维普资讯 http://www.cqvip.com

234-235

文章编号：0253-3626(2000)03-0234-02

D-氨基半乳糖盐酸盐溶液稳定性研究

汤先觉，马　育，杨晓兰
（重庆医科大学基础医学院药物化学与生物材料研究室 400016）

R965.1
R575

摘　要：目的　本文研究了D-氨基半乳糖盐酸盐溶液的化学稳定性，为该药物的制备、纯化以及实验动物肝细胞损伤模型用药提供必要的稳定性数据。**方法**　采用恒温加速实验，通过氨基半乳糖含量测定，研究不同pH条件下本品水溶液的稳定性，并与冰箱贮存样品比较。**结果**　实验表明，氨基半乳糖盐酸盐溶液pH值为3比较稳定，调pH值为7的本品水溶液不稳定，易分解，最多在5℃冰箱中保存5天，试样在加热情况下则迅速变色分解。**结论**　由于氨基己糖溶液多数不稳定，在各项操作中，应调节其盐酸盐水溶液的pH值小于7，中性试液只能在冰箱内短期保存。

关键词：氨基半乳糖盐酸盐；化学稳定性
中国图书分类法分类号：O629.11　　**文献标识码：**A　　**收稿日期：**1999-11-10

Study on the chemical stability of D-galactosamine hydrochloride solution

TANG Xian-jue, et al
Research Laboratory of Pharmaceutical Chemistry and Biomaterials, College of Basic Medicine

Abstract: **Objective**　To investigate chemical stability of D-galactosamine hydrochloride solution and give relevant experimental data to making animal model of hepatitis induced by it as well as the preparation and purification of D-GalN HCl. **Methods**　The constant temperature acceleration test was used. The solution concentration was determined on the basis of the determination standard of D-GalN · HCl. The stability of solution was compared with the sample preserved in refrigerator. **Results**　The data of D-GalN · HCl acidic solution (pH=3.0) shows it is stable but its aqueous solution (pH=7.0) unstable. The sample can be stored in refrigerator at 5℃ for 5 days at most, but rapidly decomposed under heating. **Conclusion**　In general, hexosamine aqueous solution is unstable, so the solution in experiments should be pH＜7 and can be stored in refrigerator for a short time at pH 7.0.

Key Words: D-galactosamine hydrochloride; Chemical stability

D-氨基半乳糖(D-GalN)是肝细胞内尿苷二磷酸葡萄糖的干扰剂，能诱发多种实验动物肝细胞损伤，是肝炎药物药效学研究中规定的肝损伤模型用药[1]之一。用其制作的肝损伤模型比用四氯化碳、乙醇、扑热息痛及其它药物优越[2]。我室自1979年以来，用简便法制得了D-GalN · HCl[3]，其含量、熔点、纸色谱Rf值及红外光谱等与英国Koch-light公司化学纯商品一致，含量约99%。后经进一步改进工艺，产品为有关动物模型的制备提供了合格的药品[4]。为了深入考查该药在制备、精制过程中溶液的稳定性，我们通过恒温加速分解试验，研究了该药品水溶液受热分解的情况，以及不同pH介质中试样在室温及冰箱中的储存期，为该产品的精制和使用提供参考。现报告如下。

1　材料和方法

1.1　仪器　pHS-2型精密酸度计（上海雷磁仪器厂）；电热二用水箱（北京医疗设备厂）；721-分光光度计（四川仪表九厂）；容声冰箱（BCD-193/HC ****）。

1.2　药品

D-GalN HCl标准品，本室制备，经乙醇重结晶（m.p. 180℃分解）；乙酰丙酮（分析纯，湖北大学化工厂），重蒸馏，取馏分138～140℃；对二甲氨基苯甲醛（三级，北京化工厂），以80%乙醇重结晶；无醛乙醇（95%乙醇按GB603-88，4.1.7重蒸馏）；其余试剂均为分析纯试剂。

1.3　实验方法

1.3.1　工作曲线的制备

精密称取80℃以下干燥的标准品D-GalNHCl适量，以蒸

作者介绍：汤先觉（1942-　），男，副教授

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 不同pH的D-GalN·HCl水溶液加速降解实验的剩余浓度（%） (n=5)

pH	时间 (h)	温度（℃） 50	60	80	pH	时间 (h)	温度（℃） 50	60	80
7	2	99.2	98.4	97.8	3	2	99.2	99.2	98.8
7	6	96.5	94.9	92.5	3	6	99.0	99.0	97.4
7	10	94.5	90.6	87.6	3	10	98.0	97.6	96.0

表2 不同pH的D-GalN·HCl水溶液贮存实验的剩余浓度（%）

pH	时间(d)	温度(℃) 5	20	pH	时间(d)	温度（℃） 5	20
7	5	90.2	88.2	3	5	99.0	99.2
7	10	85.6	82.4	3	10	97.8	97.8
7	30	78.4	70.2	3	30	97.8	97.5

馏水溶解配成100 μg/ml溶液，按氨基已糖测试有关标准[5]，精密量取该溶液0.20、0.40、0.60、0.80、1.00、1.20、1.40、1.60、1.80、2.00 ml分别置于具塞刻度试管中，用蒸馏水稀释至5.00 ml，另以5.00 ml蒸馏水作空白对照，各管分别加乙酰丙酮1.00 ml，于沸水中加热15 min，冷却后加无醛乙醇3.00 ml，对二甲氨基苯甲醛试剂1.00 ml，再于60℃水浴中恒温加热1 h，冷却至室温，用721型分光光度计在520 nm处测吸光度。以浓度为横坐标，吸光度为纵坐标作图。

经处理，工作曲线的直线方程为：

$C = 521.5E - 1.61$ （$r = 0.993$）

1.3.2 样品溶液的配制

准确称取一定量的D-GalN·HCl，用适量蒸馏水溶解。取其部分配制成0.1g/ml试液（pH=3）；其余部分在pHS-2型精密酸度计监测下，用1 mol/L的NaOH调pH=7，再配成相同浓度的试样。两种试液均置于冰箱内及室温下保存，并用于恒温加速分解试验。

1.3.3 恒温加速分解试验

取适量样品溶液分别置于50℃、60℃、80℃的恒温水浴中进行加速分解反应，定时定量取样，按比例稀释，取稀释液0.50 ml，按标准规定的测试方法测定吸光度，用上述工作曲线计算氨基半乳糖的剩余浓度，取其平均值，同时定时取室温（20℃）及5℃冰箱保存试样测其剩余浓度。

2 结 果

测定结果见表1、2。

3 讨 论

D-氨基半乳糖盐酸盐及其水溶液的稳定性一直受到广泛关注。本室制备的D-GalN·HCl为无色针状或白色结晶，性能稳定，于室温下在干燥器内保存5年未见药品熔点、含量等变化。但若贮存不当，或室温下久置受潮，或受霉菌污染等，结晶呈灰白色，发生变质而影响使用。本文通过不同pH的D-GalN·HCl恒温加速分解试验及贮存期剩余浓度试验，研究了D-GalN·HCl溶液稳定性与溶液温度及pH值的关系，结果见表1、表2。数据说明：D-GalN·HCl的酸性溶液比较稳定，样品水溶液在冰箱内（约5℃）贮存一个月含量未见明显变化（剩余浓度97.5%）。对于pH 7的本品溶液，试验表明很不稳定，在冰箱中放置三天即开始变色，五天的分解率已近10%。若pH值大于7，试样立刻变黄，氨基糖的测得值明显降低，说明溶液pH值对本品的稳定性有显著影响。与文献所述氨基糖的稳定性较差，在空气中放置，多数颜色变深，发生氧化聚合等反应，其水溶液还会发生分子重排等一系列反应[6]的结论一致。因此在D-GalN·HCl制备、精制及实验动物肝细胞损伤模型试验操作中，均应注意调整溶液pH值，并控制过程温度。精制纯化操作宜在较低温度（50～60℃）下进行，以避免热分解。若需使用中性试液，应于使用前调pH值，以充分发挥D-GalN之药效。

参 考 文 献

[1] 中华人民共和国卫生部药政局. 新药临床前研究指导原则汇编[M]，1993;92.

[2] Decker K & Keppler D: Prog Liver Dis [C] 1972; 4:183.

[3] 徐昌喜，汤先觉. 简便法制备D-氨基半乳糖盐酸盐[J]. 重庆医学院学报，1979;(s):1-4.

[4] 钮 振，钟道友，李宗明，等. D-氨基半乳糖形成大白鼠急性肝功能衰竭的初步报告[J]. 中华医学杂志，1981;61(6):350-353.

[5] 中华人民共和国卫生部标准[S]. WS-C-0030-89，生化药品（第一册），1989;43.

[6] 张力田. 碳水化合物化学[M]. 第一版. 北京：轻工业出版社，1988;202-209.