

乙醇浓度等 5 种质控指标的快速分析模型。相比现有的醇沉过程在线研究, 所建立的乙醇浓度的近红外快速分析定量模型可通过乙醇浓度的实时检测进行终点判断, 弥补目前醇沉工段存在的人力投入大、自动化控制不足的缺陷, 同时可以保证整个生产过程的无人干预, 避免药液受到污染, 对于产品最终的质量有促进作用。

REFERENCES

- [1] GUO Y, DONG L Y, CHEN Z W. Protective effect of injection of danhong against acute myocardial ischemia in dogs [J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2008, 33(12): 1463-1465.
- [2] TAI M H, LIU L M, MA R Q, et al. General pharmacology of Danhong injection [J]. *J First Mil Med Univ* (第一军医大学学报), 2005, 25(3): 335-338.
- [3] 肖琼, 沈平嫵. 中药醇沉工艺的关键影响因素 [J]. *中成药*, 2005, 27(2): 143-144.
- [4] ZHAO X S, DONG N, FENG J D, et al. Determination of polysaccharides content in *Alpinia oxyphylla* [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2013, 30(10): 1070-1074.
- [5] LI Y H, DUAN J P, KANG L Q, et al. Method validation on the bioassay of *Lepidogrammitis drymoglossoides*(Bak.) Ching [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2013, 30(9): 1011-1016.
- [6] 张兆旺, 孙秀梅. 中药水提醇沉淀法应用中注意的问题[J]. *山东中医学院学报*, 1995, 19(6): 421-422.
- [7] 王彦波, 杨淑英, 刘玉成, 等. 水提醇沉工艺中用醇量的经验公式 [J]. *中成药*, 1999, 21(11): 57-58.
- [8] 孙月霞, 吴淑娥. 初膏浓度对醇沉效果的影响[J]. *基层中药杂志*, 2000, 14(5): 36-36.
- [9] LEI Q Y, ZHAO Y P, LUO H H, et al. Application of TLC to Tannin measurement [J]. *Chin J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 1997, 22(5): 31-33, 63.
- [10] 王旭, 杨建云, 肖炳坤, 等. RP-HPLC 法测定川楝子水提醇沉提取物中川楝素的含量[J]. *科学技术与工程*, 2013, 13(16): 4631-4634.
- [11] HUANG H X, QU H B. In-line monitoring of alcohol precipitation by near-infrared spectroscopy in conjunction with multivariate batch modeling [J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 707(1): 47-56.
- [12] FERRARI M, MOTTOLA L, QUARESIMA V. Principles, techniques, and limitations of Near Infrared Spectroscopy [J]. *J Appl Physiol*, 2004, 29(4): 463-487.
- [13] LI W L, CHENG Z W, WANG Y F. Quality control of *Lonicerae Japonicae Flos* using near infrared spectroscopy and chemometrics [J]. *J Pharm Biomed*, 2013(72): 33-39.
- [14] LIU X S, SUN D, WANG L H, et al. monitoring of antisolvent crystallization of sodium scutellarein by combined FBRM-PVM-NIR [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(6): 2452-2459.
- [15] WU Y J, JIN Y, DING H Y. In-line monitoring of extraction process of scutellarein from *Erigeron breviscapus*(vant.) Hand-Mazz based on qualitative and quantitative uses of near-infrared spectroscopy [J]. *Spectrochim Acta A*, 2011, 79(5): 934-938.
- [16] JIN Y, YANG K, WU Y J, et al. Application of particle swarm optimization based least square support vector machine in quantitative analysis of extraction solution of safflower using near-infrared spectroscopy [J]. *Chin J Anal Chem*(分析化学), 2012, 40(6): 925-931.
- [17] 中国药典. 一部 [S]. 2010: 附录 54.
- [18] WU J Z, WANG Y M, ZHANG X C, et al. Study on algorithms of selection of representative samples for calibration in near infrared spectroscopy analysis [J]. *Transact Chin Societ Agricult Machin*(农业机械学报), 2006, 37(4): 80-82, 101.
- [19] KENNARD R W, STONE L A. Computer aided design of experiments [J]. *Technometrics*, 1969, 11(1): 137-148.

收稿日期: 2014-04-28

富马酸酮替芬片溶出度的测定

秦斌^{1,2}, 谭志欣³, 殷果^{1,2*}, 周远波⁴, 闫研^{1,2} (1.深圳药品质量标准研究重点实验室, 广东 深圳 518057; 2.深圳市药品检验所, 广东 深圳 518029; 3.广州市胸科医院, 广州 510095; 4.广东药学院, 广东 东莞 523808)

摘要: 目的 建立富马酸酮替芬片溶出度测定方法。方法 采用浆法, 以水 900 mL 为溶出介质, 转速 50 r·min⁻¹, Inertsil ODS-SP 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm), 以甲醇-水-三乙胺(950:50:0.02)为流动相, 检测波长: 300 nm。结果 富马酸酮替芬的浓度在 0.1~25 μg·mL⁻¹ 内与峰面积线性关系良好, 回收率为 99.9%, RSD 为 0.1%。结论 该溶出度实验条件可以较客观地反映产品的内在品质, 对不同来源的同一制剂具有显著的区分力。

关键词: 富马酸酮替芬片; 溶出度; 浆法; 高效液相色谱法

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)01-0072-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.018

作者简介: 秦斌, 男, 主管药师 Tel: 13632806330 E-mail: dinal29@126.com *通信作者: 殷果, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: 13926503730 E-mail: ayinguoa@126.com

Dissolution Determination of Ketotifen Fumarate Tablets

QIN Bin^{1,2}, TAN Zhixin³, YIN Guo^{1,2*}, ZHOU Yuanbo⁴, YAN Yan^{1,2} (1. Shenzhen Key Laboratory of Drug Quality Standard Research, Shenzhen 518057, China; 2. Shenzhen Institute for Drug Control, Shenzhen 518029, China; 3. Guangzhou Chest Hospital, Guangzhou 510095, China; 4. Guangdong Medical College, Dongguan 523808, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HPLC method for the determination of the dissolution of Ketotifen Fumarate tablets. **METHODS** The paddle method was used with 900 mL water as dissolution medium at the rotate speed of 50 r·min⁻¹. Inertsil ODS-SP column(4.6 mm×250 mm, 5 μm) was used with the mobile phase of methanol-water-triethylamine(950 : 50 : 0.02) at the detection wavelength of 300 nm. **RESULTS** The calibration curve of ketotifen fumarate was linear in the range of 0.1–25 μg·mL⁻¹. The average recovery was 99.9% with RSD of 0.1%. **CONCLUSION** The inherent quality of the product can be objectively reflected in the above conditions. Furthermore, it has a significant distinction of the same agents from different sources.

KEY WORDS: Ketotifen Fumarate tablets; dissolution; paddle method; HPLC

富马酸酮替芬片为临床上治疗过敏性鼻炎、过敏性支气管哮喘的常用药物。美国药典 36 版、英国药典 2013 年版均未收载富马酸酮替芬片的质量标准，中国药典 2010 年版收载的富马酸酮替芬片标准中溶出度检测方法为小杯法，此法存在无法满足溶出度试验“漏槽条件”的问题，且使用受限^[1]。本实验参考现行标准及相关文献^[1-4]，以 A 厂的片剂为参比制剂(因实验结果表明 A 厂片剂体外溶出曲线释放良好，且重合度较高)，系统考察了富马酸酮替芬片的溶出度，建立了更科学、合理、专属的溶出度方法。

1 仪器与试剂

RC806 型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司); LC-20AD 型高效液相色谱仪(日本岛津)。

富马酸酮替芬片(A、B、C、D 厂样品各 1 批，批号分别为：110401, 110901, 1105053, 1107191, 规格均为 1 mg); 富马酸酮替芬对照品(中国食品药品检定研究院，批号：100230-200602，纯度：100%); 甲醇为色谱纯，其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶出度测定方法

2.1.1 色谱条件 Inertsil ODS-SP 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相：甲醇-水-三乙胺(950 : 50 : 0.02); 流速：1 mL·min⁻¹; 检测波长：300 nm; 柱温：30 °C; 进样体积：100 μL。精密称取对照品 20 mg，置 200 mL 量瓶中，加水溶解并定容，摇匀，精密量取 2 mL，置 200 mL 量瓶中，加水定容，摇匀，作为对照品溶液。取 A 厂样品 20 片，精密称定，计算平均片重，研细，精密称取适量(相当于富马酸酮替芬 1 mg)，置 1000 mL 量

瓶中，加水适量，超声溶解并定容，摇匀，过滤，作为供试品溶液。取上述 2 种溶液进样测定，记录色谱图，见图 1。

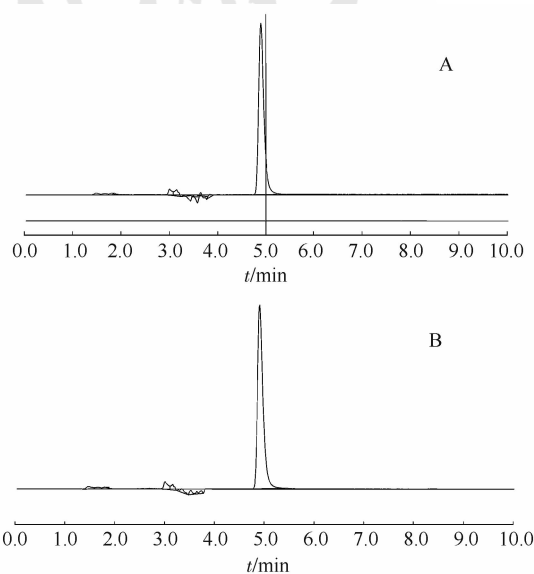


图 1 高效液相色谱图

A-对照品溶液; B-供试品溶液。

Fig. 1 HPLC chromatograms

A-standard solution; B-sample solution.

2.1.2 溶出介质 取 A 厂样品 6 片，分别以水、0.1 mol·L⁻¹ 盐酸、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL 为溶出介质，采用桨法^[5]，转速 50 r·min⁻¹，温度(37±0.5)°C，分别在 5, 10, 15, 20, 30, 45 min 取溶液 2 mL，过滤，按“2.1.1”项下色谱条件测定并计算溶出度。结果显示，富马酸酮替芬片在 4 种常用溶出介质中的溶出曲线基本一致，见图 2，本研究选择水作为溶出介质。

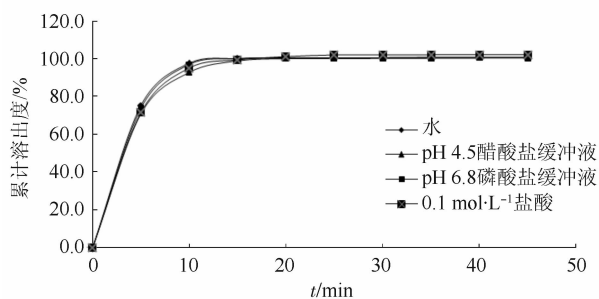


图2 4种介质中溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves in four dissolution mediums

2.1.3 转速 根据文献[5], 浆法一般选用 $50\sim 75\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的转速。高转速不仅会降低不同溶出性能制剂的区分力, 也会降低体内外相关性。 $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的转速等同于中老年人的胃肠道蠕动强度, 能更好地反映药物的适用性, 故将转速修订为 $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

2.1.4 溶出时间及限度 在各厂家样品中分别随机取样6片, 以水900 mL为溶出介质, 采用浆法, 转速 $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 温度 $(37\pm 0.5)^\circ\text{C}$, 分别在5, 10, 15, 20, 30, 45 min取溶液2 mL, 过滤, 取续滤液进样测定, 计算溶出度, 溶出曲线见图3。

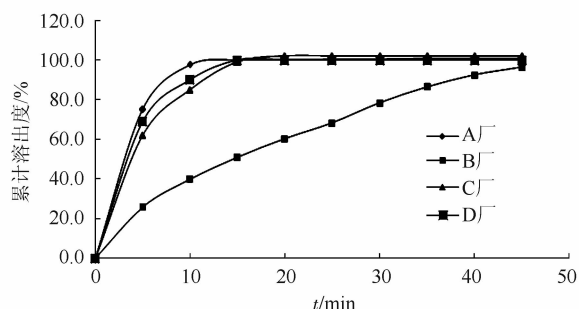


图3 富马酸酮替芬片溶出曲线

Fig. 3 Dissolution curves of ketotifen fumarate tablets

结果显示, 除B厂产品溶出较差外, A、C、D均在30 min时溶出完全, 为使溶出度测定方法体现生产工艺的优劣, 选择取样时间为30 min, 并拟定溶出度限度为标示量的80%。

2.2 线性试验

精密称取富马酸酮替芬对照品适量, 用水制成含0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列浓度对照品溶液, 分别进样测定, 记录峰面积。以浓度C对峰面积A进行线性回归, 得线性方程 $A=33\ 526C-1\ 132.4$, 相关系数 $r=0.999\ 8$ 。结果表明, 富马酸酮替芬的浓度在 $0.1\sim 25\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内与峰面积线性关系良好。

2.3 仪器精密度试验

取“2.2”项下的含富马酸酮替芬 $1\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液, 重复进样6次, 计算得富马酸酮替芬峰面积的RSD为0.25%。

2.4 稳定性试验

取一待测样品溶液, 于室温放置0, 2, 4, 6, 8和10 h后分别进样测定, 结果富马酸酮替芬峰面积的RSD为0.35%, 表明样品在10 h内稳定。

2.5 回收率试验

精密称取富马酸酮替芬对照品16, 20和24 mg, 各3份, 再分别置200 mL量瓶中, 加入处方比例的其他辅料, 加水溶解并定容, 摇匀, 过滤, 精密量取续滤液2 mL, 置200 mL量瓶中, 加水定容, 摇匀, 进样测定, 计算得平均回收率为99.9%, RSD为0.1% ($n=9$)。

2.6 溶出度测定

取不同厂家样品各6片, 以浆法, 水900 mL为溶剂, 转速 $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 进行试验, 30 min后取样, 过滤, 取续滤液进行测定, 计算平均溶出度。结果A, C, D 3个厂家样品的平均溶出度分别为100%, 102%和100%, 均在溶出限度(80%)以上, 而B厂的平均溶出度为78%, 达不到限度要求。

3 讨论

现行富马酸酮替芬片质量标准采用小杯法进行溶出度测定, 经试验发现小杯法存在无法满足溶出度试验“漏槽条件”的问题, 且使用受限。因此本试验采用大杯法溶出, HPLC定量, 实验结果表明, 加大进样体积至 $100\ \mu\text{L}$, 可满足准确测定的需要。

本研究参考中国药典的色谱条件, 为提高效率, 在该流动相中加大有机相的比例以缩短采集时间。实验结果表明, 以甲醇-水-三乙胺(950:50:0.02)作为流动相, 可准确、快速测定富马酸酮替芬主峰, 无杂质干扰, 可作为富马酸酮替芬片溶出度检查方法。

按现行标准考察4个厂家的富马酸酮替芬片的溶出度, 30 min溶出量均 $>80\%$; 而使用本研究建立的方法, 4个厂家中B厂产品30 min时溶出量较低, 可见本法可以体现不同厂家间产品质量的差异, 提示个别厂家产品的生产工艺有待提高。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 二部[S]. 2010: 1057-1058.
- [2] ZHANG C X, WANG J. Determination of the dissolution of

Roxithromycin Soft capsules by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2013, 30(3): 303-306.

[3] XIE M F. How to develop and validate the dissolution test on the quality criteria [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2012, 43(3): A23-A32.

[4] 王旭, 张君, 薛莉莉. 富马酸酮替芬片溶出度测定的研究 [J]. 中国药业, 2002, 11(4): 50-51.

[5] 谢沐风, 操洪欣. 溶出度测定中的若干问题[J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(12): 970-972.

收稿日期: 2014-04-09

HPLC 同时测定豆豉片中 5 种有效成分含量

王欢欢, 徐风华* (解放军总医院, 北京 100853)

摘要: 目的 建立高效液相色谱法同时测定豆豉片中栀子苷、大豆苷、染料木苷、大豆苷元、染料木素含量的方法。方法 采用 Hypersil ODS 2 色谱柱(200 mm×4.6 mm, 5 μm); 乙腈为流动相 A, 甲醇为流动相 B, 1.8%冰醋酸溶液为流动相 C, 洗脱程序为 0 min(A: 8%, B: 10%, C: 82%)→28 min(A: 8%, B: 10%, C: 82%)→28.1 min(A: 0%, B: 38%, C: 62%)→55 min(A: 0%, B: 38%, C: 62%), 流速为 1 mL·min⁻¹, 检测波长为 254 nm, 柱温: 30 °C。结果 栀子苷、大豆苷、染料木苷、大豆苷元、染料木素分别在 12.36~396.00, 3.50~112.00, 3.36~116.00, 3.00~96.00 和 1.63~52.00 μg·mL⁻¹ 内线性关系良好, 平均回收率分别为 100.0%, 100.3%, 99.8%, 99.4%, 99.9%, RSD 分别为 0.14%, 0.97%, 0.83%, 0.98%, 1.23%。结论 本方法灵敏度高、专属性强、重复性好, 可用于本制剂的质量控制。

关键词: 淡豆豉; 高效液相色谱法; 栀子苷; 含量测定

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)01-0075-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.019

Simultaneously Determination of Five Active Ingredients in Black Curd Beans Tables by HPLC

WANG Huanhuan, XU Fenghua* (*The PLA General Hospital, Beijing 100853, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HPLC method to simultaneously determine the content of geniposide, soybean glycoside, genistin, soybean aglycone and genistein in Black Curd Beans tables. **METHODS** Hypersil ODS 2 chromatographic column (200 mm×4.6 mm, 5 μm) was used, the mobile phase was consisted of methyl cyanides, methanol and 1.8% glacial acetic acid as A, B and C, respectively. The elution procedure was 0 min(A: 8%, B: 10%, C: 82%)→28 min(A: 8%, B: 10%, C: 82%)→28.1 min(A: 0%, B: 38%, C: 62%)→55 min(A: 0%, B: 38%, C: 62%), the flow rate was 1 mL·min⁻¹, the detected wavelength was 254 nm and the temperature of column was 30 °C. **RESULTS** The linear relationship of geniposide, soybean glycoside, genistin, soybean aglycone and genistein were 12.36~396.00, 3.50~112.00, 3.36~116.00, 3.00~96.00 and 1.63~52.00 μg·mL⁻¹, respectively; the average recoveries were 100.0%, 100.3%, 99.8%, 99.4% and 99.9%, the RSD were 0.14%, 0.97%, 0.83%, 0.98% and 1.23%. **CONCLUSION** This method is sensitive, specific and reproducible, and can be used to control the quality of this preparation.

KEY WORDS: Fermented Soybean; HPLC; geniposide; content determination

栀子豉汤在《伤寒论》中有记载, 栀子苦寒, 入心、肝、肺、胃、三焦经, 长于清透郁热、解郁除烦, 又可导火下行, 降而不升, 可泻心、肺之火; 豆豉辛甘微苦性寒, 入肺、胃经, 善于解表宣热, 又能和胃气, 升而不降, 可宣散热邪之郁结; 两药相伍, 降中有宣, 宣中有升, 为清宣胸膈郁热之良方。大豆异黄酮作为保健品, 对更年期综合征有缓解作用。豆豉片为中药复方制剂,

已有研究表明组方中的中药疗效明确, 不良反应小。为了更好地控制该制剂质量, 笔者采用高效液相色谱法同时对栀子及淡豆豉的主要成分含量进行了测定。

1 仪器与试剂

Agilent 1100 Series 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司), 包括在线真空脱气机、四元泵系统、柱温箱、自动进样器、紫外检测器(DVD)和 Agilent

作者简介: 王欢欢, 女, 硕士, 药师 Tel: (010)66936546 E-mail: 396245619@qq.com

E-mail: 396245619@qq.com

*通信作者: 徐风华, 女, 博士, 主任药师

Tel: (010)66936414 E-mail: xufh@Yahoo.com.cn