

泛硫乙胺颗粒质量标准研究

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 建立泛硫乙胺颗粒的质量标准。方法 用高效液相色谱法测定泛硫乙胺颗粒中泛硫乙胺的含量, 色谱柱为 C_{18} , 流动相为 A 醇-水 (45:55), 流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 检测波长为 UV 210 nm。用薄层色谱法检查有关物质, 以硅胶 G 为薄层吸附剂, 水饱和的丁酮溶液为展开剂, 碘蒸气为显色剂。结果 泛硫乙胺在 $313 \sim 492 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($n=5$) 范围内线性关系良好 ($r=0.9998$); 日内精密度 RSD 为 0.6% ($n=6$)。薄层图谱斑点清晰, 空白无干扰, 检测限为 $0.6 \mu\text{g}$ 。3 批样品泛硫乙胺的含量为标示量的 $98.9\% \sim 99.5\%$, 有关物质均小于 2% 。结论 方法准确、重现性好; 可用于该品的质量控制。

关键词:泛硫乙胺; 质量标准; 含量测定; 有关物质; 高效液相色谱法; 薄层色谱法

中图分类号: R972.6; R926.23 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2008)03-0232-02

Study on Quality Control of Pantethine Granule

XU Shi-fang, CHEN Ai-ying, JIANG Li-xia* (Institute of Medica Materia, Zhejiang Academy of Medicine, Hangzhou, 310013)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish the quality standard of pantethine granule. **METHODS** Pantethine was determined in pantethine granule by HPLC. The chromatographic system consisted of Inertsil C_{18} column and mobile phase of MeOH- H_2O (45:55). The flow rate was $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, and the detective wavelength was at 210 nm. The related substances in pantethine granule were detected by TLC. The plates covered with silica gel G were developed in a solvent system of water-saturated butanone and colored with iodine vapor. **RESULTS** The calibration curve was linear in the range of $313 \sim 492 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($n=5$). The method was proved to be repeatable with RSD 0.6% ($n=6$). The spots on TLC plates were clear without interference in the blank reference. The detection limit was $0.6 \mu\text{g}$. Three batches of sample were analyzed and the pantethine contents were $98.9\% \sim 99.5\%$ of the labelled amount, and the related substances were less than 2.0% . **CONCLUSION** The method is proved to be accurate and reliable, and could be used for the quality control of this preparation.

KEY WORDS: pantethine; quality standard; determine; related substance; HPLC; TLC

泛硫乙胺 (pantethine) 为 (R, R) 双 (N-泛酰基-2-氨基) 二硫化物, 又名潘特生, 有促进血脂正常代谢、抑制过氧化脂质形成和血小板聚集以及防止胆固醇在血管壁沉积等作用^[1], 具有较大的临床使用价值, 日本药局方 12 版已有收载。泛硫乙胺颗粒是我院药物研究所在其胶囊的基础上研制而成, 为控制药品质量, 保证临床用药的安全有效, 建立了用高效液相色谱法测定泛硫乙胺颗粒的含量, 用薄层色谱法检查有关物质的方法。方法专属性强、准确、重现, 可用于该品的质量控制。

1 仪器与试药

美国 WATERS 高效液相色谱仪, 510 泵, 484 紫外检测器; N2000 色谱工作站 (浙江大学); 泛硫乙胺对照品: 由杭州鑫富药业有限公司提供, 批号为 20030702, 含量为 99.5% ; 泛硫乙胺颗粒: 由本所制剂室提供 (试制品), 规格为 $2 \text{ g} \cdot 0.2 \text{ g}$ 包; 甲醇为色谱纯, 水为重蒸水, 其他试剂均为分析纯。

2 含量测定

2.1 色谱条件及系统适用性试验

色谱柱: Diamonsil C_{18} , $5 \mu\text{m}$, $4.6 \text{ mm} \times 150 \text{ mm}$, 室温; 流动相: 甲醇-水 (45:55), 流速为 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 理论板数以泛硫乙胺计算为 2500; UV 检测波长为 210 nm; 进样 $10 \mu\text{L}$, 外标法定量。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取泛硫乙胺适量, 用流动相配制成浓度为 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 精密称取颗粒适量 (约相当主药 10 mg), 置 25 mL 量瓶中, 加入流动相至近刻度, 摇匀, 超声 2 min , 冷却至室温, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过。

2.2.3 阴性样品溶液的制备 按处方配比, 制备不含泛硫乙胺的阴性样品, 然后按供试品溶液方法制备。

2.3 专属性 精密吸取阴性样品溶液 $10 \mu\text{L}$, 注入液相色谱仪测定, 结果空白辅料不干扰主峰积分。见图 1A。

2.4 线性关系及范围 取对照品溶液 5 种浓度, 相当于供试品溶液浓度的 80% 至 120% , 按本实验色谱方法分析, 以

作者简介: 徐世芳, 女, 实验师 Tel: (0571) 88215624 E-mail: xsfdty@163.com * 通讯作者: 姜丽霞, 女, 研究员 Tel: (0571) 88215618

峰面积对浓度 ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 作回归处理, 回归方程和相关系数如下:

$$y = 1.17 \times 10^5 + 7.381 \times 10^6 x \quad r = 0.9998$$

结果表明泛硫乙胺在 $313 \sim 492 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内呈良好线性关系。

2.5 仪器精密度及溶液的稳定性 按上述色谱条件, 精密吸取对照品溶液 $10 \mu\text{L}$, 重复进样 5 次, 峰面积值的 RSD 为 0.5%。按所拟定的方法, 同一供试品溶液分别于 0, 2, 4, 6, 8, 10 h 进样测定, 10 h 内峰面积值稳定, RSD 为 0.7%。

2.6 日内、日间精密密度试验 取同批样品称取 6 份, 按样品测定方法于同一日内分别制备溶液, 进样测定得含量的日内精密密度; 另取 5 份样品在不同的 5 日分别制备溶液, 进样测定得含量的日间精密密度。结果: 日内平均含量为 98.8% (RSD 为 0.6%); 日间平均含量为 99.3% (RSD 为 1.2%)。

2.7 样品测定 按所拟定的方法测定了 3 批样品的含量, 结果见表 1; 色谱图见图 1B。

表 1 样品测定结果

Tab 1 Determination results of the samples

样品批号	标示量 / %	有关物质 / %
1	99.5	<2%
2	99.2	<2%
3	98.9	<2%

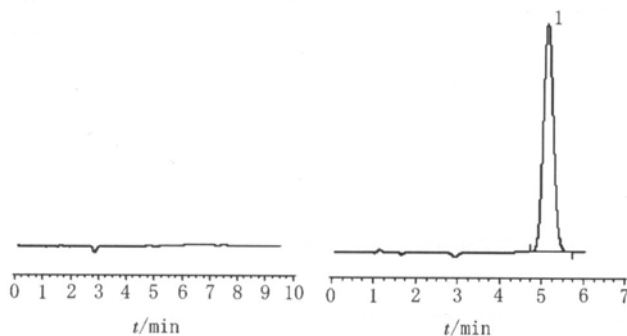


图 1 阴性样品 (A) 与样品 (B) HPLC 图

1 - 泛硫乙胺

Fig 1 HPLC chromatograms of sample without the active constituent (A) and sample (B)

1 - pante thine

3 有关物质检查

3.1 薄层条件 薄层板为含 0.5% 羧甲基纤维素钠的硅胶 G 板, 以水饱和的丁酮溶液为展开剂, 饱和 30 min, 展开, 取出, 晾干, 置碘蒸气中显色 10 min。

3.2 溶液的制备

3.2.1 供试品溶液的制备 精密称取颗粒适量, 用无水乙醇溶解并定量稀释制成每 1 mL 中含 60 mg 的供试品溶液, 离心, 取上清液作为供试品溶液。

3.2.2 对照溶液的制备 将供试品溶液用无水乙醇稀释 50 倍 (1→50), 制成 1 mL 含 1.2 mg 的对照溶液。

3.2.3 阴性样品溶液的制备 按处方配比, 制备不含泛硫乙胺的阴性样品, 然后照供试品溶液方法制备。

3.3 专属性 精密吸取阴性样品溶液 $2 \mu\text{L}$, 依法点样, 展开, 显色。结果表明, 辅料在薄层板上不出现斑点, 未见干扰。

3.4 检测限 取供试品溶液逐级稀释后点样于硅胶 G 板上, 测得检出限为 $0.6 \mu\text{g}$ 。

3.5 样品检测结果 精密吸取供试品溶液和对照溶液各 $2 \mu\text{L}$, 分别点于同一薄层板上, 按所拟定的方法测定了 3 批样品的含量, 结果见表 1。

4 讨论

4.1 本法未作回收率试验, 因本品原料药为黏稠状胶体, 难以在规定范围内称取较为准确的量; 若取用配制好的溶液加入辅料进行试验, 无法准确体现回收率。

4.2 本品原料药质量标准采用薄层色谱法检查有关物质 (参照日本药局方)。本品一开始也使用该法, 依法采用水为溶剂, 展开后, 主斑点呈条状, 无法分离杂质; 后考虑到本品辅料比例大, 易溶于水而不易溶于乙醇, 故将溶剂水改为无水乙醇, 获得满意的结果。

REFERENCES

- [1] LIU Y F, DU J G, ZHENG Y Z, *et al.* Evolution of abnormal lipid metabolism medication [J]. Her Med (医药导报), 1999, 18 (2): 117-118.

收稿日期: 2007-05-22