

3 讨论

3.1 外观变化

头孢哌酮钠溶解后加入到上述两种输液中,肉眼观察到输液的外观没有明显变化。

3.2 不溶性微粒

头孢哌酮钠加入后,两种输液的不溶性微粒明显增加,从溶解后和溶解后 1h 这两点的检测情况来看,10 μ m 的不溶性微粒全部不合格(48/48),25 μ m 的不溶性微粒有 34 处不合格(34/48)。头孢哌酮钠的加入大大地引起了这两种输液中不溶性微粒的超标,不容忽视。

3.3 低温对输液不溶性微粒的影响

配伍液经过输液器的过滤后,D 和 E 配伍液在低温状态下 10 μ m 的不溶性微粒超标,其他厂家的 10 μ m、25 μ m 头孢哌酮钠的配伍液在两种温度条件下的不溶性微粒均符合规定。说明低温状态(10 以下)对头孢哌酮钠的溶解性确有影响。这解释了较低温度的环境下输液时,个别厂家的产品析出结晶的现象。

3.4 头孢哌酮钠的溶解时间

从结果可以看出,不论常温或低温情况下,C 和 D 的溶解时间均在 5min 左右,F 的溶解时间在 2min 左右,其他厂家的头孢哌酮钠溶解时间在 5.33~34.50min,差异较大。生产厂家应积极进行生产工艺的改进,生产价格较低的溶媒结晶型产品。

3.5 输液 pH 对头孢哌酮钠溶解性的影响

头孢哌酮钠为内酰胺类抗生素,为增加其稳定性,药典规定^[1]其 pH 应控制在 4.5~6.5 之间,9g·L⁻¹NaCl 的 pH 为 4.5~7.0^[1],GNS 的 pH 为 3.5~5.5^[1]。本实验加入头孢哌酮钠后 9g·L⁻¹NaCl 的 pH 降至 4.14~4.39,GNS 的 pH 至 3.7~4.13,两者均低于头孢哌酮钠所要求的范围。邱少华等^[2]的研究也证实,在一定头孢哌酮钠的浓度下,头孢

哌酮钠溶液变浑浊的程度随着 pH 值的减少而增大。据肖克岳等^[3]报道 pH 是影响头孢哌酮钠溶解性的主要原因,可以通过每 500mL 输液中加入 1mL 50g·L⁻¹碳酸氢钠注射液或维生素 C 注射液,可使输液澄清。

为使配伍液的 pH 降低幅度不要太大,提高头孢哌酮钠的溶解性,溶解头孢哌酮钠时最好选择 9g·L⁻¹NaCl 作为溶媒,建议厂家生产头孢哌酮钠专用溶解用水。

3.6 头孢哌酮钠的含量

头孢哌酮钠的含量在溶于输液后的 2h 内没有明显的变化。

3.7 输液安全

药典对输液及冻干粉针剂分别有不溶性微粒的判定标准,但对加入药物后的输液未做规定。作者认为无论加入几种药物,为了达到安全用药的目的,配伍后输液的微粒数应符合中国药典规定的输液判定标准。本实验表明如果没有过滤器的作用,不溶性微粒超标严重,应引起重视。

结果显示头孢哌酮钠加入输液后,温度和 pH 是影响输液质量的主要因素。从头孢哌酮钠溶解时间、不溶性微粒超标情况考虑,建议临床选择 C 和 F。推荐使用药物振荡器和采取适当的保温措施,提高头孢哌酮钠的溶解性,从而保证配伍后输液的质量。

参考文献

- [1] ChP(2000) Vol. [S]. 2000. Appendix; 186; 188; 907; 816
- [2] QIU S H, ZHAO H. The study on the problem in cefoperazone sodium for injection matched infusion[J]. Chinese Journal of Microbiology, 2002, 2(10): 1589.
- [3] XIAO K Y, TAN H S. Stability observation of cefoperazone sodium in infusion fluids by orthogonal test[J]. Chin Pharm J, 1998, 33(5): 288.

收稿日期: 2005-07-18

高效液相色谱法测定盐酸阿扑吗啡鼻喷剂中阿扑吗啡的含量及有关物质

徐世芳,陈爱瑛,姜丽霞* (浙江省医学科学院药物研究所,杭州 310013)

摘要:目的 建立盐酸阿扑吗啡鼻喷剂的含量测定及有关物质检查方法。方法 采用高效液相色谱法,色谱柱为 Diamonsil C₁₈ (5 μ m, 4.6 mm \times 150 mm),流动相为乙腈-水-磷酸(16:84:0.4),流速 1.0 mL·min⁻¹,柱温 30 $^{\circ}$ C,UV 273 nm 检测。结果 盐酸阿扑吗啡在 7.2~934 μ g·mL⁻¹ (n=9) 范围内线性关系良好 (r=0.9999);检测限为 0.5 ng,方法精密度 RSD 为 0.8% (n=9)。3 批样品盐酸阿扑吗啡的含量为标示量的 98.0%~98.1%,有关物质含量为 0.52%~0.68%。结论 本方法专属性强,灵敏度高,重现性好,操作简便;可用于该品的质量控制。

关键词: 盐酸阿扑吗啡;有关物质;含量测定;HPLC

中图分类号: R917.780.1 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2006)06-0500-03

Determination apomorphine hydrochloride and its relative substances in apomorphine hydrochloride nasal

*通讯作者:姜丽霞,女,研究员。Tel: (0571) 88215618

XU Shi-fang, CHEN Ai-ying, JIANG Li-xia (Institute of Medicinal Material, Zhejiang Academy of Medicine, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To develop a method for the determination of apomorphine hydrochloride and its relative substances in apomorphine hydrochloride nasal spray. **METHODS** Apomorphine hydrochloride and its relative substances were analysed on a Diamonsil C₁₈ (5μm, 4.6 mm ×150mm) column. The mobile phase was CH₃CN-H₂O-H₃PO₄ (16:84:0.4) with the flow rate of 1.0 mL · min⁻¹. The column temperature was maintained at 30 °C, and the detection wavelength was set at 273 nm. **RESULTS** The calibration curve was linear in the range of 7.2 ~ 934 μg · mL⁻¹ (n=9), and the detection limit was 0.5 ng. The method was repeatable with RSD 0.8% (n=9). 3 batches of sample were analyzed and the apomorphine hydrochloride contents were 98.0% ~ 98.1% of the label amount, and the relative substances were 0.52% ~ 0.68%. **CONCLUSION** The method is simple, sensitive and reliable, which can be used for the quality control of this preparation.

KEY WORDS: apomorphine hydrochloride; relative substance; determination; HPLC

盐酸阿扑吗啡 (apomorphine hydrochloride)系中枢多巴胺 D₂受体激动剂,是一个对中枢下丘脑起作用的药物。该药临床上应用于治疗帕金森氏病和作为催吐药。近年该药已用于治疗男性勃起功能障碍 (ED)^[1],由于盐酸阿扑吗啡在治疗 ED时,有恶心等不良反应,本院制剂研究室研制成功了盐酸阿扑吗啡鼻喷剂,能避免其不良反应,并提高使用者的顺应性。盐酸阿扑吗啡含量测定方法中国药典采用滴定法^[2],我们用高效液相色谱法建立了盐酸阿扑吗啡鼻喷剂中盐酸阿扑吗啡的含量及有关物质的测定方法。

1 仪器与试剂

美国 WATERS 高效液相色谱仪,配置 590 泵,484 紫外检测器,N2000 色谱工作站 (浙江大学)。

盐酸阿扑吗啡对照品由青海制药厂提供,批号 20020502,由浙江省药品检验所标定,纯度为 99.5%;盐酸阿扑吗啡鼻喷剂由本所制剂研究室提供,规格为 2 mL:盐酸阿扑吗啡 14.28 mg;乙腈为色谱纯,水为二次重蒸水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件及系统适用性试验

色谱柱: Diamonsil C₁₈ (5μm, 4.6 mm ×150 mm),柱温 30 °C;流动相:乙腈-水-磷酸 (16:84:0.4),流速为 1.0 mL · min⁻¹;理论板数以盐酸阿扑吗啡计为 2500;与主峰最接近的杂质峰与主峰的分离度符合药典规定;UV 检测波长为 273 nm;进样 10 μL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取盐酸阿扑吗啡适量,用流动相配制成浓度为 0.7 mg · mL⁻¹ 的溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 精密量取阿扑吗啡鼻喷剂 1 mL,置 10 mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,0.45 μm 微孔滤膜滤过。

2.3 有关物质检查

2.3.1 专属性 按处方配比,制备不含盐酸阿扑吗啡的空白制剂,用流动相稀释 10 倍后进样 10 μL 进行测定,辅料对

测定无干扰,但在主峰保留时间约 12 倍处有一辅料峰,见图 1B。

2.3.2 检测限 以信噪比为 3 计,测得最低检出量为 0.5 ng。

2.3.3 有关物质检查方法 精密量取供试品溶液 1 mL,置 100 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液。取对照溶液 10 μL 注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分色谱峰高为满量程的 10%;取供试品溶液 10 μL 进样,记录色谱图至主成分峰保留时间的 3~4 倍,如显示杂质峰,各杂质峰面积总和与对照溶液色谱图中主峰面积比较,计算有关物质的含量。结果见表 1。

表 1 样品有关物质检查及含量测定结果 (n=3)

Table 1 The results of determination of apomorphine hydrochloride and relative substances of samples (n=3)

样品批号	有关物质 (%)	平均标示量 (%) ±SD
030508-1	0.52	98.0 ±0.25
030508-2	0.52	98.1 ±0.26
030508-3	0.68	98.0 ±0.21

2.4 含量测定

2.4.1 线性关系及范围 用流动相配制每 1 mL 含盐酸阿扑吗啡对照品 7.185, 14.37, 503.0, 574.8, 646.6, 718.5, 790.4, 862.2, 934.0 μg 的溶液,相当于供试品溶液浓度的 1.0% 至 130%,按上述色谱条件测定峰面积,以盐酸阿扑吗啡的峰面积对浓度 (mg · mL⁻¹) 作回归处理,盐酸阿扑吗啡在 7.2 ~ 934 μg · mL⁻¹ 浓度范围内呈良好线性关系,回归方程: $A = 6.5 \times 10^4 + 2391 \times 10^4 C$, $r = 0.9999$ 。

2.4.2 仪器精密性及溶液的稳定性 按上述色谱条件,精密吸取对照品溶液 10 μL,重复进样 6 次,峰面积值的 RSD 为 0.7%。按所拟定的方法,同一供试品溶液分别于 0, 2, 4, 6, 8 h 进样测定,8 h 内峰面积值稳定, RSD 为 1.6%。

2.4.3 重复性试验 取同批样品,用流动相稀释成相当于待测溶液的 80%, 100%, 120% 各 3 份,分别依法处理并测定,测定结果 RSD 为 0.8%,提示方法重复性良好。

2.4.4 回收率试验 精密称取对照品适量共 9 份 (相当于待测溶液的 80%, 100%, 120% 各 3 份), 于 5 mL 量瓶中, 加入缺盐酸阿扑吗啡的空白制剂液溶解并稀释至刻度, 再按规定的方法作 HPLC 分析。结果低、中、高浓度的回收率分别为 99.3%, 99.3%, 99.6%, RSD 分别为 0.7%, 0.8%, 0.9%。9 份测定得平均回收率为 99.4%。

2.4.5 样品测定 精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ L, 注入液相色谱仪, 以外标法计算。3 批样品的含量结果见表 1; 色谱图见图 1A。

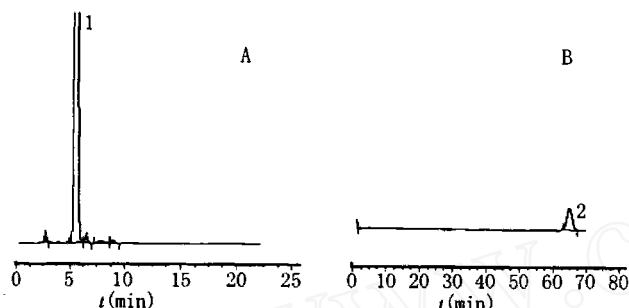


图 1 样品 (A) 与空白辅料 (B) HPLC 图

Fig 1 Chromatograms of sample (A) and excipient (B)

1. 盐酸阿扑吗啡; 2. 辅料

1. apomorphine hydrochloride, 5.3 min; 2. excipient, 65.0 min

3 讨论

我们按中国药典规定其杂质限度为 2%, 为进行含量测定和杂质检查, 在标准曲线下增加了杂质规定限度的 -20% 和 -50% 的两个浓度点, 获得良好的线性关系。

样品经强力破坏试验图谱看, 2 倍于主峰保留时间外已无杂峰。经专属性试验, 在主峰保留时间约 12 倍有一辅料峰, 实际操作时, 图谱记录至主峰保留时间的 3~4 倍, 同时避开该辅料峰。

本实验所配溶液浓度选在标准曲线的近上端, 即保证了含量测定的准确, 又兼顾了有关物质检查所需的进样量。测得检测限为 0.5 ng, 小于主成分进样量的 0.01%, 方法灵敏。

本研究方法专属性强、灵敏度高、重现好、操作简便、结果准确, 可用于该品的质量控制。

参考文献

- [1] Nastech Pharmaceutical Company Inc. Positive Results from Trial of Nasally Administered Apomorphine for Erectile Dysfunction 2001, 12
- [2] ChP (2005) Vol (中国药典 2005 年版. 二部) [S] 2005: 521-522

收稿日期: 2005-11-07

薄层扫描法测定强痛宁制剂中酯蟾毒配基的含量

徐红辉, 谢红艳 (浙江省鄞州人民医院, 浙江 鄞州 315040)

摘要: 目的 提供合适的方法, 以控制强痛宁制剂中蟾酥的含量。方法 双波长薄层扫描法测定强痛宁制剂中酯蟾毒配基的含量, $s = 295\text{nm}$, $R = 370\text{nm}$, 在 1.102 ~ 5.510 范围内与吸收面积积分值呈良好的线性关系 ($r = 0.9994$)。结果 平均加样回收率为 98.88%, RSD 值为 0.71% ($n = 5$)。结论 本法简单、准确, 可作为蟾酥质量控制方法。

关键词: 强痛宁; 酯蟾毒配基; 薄层扫描法; 含量测定

中图分类号: R917.799.1

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693 (2006) 06-0502-03

Determination of resibufogenin in the preparation of Qiangtongning by dual wavelength TLC-scanning method

XU Hong-hui, XIE Hong-yan (Ningbo Yinzhou People's Hospital, Yinzhou 315040, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a method for the quality control of dried toads venom in the preparation of Qiangtongning. **METHODS** A dual wavelength TLC-scanning method was used for the determination of resibufogenin in the preparation of Qiangtongning. $s = 295\text{nm}$, $R = 370\text{nm}$. linear relationship was found within the range of 1.102 ~ 5.510 μg ($r = 0.9994$). **RESULTS** The average recovery of adding sample and RSD were 98.88% and 0.71% ($n = 5$), respectively. **CONCLUSION** The method is simple and accurate, It can be used for the quality control of dried toads venom.

KEY WORDS: Qiangtongning; resibufogenin; TLC-scanning method; determination

强痛宁是一种用于镇痛的中药复方制剂, 由多味中药组成, 主要含有三七、蟾酥、冰片、高乌甲素等成分, 具有较好的

止痛效果。笔者用双波长薄层扫描法测定其中酯蟾毒配基的含量, 现将测定方法总结如下。