表 3　给予甲磺酸酚妥拉明栓剂后兔体内血药质量浓度数据(μg·L⁻¹)

Tab 3　Plasma concentration of phentolamine mesylate suppository in rabbits (μg·L⁻¹)

编号	时间/min											
	5	15	30	45	60	90	120	180	240	300	480	720
1	2.5	4.8	8.3	7.6	6.5	6.1	5.3	4.4	3.5	2.8	2.1	1.8
2	2.1	4.3	7.1	8.6	7.7	7.1	6.1	5.7	4.1	3.7	2.9	2.1
3	3.2	4.9	7.5	9.2	8.5	7.6	6.9	5.7	4.8	3.9	3.1	2.5
4	2.8	5.1	8.5	7.3	6.5	5.9	5.1	4.4	3.8	3.4	2.9	2.1
5	2.7	4.7	8.9	7.9	6.7	5.7	5.2	4.5	3.7	3.1	2.8	2.0
6	2.3	3.9	7.8	8.9	8.1	7.7	7.1	6.3	5.4	4.5	3.8	2.6
7	2.4	5.2	9.1	8.5	7.3	6.6	5.9	5.1	4.4	3.6	3.1	2.4
8	2.1	4.6	8.7	9.2	8.5	7.6	7.1	6.4	5.7	4.8	3.6	2.5
$\bar{x}$	2.51	4.69	8.24	8.4	7.48	6.79	6.08	5.31	4.42	3.73	3.03	2.25
±s	0.37	0.43	0.71	0.73	0.85	0.82	0.86	0.78	0.81	0.67	0.52	0.27

3　结果

甲磺酸酚妥拉明栓剂与口服给药在兔体内的药动学过程为一室模型。根据两制剂 AUC 求算得甲磺酸酚妥拉明栓的相对生物利用度为105.43 %,对两种制剂的药动学各参数进行双、单侧 t 检验,差异均无显著性($P > 0.05$)。甲磺酸酚妥拉明栓与参比制剂(甲磺酸酚妥拉明片)具有生物学等效性。局部组织药物浓度测定结果表明,甲磺酸酚妥拉明栓和片的阴茎组织中药物质量浓度分别为4.23 ng·g⁻¹和2.73 ng·g⁻¹,数据见表 5,两者差异有显著性($P < 0.01$)。可见本品直肠给药阴茎局部药物浓度高于片剂口服给药。

表 4　两种制剂的药物动力学主要参数

Tab 4　Pharmacokinetic parameters of phentolamine mesylate suppository and tablet

	$AUC_{(0-12)}$/μg·h·L⁻¹	$AUC_{(0-inf)}$/μg·h·L⁻¹	C_{max}/μg·L⁻¹	CL/ L·h⁻¹	$t_{1/2}(ka)$/ h	$t_{1/2}(ke)$/ h	t_{max}/ h
栓剂	50.6 ±13.2	58.8 ±12.6	7.7 ±0.5	0.36 ±0.08	0.18 ±0.04	5.1 ±2.0	0.79 ±0.14
片剂	48.4 ±5.1	55.7 ±5.0	8.1 ±0.4	0.36 ±0.033	0.17 ±0.23	4.6 ±1.7	0.81 ±0.08

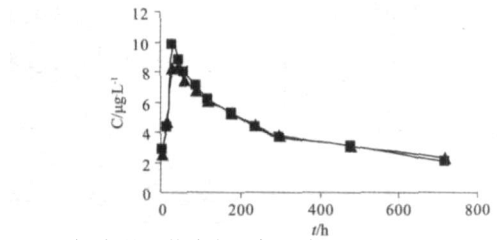

图 2　两制剂的血药浓度-时间曲线

Fig 2　Concentration-time curves of the two formμLations

表 5　给予两制剂 45 min 后阴茎局部药物质量浓度(μg·L⁻¹)

Tab 5　Located issue concentration of phentolamine mesylate suppository and tablet later 45 minutes in penis(μg·L⁻¹)

	序号								
	1	2	3	4	5	6	7	8	$\bar{x}$ ±s
栓剂	4.6	3.8	4.1	4.6	3.9	4.2	5.1	3.9	4.23 ±0.45[a]
片剂	2.7	2.1	2.3	3.1	2.4	3.1	3.2	2.9	2.73 ±0.42

注:与片剂组比较,[a] $P < 0.01$

4　讨论

通过测定了兔体内甲磺酸酚妥拉明栓的相对生物利用度和阴茎组织药物浓度,表明栓剂和片剂血药浓度基本相同,但阴茎组织浓度栓剂高于片剂,可更大程度发挥该栓剂较强的局部作用,进一步提高疗效。

参考文献:

[1] Fred L. Methods and formμLation for modμLation the human sexual response. WO96/ 33705.

[2] Webster GK, Lemmer RR, Greenwald S. Rapid analysis of phentolamine by high-performance liquid chromatography[J]. J Chromatogr Sci ,2003 ,41(2) :57-62.

[收稿日期]2006-04-11

高效液相色谱法测定苯磺酸氨氯地平片的含量及有关物质

牛晓强,赵亮,李云兰,李青山　(山西医科大学药学院,山西 太原 030001)

[摘要]　**目的**:建立高效液相色谱法测定苯磺酸氨氯地平片的含量及有关物质的方法。**方法**:色谱柱为:Hypersil ODS_2 (4.6 mm ×250 mm ,5 μm);柱温为 25 ℃;检测波长为 237 nm;流动相为甲醇-0.03 mol·L⁻¹磷酸二氢钾水溶液(70∶30);流速为 1 mL·min⁻¹。**结果**:制剂中其它成分不干扰测定,杂质峰和主峰达到有效分离。苯磺酸氨氯地平溶液在 8.9～71.2 mg·L⁻¹范围内线性关系良好(r = 0.999 9, n = 5),平均回收率为 99.9 %,RSD 为 1.0 %。**结论**:该方法适用于测定苯磺酸氨氯地平片的含量及其有关物质,方法简单,结果准确,专属性强。

[关键词]　高效液相色谱法;苯磺酸氨氯地平片;有关物质;含量测定

[中图分类号] R927.7　　[文献标识码] A　　[文章编号] 1001-5213(2007)11-1534-04

Determination of content and related substances in Amlodipine Besylate Tablets by HPLC

[作者简介] 牛晓强,男,硕士研究生,电话:0351-4135243,E-mail:niuxiaoqiang1983@163.com　[通讯作者] 李青山,男,博士生导师,教授,电话:0351-4690322,E-mail:qingshanl@yahoo.com

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

NIU Xiao-qiang ,ZHAO Liang ,LI yun-lan ,LI Qing-shan * (Department of Pharmacy of ShanXi Medical University , Shanxi Taiyuan 030001 ,China)

ABSTRACT :OBJECTIVE To establish a HPLC method for determining the content and related substances in Amlodipine Besylate Tablets. **METHODS** The analysis was conducted with a dimonsil C_{18} column at room temperature ,the mobile phase was consisted of methanol-0.03 mol·L^{-1} KH2PO4 solution (70 ∶30) ,the detecting wavelength was 237 nm ,the flow rate was 1 mL·min^{-1}. **RESULTS** Amlodipine Besylate Tablets was separated with its related substances thoroughly. The calibrated linear curve of Amlodipine Besylate was within 8.9～71.2 μg·mL^{-1} (r = 0.999 9). The recovery rate was 100.3 % with RSD of 1.0 %. **CONCLUSION** The method is proved to be accurate and reliable. It could be used for the analysis of the content and related substances in Amlodipine Besylate Tablets.

KEY WORDS : HPLC ; Amlodipine Besylate Tablets ; related substances ; content

苯磺酸氨氯地平为二氢吡啶类钙拮抗剂,对血管选择性较强,可舒张冠状血管和全身血管,增加冠脉血流量,降低血压。该药起效慢,但持续时间长,临床大量用于治疗高血压和心绞痛,是轻 中度高血压患者理想的降压药物[1]。在国家药品标准中[2],苯磺酸氨氯地平片的含量测定采用高效液相色谱法[3],但无有关物质检查项。为保证用药安全,充分考察苯磺酸氨氯地平片质量,本试验采用高效液相色谱法测定苯磺酸氨氯地平片的含量及其有关物质。

1 材料

日本岛津 LC10A-VP 高效液相色谱仪(日本岛津 CLASS-VP 色谱工作站,SPD10A-VP 紫外检测器),苯磺酸氨氯地平对照品(原料药三次重结晶获得,含量 > 99.9 %,原料药购于太原市海科新技术有限公司),苯磺酸氨氯地平片(山西医科大学药学院药剂科研室自制,批号:060406 ,060407 ,060408),甲醇为色谱纯,磷酸二氢钾为分析纯。

2 方法与结果

2.1 有关物质检查

2.1.1 溶液的制备 (1) 供试品溶液:取本品 10 片,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于氨氯地平 5 mg),置 25 mL 量瓶中,加流动相约 20 mL,超声处理 30 min,取出,放冷至室温,加流动相稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液;(2) 对照品溶液:取供试品溶液 1.0 mL,置 100 mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为对照品溶液。

2.1.2 色谱条件及系统适应性试验 色谱柱:Hypersil ODS_2 (4.6 ×250mm ,5 μm ,依利特) 柱温:25 ℃;检测波长:237 nm;流动相:甲醇-0.03 mol·L^{-1} 磷酸二氢钾水溶液(70 ∶30);流速:1 mL·min^{-1};进样量:20 μL。在以上色谱条件,主峰保留时间约为 5.8 min,拖尾因子为1.03,与相邻杂质峰的分离度均大于1.5,理论塔板数按氨氯地平峰计算不低于 3 000。并且空白辅料无干扰,由上可知该色谱条件适用。

2.1.3 专属性考察 取供试品溶液进行酸破坏试验、碱破坏试验、氧化破坏试验、高温破坏试验、光照破坏试验。取各种破坏性试验溶液和空白辅料溶液进样,记录色谱图。除溶剂峰外未见明显辅料峰,片剂辅料无干扰,杂质峰和主峰达到有效分离。见图 1。

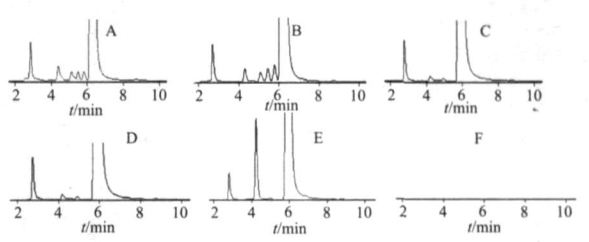

图 1 专属性试验高效液相色谱图

A. 酸破坏;B. 碱破坏;C. 氧化破坏;D. 高温破坏;E. 光照破坏;F. 空白辅料

Fig 1 Chromatogram of specificity test

A. sample destroyed by acid ;B. sample destroyed by alkali ;C. sample destroyed by Oxdizing ;D. sample destroyed by high temperature ; E. sample destroyed by light ; F. excipients

2.1.4 检测限试验 取供试品溶液用流动相稀释成一系列浓度,进样,当信噪比为 3 时进样量即为最低检测限,浓度为 0.0025 mg·L^{-1},即检测限为 0.05 ng。

2.1.5 有关物质检测 取对照溶液 20 μL,注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主峰高约占满量程的 20 %。再分别取供试品溶液和对照溶液各 20 μL,注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍。供试品溶液的色谱图中如有杂质峰,各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积1.0 %[5]。3 批样品测定均符合规定。测定结果见表 1。

2.2 含量测定

2.2.1 溶液的制备 (1) 供试品溶液:取本品 10

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1　样品有关物质测定

Tab 1　Determination of related substances in amlodipine Besylate Tablets.

批号	有关物质/ %
060406	0.63
060407	0.62
060408	0.62

片,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于氨氯地平 5 mg),置 200 mL 量瓶中,加水 20 mL 使溶解,加流动相约 160 mL,超声处理 30 min,取出,放冷至室温,加流动相至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液。(2) 对照品溶液:取苯磺酸氨氯地平对照品适量,精密称定,加流动相溶解并稀释制成每 1 mL 约含 34 μg 的溶液,作为对照品溶液。

2.2.2　线性关系的考察　精密称取苯磺酸氨氯地平对照品 17.8 mg,置 100 mL 量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀;分别精密量取0.5,1.0,2.0,3.0,4.0 mL,置于 10 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液各 20 μL,注入液相色谱仪,记录色谱图峰面积。结果苯磺酸氨氯地平溶液在8.9～71.2 mg·L^{-1}浓度范围内,峰面积(A)和浓度(C)线性关系良好,线性方程为 A = 81 772.9C + 43 747.3,相关系数 r = 0.999 9。

2.2.3　精密度试验　取同一供试品溶液,重复进样 6 次,记录色谱图的峰面积,计算峰面积的 RSD 为1.1 %。

2.2.4　稳定性试验　取供试品溶液,在室温条件下分别于第 0,2,4,8,12,24 h 进样,记录色谱图峰面积,计算峰面积的 RSD 为1.8 %。表明其在 24h 内稳定。

2.2.5　重复性试验　取同批样品 6 份,按样品含量测定方法测定,计算峰面积的 RSD 为1.5 %。

2.2.6　回收率试验　分别取相当于片剂标示量的 80 %,100 %,120 %苯磺酸氨氯地平对照品(约5.5,6.9,8.3 mg),精密称定,置 200 mL 量瓶中,按处方比例加入空白辅料,加水 20 mL 使溶解,加流动相约 160 mL,超声处理 30 min,取出,放冷至室温,加流动相至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液。每个浓度各配 3 份,共 9 份取对照品溶液和高、中、低 3 种浓度的供试品溶液分别进样,记录色谱图峰面积。按"样品含量测定"项下方法测定,测定结果见表 2。

2.2.7　样品含量测定　分别取对照品溶液和供试品溶液进行测定,按外标法以峰面积计算的 3 批样品的含量均符合规定。测定结果见表 3。

2.3　影响因素

表 2　回收率试验结果

Tab 2　Result of recovery test

投入量 / %	含有量 / mg	测得量 / mg	回收率 / %	平均 / %	RSD / %
80 %	5.46	5.49	100.5		
	5.49	5.48	99.8		
	5.49	5.53	100.7		
100 %	7.08	7.19	101.6		
	7.03	7.02	99.9	99.9	1.0
	7.10	7.10	100.0		
120 %	8.20	8.10	98.8		
	8.15	8.06	98.9		
	8.17	8.11	99.3		

表 3　样品含量测定

Tab 3　Assay of samples

批号	含量/ %
060406	99.9
060407	100.5
060408	100.3

2.3.1　实验条件(1) 高温试验:取苯磺酸氨氯地平片在温度 60 ℃条件下放置 10 d;(2) 高湿试验:室温条件下,取苯磺酸氨氯地平片置于相对湿度 90 %的恒湿密闭容器中放置 10 d;(3) 强光照射试验:室温条件下,取苯磺酸氨氯地平片置于光强 4 500Lx 下放置 10 d。

2.3.2　检测结果　室温、高温、高湿条件下,样品含量和有关物质无明显变化,样品测定符合规定。强光照射条件下,样品含量无明显变化,但有关物质增加,样品测定不符合规定。测定结果见表 4。

表 4　样品含量测定和有关物质检查

Tab 4　Assay and test for related substances of the sample

实验条件	实验时间/ d	有关物质/ %	含量/ %
室温	0	0.60	100.6
高温	10	0.64	99.8
高湿	10	0.62	100.2
强光	10	1.17	99.5

3　讨论

在文献[2-4]中,流动相分别为一定比例配比的甲醇-0.03 mol·L^{-1}磷酸二氢钾水溶液,在实验中发现按文献中的色谱条件,杂质峰和主峰不能达到有效分离。经反复实验,改用以甲醇-0.03 mol·L^{-1}磷酸二氢钾水溶液(70∶30)为流动相,杂质峰和主峰达到有效分离。

苯磺酸氨氯地平对光敏感,苯磺酸氨氯地平片的生产工艺和贮藏应注意避光。本实验建立的高效液相色谱法测定苯磺酸氨氯地平片中的含量及其有关物质,方法简便,灵敏,准确,专属性强,为控制其质量提供了可靠的方法。

参考文献:

[1] 李刚,周宏,孙世明等. 氨氯地平对 32 例高血压患者动脉和心脏效应[J]. 中国医院药学,2003,23(4):228-229.

[2] WS1-(X-010)-2001Z,苯磺酸氨氯地平片国家药品标准[S].

[3] 中国药典. 二部[S]. 2005. 附录 28-32.

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

[4] 韩启银,张根元,陶伟博等. 高效液相色谱法测定苯磺酸氨氯地平分散片的含量[J]. 江苏药物与临床研究,2005,13(6):19-20.

[5] WS1-(X-020)-2002Z,苯磺酸左旋氨氯地平片国家药品标准[S].

[收稿日期]2007-01-08

高效液相色谱法测定布洛芬混悬液中布洛芬含量

张玉[1],唐凤敏[2],马力[1] (1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院药剂科,湖北 武汉 430022;2. 华中科技大学同济医学院药学院,湖北 武汉 430030)

[摘要] **目的**:用高效液相色谱法测定布洛芬混悬液中布洛芬的含量。**方法**:采用 Symetry C_{18} 柱(3.9 mm ×150 mm,5 μm)为分析柱,乙腈-醋酸-醋酸钠缓冲液(60∶40)为流动相,流速 1.0 mL·min^{-1},检测波长 263nm:,柱温 40 ℃。**结果**:布洛芬在 40~120 μg·min^{-1}范围内浓度与峰面积线性关系良好,回归方程为 A = 643.49C + 11 229 (r = 0.997 2),日内和日间精密度 RSD < 2 %。**结论**:高效液相色谱法简便、准确,可用于布洛芬混悬液的质量控制。

[关键词] 布洛芬混悬液;高效液相色谱法;含量测定

[中图分类号] R927.2 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2007)11-1537-02

Analysis of Ibuprofen suspension by HPLC

ZHANG Yu[1], TANG Feng-min[2], MA Li[1] (1. Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong Science and Technology University, Hubei Wuhan 430022, China; 2. College of Pharmacy, Tongji Medical College, Huazhong Science and Technology University, Hubei Wuhan 430030, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HPLC method for determination of Ibuprofen in suspension. **METHODS** HPLC analysis was carried out by employing Symetry C_{18} column and a mixture of acetonitrile and acetic acid buffer (60∶40) as mobile phase. The detection wavelength was at 263 nm and flow rate was 1.0 mL·min^{-1}. **RESULTS** The linear regression equation was A = 643.49C + 11229 (r = 0.9972), linear range was 40~120 mg·L^{-1}, and the average recovery was 99.69 % (RSD 1.35 %). **CONCLUSION** This method is accurate, convenient and satisfied to determine Ibuprofen in suspension.

KEY WORDS: Ibuprofen, suspension, HPLC; content determination

布洛芬(ibuprofen,IBF)混悬液是临床常用的解热镇痛药,疗效确切,给药剂量易于控制,且具有水果香气、甜味和鲜艳的颜色,易为儿童接受,特别适合儿科使用。《中国药典》2005 版[1]采用中和法测定原料及片剂含量;也有报道[2]用反相高效液相色谱法测定布洛芬片剂中布洛芬含量。笔者在此基础上加以改进,采用高效液相色谱法测定布洛芬混悬液中布洛芬含量,用于布洛芬混悬液的质量控制。现报道如下。

1 材料

Waters 高效液相色谱仪(包括 1525 四元梯度泵、2487 紫外检测器、717 全自动进样器、柱温箱),SHANGPING FA1004 电子分析天平(上海)。布洛芬对照品(湖北安至药业有限公司,批号 20050512,含量99.5 %);布洛芬混悬液(湖北安至药业有限公司,规格 2 g/10 mL,批号 20050802,20050803,20050804)。

[作者简介] 张玉,男,硕士,副主任药师,电话:13971292838

2 方法与结果

2.1 色谱条件及系统适应性 色谱柱为 Symetry C_{18} 柱(3.9 mm ×150 mm,5 μm),乙腈-醋酸-醋酸钠缓冲液(60∶40)为流动相,流速为1.0 mL·min^{-1},检测波长为 263 nm,柱温为 40 ℃,布洛芬保留时间约为3.19 min,理论塔板数按布洛芬计算不低于 1 200,色谱图见图 1。

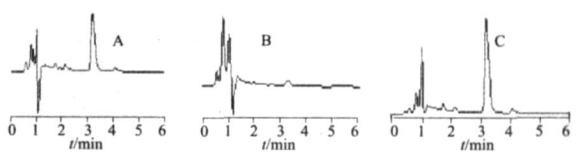

图 1 布洛芬色谱分析图

A. 布洛芬对照品 B. 空白溶液 C. 供试品溶液

Fig 1 HPLC chromatograms of Ibuprofen

A. Ibuprofen reference substance; B. blank sample; C. sample of Ibuprofen suspension

2.2 对照品溶液的配制 精密称取经干燥至恒量的布洛芬对照品适量,用 60 %甲醇配成布洛芬浓度

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net