析。共收集到11家企业的处方和8家企业的生产工艺,分别如表2、

表3所示。11家企业中有9家企业处方中添加蔗糖或白砂糖,2家企业未添加,由“2.4”项结果可知,未检出5-HMF的样品处方中均未添加蔗糖或白砂糖,有糖样品中不同企业不同批次检出的5-HMF含量差异较大。针对不同企业间5-HMF含量的差异,研究了有糖型样品的制剂工艺。

表2 各企业辅料对比表

企业	辅料											
	乳酸	蔗糖	白砂糖	氢氧化钙	香精	三氯蔗糖	活性炭	山梨酸钾	防腐剂	乳酸钙	阿司帕坦	甜菊素
企业A	O	O	X	O	O	X	X	X	X	X	X	X
企业B	O	O	X	O	O	X	O	X	X	X	X	X
企业C	O	O	X	O	O	X	X	X	X	X	X	X
企业D	O	O	X	O	X	X	X	X	X	X	X	X
企业E	O	O	X	O	O	X	X	O	X	X	X	X
企业F	O	O	X	O	O	X	O	X	X	X	X	X
企业G	O	O	X	O	O	X	X	X	X	X	X	X
企业H	O	O	X	O	O	X	X	X	X	X	X	X
企业I	O	X	O	O	O	X	O	X	X	X	X	X
企业K	O	X	X	O	O	X	X	X	X	X	O	X
企业L	X	X	X	X	O	X	X	X	X	O	X	O

注:“O”表示处方中含有该辅料,“X”表示不含该辅料。

通过对8家企业的生产工艺分析,发现不同企业的生产工艺基本一致,主要为称量、配液、滤过、灌装、灭菌、灯检、包装及入库。

葡萄糖酸钙溶解度为3.3%,而本品的规格均为10%,产品为过饱和溶液,所以原料药的溶解配液为关键工艺步骤。针对配液及灭菌过程的温度与

时间进行分析,如表3所示,不同企业主要工艺区分别为配液及灭菌过程中加热温度及时间不同。因此,推测5-HMF的产生可能与制剂中辅料蔗糖的质量、溶解步骤的加热温度和灭菌温度控制以及灭菌环节样品的时间有关。

表3 各企业溶解温度与时间以及灭菌温度与时间

企业名称	溶解方法	溶解时间 /min	灭菌温度 /℃	灭菌时间 /min
企业 A	(1) 投料煮沸 (2) 乳酸煮沸	(1) 30 (2) 30	100	40
企业 B	煮沸	90	107	45
企业 C	沸腾搅拌	30	105	30
企业 E	煮沸	30	100	30
企业 F	搅拌煮沸	5	无	无
企业 G	煮沸	10	100	30
企业 H	100 ℃, 至全部溶解	-	105	50
企业 L*	(1) 煮沸 (2) 110 ℃	(1) 45 (2) 90	无	无

注: “*” 为无糖型。

2.7 5-HMF产生条件模拟试验

由于企业K及企业L生产的无糖型葡萄糖酸钙口服溶液中均未检出5-HMF,仅出现在有糖型葡萄糖酸钙口服溶液中,因此未进行葡萄糖酸钙与乳酸的相互作用研究,而是主要研究了蔗糖与乳酸的相互作用。

5-HMF主要是由蔗糖在酸性条件下水解产生的葡萄糖和果糖降解生成的,而208批次葡萄糖酸钙口服溶液pH值的测定结果在4.1~4.6之间,均为弱酸性溶液,其原因主要是制剂中加入了辅料乳酸;另外,根据制剂生产工艺可知,葡萄糖酸钙口服溶液在生产过程中经历了加热溶解及高温灭菌等过程。在以上条件的综合作用下可能促进5-HMF的生成;同时,葡萄糖酸钙口服溶液在放置过程中,会导致溶液中的5-HMF发生聚合,进而使溶

液颜色产生变化^[14-17]。

为进一步验证5-HMF的来源及与制剂工艺的相关性,进行了5-HMF产生条件模拟试验。按处方量称取蔗糖与乳酸,参考企业B及企业F的工艺流程,分别制成蔗糖乳酸混合溶液、仅含蔗糖的供试品溶液和仅含乳酸的供试品溶液。将以上3种溶液水浴加热0、10、20、30 min,并按时间分别取样,模拟制剂配制过程中的混合溶解过程。另取3种溶液,分别置于气相顶空瓶中,压紧盖后,置烘箱110 ℃加热,15、30、45、60 min,并按时间取出相应顶空瓶,模拟制剂灌装后的灭菌过程。随后将以上得到的所有样品溶液加水稀释10倍,所得供试品溶液按“2.2”项下色谱条件进样,记录色谱图,测定峰面积,计算5-HMF含量。结果见表4。

表4 5-HMF产生条件模拟试验测定结果

处理方法	蔗糖乳酸混合溶液中 5-HMF含量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	仅含蔗糖的供试品溶液中 5-HMF含量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	仅含乳酸的供试品溶液中 5-HMF含量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
水浴加热 0 min	未检出	未检出	未检出
水浴加热 10 min	4.2	未检出	未检出
水浴加热 20 min	12.2	未检出	未检出
水浴加热 30 min	23.3	未检出	未检出
高温加热 15 min	49.9	未检出	未检出
高温加热 30 min	81.4	未检出	未检出
高温加热 45 min	116.5	未检出	未检出
高温加热 60 min	179.4	未检出	未检出

结果表明,蔗糖供试品溶液及乳酸供试品溶液无论水浴加热还是烘箱高温加热均未产生5-HMF。说明5-HMF在蔗糖和乳酸同时存在的条件下产生,并随水浴加热及烘箱高温加热时间的增加而增加,且110℃高温加热产生的5-HMF量要明显高于水浴加热,提示5-HMF含量与水浴及高温加热时间具有一定相关性。于是,采用SPSS软件对5-HMF含量和加热时间进行相关性分析,结果表明,水浴和高温加热时间均与5-HMF含量显著正相关($P < 0.05$)。已有文献^[17-22]表明,5-HMF含量与高温及受热时间具有一定相关性,本研究试验结果与文献报道一致。本研究同时也证明了单独的蔗糖或酸性条件,并不引起5-HMF含量的增加,乳酸提供的酸性条件对5-HMF的产生起到加速作用。

3 讨论

3.1 5-HMF的产生与颜色相关性

研究发现,葡萄糖酸钙口服溶液中的5-HMF主要是由于辅料中蔗糖在弱酸性条件下加热降解生成的,溶液颜色的深浅与溶液中5-HMF的含量呈正相关。由于溶液颜色主要来源于5-HMF的聚合物,因此部分溶液中虽然生成了5-HMF,但推测由于其中并未生成5-HMF聚合物,溶液颜色并未有明显变化;而进一步增加加热时间后,溶液中5-HMF的增多促进了5-HMF聚合物的生成,进而导致了溶液颜色逐渐加深。

3.2 5-HMF的控制建议

3.2.1 加强制剂溶液pH的控制

由本研究可以发现,加热虽有利于葡萄糖酸钙口服溶液中原辅料的溶解,但同时也会促进溶液中5-HMF的生成,而酸性体系会进一步加速这种降解反应。鉴于导致葡萄糖酸钙口服溶液pH值偏酸性主要是由于制剂中的辅料乳酸导致的,建议企业降低原辅料溶解过程中的温度,同时在保证主成分溶解的状态下降低葡萄糖酸钙口服溶液的酸性。

3.2.2 加强辅料质量和制剂工艺的控制

通过企业提供的生产工艺流程发现,部分企业在生产过程中使用了活性炭对溶液进行脱色处理,但本研究发现有糖型葡萄糖酸钙口服溶液在加热溶解过程中产生的5-HMF及其聚合物较少,溶液颜色几乎无变化,但高温灭菌过程中会产生大量的5-HMF及其聚合物,导致溶液颜色加深,因此企业在生产过程中引入活性炭脱色所起的作用会被后续的高温灭菌过程削弱,而引入活性炭脱色不仅使生产工艺变得较为复杂,且会增加引入未知的污染物风险,因此建议企业根据生产过程中的实际情况进行活性炭脱色处理。

本研究发现相较于加热溶解过程,高温灭菌过程是导致5-HMF及其聚合物生成与溶液颜色加深的主要原因,因此建议企业关注辅料质量,严格控制生产工艺中的溶解和灭菌步骤关键参数,在保证制剂灭菌的前提下,尽量控制高温灭菌的时间,

以便减少5-HMF及其聚合物的生成与溶液颜色的加深。

参考文献：

- [1] 李恩灿, 范潇予, 林琳, 等. 5-羟甲基糠醛及其二聚体 OMBF 引发 I 型超敏反应毒性评价与机制初探[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30 (2): 1-8.
- [2] Wei Li, Xin Nanqu, Ye Han, et al. Ameliorative Effects of 5-Hydroxymethyl-2-furfural (5-HMF) from Schisandra Chinensis on Alcoholic Liver Oxidative Injury in Mice[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2015, 16 (2): 2446-2457.
- [3] Uubricht RJ, Northup SJ, Thomas JA. A Review of 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) in Parenteral Solutions[J]. Fundamental and Applied Toxicology, 1984, 4 (5): 843-853.
- [4] Guo Ming, He Ling, Lu XiaoWang. Binding Mechanism of Traditional Chinese Medicine Active Component 5-Hydroxymethyl-Furfural and HSA or BSA[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2012, 47 (3): 385-392.
- [5] Wang L, Yuan Q, Marshall G, et al. Adverse Drug Reactions and Adverse Events of 33 Varieties of Traditional Chinese Medicine Injections on National Essential Medicines List (2004 Edition) of China: an Overview on Published Literatures[J]. Evidence Based Medicine, 2010, 3 (2): 95-104.
- [6] Lin N, Liu T, Lin L, et al. Comparison of In Vivo Immunomodulatory Effects of 5-Hydroxymethylfurfural and 5, 5'-Oxydimethylenebis (2-furfural) [J]. Regulatory Toxicology & Pharmacology, 2016, 81: 500-511.
- [7] Bakhiya N, Monien B, Frank H, et al. Renal Organic Anion Transporters OAT1 and OAT3 Mediate the Cellular Accumulation of 5-Sulphoxymethylfurfural, a Reactive, Nephrotoxic Metabolite of the Maillard Product 5-Hydroxymethylfurfural [J]. Biochemical Pharmacology, 2009, 78 (4): 414-419.
- [8] Morana Bauer-Marinovic, Felicitas Taugner, Simone Florian, et al. Toxicity Studies with 5-Hydroxymethylfurfural and Its Metabolite 5-Sulphoxymethylfurfural in Wild-type Mice and Transgenic Mice Expressing Human Sulphotransferases 1A1 and 1A2[J]. Archives of Toxicology, 2012, 86 (5): 701-711.
- [9] 赵颖, 张璐欣, 李悦. 5-羟甲基糠醛研究概况[J]. 医学综述, 2016, 22 (17): 3431-3434.
- [10] 张永年, 闫红, 彭丽. 5-羟甲基糠醛与葡萄糖注射液的颜色考察[J]. 黑龙江医药, 2000, 23 (1): 69.
- [11] 杨立恒. 对葡萄糖注射液中相关杂质5-羟甲基糠醛的考察分析[J]. 黑龙江医药, 2005, 28 (3): 57.
- [12] 朱清芬, 魏霞, 王维剑, 等. 基于杂质遗传毒性谈药物中5-羟甲基糠醛的质量控制[J]. 药物分析杂志, 2018, 38 (3): 485-489.
- [13] 丁大中, 于玮洁, 栾成章. 葡萄糖注射液评价性抽验结果及质量分析[J]. 中国药事, 2015, 29 (8): 840-844.
- [14] 周海琨, 利杰, 罗鸣, 等. 蔗糖水解工艺在甘露醇生产上的应用研究[J]. 广西轻工业, 2006, 9 (5): 56-57.
- [15] 卢奎多. 5-羟甲基糠醛生成量与高压灭菌的关系[J]. 中外医疗, 2010, 11: 103-104.
- [16] 郭清霞. 葡萄糖注射液灭菌后的降温速度对5-羟甲基糠醛含量的影响[J]. 中国药物与临床, 2006, 6 (7): 552-553.
- [17] 陈新. 温度影响葡萄糖注射液中5-羟甲基糠醛含量的测试[J]. 海峡药学, 2004, 16 (5): 20-21.
- [18] 梁振福, 冯世俊, 王化河, 等. 温度和时间对10%葡萄糖注射液中5-羟甲基糠醛含量的影响[J]. 开封医专学报, 1995 (3): 184-186.
- [19] 金齐怡. 某院葡萄糖注射液中5-羟甲基糠醛与温度、时间的关系[J]. 中国医药指南, 2012, 10 (31): 97-98.
- [20] 鲜洁晨, 张宁, 冯怡, 等. 中药蜜丸炼蜜过程中果糖、葡萄糖、5-羟甲基糠醛的热稳定性研究[J]. 中药材, 2011, 34 (9): 1434-1437.
- [21] 侯平然, 刘佐才, 方贞华. 转化糖浆中5-羟甲基糠醛的形成[J]. 冷饮与速冻食品工业, 2001 (1): 1-3.
- [22] 卢奎多. 5-羟甲基糠醛生成量与高压灭菌的关系[J]. 中外医疗, 2010, 29 (12): 103-104.

(收稿日期 2022年3月10日 编辑 郑丽娥)