

复方甲亢片质量分析

范恒¹, 段雪云^{2,3}, 谈道彬², 陈树和^{2*}, 刘焱文³

(1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院, 武汉 430022 2. 湖北省中医院, 武汉 430061 3. 湖北中医学院, 武汉 430061)

摘要 目的: 建立高效液相色谱法测定复方甲亢片中甲巯咪唑的含量。方法: 采用 Agilent HC-C₁₈(4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 柱, 以甲醇-水(7:93)为流动相, 流速为 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长 252 nm。结果: 甲巯咪唑在 6.6~52.8 μg·mL⁻¹ 范围内线性关系良好 ($r=0.9999$), 平均回收率为 98.5%, RSD 为 2.4%。结论: 该方法简单、快速、灵敏, 专属性强, 能准确测定复方甲亢片中甲巯咪唑的含量。

关键词: 复方甲亢片; 甲巯咪唑; 含量测定; 高效液相色谱法

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)10-1709-03

Quality analysis of Fufangjiakang tablets

FAN H eng¹, DUAN Xue-yun^{2,3}, TAN Dao-bin², CHEN Shu-he², LIU Yan-wen³

(1. Union Hospital Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

2. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

3. Hubei College of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China)

Abstract Objective To develop a method for the determination of thiazole content in Fufangjiakang tablets. **Methods** HPLC was used. The chromatographic conditions were Agilent HC-C₁₈ column (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), methanol-water (7:93) as mobile phase, flow rate being 1.0 mL·min⁻¹ and the detection wavelength at 252 nm. **Results** The calibration curve was linear in the range of 6.6–52.8 μg·mL⁻¹ ($r=0.9999$), the average recovery was 98.5% (RSD=2.4%). **Conclusion** The method is simple, fast and accurate for analysis of thiazole.

Key words Fufangjiakang tablets; thiazole; determination of content; HPLC

复方甲亢片是著名老中医陈如泉教授的经验方, 以黄芪、白芍等益气养阴中药为主, 配以少量西药甲巯咪唑组成的中西药复方制剂, 具有益气养阴、柔肝理气、散结消瘿之功效, 临床应用表明对气阴两虚型甲亢有较好疗效, 已经对其进行了临床观察与实验研究^[1-3]。复方甲亢片不是简单的中药加西药组成的中西药复方制剂, 而是改变了剂量规格。复方甲亢片每片含甲巯咪唑 1 mg 这不仅减少了每片所含西药剂量, 更重要的是为小儿、维持量病人、特异质病人提供了方便; 抗甲状腺药副反应多, 常导致白细胞低下、肝功能损害等; 西药咪唑类抗甲状腺药物针对性强、疗效高, 但整体调节作用差; 中药作用广泛, 能够综合改善全身机能, 但特异性疗效不明显。复方甲亢片在中药辨证用药的基础上, 配合小

剂量西药, 具有服用量降低、副反应小、复发率降低、减轻副作用等优点, 体现多环节、多途径、多靶位综合治疗的特点。

为了更好地控制复方甲亢片的质量, 保证临床用药安全有效, 应湖北省自制制剂再注册要求, 在原有质量标准对甲巯咪唑、黄芪、白芍、钩藤等定性鉴别, 对方中主药黄芪、白芍的有效成分黄芪甲苷、芍药苷进行含量测定^[4-6]的基础上, 采用高效液相色谱法对复方甲亢片中甲巯咪唑的含量测定方法进行研究, 结果表明该方法简单、快速、灵敏, 专属性强, 能准确测定复方甲亢片中甲巯咪唑的含量。

1 材料

Waters 600 高效液相色谱仪, Waters 2996 二极管阵列检测器, Empower 色谱工作站。甲巯咪唑对

* 通讯作者 Tel: (027) 88929176 E-mail: chenshuhe006@163.com

照品(中国药品生物制品检定所,批号:100030-200504,供含量测定用);复方甲亢片(自制);甲醇为色谱纯,水为重蒸水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件^[7,8]:色谱柱 Agilent HC-C₁₈(4.6 mm × 250 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(7:93);流速 1.0 mL·min⁻¹;柱温 25 °C;检测波长 252 nm;进样量:10 μL。色谱图见图 1。

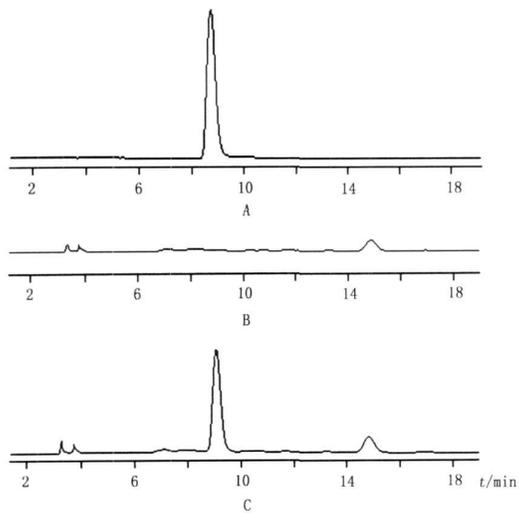


图 1 HPLC 色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

A. 甲巯咪唑对照品 (reference substance) B. 阴性对照 (negative) C. 供试品 (sample)

2.2 供试品溶液的制备 取本品 30 片,除去糖衣,精密称定,研细,称取 1.2 g 精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 40 mL,密塞,称定重量,水浴回流提取 30 min 放冷,再称定重量,用甲醇补足减失的重量,摇匀,滤过,精密量取续滤液 2 mL,加甲醇定容至 10 mL,用微孔滤膜(0.45 μm)滤过,取滤液,即得。

2.3 阴性样品溶液的制备 取缺甲巯咪唑阴性样品 1.2 g 照供试品溶液的制备方法制备,作为阴性样品溶液。

2.4 对照品储备液的制备 精密称取经五氧化二磷减压干燥至恒重的甲巯咪唑对照品 3.3 mg 置 50 mL 量瓶中,加入甲醇使溶解并稀释至刻度,摇匀,作为对照品储备液(每 1 mL 含甲巯咪唑 66 μg)。

2.5 标准曲线的制备 精密吸取对照品储备液 1, 2, 4, 6, 8 mL,置 10 mL 量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,即得 6.6, 13.2, 26.4, 39.6, 52.8 μg·mL⁻¹ 甲巯咪唑对照品溶液。分别吸取上述溶液各 10 μL,按上述色谱条件依次进样,测定,以峰面积(Y)为纵

坐标,进样量(X)为横坐标绘制标准曲线,得回归方程:

$$Y = 9.608 \times 10^6 X - 5.538 \times 10^4 \quad r = 0.9999$$

表明该方法在 6.6 ~ 52.8 μg·mL⁻¹ 的范围内线性关系良好。

2.7 精密度试验 取同一供试品溶液(批号 080222),精密吸取 10 μL,重复进样 6 次,测定峰面积,计算 RSD 为 1.9%。

2.8 稳定性试验 取同一供试品溶液(批号 080222),于制备后 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 分别精密吸取 10 μL,进样,测定其甲巯咪唑峰面积积分值,计算 RSD 为 2.8%,结果表明供试品溶液在 24 h 内基本稳定。

2.9 重复性试验 取同一批号样品(批号 080222) 5 份,每份 1.2 g 精密称定,按上述条件,制备成供试品溶液,并测定甲巯咪唑含量,计算 RSD 为 2.3%。

2.10 加样回收率试验 取已知含量的样品(批号 080222) 6 份,每份 0.6 g 精密称定,置具塞锥形瓶中,分别精密加入甲巯咪唑对照品溶液(含量为 0.222 mg·mL⁻¹) 10 mL,再精密加入甲醇 30 mL,照供试品溶液制备方法制备,并测定含量,计算加样平均回收率为 98.5%,RSD 为 2.4%。

2.11 样品含量测定 取本品 3 批,按供试品溶液制备方法制成供试品溶液。分别精密吸取对照品溶液和供试品溶液各 10 μL,注入高效液相色谱仪,按上述条件测定,采用外标一点法计算含量。测得批号为 071107, 071224, 080222 样品中含甲巯咪唑分别为 3.51, 3.06, 2.89 mg·g⁻¹,采用平均片重法,折算成每片含甲巯咪唑 1.05, 0.92, 0.87 mg(暂定修改后质量标准要求为每片含甲巯咪唑 0.7 ~ 1.3 mg)。

3 讨论

实验过程中考察了不同的提取方法(超声、回流)、不同的溶剂(氯仿、甲醇)、不同的提取时间(20, 30, 40 min)对甲巯咪唑含量的影响,确定供试品溶液的制备方法;还考察了不同的流动相(乙腈-水、甲醇-水、甲醇-0.1% 磷酸溶液)对甲巯咪唑含量测定的影响,结果表明用甲醇回流 30 min,流动相为甲醇-水(7:93)时提取和分离效果最佳。本方法能实现甲巯咪唑与有关物质的有效分离,甲巯咪唑峰形好,分离度大于 1.5 且方法简便,重复性好。

参考文献

- 1 LIU Jian(刘建), XIANG Nan(向楠), CHEN Ru-quan(陈如泉). Clinical study on Jiakang compound tablet in treating hyperthyroidism (复方甲亢片治疗甲状腺功能亢进症的临床观察). *Hubei J Tradit Chin Med* (湖北中医杂志), 2008, 5: 24
- 2 ZHANG Tao(张涛), HUA Chuan(华川), CHEN Ru-quan(陈如泉). 114 cases of clinical analysis on Jiakang compound tablet in treating hyperthyroidism (复方甲亢片治疗甲亢 114 例临床分析). *Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med* (浙江中西医结合杂志), 2007, 2: 91
- 3 CHEN Ai-hua(陈爱华), WANG Qing-hao(王庆浩). Effect of Jiakang compound tablet on body weight and TT-3, TT-4 in hyperthyroidism rats (复方甲亢片对实验性甲亢大鼠体重及 TT-3, TT-4 的影响). *Forum Tradit Chin Med* (国医论坛), 2000, 1: 46
- 4 ZHENG Guo-hua(郑国华), XU Jing(徐晶), BI Xiao-li(毕晓黎). Determination of paeoniflorin in thyrotoxicosis compound troche by HPLC (高效液相色谱法测定复方甲亢片工艺研究中芍药苷的含量). *Chin Arch Tradit Chin Med* (中医药学刊), 2005, 5: 838
- 5 ZHENG Guo-hua(郑国华), FENG Qi-ling(冯其麟), CHEN Qi-fang(陈求芳). Determination of astragaloside in thyrotoxicosis compound troche by HPLC-ELSD (高效液相色谱-蒸发光散射检测器法测定复方甲亢片黄芪甲苷含量). *Her Med* (医药导报), 2008, 11: 1398
- 6 CHEN Qi-fang(陈求芳). Study on primary pharmacodynamics of Jiakang compound tablet (复方甲亢片的药学研究): Paper of Master Degree(学位论文). Hubei(湖北): Hubei College Tradition Chinese Medicine(湖北中医学院), 2006
- 7 ZHAO Wei-juan(赵维娟), ZHANG Mei(张梅), XU Jing-feng(许景峰). Determination of content of thiamazole ointment with HPLC(HPLC法测定甲巯咪唑软膏的含量). *Pharm J Chin PLA* (解放军药学报): 2002, 18(3): 181
- 8 SUN Yi-qun(孙亦群), HUANG Yue-chun(黄月纯), TANG Hong-mei(唐洪梅). Determination of thiamazole content in Yingqiling tablets by HPLC(高效液相色谱法测定瘰疬气灵片中甲巯咪唑的含量). *J Guangzhou Univ Tradit Chin* (广州中医药大学学报), 2005, 1: 123

(本文于 2008 年 6 月 25 日收到)

中国药学会 7 种期刊入选 2009 年度中国科协精品科技期刊示范项目

为促进中国科协及所属全国学会主办的科技期刊更好地服务科技自主创新, 加强学术交流功能, 推进实施精品科技期刊战略, 提高科技期刊核心竞争力, 提高全国学会为实施科教兴国战略、人才强国战略服务的能力, 中国科协组织开展了 2009 年度精品科技期刊工程项目的申报和评审工作。根据评审结果, 145 个期刊入选 2009 年度中国科协精品科技期刊示范项目的申报和评审工作。根据评审结果, 145 个期刊入选 2009 年度中国科协精品科技期刊示范项目, 其中中国药学会共有 7 种主办期刊入选, 分别为《药物分析杂志》《药科学报》《中国中药杂志》《中国药学杂志》《中国新药杂志》《中草药》《中国天然药物》。