

★交流★

气相色谱法测定替普瑞酮胶囊的含量

冯光

(武汉市药品检验所, 武汉 430012)

摘要 目的: 建立气相色谱法测定替普瑞酮含量的方法。方法: 采用 DB-FFAP 弹性石英毛细管柱 (30 m × 0.32 mm × 0.25 μm); FID 检测器; 色谱条件: 柱温为 200 ℃; 进样口温度为 250 ℃; 检测器温度为 250 ℃; 分流进样, 分流比为 1:10。结果: 替普瑞酮在 0.1~10.0 mg·mL⁻¹ 范围内线性关系良好 ($r=0.9999$, $n=7$); 替普瑞酮的回收率 ($n=9$) 为 98.0%~102.0%。结论: 本测定方法准确、灵敏、专属性高, 可作为替普瑞酮胶囊的含量测定方法。

关键词: 气相色谱法; 替普瑞酮胶囊; 含量测定

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)06-0998-03

GC determination of terpenone capsules

FENG Guang

(Wuhan Institute for Drug Control, Wuhan 430012, China)

Abstract Objective To establish a GC method to determine the content of the terpenone capsules. **Method** Using DB-FFAP capillary column (30 m × 0.32 mm × 0.25 μm) and FID under the following chromatography condition column temperature was set at 200 ℃, injector and detector temperature were both set at 250 ℃, split ratio was 1:10. **Result** The calibration curves showed a good linearity over the range of 0.1–10.0 mg·mL⁻¹ ($r=0.9999$, $n=7$). The recovery ($n=9$) of terpenone was 102.0%. **Conclusion** The method is specific, accurate, sensitive and suitable for the determination of terpenone capsules.

Key words GC; terpenone capsules; assay

替普瑞酮是一种萜烯类化合物, 是直接增加粘液分泌和促进细胞再生的新型胃粘膜保护剂, 对急性胃炎、慢性胃炎和胃溃疡具有良好的疗效^[1]。目前作为商品药销售的替普瑞酮胶囊, 主要成分为替普瑞酮反式和顺式异构体的混合物 (5E/5Z=3:2), 而起主要药效的为反式异构体^[2]。结构式见图 1。

目前文献报道的替普瑞酮胶囊的含量测定方法是高效液相色谱法^[3,4], 也有文献报道采用气相色谱法检测替普瑞酮原料的纯度^[5]。本文建立了以邻苯二甲酸二丁酯为内标, 测定替普瑞酮胶囊含量的毛细管气相色谱法。

1 仪器与试剂

美国 Agilent 6890N 气相色谱仪; FID 检测器。

替普瑞酮工作对照品由台州南峰药业有限公司

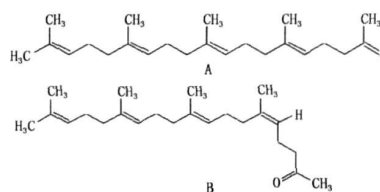


图 1 替普瑞酮结构式

Fig 1 Structure of terpenone

A. 全反式体 (all *trans*-terpenone, 5E, 9E, 13E) B. 单顺式体 (single *cis*-terpenone, 5Z, 9E, 13E)

提供, 纯度 99.1%; 邻苯二甲酸二丁酯为分析纯; 乙酸乙酯为色谱纯。

替普瑞酮胶囊 (批号: 070482A, 070619A, 070681A) 由卫材 (中国) 药业有限公司提供。

2 色谱条件

采用 Agilent DB-FFAP 弹性石英毛细管柱 (30

$m \times 0.32 \text{ mm} \times 0.25 \mu\text{m}$), 柱温为 200°C ; 载气为氮气, 恒流 $2.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 进样口温度为 250°C , 分流进样, 分流比为 1:10; 进样体积为 $2 \mu\text{L}$; 检测器温度为 250°C 。

3 方法与结果

3.1 内标溶液的制备 取邻苯二甲酸二丁酯适量, 加乙酸乙酯使溶解并稀释制成 $5.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液, 作为内标溶液 (1) 和 (2)。

3.2 系统适用性试验 取“3.8”项下的对照品溶液, 量取 $2 \mu\text{L}$ 注入气相色谱仪, 记录色谱图。溶剂峰、内标峰、替普瑞酮单顺式体峰与全反式体峰均达到完全分离, 理论板数按替普瑞酮全反式体峰计算达到 30000, 见图 2。

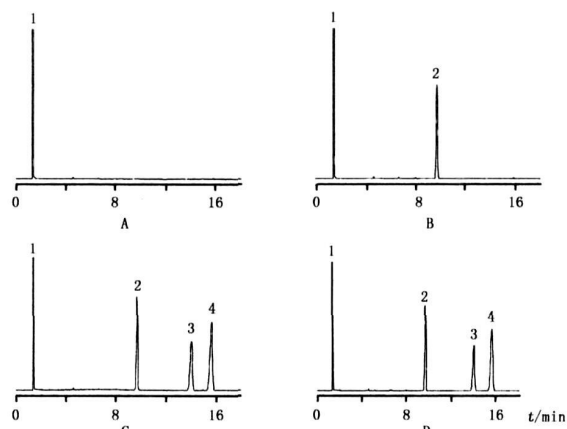


图 2 替普瑞酮胶囊气相色谱图

Fig 2 GC chromatograms of terpenone capsules

A. 空白 (blank) B. 内标 (internal standard) C. 对照品 (reference substance) D. 样品 (sample)

1. 溶剂 (solvent) 2. 内标 (internal standard) 3. 替普瑞酮单顺式体 (single cis-terpenone) 4. 替普瑞酮全反式体 (all trans-terpenone)

3.3 线性关系考察 精密称取替普瑞酮对照品适量, 用内标溶液 (2) 溶解并稀释制成含替普瑞酮为 $0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液。分别取 $2 \mu\text{L}$ 注入气相色谱仪, 记录色谱图。以替普瑞酮的浓度 $X (\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1})$ 为横坐标, 单顺式体与全反式体峰面积之和与内标峰面积的比值 Y 为纵坐标, 进行线性回归, 结果表明, 替普瑞酮在 $0.1 \sim 10.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内, 线性关系良好, 回归方程为:

$$Y = 2.247X - 0.0315 \quad r = 0.9999 \quad (n = 7)$$

以 $SN = 10$ (全反式体) 计算, 替普瑞酮的定量限为 $5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

3.4 精密度试验 量取“3.3”项下 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$

的溶液 $2 \mu\text{L}$ 注入气相色谱仪, 连续进样 6 次, 记录色谱图, 替普瑞酮单顺式体与全反式体峰面积之和与内标峰面积的比值的 RSD 为 0.3% 。

3.5 重复性试验 取本品 (批号为 070482A), 照“3.8”项下方法平行配制 6 份供试品溶液并测定含量, 平均含量为 100.2% , RSD 为 0.5% 。

3.6 溶液稳定性试验 量取“3.3”项下 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液 $2 \mu\text{L}$, 分别于 0, 2, 4, 8, 12 h 注入气相色谱仪, 记录色谱图, 替普瑞酮单顺式体与全反式体峰面积之和与内标峰面积的比值的 RSD = 0.3% 。

3.7 加样回收率试验 取替普瑞酮对照品约 1 g 精密称定, 置 200 mL 量瓶中, 加乙酸乙酯溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为替普瑞酮储备溶液 ($5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$); 精密量取替普瑞酮储备溶液 10 mL 和内标溶液 (1) 5 mL , 置 50 mL 量瓶中, 用乙酸乙酯稀释至刻度, 作为回收率对照溶液 ($1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)。精密称取本品细粉适量 (已知平均含量为 100.2% , 约相当于替普瑞酮 25 mg), 置 50 mL 量瓶中, 分别精密加入内标溶液 (1) 5 mL 和替普瑞酮储备溶液 $3, 5, 7 \text{ mL}$, 加乙酸乙酯适量, 振摇 30 min 使替普瑞酮溶解, 加乙酸乙酯至刻度, 摇匀, 制成含量测定浓度 $80\%, 100\%, 120\%$ 的 3 个水平共 9 份样品, 滤过, 取续滤液和回收率对照溶液, 照样品含量测定项下方法测定并计算回收率。平均回收率 100.2% ($n = 9$)。结果见表 1。

表 1 回收率试验结果 ($n = 3$)

Tab 1 Results of recovery

加入量 (added) /mg	测得量 (determined) /mg	回收率 (recovery) /%	平均回收率 (average recovery) /%	RSD /%
15.12	15.35	101.52	101.1	0.8
	15.16	100.26		
	15.37	101.65		
25.20	25.48	101.11	100.2	1.0
	24.98	99.13		
	25.26	100.24		
35.28	34.93	99.01	99.2	0.1
	34.99	99.18		
	35.02	99.26		

3.8 样品含量测定 精密称取替普瑞酮对照品 0.1 g 置 100 mL 量瓶中, 精密加入内标溶液 (1) 10 mL , 加乙酸乙酯适量使溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液, 量取 $2 \mu\text{L}$ 注入气相色谱仪, 记录色谱图, 按替普瑞酮中单顺式体与全反式体峰面积之和计算校正因子。取本品内容物, 置玛瑙研钵中研

磨均匀,精密称取适量(约相当于替普瑞酮 0.1 g),置 100 mL量瓶中,精密加入内标溶液 10 mL,加乙酸乙酯适量,时时振摇 30 min使替普瑞酮溶解并稀释至刻度,摇匀,滤过,量取续滤液 2 μL注入气相色谱仪,记录色谱图。按内标法以替普瑞酮单顺式体与全反式体峰面积之和计算,即得。结果见表 2。

表 2 含量测定结果(标示量%,*n* = 3)
Tab 2 Determination results of teprenone capsules

批号 (Lot No)	平均含量 (content) %	RSD %
070482A	100. 2	0. 5
070619A	99. 0	0. 5
070681A	100. 4	0. 6

4 讨论

4.1 本文通过试验建立了测定替普瑞酮胶囊含量的毛细管气相色谱法。替普瑞酮为无色透明油状物,沸点 200~ 201 ℃^[5]。分子结构中有较多的双键,但在紫外区吸收强度不高,在液相色谱中使用紫外检测器时,只能选择末端波长测定,定量线性范围较窄,顺反异构体无法分离(色谱峰为单峰)^[3,4]。本文利用替普瑞酮低沸点的性质,使用气相色谱和 FID 检测器,得到良好的定量和分离效果。在气相色谱中,全反式体和单顺式体可以达到完全分离,峰

面积比约为 3: 2。
4.2 本法的分析时间略长于液相色谱法,1 次进样分析时间约 18 min,但可通过采用大口径毛细管柱,提高载气流速和柱温,达到快速分析的目的。

参考文献

1 XU M in(徐敏), JIANG Li- li(姜丽丽), HUANG De- hua(黄德华). Teprenone- a new protective agent of gastric mucosa(新型胃粘膜保护剂-替普瑞酮). *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2001, 10(3): 167
2 HUANG Dong(黄栋), CHEN Zhi- rong(陈志荣), YIN Hong(尹红). Study on chemical synthesis of all trans- teprenone(全反式替普瑞酮的化学全合成研究). *Chem Reagents*(化学试剂), 2005, 27(11): 641
3 LI Zhi- fang(黎志芳). Determination of Teprenone in Selbex Capsules by HPLC(HPLC 法测定施维舒胶囊中替普瑞酮的含量). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 1997, 17(2): 130
4 CUI X iao- jun(崔晓君). Determination of Teprenone in Soft Capsules(胶囊中替普瑞酮含量的测定方法). *Hebei Chem Ind*(河北化工), 2007, 30(3): 60
5 CHEN Hai- rong(陈海荣), HU Zong- lin(胡宗琳). Improved synthesis of teprenone(替普瑞酮合成工艺的改进). *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 2004, 35(8): 449

(本文于 2008 年 12 月 26 日收到)