

表 4 方法验证试验 III: 试验组与阳性对照组检验结果

Tab 4 The method III: the test groups and the male comparison groups results of examination

金		铜		枯		生		白		黑		阴	
试验	对照	试验	对照	试验	对照	试验	对照	试验	对照	试验	对照	硫	改
+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-

6.4 样品的无菌检查

取本品 30 瓶, 用 0.9% 灭菌氯化钠溶液约 250mL 稀释并滤至一次性全封闭集菌器 (三联) 中, 以 0.1% 蛋白胍水溶液冲洗 3 次, 每次 300mL, 于两管中加入硫乙醇酸盐培养基 (其中一管加入 100cfu 的金黄色葡萄球菌作为阳性对照管), 第三管加入改良马丁培养基, 按规定温度培养 14d 逐日观察, 供试品管均澄清, 阳性管生长良好, 判供试品符合规定。

7 结语

验证试验表明本品对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌及生孢梭菌有一定抑制作用, 通过采用冲洗液消除了干扰。经实验建立的方法验证试验 III 可作为三磷酸胞苷二钠注射液的无菌检查法。

参考文献

[1] 中国药典[S]. 2005, 89
[2] 中国药品生物制品检定所. 中国药品检验标准操作规范 [M]. 中国医药科技出版社, 2005, 313
[3] 马绪荣, 苏德模. 微生物学检验手册 [M]. 科学出版社, 2000.
[4] 黄行铁, 金莲喜, 李志宏, 等. 三磷酸胞苷二钠注射液的稳定性研究 [J]. 医药工业, 1985, 16(1): 6-11.
[5] 贵州圣济堂制药有限公司. 三磷酸胞苷二钠注射液 (5mL: 40mg), 化学 6 类申报资料, 2005

收稿日期: 2005-11-17

高效液相色谱法测定盐酸西替利嗪片的含量及溶出度

王忠民¹, 姜红¹, 任耘¹, 张炜旭² (1 天津医科大学总医院药剂科, 天津 300052; 2 天津医科大学药学院 2001 级, 天津 300071)

摘要: 目的 建立盐酸西替利嗪片的含量及溶出度测定方法; 比较不同厂家不同批号盐酸西替利嗪片的溶出度。方法 采用 C₁₈ 色谱柱 (4.6mm × 250mm, 5μm), 流动相为甲醇-0.01mol/L 磷酸二氢钠 (60:40), 流速: 1mL/min, 检测波长 230nm, 柱温: 室温; 转篮法测定药品体外溶出度。结果 本法简便灵敏准确, 盐酸西替利嗪在 10~100μg/mL 浓度内呈良好线性关系, 回收率为 99.2%, RSD 为 1.58% (n = 6)。结论 三个厂家盐酸西替利嗪片之间 T₅₀ 和 T_d 存在极显著差异 (P < 0.01), 同一厂家不同批次间不存在极显著差异 (P > 0.05)。此方法可用于盐酸西替利嗪片的质量控制。

关键词: 高效液相色谱法; 盐酸西替利嗪片; 体外溶出度

中图分类号: R917.799.1 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2006)08-0791-03

Determination and dissolution of cetirizine hydrochloride tablets by HPLC

WANG Zhongmin¹, JIANG Hong¹, REN Yun¹, ZHANG Weixu² (1 General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2 Class 2001 of Pharmacy Faculty of Tianjin Medical University, Tianjin 300071, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method to determine cetirizine hydrochloride tablets and dissolution and compare the dissolving ability of cetirizine hydrochloride tables from different companies. METHODS The C₁₈ column (4.6mm × 250mm, 5μm) was used. The mixture of methanol-0.01mol/L sodium dihydrogen phosphate (60:40 v/v) was used as mobile phase. The detection wavelength was set at 230nm. Flow rate was 1mL/L and column temperature is ambient temperature. RESULTS This method is simple, sensitive and accurate. The linear range of cetirizine hydrochloride was good among 10~100ug/mL. The recovery of cetirizine hydrochloride was 99.2% and RSD was 1.58% (n = 6). CONCLUSION There were significant differences among the data of T₅₀ and T_d of three companies (P < 0.01). There was no significant difference among the data of T₅₀ and T_d of three runs in a single company (P > 0.05). This method can be used for quality control of cetirizine hydrochloride tablets.

作者简介: 王忠民, 男, 大学, 主管药师。电话: (022) 60362840

盐酸西替利嗪片为新一代无镇静作用的抗组胺新药,为选择性高的第二代抗组胺 H_1 受体药物,无明显的中枢作用^[1-3]。临床上主要用于治疗季节性、常年性、变应性鼻炎、荨麻疹等变态反应性疾病^[4]。英国药典中盐酸西替利嗪原料含量测定采用中和滴定法^[5],笔者采用了高效液相色谱外标法测定盐酸西替利嗪片的含量及溶出度。实验结果表明,方法操作简便、准确、结果重现性好。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

BECKMAN 高效液相色谱仪 (BECKMAN)、UV 260 型紫外分光光度计 (日本岛津)、pHS-3C 精密 pH 计 (上海市雷磁仪器厂) 电子分析天平 (奥豪斯国际贸易上海有限公司)、2RS-8 智能溶出实验仪 (天津大学无线电厂)。

1.2 试剂

盐酸西替利嗪片 (规格: 每粒 10mg 批号: A1: 040204, A2 040601, A3 041001) 由广州某药厂提供, 盐酸西替利嗪片 (规格: 每粒 10mg 批号: B1: 020509, B2 0204031, B3 04081902) 由江苏某药厂提供; 盐酸西替利嗪片 (规格: 每粒 10mg 批号: C1 030812022, C2 040512027, C3 040712031) 由江苏某药厂提供; 盐酸西替利嗪对照品 (含量: 99.8%) 由江苏东瑞制药有限公司提供, 批号: 20040701; 甲醇 (色谱醇); 脱气盐酸; 磷酸二氢钠为分析醇。

2 方法与结果

2.1 检测波长的确定

配制一定浓度的盐酸西替利嗪对照品溶液, 以水为空白, 分别在 200~300nm 波长范围扫描。结果盐酸西替利嗪在 230nm 波长处有最大吸收, 与相关资料相符, 故选择该波长为测定波长。

2.2 色谱条件

色谱柱 Kromasil C₁₈ (4.6mm x 250mm, 5μm); 流动相: 甲醇-0.01mol/L 磷酸二氢钠 (60:40); 流速: 1.00mL/min; 柱温: 室温; 检测波长: 230nm; 灵敏度: 0.02AUFS; 每次进样 20μL。在此色谱条件下, 盐酸西替利嗪的保留时间约为 8.40min。

2.3 溶液制备

2.3.1 流动相制备 量取色谱醇甲醇 600mL 和 0.01mol/L 的磷酸二氢钠分析醇 400mL 混合摇匀, 微孔滤纸 (0.8μm) 过滤, 即得流动相。

2.3.2 溶出介质的配制 量取盐酸 9mL, 加纯化水稀释至 1000mL, 搅拌均匀, 微孔滤纸 (0.8μm) 过滤, 即得盐酸溶液 (9→1000)。

2.4 标准曲线制备

精密称取 105℃干燥至恒重的盐酸西替利嗪对照品约 0.2g, 置 100mL 量瓶中, 加流动相溶解并稀释到刻度, 摇匀, 分别精密吸取 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0mL 置 25mL 量瓶中, 加流动相稀释到刻度, 摇匀, 在上述液相色谱条件下, 进

样 20μL, 分别测得峰面积, 重复上述操作, 分别进行六次测量, 记录数据, 求平均值。分别以浓度为纵坐标, 峰面积为横坐标, 得盐酸西替利嗪的回归方程为 $C(\mu\text{g/mL}) = 1.3227A + 0.5489$, $R = 0.9999$ 。由所得回归线知盐酸西替利嗪在 10~100μg/mL 浓度内呈良好线性关系。

2.5 回收率试验

精密量取已知盐酸西替利嗪浓度的样品溶液 25, 20, 15mL 各 3 份分别置于 50mL 量瓶中, 加标准对照液 20mL, 加 (9→1000) 盐酸溶液稀释到刻度, 摇匀。每个浓度进样 2 次, 每次进样 20μL, 于 230nm 波长处测其吸收峰面积, 计算回收率, 结果盐酸西替利嗪平均回收率分别为 99.0% ± 1.56%、99.1% ± 0.47%、99.5% ± 0.32%, RSD 分别为 1.58%、0.47%、0.32%, ($n = 6$)。

2.6 精密度试验

取“2.5”项下所配第一种浓度溶液于 1d 内测定六次, 其峰面积变化很小, 平均 RSD 值为 0.47% ($n = 6$)。

2.7 含量测定^[6]

取样品 10 片, 精密称定, 研细, 精密称取约相当于盐酸西替利嗪 10mg 的细粉, 置 100mL 量瓶中, 加盐酸溶液 (9→1000) 使溶解稀释至刻度, 摇匀, 超声波震荡 15min, 滤过, 精密取续滤液 5mL, 置 50mL 量瓶中, 加盐酸溶液 (9→1000) 稀释到刻度, 摇匀, 进样 20μL, 测定其吸收峰面积, 照回收率实验项下方法测定, 计算含量, 结果见表 1。

表 1 样品测定结果 ($n = 3$)

Tab 1 Results of sample determination ($n = 3$)					
编号	含量 %	编号	含量 %	编号	含量 %
A1	97.22	B1	101.52	C1	102.85
A2	98.07	B2	98.72	C2	99.23
A3	100.27	B3	104.75	C3	98.86

2.8 稳定性试验

取回收率项下的样品溶液, 每隔 1h 测定 1 次, 共考查 8h, 结果表明, 其峰面积值基本不变, RSD = 1.23%, 稳定性良好。

2.9 溶出度测定

取盐酸西替利嗪 6 片, 照溶出度测定法第二法 (中国药典 2000 版二部附录 XC 第二法)^[6], 以脱气盐酸溶液 (9→1000) 500mL 为溶剂, 温度 (36.5~37.5)℃, 转速 50r/min, 依法操作, 分别于 5, 10, 20, 30, 45, 60min 定点取样 3mL (同时立即补充同温度的脱气的盐酸 3mL), 样品溶出液经 0.8μm 微孔滤膜滤过, 弃去初滤液 1mL, 续滤液即为供试品溶液。于 230nm 波长处进样 20μL 测定吸收面积。计算不同时间点的累积溶出百分率, 结果见表 2。溶出实验数据表明, 在 30min 时, 溶出百分率各样品均超过标示量的 80%, 符合标准规定。

2.10 数据处理

2.10.1 提取溶出度参数 将盐酸西替利嗪片的体外溶出

度数据代入威布尔概率分布函数表达式^[8-10]提取形状参数(m), 溶出药物 50% 所需时间(T₅₀), 药物溶出 63 % 所需的时间(T_d)等参数, 结果见表 2。

表 2 不同时间的累积溶出百分率及参数 (n= 6)

Tab 2 Accumulative dissolution percentage and parameters of different time(n= 6)

样品	5m in %	10m in %	20m in %	30m in %	45m in %	60m in %	m	T ₅₀	T _d
A1	63.24	70.53	78.41	85.37	93.11	99.50	0.4407	2.6	6.1
A2	55.39	78.64	83.55	85.43	90.02	98.99	0.4632	2.8	6.1
A3	60.16	68.81	78.78	83.50	89.49	98.67	0.4025	2.6	6.5
B1	59.60	72.66	80.25	84.77	90.87	99.05	0.4061	2.3	5.7
B2	58.70	73.48	81.37	84.96	91.58	99.99	0.4369	2.6	6.1
B3	60.10	71.46	81.83	85.62	91.34	99.77	0.4316	2.6	6.0
C1	58.42	72.97	80.66	85.23	92.57	98.99	0.4548	2.8	6.2
C2	56.40	78.23	82.96	86.55	91.33	99.76	0.4717	2.7	6.0
C3	59.23	76.48	82.55	85.37	93.82	99.88	0.4863	2.7	5.8

2.10.2 批间的比较 运用方差分析中的多重分析比较法(Q检验)分别对实验不同厂家各批次间盐酸西替利嗪片的T₅₀、T_d进行比较, 考察同一厂家不同批次间产品的溶出度是否存在差异。经方差分析表明: 同一厂家不同批次间盐酸西替利嗪片 T50和 Td间不存在极显著差异(P> 0.05)。

2.10.3 组间的比较 运用 Excel2000中的单因素方差分析对不同厂家盐酸西替利嗪片的和进行比较, 考察不同厂家多批次产品的溶出度是否存在差异, 结果表明存在极显著差异(P< 0.01)。

3 讨论

本品流动相溶液, 置 UV-260紫外-可见分光光度计上测定, 在 230nm 处有最大吸收, 故检测波长定为 230nm。

本色谱条件下, 盐酸西替利嗪分离效果好, 当减小甲醇比例时, 其出峰时间将明显后移。

统计学处理, 三个厂家不同批次间 T₅₀和 T_d差异存在显著性(P< 0.01), 同一厂家不同批次间 T₅₀和 T_d没有显著性差异。由此可见, 我国药品生产厂家生产药品水平有一定差异, 但三个厂家的药品溶出度均符合相关规定^[8]。

本法简便、灵敏准确、专属性强; 也适用于该制剂的含量均匀度测定, 为盐酸西替利嗪片的质量控制提供了依据。

参考文献

[1] SeidelWF, Cohen S, Bliv is NG, et al Cetirizine effects on objective measures of daytime sleepiness and performance[J]. Ann Allergy, 1987, 59: 58.

[2] Pechadre JC, Vemay D, tro lese JF, et al Comparison of the central and peripheral effects of cetirizine and terfenadine[J]. Eur J Clin pharmacol 1998, 35: 265

[3] Gengo FM, Dabronzo J, Yurchak A, et al The relative antihistaminic and psychomotor effects of hydroxyzine [J]. Clin Pharmacol ther 1987, 42: 265.

[4] ZHANG Guarr ping(张官平), LI Yong-qi(李永奇), WANG Jiqun(王继群). Domestic vs imported cetirizine tables in treating perennial allergic rhinitis(国产与进口盐酸西替利嗪片治疗常年性变应性鼻炎的比较). Chin J New Drugs Clin Res(中国新药与临床杂志), 1999, 18(6): 359

[5] BP. 1998 Vol I: 292

[6] Chp(中国药典). 1995. Vol II (二部) : APPEND K(附录) 66

[7] 闻京伟, 冯明霞, 曾芳. HPLC法测定盐酸西替利嗪胶囊的含量[J]. 中国药事, 2001, 15(3): 187

[8] 国家药品监督管理局标准(试行)WS-465(X-361)-98

[9] 彭永富, 董惠. 药物溶出度 Weibull分布的计算机求解[J]. 中国药学杂志, 1996 31(10): 606.

[10] 李全忠. 用威布尔函数求溶出参数[J]. 中国医院药学杂志, 1991, 11(1): 30

收稿日期: 2005-12-12

葡醛内酯片质量标准的研究

刘珊珊¹, 黄冬梅², 韦维³ (1 广西柳州食品药品检验所, 广西 柳州 545001; 2 广西中医学院药学院 2000级实习生, 广西 南宁 530001; 3 桂林医学院药学院 2000级实习生, 广西 桂林 541001)

摘要: 目的 改进葡醛内酯片的鉴别反应, 建立有效地葡醛内酯片定性定量检测方法。方法 采用排除法分析葡醛内酯片鉴别反应的影响因素; 采用以对羟基苯甲酸乙酯为内标的 HPLC法进行含量测定, 色谱柱: CLC-ODS (6.0mm × 150mm, 5μm), 甲醇-水 (65: 35)为流动相, 流速 1.0mL· min⁻¹, 检测波长 221nm, 柱温 40℃。结果 改进的鉴别法重现性好, 实验结果容易判断, 避免了结论误判; 葡醛内酯在 0.5025~ 0.030mg· mL⁻¹范围内线性关系良好, r= 0.9999, 平均回收率为 99.8%, RSD为 0.44%。结论 本法准确、可靠地进行定性定量检测, 能有效控制葡醛内酯片质量。

关键词: 葡醛内酯片; 鉴别; 改进; 含量测定; 高效液相色谱法

中图分类号: R975.5 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006) 08-0793-03