

葡萄糖酸钙的高碘酸盐选择性氧化测定*

温州第二制药厂 陈光表**

编者按：本文英文稿已发表于美国Journal of Pharmaceutical Science 《药科学杂志》，73(5)：681~683, 1984, 现征得作者同意将中文稿刊出，以飨读者。

【提要】 本文介绍葡萄糖酸钙被高碘酸钠选择性氧化而测定含量。对反应的条件进行探索，提出一个可行的测定葡萄糖酸钙及其制剂的分析方法，测定结果准确精密，反应较专一，不受其他钙盐或其他能和EDTA络合的共存物质干扰，因此较中国药典(1977)的络合量法可靠。

中国药典(1977)和许多国家药典⁽¹⁻⁵⁾对于葡萄糖酸钙(CaG)及其制剂的测定均采用EDTA络合滴定法；从测得钙离子的量换算成CaG的含量。此法仅适用于测定不含其他钙盐或其他能和EDTA络合的阳离子的CaG样品。国内药厂生产的口服用CaG均残留一定量的草酸盐，这是因为糖化液在黑霉菌(*Aspergillus niger*)发酵过程中形成的付产物而在提炼精制过程中未能除尽所致；另在CaG注射液中通常添加少量乳酸钙(乳酸和氢氧化钙)作助溶剂⁽⁶⁾。因此，药典法不能准确测定其中CaG的含量。前人曾根据Malaprade反应的原理测定相邻羟基多元醇和醛糖类化合物的含量⁽⁷⁻¹⁰⁾。葡萄糖酸属于相邻羟基多元醇的一元羧酸，为此我们对高碘酸盐选择性氧化CaG的反应进行探讨，拟订一个从测定葡萄糖酸含量而换算成CaG含量的分析方法。此法反应较专一，测定结果较准确精密，不需特殊仪器设备。

实 验 部 分

1、药品和试剂 (1) 所用药品均符合中国药典(1977)规定，CaG及其片剂和注射剂由温州第二制药厂生产；(2) 所用化学试剂均为分析纯或基准试剂；(3) 所用当量溶液和克分子溶液(0.1N碘液、0.1N亚砷酸钠液、0.05M EDTA(二钠)液、0.05M高碘酸钠液等)均按法定方法配制和标定；(4) CaG纯品：取注射用CaG用水重结晶三次，70℃烘干备用，按中国药典(1977)法测定含量为100±0.01%；另按高氯酸铁法^(11、12)测定草酸盐含量在15ppm以下。

2、高碘酸钠对CaG氧化反应的克分子比和CaG回收试验 精密称取CaG纯品约50mg置碘量瓶中，加水25ml使溶，准确加入0.05M高碘酸钠液40.00ml，摇匀，于50℃水浴中保持10分钟，冷后加入碘化钾1g和碳酸氢钠1.5g，摇匀，准确加入0.1N亚砷酸钠液50.00ml，摇匀，暗处放置5分钟后以0.1N碘液滴定(淀粉作指示剂)。同时作空白测定。样品和空白测定所消耗的碘液毫升数之差即为0.05M高碘酸钠液对CaG氧化反应的毫升数，将此毫升数去除CaG纯品的投入量(g)，即得每毫升0.1N碘液相当于CaG的克数。结果

* Determination of Calcium Gluconate with Selective Oxidation of Periodate.

** 现在通讯处：温州市医药管理局

见表1:

表1 NaIO₄对CaG氧化反应的克分子比

CaG纯品投入量 (mg)克分子 ($\times 10^{-3}$)	0.1NI ₂ 液用量(ml) (样品测定 - 空白测定)	NaIO ₄ 反应的 克分子($\times 10^{-3}$)	NaIO ₄ 对CaG 反应克分子比	1ml0.1NI ₂ 相 当CaG的量(g)
55.64 0.1241	24.81	1.241	10.0 : 1	0.002242
50.23 0.1120	22.42	1.121	10.01 : 1	0.002241
51.32 0.1145	22.89	1.145	10.0 : 1	0.002241
48.32 0.1078	21.56	1.078	10.0 : 1	0.002243
53.53 0.1194	23.85	1.193	9.992 : 1	0.002242
			平均值10.0 : 1	平均值0.002242

从表1得知NaIO₄对CaG的氧化反应的平均克分子比为10.0 : 1, 1 ml 0.1NI₂ 液平均相当于CaG0.002242g, 由此计算CaG的回收率见表2:

表2 CaG的回收率(根据表1的投入量)

CaG 纯品投入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)
55.64	55.62	99.96
50.23	50.24	100.0
51.32	51.30	99.96
48.32	48.35	100.1
53.53	53.50	99.94
		平均值99.99.SD0.0161%

3、高碘酸钠对CaG氧化反应条件的选择试验 配制1.00%CaG纯品的水溶液。精密量取该水溶液5.00ml若干份, 分别加水20ml和0.05M高碘酸钠液40.00ml, 在不同温度和不同时间氧化反应后各按2法测定。结果见表3:

表3 CaG在不同温度和不同时间以NaIO₄氧化后的回收测定

反应温度(°C)	CaG的回收率(%) *		
	5 分钟	10 分钟	30 分钟
15	89.2	90.9	91.3
40	99.2	99.9	100.2
50	100.0	100.0	100.3
60	100.0	100.2	100.6
80	100.2	100.9	102.1
100	100.9	102.6	104.2

* 三次测定结果的平均值

4、CaG在其他物质共存时按高碘酸钠氧化法测定的回收试验 精密量取1.00%CaG纯品水溶液5.00ml三份。一份加入淀粉20mg、滑石粉12.5mg及硬脂酸镁2.5mg; 一份加入乳酸25mg和氢氧化钙2.5mg; 一份加入草酸钠0.5mg和氯化镁2mg。分别按2法进行测定(每份重复做三次)。CaG的平均回收率见表4:

表4 CaG和其他物质共存时按NaIO₄氧化法测定的回收率

CaG 纯品投入量 (mg)	加入其他物质 (mg)	CaG测得量* (mg)	回收率* (%)
50.00	淀粉20, 滑石粉12.5 硬脂酸镁2.5	50.45	100.9 (SD0.02%)
50.00	乳酸2.5 氢氧化钙2.5	50.37	100.7 (SD0.02%)
50.00	氯化镁2 草酸钠0.5	49.98	99.96 (SD0.05%)

* 三次测定结果的平均值

5、CaG及其片剂和注射液按高碘酸钠氧化法和中国药典(1977)法测定结果的比较。分别精密称取或量取相当CaG约50或100mg的上述样品适量,各按2法和中国药典(1977)法进行测定。结果见表5:

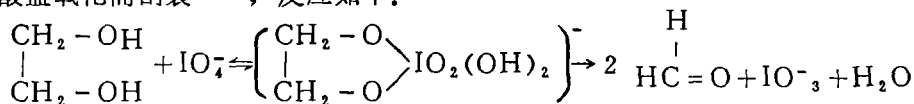
表5 CaG及其制剂按NaIO₄氧化法和中国药典法测定结果的比较

品名、批号	草酸盐含量 (ppm) [11.12]	测得的CaG含量(%)*	
		NaIO ₄ 法	中国药典(1977)法
口服用CaG, 820131	585.4	99.87	100.7
口服用CaG, 820303	909.6	99.50	101.0
口服用CaG, 820207	1527.1	99.24	101.7
注射用CaG, 820314	<15	99.98	99.96
注射用CaG, 820310	<15	99.99	99.99
CaG片, 820405		98.92**	101.7**
CaG片, 820406		97.45**	99.83**
CaG注射液, 801222		101.4**	103.2**
CaG注射液, 801226		100.6**	102.4**

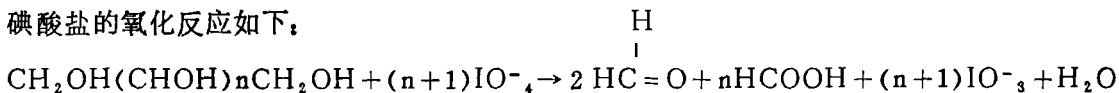
* 三次测定结果的平均值。**为标示量的%。

结果和讨论

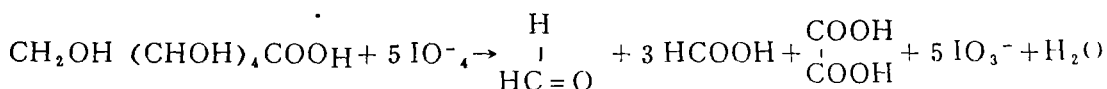
1、根据Malaprade反应⁽¹³⁾,乙二醇的相邻羟基的C—C键在中性或酸性溶液中能被高碘酸盐氧化而割裂⁽¹⁴⁾,反应如下:



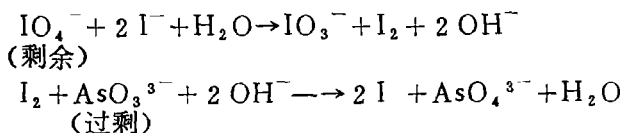
Kolthoff等⁽¹⁵⁾对Malaprade反应曾予以详细评述,并归纳所有相邻羟基多元醇被高碘酸盐的氧化反应如下:



凡居于分子末端碳原子上的醇羟基被氧化为甲醛,而居于中间碳原子上的醇羟基则被氧化为甲酸。葡萄糖酸属于相邻羟基多元醇的一元羧酸,其分子末端有一羧基,故被高碘酸盐的氧化反应如下:



在碳酸氢钠碱性条件下，剩余的 IO_4^- 能定量地氧化 I^- 为 I_2 ，而 IO_3^- 则不能，故 IO_3^- 不会干扰。析出的 I_2 被加入的亚砷酸钠定量地还原，而过剩的亚砷酸盐则以 0.1NI_2 滴定，其反应如下：



由此可知1克分子葡萄糖酸相当5克分子高碘酸钠或10克当量的碘，则1克分子CaG应相当10克分子高碘酸钠或20克当量的碘，故1ml 0.1 NI_2 应相当0.002242g的CaG。此和实验2（表1）所得结果完全一致。

2、CaG和高碘酸钠在 100°C 反应10分钟以上或 80°C 反应30分钟以上时，CaG的回收率偏高，这可能因生成的甲醛被进一步氧化所致；如反应温度过低或反应时间太短，则CaG氧化不完全，回收率偏低。从实验3（表3）得知高碘酸钠对CaG的选择性氧化在 50°C 反应10分钟为宜，此时CaG的回收率可达100%。

3、从实验4，淀粉、滑石粉、硬脂酸镁、乳酸、氢氧化钙等的加入量比CaG片或注射液中的配方量高10倍；草酸盐和镁盐的加入量比CaG中规定限量高得多，但这些附加物均不影响高碘酸钠对CaG的选择性氧化，故不干扰测定。乳酸为 α -羟基羧酸，在此条件下不被 IO_4^- 氧化⁽¹⁶⁾。

口服用CaG中残留的草酸盐较多，一般为500ppm左右，有时高达1000ppm以上，CaG注射液中附加的乳酸钙量约为CaG的1.5%，故口服用的CaG、CaG片或注射液按中国药典（1977）的络合量法测定时，必然受干扰而使测定结果高于高碘酸钠氧化法。注射用CaG中残留的草酸盐量很低（要求控制在100ppm以下，如超过此数，则制成注射液放置一段时间后，易析出草酸钙的微细结晶，影响澄明度），故按两法测定结果基本一致（见表5）。

总之，按高碘酸钠氧化法测定CaG及其制剂的含量，专一性较强，不受附加剂或其他共存物质干扰，回收率和精密度较高，测定结果比药典法可靠。

参 考 文 献

- [1] USP, XX, P. 108, 1980
- [2] BP, P. 72, 1980
- [3] 第九改正日本药局方解说书, C-600, 1976
- [4] DAB 1968 kommenter 2 neubearbeitete auflage, S. 587, 1973
- [5] USSR State Pharmacopoeia X P. 131
- [6] 顾学裘 药物制剂注解, 第2版, 79页, 人民卫生出版社, 1981
- [7] Hough L et al, J Chem S, No 3, 1212~1217, 1958
- [8] Gorlett R.D. et al, Canad J Chem, 48(16): 2474~2483, 1970
- [9] Higuchi T. et al, Pharmaceutical Analysis, P. 33~34, Interscience, 1961
- [10] Zaharans V.Y. et al, J.Chem.and pharm.15 (5) : 97~101, 1981 (俄文)
- [11] 野崎 享等, 日本化学杂志, 82 (6), 713~715. 1961
- [12] 何孟如等, 葡萄糖酸钙质量研究专题总结 (内部资料), 1966
- [13] Malaprade L, Bull Chim France, 43, 683, 1928
- [14] 同[4], S. 347
- [15] Kolthoff I. M. et al, Volumetric Analysis, Vol. III, P. 475, Interscience, 1957
- [16] Sprinson D. B. et al, J Biol Chem, 164, 433, 1946