

倍。如预先体外测定的实验数据表明, 睾丸素的最佳回收量为样品C(i.e. 3.30mg)。代谢物的重吸收量相应地增加。代谢物(雄甾酮、本胆烷醇酮)与睾丸素的比率关系表明样品的有效吸收显著减少。与对照的比例为81:1, 而就样品C而言, 这个比例减少到25:1。

这个初步直肠吸收研究的结果与体外测得的数据有很好的统计相关性。 $(P \leq 0.001)$ 。

这些数据证明, 与口服对照相比, 被选用的栓剂样品可以给出显著较高的纯睾丸素的量。尽管用PEG1000作为栓剂载体有明显的优点, 但当考虑采用脂质基质配方时, 可以选用4%POE(20)octyl ether的A基质、B基质。

[J Pharm Sci《药学科学杂志》1993, 83(4) 369~391(英文)]

## 人血白蛋白注射液变色原因的分析

上海市松江医疗器械检验所(上海 201600) 陆道生

以健康人血清为原料, 用利凡诺法提取人血的蛋白, 制成注射液, 具有方法简便, 不需复杂的设备和条件, 生产周期短等优点。因此, 在我国很多生物制品研究所及省市一级中心血站, 都已推广应用。

近来, 我们发现上海生物制品研究所生产的人血白蛋白注射液(批号为921215及930303), 外观为淡黄绿色略带粘稠状的澄明液体。以往, 我们也发现成都生物制品研究所, 上海市中心血站, 南京市及杭州市中心血站等单位生产的人血白蛋白注射液的部分批号产品, 也出现同样情况。这与中国药典(1990年版)规定的人血白蛋白为黄色或淡黄棕色略带粘稠状的澄明液体(1990年版), 殊有不同。结合我们过去在人血白蛋白制备过程中也遇到类似问题, 可见, 人血白蛋白注射液有时出现黄绿色, 是一个带有普遍性而又急待解决的问题。

我们认为, 注射液色泽变化与生产工艺控制条件有关, 为坚持药典标准, 我们从注射液外观色泽变化与生产工艺控制条件的关系, 以及防止方法作粗浅探讨, 供同道参考。

### 一 利凡诺法反应原理

利凡诺法分离血清白蛋白的反应原理为: 当溶液pH超过8.8, 利凡诺解离成吡啶衍生物的单价阳离子, 与血清中以白蛋白为代表的原有较高负电荷的多价阴离子结合, 形成一个鲜橙色很稳定的粘稠状沉淀; 又利用氯化钠使与利凡诺生成氯化氨基吡啶生物碱沉淀, 而白蛋白溶于溶液中, 达到利凡诺与白蛋白分离的目的。通过多次络合分离, 而提取纯净的白蛋白溶液。然后测定溶液中白蛋白含量, 以适量灭菌注射用水稀释, 经澄清、除菌, 制成适当浓度的人血白蛋白注射液。

## 二 人血白蛋白注射液制备工艺

健康人血清(含0.225%枸橼酸钠)

加与血清等量的2.3%利凡诺溶液混合,  
调节pH8.5,静置2h后倾出

上清液(1)

沉淀(1)(待回收)

加生理盐水达原血清1/2体积,加辛酸钠0.6%,调节pH6.0~  
6.2,搅拌均匀,静置过夜,次日回调pH5.5左右,经60℃水浴  
加热10h。

过滤

上清液(2)

沉淀(2)

加等量无热原蒸馏水,加利凡诺使其浓度为1.3%,调节pH8.5,混匀,静  
置4h。

上清液(3)(弃去)

沉淀(3)

加原血清1/40体积的2.7%氯化钠溶液,搅匀,放置过夜,使溶  
解,调节pH7.2

过滤

上清液(4)

沉淀(4)(弃去)

调节pH6.8±0.2,加活性炭2%,振荡,使溶液泡沫变白

澄清过滤

滤液

测定白蛋白含量,以灭菌注射用水调节适当浓度

除菌过滤

灭菌滤液

分装、熔封、包装

人血白蛋白注射液

## 三 讨论

### (一)成品色泽与生产工艺的关系

#### 1. 适当pH值对白蛋白产量与质量的关系

在制备血清蛋白制剂中,为控制质量,提高产量,准确控制溶液的pH值是技术关键问题。白蛋白生产过程中,用生理盐水解离第一次蛋白络合物,即沉淀(1)时,为使解

离完全,先控制pH为6.1±0.1,静置过夜,次日回调至pH5.5左右,经60℃、10h加热处理,其它杂蛋白凝固变性,过滤除去,达到分离和提纯白蛋白的目的。以上两步反应,可以看出,第一次解离时,pH越高,解离越完全,产量越高;当解离完全后,又复调pH至5.5,这主要出于提纯白蛋白需要,pH越低,白蛋白与杂蛋白分离越完全。

白蛋白纯度也大为提高。同时,溶液色泽呈淡黄色~黄色,成品色泽也与此大致相同。显然,加热前的pH5.5是个界限,一般地说,pH小于5.5,成品色泽为淡黄色~黄色,pH大于5.5,成品色泽就变成黄绿色(见表1)。

表1 解离液pH值与成品色泽变化的关系

批号	产地	第一次解离液pH值	次日回升pH值	回调pH值	解离液与成品色泽
810120	连云港市中心血站	5.5	5.84	5.48	淡黄色
800911	同上	5.5	未测	5.5	淡黄色
不详	上海市中心血站	未测	6	5.68	黄绿色
780603	南京市中心血站	5.5	>5.6	未回调	黄绿色

## 2. 加热时间

60℃、10h水浴恒温加热目的

(1) 使白蛋白与杂蛋白分离:加热后,杂蛋白凝集,白蛋白受辛酸钠保护,不被破坏,溶于溶液中。

(2) 血清中可能存在的肝炎病毒,因长时间受热而灭活。

但是,加热时间应严格控制,不能延长,否则,解离液与成品色泽均呈黄绿色(见表2)。

表2 加热时间与成品色泽变化的关系

批号	产地	第一次解离液pH值	次日回升pH值	回调pH值	60℃保温时间(h)	解离液与成品色泽
800922	连云港市中心血站	6	6.18	5.5	11	淡黄色
810511	同上	6	>6	5.25	13	淡黄绿色

## 3. 放置时间

第一次解离液如不立即乘热加压过滤,取小样置密闭容器内,于冰箱贮存48h后,解离液呈黄绿色(见表3)。

表3 解离液冰箱放置48h后色泽变化情况

批号	产地	第一次解离液pH值	密闭后冰箱贮存期(h)	解离液的色泽变化
780615	南京市中心血站	5.1	48	黄色~黄绿色

实验提示,加热处理后的解离液应乘热及时压滤,以防止色泽变化。

## (二) 正确控制生产工艺的反应条件

通过以上讨论,我们可以得出这样的结论,即第一次解离液与成品溶液,两者色泽相同;换言之,即成品白蛋白注射液的色泽,在很大程度上取决于第一次解离液的颜色变化。因此,要使成品性状符合药典标准,必须掌握白蛋白生产工艺中,第一次解离液的色泽变化规律,即准确控制第一次解离反应的适当pH值,加热温度及时间,放置时间等因素,力求避免解离液发生黄色~黄绿色的变化。

(三) 第一次解离液及白蛋白注射液出现黄绿色后的处理

1. 第一次解离液加热后,如出现黄绿色,以1%活性炭加入溶液中搅拌均匀,加压过滤,使溶液呈淡黄色,然后再络合,解离,最后成品色泽也呈淡黄色,符合药典标准。

2. 成品白蛋白注射液如出现黄绿色,按规定量加生理盐水稀释,调节pH5~5.5,60℃水浴恒温加热10小时,过滤,解离液以1%活性炭脱色处理,过滤,滤液即呈淡黄色,再络合,解离,最后成品色泽也呈淡黄色~黄色(见表4)。

表4 成品色泽不符合规定重新处理情况

批号	产地	原成品色泽	生理盐水稀释调pH	加热后滤液(1)色泽	加活性炭量	滤液与成品色泽
试制品	杭州市中心血站	绿色	5.1	黄绿色	1%	淡黄色

## 四、结语

1. 第一次解离液与成品溶液,两者色泽大致相同。

2. 控制适当的白蛋白生产工艺条件: 适当的 pH 值, 加热温度和时间, 放置时间, 可避免第一次解离液与成品溶液出现黄绿色, 从而保证成品色泽呈淡黄色~黄色, 以符合药典标准。

3. 第一次解离液及成品溶液, 如出现黄绿色, 可分别情况, 或加活性炭脱色, 或重新以生理盐水稀释, 再调适当 pH, 后加活性炭处理, 即可除去黄绿色, 使第一次解

离液及成品溶液, 复呈淡黄色~黄色。

4. 推断第一次解离液或成品溶液出现黄绿色~绿色, 其原因可能为: 当溶液 pH 为 5.6~6.2, 加热时间延长, 利凡诺或氯化氨基吡啶衍生物形成氧化型产物而显色, 而且, pH 越高, 加热或放置时间越长, 氧化型产物增多, 显色也加深, 而呈黄绿色~绿色。

· 新书评介 ·

《医药英语文献翻译与写作》

《医药英语文献翻译与写作》一书具有显著的特点; 其编写思路与同类书籍全然不同, 不以学科专业词汇为选材依据, 而紧扣医务工作者实际工作需要, 详尽而系统地讲解各类专业文献的体裁和结构。

该书将英语功能修词学和科技外语翻译理论相结合, 系统地讲解各类文献。第一章是全书的基础部分。论述科技翻译的原则和医药文献的特点。其余各章, 每章讲解一种文体, 依次为, 医药书籍; 英, 美药典; 药品说明书; 学术论文; 综述文章; 专利说明书等。对每种文体首先分析其文体结构和语言特点。然后选择近年出版的有关文献原文作为课文详加注释。后面再附一篇同样体裁的文献作阅读材料, 加深理解。书后附有总词汇表和全部课文和阅读材料的中文译文, 便利读者对照参阅。

全书编排新颖得体, 系统科学, 由浅入深循序渐进, 既适合中高级英语程度者写作

翻译之需, 亦适合较低水准者自学之用。更可做为医药大专院校专业阅读课或翻译课的教材。

本书曾经上海同济大学外语系应云天教授审阅, 深受好评, 认为本书“内容和编写体例具有首创性。”上海机院外语系戴炜华教授审阅后的评价是: “该书编排由浅入深, 理论结合实际, 专业词汇解意准确, 极有实用价值”。

该书由上海第二军医大学外语教研室杨树隽副教授主编。北京人民军医出版社出版发行。

每册定价: 12.80 元

汇款地址: 北京市复兴路 22 号甲 14 号  
薛廷民收(邮编 100842)

开户银行: 北京工商银行海淀区翠微路  
城市信用社

帐 号: 111391—09