

态制酸力法,如 Rossett Rice 等法。研究证明,动态制酸力法对抗酸剂的评价与体内抗酸活性有很好的相关性^[4]。

1 仪器与试药

1.1 仪器 pHs-3C 型酸度计(上海第二分析仪器厂),HL-2 型恒流泵(上海青浦沪西仪器厂)。

1.2 试药 复方氢氧化铝片(0.245 g/片,锦州九泰药业,批号 040108);复方铝酸铋片(0.079~0.097 g/片,吉林威威药业,批号 031006);甘羟铝片(0.25 g/片,吉林通化林海药业,批号 020109);铝碳酸镁片(0.5 g/片,峰制药厂,批号 030425);磷酸铝凝胶(2.2 g/20 g,沈阳天仁制药有限公司,批号 031201);铝碳酸镁片(0.5 g/片,德国 Bayer 公司,批号 030425);镁加铝混悬液(0.5 g/5 mL,美国 Whitehall robins 公司,批号 0315430);镁加铝片(1.08 g/片,美国 Whitehall robins 公司,批号 0393930);铝镁加混悬液(0.5 g/5 mL,扬州一扬药业,批号 030410)。

2 方法与结果

2.1 Rossett Rice 体外抗酸实验 将 30 mL 水和 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 70 mL 加入反应容器中,用磁力加热搅拌器和接点温度计控制反应液处于 37℃,磁力搅拌,搅拌速度为 400 r·min⁻¹,用配有玻璃电极、甘汞电极的 pH 计测定反应容器内 pH 值变化,恒流泵以(2.0±0.1) mL·min⁻¹ 的速度向反应容器内泵入 37℃ 恒温的 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液。当加入待测的抗酸剂后,立即开启恒流泵和磁力搅拌器,同时记录时间和 pH 值。

2.2 测定装置 见图 1。

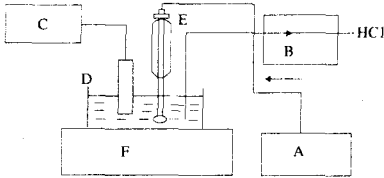


图 1 装置图
A. 电子继电器; B. 恒流泵; C. pH 计; D. 电极; E. 温度计; F. 磁力搅拌器

Fig 1 Schematic apparatus
A. electron relay; B. constant volume pump; C. pH meter; D. electrode; E. temperature meter; F. magnetic stirrer

2.3 测定结果 见表 1。

表 1 几种抗酸剂的测试结果

Tab 1 The test results of several antacids				
抗酸剂	剂量	达到 pH 3 的时间 /min	保持 pH 3~5 的时间 /min	达到的最大 pH
复方氢氧化铝片	4 片	11	94	3.41
复方铝酸铋片	2 片	5.8	39	5.66
甘羟铝片	2 片	未达到	—	2.12
铝碳酸镁片(中)	2 片	2.03	70	3.54
铝碳酸镁片(德)	2 片	1.9	78	3.61
磷酸铝凝胶	20 g	未达到	—	2.04
镁加铝混悬液	10 mL	0.82	65	3.46
镁加铝片	4 片	0.67	205	3.40
铝镁加混悬液	15 mL	0.55	275	4.15

3 结论

从以上体外抗酸实验结果中,我们得出结论:(1) 复方氢

氧化铝片虽起效稍慢, pH 值升至 3 需要 11min,但作用持久, pH 值在 3~5 达 1.5 h, 已经超过了胃残留时间, 所以将其列入国家基本药物是有科学依据的。(2) 将进口的铝碳酸镁片与国产的同种药相比,二者均起效较快, pH 值升至 3 约需要 2 min,而且作用持久, pH 值在 3~5 约达 1.1 h,超过了胃残留时间,所以这是一个很好的抗酸剂。(3) 甘羟铝片、磷酸铝凝胶, 没能使 pH 值升至 3。(4) 复方铝酸铋虽然起效时间、作用时间还可(这与处方中含重质碳酸镁、碳酸氢钠有关),但是 pH 值超过 5,容易引起胃酸反弹。(5) 镁加铝混悬液、镁加铝片起效不超过 1 min,作用时间超过胃残留时间。(6) 国产及进口的铝碳酸镁片、镁加铝混悬液、镁加铝片及铝镁加混悬液均为镁、铝合剂,可以克服单纯铝剂引起的便秘副作用,均为很好的抗酸剂。

参考文献:

[1] 国家计划委员会科技司, 国家医药管理局科技教育司. 国家级化学医药新产品开发指南[M]. 91, 10: 222; 93, 9: 247.
[2] Playle, A. C. and Gunning, S. R. The *in vitro* antacid and antipepsin activity of hydrotalcite[J]. Pharmaceutica Acta Helvetica. 1974, 49: 298.
[3] S. L. Nail, J. L. White, and S. L. Hem. IR studies of development of order in aluminum hydroxide gel[J]. J Pharm Sci, 1976, 65: 231-234.
[4] A. Herrero and G. Cloquell. Evaluation of the *in vitro* activity of several antacid preparations[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy. 1997, 23(4): 369-374.

[收稿日期] 2005-06-29

毛细管气相色谱法测定替米沙坦中的有机溶剂残留量

薛继雄¹, 周晖² (1. 温州市中西医结合医院, 浙江 温州 325000; 2. 温州市药品检验所, 浙江 温州 325000)

[摘要] 目的: 建立气相色谱法测定替米沙坦中残留有机溶剂甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷、氯仿、乙二醇和二甲基甲酰胺。方法: 以 DB-624 弹性石英毛细管柱为色谱柱(30 m×0.53 mm), 载气为氮气, 采用氢火焰离子化检测器, 进样口温度为 200℃, 检测器温度为 250℃。顶空进样法采用程序升温(50℃, 保持 15 min, 以 30℃·min⁻¹ 升至 160℃, 保持 5 min), 进样量 1.0 mL。直接进样法柱温为 100℃, 进样量 1.0 μL。结果: 3 批样品中 7 种有机溶剂残留量均符合规定。结论: 本方法可测定替米沙坦中的有机溶剂残留量, 方法简单、准确。

[关键词] 气相色谱法; 残留量; 替米沙坦
[中图分类号] R927 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213 (2006) 03-0358-03

替米沙坦(telmisartan) 系由德国贝林格·格海姆药厂首先开发的一种新型抗高血压药物^[1], 1997 年在德国上市, 目前市场上已普遍使用。由于该药物在合成过程中需使用甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷、氯仿、乙二醇与二甲基甲酰胺(DMF) 等有性的有机溶剂, 故有必要在成品质量控制时对

[作者简介] 薛继雄, 男, 本科, 副主任药师, 电话: 0577-88931681, E-mail: wxjx9502@sina.com

其残留量进行有效地检测。本文建立气相色谱法测定替米沙坦原料药中残留的有机溶剂含量,方法灵敏、准确、可信。

1 仪器与试剂

Agilent 6890 气相色谱仪; Agilent 7694 顶空进样器; Agilent 7683 自动进样器。替米沙坦原料药(由某研究所提供,批号:000901,000902,000903),异丙醇、氯苯、丙酮、二氯甲烷和乙二醇均为分析纯,甲醇、乙醇、氯仿和二甲基甲酰胺均为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 色谱柱:石英毛细管柱 DB 624(6% 氰丙基苯 94% 二甲基硅氧烷), 0.53 mm × 30 m, 3.00 μm(J&W scientific); 气化室温度:200 ℃, FID 检测器温度:250 ℃; 载气:氮气; 流速(恒流):3.0 mL·min⁻¹; 分流比:1:20。顶空进样柱温 50 ℃ 维持 15 min, 以每分钟 30 ℃ 的速率升温至 160 ℃, 维持 5 min; 直接进样柱温 100 ℃。空白溶剂、对照品及样品的图谱见图 1, 对照品间相互分离度大于 2.0。

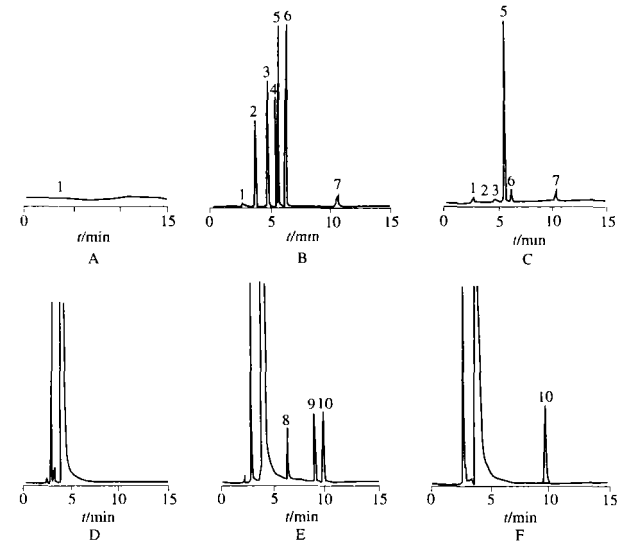


图 1 顶空进样空白(A)、对照品(B)与供试品(C)色谱图
直接进样空白(D)、对照品(E)与供试品(F)色谱图
1—空白; 2—甲醇; 3—乙醇; 4—丙酮; 5—异丙醇; 6—二氯甲烷; 7—氯仿; 8—乙二醇; 9—二甲基甲酰胺; 10—氯苯

Fig 1 Headspace gas chromatograms of blank (A), reference substance (B) and sample (C) direct injection gas chromatograms of blank (D), reference substance (E) and sample (F)
1—blank; 2—methanol; 3—ethanol; 4—acetone; 5—isopropanol; 6—dichloromethane; 7—chloroform; 8—glycol; 9—DMF; 10—chlorobenzene

2.2 线性范围 顶空进样为配制不同浓度的对照品 10% DMF 稀硫酸溶液, 其中内标异丙醇的浓度为 40 mg·L⁻¹。取 5.0 mL 置于 20 mL 的顶空瓶中, 在 80 ℃ 恒温加热 45 min, 取顶空瓶中的气体, 在上述色谱条件下进样 1.0 mL; 直接进样为配制不同浓度的对照品二氯甲烷溶液, 其中内标氯苯的浓度为 6 mg·L⁻¹, 在上述色谱条件下, 进样 1.0 μL。以对照品浓度(mg·L⁻¹)为横坐标, 对照品与内标的峰面积比为纵坐标进行线性回归。结果表明: 甲醇在 3.8~57 mg·L⁻¹, 乙醇在 4~60 mg·L⁻¹, 丙酮在 0.8~15 mg·L⁻¹, 二氯甲烷在 2.4~36 mg·L⁻¹, 氯仿在 0.24~3.6 mg·L⁻¹, 乙二醇在 6.2~22.3 mg·L⁻¹, DMF 在 8.8~31.7 mg·L⁻¹ 范围内

线性关系良好, 回归方程分别为: 甲醇 $Y = 183.71X - 0.014$ ($r = 0.9925$); 乙醇 $Y = 90.18X - 0.29$ ($r = 0.9975$); 丙酮 $Y = 24.32X - 0.036$ ($r = 0.9992$); 二氯甲烷 $Y = 21.38X - 0.069$ ($r = 0.9956$); 氯仿 $Y = 24.94X - 0.10$ ($r = 0.9989$); 乙二醇 $Y = 23.22X - 0.072$ ($r = 0.9996$); DMF $Y = 20.37X - 0.016$ ($r = 0.9993$)。

2.3 回收率与精密度 顶空法取已测知残留量的样品 0.4 g, 置 10 mL 的量瓶中, 加含对照品甲醇 38 mg·L⁻¹、乙醇 40 mg·L⁻¹、丙酮 10 mg·L⁻¹、二氯甲烷 24 mg·L⁻¹、氯仿 2.4 mg·L⁻¹ 及内标异丙醇 40 mg·L⁻¹ 的 10% DMF 稀硫酸溶液溶解并稀释至刻度, 取 5.0 mL 置于 20 mL 的顶空瓶中。直接法取样品 0.2 g, 置 10 mL 的量瓶中, 加含对照品乙二醇 12.4 mg·L⁻¹、DMF 17.6 mg·L⁻¹ 及含内标氯苯 6 mg·L⁻¹ 的二氯甲烷溶解并稀释至刻度, 分别照上述方法进行测定。甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷、氯仿与乙二醇、DMF 的平均回收率($n = 6$) 分别为 102.2%、99.7%、98.7%、97.4%、96.2%、100.2%、101.1%, RSD 分别为 1.5%、0.92%、1.4%、0.79%、2.3%、0.45%、0.66%。

2.4 样品测定 顶空法取样品 0.4 g, 置 10 mL 的量瓶中, 加含内标异丙醇 40 mg·L⁻¹ 10% DMF 稀硫酸溶液溶解并稀释至刻度, 取 5.0 mL 置于 20 mL 的顶空瓶中。直接法取样品 0.2 g, 置 10 mL 的量瓶中, 加含内标氯苯 6 mg·L⁻¹ 的二氯甲烷溶解并稀释至刻度。分别照上述方法进行测定。结果丙酮、乙二醇与 DMF 均未检出。其余残留量见表 1。

表 1 样品测定结果(%)

含量	批 号		
	000901	000902	000903
甲醇	0.001 1	0.001 0	0.001 4
乙醇	0.002 1	0.001 7	0.001 9
二氯甲烷	0.002 2	0.002 2	0.002 5
氯仿	0.004 3	0.004 3	0.004 5

2.5 最低检出限 甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷、氯仿、乙二醇与 DMF 的最低检出限(%) 分别为 0.000 4, 0.000 8, 0.000 1, 0.000 2, 0.000 5, 0.006, 0.009。

3 讨论

3.1 方法的选择 因 DMF(153 ℃)与乙二醇(197 ℃)沸点较高, 故采用直接进样法, 其余有机溶剂采用污染很少的顶空进样法。

3.2 溶剂的选择 经十几种溶剂选择(包括甲醇、DMF 与二甲亚砜等), 替米沙坦仅在稀硫酸溶液、二氯甲烷与氯仿中能溶解较好。故分别采用 10% DMF 稀硫酸溶液和二氯甲烷作为顶空进样法和直接进样法的溶解样品溶剂。

3.3 内标物的选择 因为待测的有机残留溶剂为样品中微量的挥发性物质, 采用内标法定量可以减少由仪器系统或操作过程带来的误差。实验中对多种溶剂进行筛选, 分别选用异丙醇与氯苯作为内标。

3.4 限度的规定 第四届人用药品注册技术规范国际协调会(ICH)将乙醇与丙酮列为第三类有机试剂, 而甲醇、二氯甲烷、氯仿、乙二醇与 DMF 列为必须限制使用的第二类试剂^[2]。中国药典 2005 年版对甲醇、乙醇、丙酮和乙二醇与 DMF 的残留量均未作规定。根据 ICH 的控制指标, 结合实际测定结果, 将甲醇、乙醇、乙二醇与 DMF 的限度规定为

0.3%、0.5%、0.062% 与 0.088%。参考中国药典 2005 年版^[3], 将二氯甲烷与氯仿的限度规定为 0.060% 与 0.006%。参考文献:

[1] 孙忠实. 新型 AT 拮抗剂—替米沙坦[J]. 中国新药杂志, 1999, 8(12): 801.
[2] 周海钧主译. 药品注册的国际技术要求质量部分[M]. 北京: 北京人民卫生出版社, 2000, 87.
[3] 中国药典. 二部[S]. 2005. 56(附录).

[收稿日期] 2005-09-17

毛细管电泳色谱分析同时测定复方降糖制剂中 3 种组分的含量

邹定, 何笑荣, 吴学军, 胡欣 (卫生部北京医院药剂科, 北京 100730)

[摘要] 目的: 建立毛细管区带电泳色谱(CZE)测定复方降糖制剂中苯乙双胍、格列本脲、阿卡波糖的方法。方法: 以含 50 mmol·L⁻¹ 磷酸-硼酸盐溶液(pH 7.6)为运行缓冲液, 毛细管柱(60 cm×75 μm, 有效长度为 55 cm), 以磺胺甲噁唑为内标物, 分离电压 20 kV(运行电流 100~110 μA)。在 214 nm 波长处测定。结果: 上述条件 3 种组分在 10 min 内得到很好的分离, 苯乙双胍、格列本脲、阿卡波糖的加样回收率分别为 99.1%, 98.9%, 98.6%; RSD 分别为 2.34%, 1.10%, 2.74%。结论: 本法方法简便、快速、准确, 可用于复方降糖制剂中苯乙双胍、格列本脲、阿卡波糖的分离鉴定及含量测定。

[关键词] 苯乙双胍; 格列本脲; 阿卡波糖; 毛细管区带电泳
[中图分类号] R927.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2006)03-0360-02

糖尿病是一种常见的内分泌—代谢性疾病, 我国患病人数居世界前列, 绝大多数为 2 型糖尿病。常用的降糖药有苯乙双胍、格列本脲、阿卡波糖等。临床常需要两种或多种降糖药联合使用, 市场上也出现了复方制剂。目前, 有关苯乙双胍、格列本脲、阿卡波糖的单一成分有文献报道^[1~3]。而对复方制剂分离测定的报道较少^[4]。为此本研究采用毛细管区带电泳法同时测定复方降糖胶囊中的苯乙双胍、格列本脲、阿卡波糖, 获得满意结果。报道如下。

1 仪器与试药

Waters Quanta 4000E 毛细管电泳仪, 石英毛细管(60 cm×75 μm), 波长 214 nm 紫外灯及相应的检测装置, Waters-746 型数据处理仪。苯乙双胍、格列本脲、磺胺甲噁唑对照品(中国药品生物制品检定所, 批号分别为 9911242, 10135-0103, 0025-9202); 阿卡波糖(拜耳医药有限公司, 含量 99.80%, 批号 17090202); 复方降糖胶囊(糖尿病研究所, 0.384 5g/粒, 批号 0021106, 0030112, 0031006, 处方每粒含苯乙双胍 12.5 mg, 格列本脲 0.5 mg, 阿卡波糖 5 mg)。

2 测定方法和结果

2.1 电泳条件 石英毛细管柱: 60 cm×75 μm, 有效长度为 55 cm; 电解液运行液: 50 mmol·L⁻¹ 磷酸-硼酸盐缓冲液(四

硼酸钠 9.53 g 溶于约 450 mL 水中用磷酸调 pH 7.6, 加水至 500 mL), 临用时 0.45 μm 微孔滤膜过滤; 重力法进样: 进样高度为 10 cm; 进样时间: 10 s; 运行电压: 20 kV, 运行电流: 100~110 μA。紫外检测器, 在 214 nm 波长处测定, Waters-746 数据处理仪记录数据并处理结果。以磺胺甲噁唑为内标物, 上述条件 3 种组分在 10 min 内得到很好的分离, 结果见图 1。

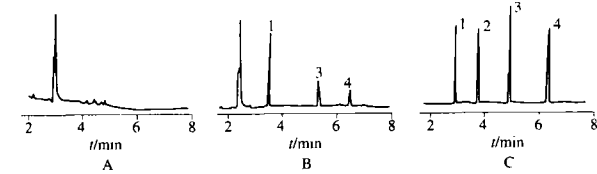


图 1 毛细管电泳图

A. 空白辅料; B. 复方降糖胶囊; C. 对照品溶液; 1—苯乙双胍, 3.17 min; 2—内标, 4.01 min; 3—阿卡波糖, 4.99 min; 4—格列本脲, 6.27 min

Fig 1 Capillary electrophoresis

A. excipients; B. compound anti-diabetic capsules; C. reference standards solution; 1—phenformin, 3.17 min; 2—internal standard, 4.01 min; 3—acarbose, 4.99 min; 4—glibenclamide, 6.27 min

2.2 对照品溶液 精密称取对照品苯乙双胍 18.82 mg、格列本脲 27.55 mg、阿卡波糖 37.52 mg, 分别置于 25 mL 量瓶中, 用甲醇溶解并用 50% 甲醇稀释至刻度, 作为对照品储备液。

精密称取磺胺甲噁唑对照品 12.50 mg 于 25 mL 量瓶中, 用 50% 甲醇溶解并稀释至刻度, 作为内标储备液。

2.3 运行液 四硼酸钠 9.53 g 溶于约 450 mL 水中用磷酸调 pH 7.6, 加水至 500 mL。

2.4 供试品溶液 取复方降糖胶囊内容物约 1 g, 精密称定, 置 100 mL 量瓶中, 加甲醇 25 mL 充分振摇, 必要时可超声助溶, 加运行液 25 mL, 用水稀释至刻度, 摇匀, 过滤, 弃去初滤液, 取续滤液备用。

2.5 线性关系考察 分别精取苯乙双胍、格列本脲、阿卡波糖 3 种对照品溶液 0.25, 0.5, 1.0, 1.25, 1.5, 2.0 mL 于 10 mL 的量瓶中, 精密加入内标溶液 1.0 mL 振摇, 加运行液稀释至刻度摇匀。按“2.1”项下所述电泳条件分别进样, 记录峰面积。分别以 3 种组分的浓度与其相对应的组分与内标峰面积比进行线性回归。得回归方程分别为: $Y = 2.282X + 0.02988$, $r = 0.9996$, 苯乙双胍 18.82~150.56 mg·L⁻¹; $Y = 1.684X + 0.788$, $r = 0.9991$, 格列本脲 27.55~220.4 mg·L⁻¹; $Y = 1.282X + 0.02688$, $r = 0.9989$, 阿卡波糖 37.52~300.16 mg·L⁻¹。

2.6 检测限 以基线噪声的 3 倍作为最低检测限, 经测定苯乙双胍、阿卡波糖、格列本脲的最低检测限分别为 1, 4, 2 mg·L⁻¹。

2.7 精密度考察 分别取线性关系中低、中、高 3 个浓度, 以对照品溶液苯乙双胍为准, 分别为 37.64, 94.10, 150.56 mg·L⁻¹, 按“2.1”项下所述电泳条件进行测定, 连续进样 6 次。苯乙双胍、格列本脲、阿卡波糖相对应峰面积的 RSD 分别为 0.64%, 0.86%, 1.2% (低); 0.48%, 0.68%, 1.0% (中); 0.56%, 0.88%, 1.3% (高)。

[作者简介] 邹定, 女, 大学, 主任药师, 电话: 010-65132266-3620, E-mail: Zou ding570816@Sina.com