

· 药物分析 ·

酮康唑含量测定的方法

尚北城, 徐贵丽, 唐冰, 陈燕, 张云玲(成都军区昆明总医院, 云南昆明 650032)

摘要 目的:概述酮康唑含量测定的方法。方法:查阅自1980年以来的相关资料,并对其进行归纳总结。结果:《中国药典》收载的测定原料药和乳膏剂中酮康唑的法定方法分别是非水滴定法和单波长UV法;HPLC可以准确测定制剂和体液(包括血液、唾液、脑脊液及滑膜液等)中酮康唑的含量,甚至可以定量检测组织(如肝、肺、肾上腺等)中的酮康唑,具有分离效率高、速度快、灵敏度高等优点;UV法主要用于制剂中酮康唑含量的测定,根据制剂性质和辅料的不同,可分别选用单波长法、差示分光光度法、双波长法、多波长面积积分法和导数光谱法等,具有快速、简便、成本低等特点。此外,近年来还发展了毛细管电泳法和Frumkin等温线法等新的方法。结论:酮康唑含量测定主要考虑的是体液或制剂中其他组分的影响,应根据具体情况采用不同的测定方法,但是,无论使用什么方法,都应当简便、快捷、准确性高及重现性好。

关键词 酮康唑,含量测定

中图分类号:R927.2

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2003)03-0160-06

酮康唑(ketoconazole, KCZ)为咪唑类抗真菌药物,对浅表性真菌感染及各种全身性急性慢性真菌病具有良好的治疗作用。目前,已有多种剂型,如乳膏剂、洗剂、片剂以及缓释制剂、透皮制剂等应用于临床或处于研究阶段。在这诸多剂型中,由于各类处方中的成分对KCZ含量测定的影响不尽相同,决定了其含量检测方法各有差异。

KCZ中N-的极弱碱性,可用非水滴定法进行含量测定;其结构中的共轭双键可以吸收紫外波长,用紫外分光光度法(UV spectrophotometry, UV)和高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)也可准确检测其含量;在一定波长的紫外光激发下, KCZ还可发出荧光,因而也可用荧光检测法测定含量;此外,还可以利用KCZ的吸附性和电化学特性运用薄层扫描和电泳法等方法进行含量测定。现对其进行总结,以便为相关研究提供参考。

1 法定方法^[1]

《中国药典》2000版二部首次收载了KCZ,并分别用非水滴定法和单波长UV法测定其原料药和乳膏剂的KCZ含量。

2 HPLC法

HPLC法的特点:适用范围广,分离效率高、速度快,流动相可选择范围宽、灵敏度高,色谱柱可以反复使用,流出组分容易收集以及安全等。其作用原理是利用物质在不同两相中溶解、吸附、分配、离子交换或其他亲和作用的差异,使混合物中各组分

达到分离的目的。按照分离机制HPLC可分为分配色谱、吸附色谱、离子交换色谱、分子阻排色谱与亲和色谱5种, KCZ含量测定多采用分配色谱方式。

采用HPLC法测定KCZ含量的一系列试验表明,通过选择不同的流动相、固定相(色谱柱), HPLC可以准确测定制剂和体液(包括血液、唾液、脑脊液及滑膜液等)中KCZ的含量,甚至可以定量检测组织(如肝、肺、肾上腺等)中的KCZ。其方法的回收率、线性关系、精密度等均令人满意。采用适当方法,可以排除其他组分的干扰,并且可以同时测定复方制剂中多种有效成分的含量。

2.1 HPLC法测定血液中KCZ的含量

KCZ在血液中主要与血浆蛋白结合,结合型药物约占99%,其中15%分布到血细胞,84%与血浆蛋白结合,只有1%在血浆中呈游离状态。因此, KCZ血浆浓度的HPLC测定法国内外多见报道。

2.1.1 血浆中KCZ含量测定

测定血浆中KCZ含量测定,首先的工作就是样品的提取精制,早期研究多采用乙酸乙酯等进行萃取,结果是空白血浆中提取出的杂质较多,而且操作繁琐。近年来多采用乙腈沉淀法,通过在血液样品中加入乙腈使蛋白沉淀,上清液用氮气吹干后重组进样,可以消除空白血浆对测定的影响。

1980年,Alto首先采用反相HPLC法检测了人血浆中KCZ的含量^[2],方法采用UV检测器,检测波长为205nm,得到的线性范围为0.1~20.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, KCZ回收率为(88.2 \pm 4.07)%,检测限为

0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

Rpmos 等发展了三种高通量 HPLC 法^[3], 方法 A 采用 Tomtec Quacra 96 Model 320 进样器, 色谱柱为 Develosil Combi - RP - 5 (50m \times 4.6mmID); 方法 B 采用 Michrom Magic Bullet (25m \times 0.5mmID) 色谱柱; 方法 A 和 B 样品处理方法是在 96 孔培养皿中用乙腈沉淀法, 同时使用 Sciex API3000 检测器; 方法 C 采用 TurboFlow LC/APCI - MS/MS 色谱柱, Micromass Quattro LC 检测器, 样品不经处理直接进样检测。实验证实了三种方法都可以准确测定 KCZ 含量, 并且可以减少分析时间。

De Bruijn 等采用的方法是, 用克霉唑为内标^[4], 乙腈 - 氯丁烷 (1 : 4, v/v) 混合系统萃取血浆中的 KCZ, 以水 - 乙腈 - 四氢呋喃 - 氨水 - 三乙胺 (45 : 50.2 : 2.5 : 0.1 : 0.1, v/v) 为流动相, 紫外检测波长为 206nm, 色谱柱为 Inertsil ODS - 80A。得到的线性范围为 20 ~ 2 000 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 检测限为 20.0 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 回收率为 (93 \pm 9.7) %。

为了进一步提高检测的灵敏度, Yuen 等检测血浆中 KCZ 含量时使用荧光检测器^[5], 方法采用 0.05 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸氢二钠 - 乙腈 (50 : 50, v/v) 为流动相, 流速为 1.5 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 激发波长为 260nm, 发射波长为 375nm, 信噪比为 3 : 1, 得到的线性范围为 62.5 ~ 8 000 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 检测限为 60 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 日内和日间百分误差小于 14%, 回收率 105%。

近年来, 有人还采用电化学检测器进行血浆和唾液中 KCZ 的定量检测^[6], 可以检测出唾液中极微量的 KCZ。

2.1.2 血清中 KCZ 含量检测

采用分配 HPLC 法时, 如果化合物在两相中的分配系数 K 值较小, 用正相 HPLC 法就不能达到分离目的, 这时可选用反相 HPLC 法, 固定相采用低极性溶剂, 流动相采用高极性溶剂, 如果分离组分主要为亲脂性成分, 往往采用反相 HPLC 法。

进行血清中 KCZ 含量测定时, 容易受到结构、性质相近的其他成分或药物的影响, 因此多采用反相 HPLC 法。

Ng 等运用此法同时测定了血清中两性霉素 B、5 - FU、氟康唑、咪康唑和益康唑等 6 种咪唑类抗真菌药物^[7]。结果发现, 根据药物的不同, 其检测限在 0.078 ~ 0.625 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间, 回收率在 (86 ~ 105) % 范围内, 此法亦可用于抗真菌药物的血药浓度监测。

Turner 等用此法进行测定时发现^[8], 除了安定类药物可以干扰 KCZ 的检出外, 其他种类的药物均不影响测定。实验采用特康唑为内标, 检测限为 0.05 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 在浓度范围为 1.0 ~ 10.0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 方法变异系数为 7.5%, 浓度范围为 0.05 ~ 0.5 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 变异系数为 16.75%。本法较之 KCZ 微生物检测法更准确, 灵敏度更高。

Pascucci 等采用此法分别检测了血浆、血清、脑脊液和滑膜液等体液中的 KCZ 的量^[9]。方法采用 C_{18} 色谱柱, 紫外检测波长为 231nm, 得到的检测限为 0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 回收率为 86.2%, 变异系数为 7.1%。并且证实, 如果采用荧光检测器, 灵敏度可以提高 5 倍。

2.2 HPLC 法检测制剂中 KCZ 含量

HPLC 法测定制剂中 KCZ 含量时, 虽然不需考虑血液成分的影响, 但仍需进行样品的提取精制以排除附加剂的影响。样品制备的基本原理都是利用 KCZ 的碱性, 酸化成盐后再碱化沉淀分离, 然后进行测定。测定时也多采用分配 HPLC 法。在对 KCZ 洗剂、复方 KCZ 霜、KCZ 栓剂进行含量测定后, 发现该法重现性良好, 灵敏度高, 简便可行, 可以作为制剂的质量标准控制方法。现将黄春明^[10]、马燕^[11] 等采用 HPLC 测定制剂中 KCZ 含量的效能指标及方法进行比较, 见表 1。

表 1 不同剂型中 KCZ 含量 HPLC 法的测定条件

剂型	流动相	固定相	检测波长 (nm)	柱温 (°C)	流速 ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)	线性范围 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率 (%)	CV (%)
洗剂	甲醇 - 水 (含 0.05% 三乙胺) (80 : 20)	Lichrosorb - C_{18} (5 μ) 50mm \times 5mm	244	室温	1.5	40 ~ 120	98.3	< 2
霜剂	甲醇 - 磷酸 缓冲液 (pH7.4)	Zobax - ODS (10 μ) 4.6mm \times 25cm	239	42	1.2	0.5 ~ 2.5	97.56	0.74

KCZ 的提取常采用稀盐酸或乙醇, 试验中发现用稀盐酸提取所得的溶液澄清, 用醇提取溶液有絮

状沉淀, 若测定中采用流动相为甲醇时, 稀盐酸提取液用流动相稀释时又可出现沉淀。为防止此现象的

发生,可用乙醇提取过滤后用流动相配制样品进样。在用 HPLC 测定 KCZ 洗剂的含量发现,采用 80% 甲醇峰形保留时间较好,流动相中加如少量三乙胺可改善峰形拖尾。

Di 等选用 3 种不同的色谱柱 (Hypersil C₁₈、Sphersorb - CN、Chromspher - B) 用反相 HPLC 法测定乳膏剂中咪唑类药物 (KCZ、克霉唑、噻康唑、联苯苄唑、异康唑、咪康唑及芬替康唑) 时发现^[12],如果在常规方法中使用 post - column on - line 反应器,可以提高方法的灵敏度;而在萃取过程中加入二醇吸附剂,可以提高样品回收率。

Low 等用乙腈磷酸缓冲液 - 二乙胺为流动相^[13],可以检测出片剂中的 KCZ 含量,并且不受其中 4 种相似成分及赋形剂的干扰,此方法还可以用于测量霜剂和香波中的 KCZ。从以上的分析可以得出,采用 HPLC 法测定 KCZ 的含量,具有灵敏度高、方法可靠准确、适用范围广等诸多优点。但是, HPLC 仪器价格昂贵,对试剂要求高,检验成本也较高,样品处理较复杂,并且检测时间较长,这些都影响了该方法的推广应用。因此,对成本要求较低,准确性、灵敏度好且相对简单的方法,是经济不发达地区的首选,而 UV 法可以满足这些条件。

3 UV 法

UV 法在药物分析中的应用极为普遍。由于该法操作简单、准确度高、重现性好,实际工作中该法使用率很高,各国药典也广泛使用。UV 法不仅可以直接用于原料药或制剂的分析,还可与其他方法结合使用(如在 HPLC 法中作为检测器)。近年来,随着现代分析仪器的的发展和计算机的应用,使 UV 法可以不经分离直接测定混合组分,既可以用于杂质检查,又可以用于复方制剂的含量测定。

目前,UV 法主要用于制剂中 KCZ 含量的测定。KCZ 在 240 ~ 250nm 之间有最大的紫外吸收,但考虑到制剂中其他组分的影响,实际的测定波长有所变化。同时,为了排除其他组分的影响,工作中还采用了单波长法、差示分光光度法、双波长法、多波长面积积分法和导数光谱法等。

3.1 单波长 UV 法

一般紫外分光光度法测定 KCZ 含量快速简便,当制剂中主药成分单一或其他组分对紫外测定无直接干扰时采用本法快捷准确。单波长 UV 法基本操作是选用适当的溶剂将各个组分分别溶解后,在 200 ~ 400nm 范围内进行紫外扫描,以寻找出 KCZ 有吸收而干扰成分无吸收的波长,然后在此波长得

出制备 KCZ 标准曲线进行含量检测。

该法已用于洗剂^[14]、滴耳剂^[15]、控释片^[16] 的含量测定,见表 2。

表 2 测定制剂中 KCZ 含量的 UV 法条件

剂型	选用波长 (nm)	线性范围	回收率 (%)	RSD (%)
洗剂	295	60 ~ 210 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	100.23	0.69
滴耳剂	242	6 ~ 30 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	100.15	0.58
控释片	269	20.0 ~ 200.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	100.59	0.59

用紫外分光光度法测定滴耳剂中 KCZ 含量曾试用 0.01 mol · L⁻¹ 盐酸作溶媒,结果产生大量气泡,并有沉淀物析出,改用乙醇作溶剂无上述现象发生。

有人研究发现^[17],KCZ 同 Cu 或 Co 可以形成比率为 2 : 1 的配位化合物,能够让 KCZ 的紫外吸收光谱明显红移,最大吸收波长分别为 720nm 和 612.5nm。这样可以排除绝大多数物质对 KCZ 测定的干扰。

3.2 差示分光光度法

差示分光光度法既保留了一般 UV 法简易、快速、直接读数的优点,又无需事先进行分离操作,并能排除干扰。

其一般操作方法为:取两份相等的供试溶液,一分加酸,而另一分加碱或缓冲液或其他能够发生某种化学反应的试剂,有时也可不加任何溶液,然后将两者分别稀释至同样浓度,一置样品池中,另一置参比池中,于适当波长处测其吸收度的差值(ΔA 值),在供试溶液的一定浓度范围内, ΔA 值与浓度 C 之间呈线性关系。

其原理是:在两种不同的介质中或经过适当的化学反应,供试物发生了特征性的光谱变化,而赋形剂等其他组分则没有,从而可以消除他们的干扰。同时,参比池与样品池中含有相同浓度的供试品与干扰物,这就为吸收度的测量提供了一个近似理想的参比溶液。在一般的分光光度法中,于某物质的等吸收波长处进行测量,不管他们浓度如何,其吸收度都是相同的;而差示分光光度法中,常可以得到零吸收等吸收波长。由此可见,在差示分光光度法中,在干扰物的等吸收波长处进行测量,如可测得供试品的相应吸收度,就可以消除共存物的干扰。差示分光光度法中最大吸收和最小吸收的差值(振幅)也可用于定量测定,较之普通单波长 UV 法用单一波长测定更加精密。

KCZ 复方制剂其他组分对 KCZ 吸收严重干扰,无法以直接紫外法测定含量,用差示分光光度法测

定无需分离,操作简单,其原理为 KCZ 具有碱性杂环结构,加酸能改变其光谱行为,发生了紫移,并且吸收程度减弱,因而可得到差示吸收值,该法需要其他组分加酸后吸收光谱无变化,这样,通过测定差示吸收值便消除了其他组分的干扰。

夏志祥等采用该法测定了复方 KCZ 霜中 KCZ 的含量^[18],结果表明浓度在 $8 \sim 28 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性良好,回收率达 $(97.8 \sim 102.0)\%$,RSD 为 2.0% ($n=4$)。

3.3 双波长分光光度法

KCZ 制剂中有两种或多种成分共存时,由于紫外吸收光谱的相互干扰,不能用一般紫外分光光度法进行测定,此时可根据各组分吸收光谱的相互重叠程度分别考虑测定方法,常用的有等吸收双波长法、系数倍率法差示分光光度法。

3.3.1 等吸收双波长消去法

若干扰组分在吸收光谱上可以找到具有相同吸收光度的两个波长,待测组分在这两波长处的 ΔA 足够大,利用 $\Delta A = (E_2 - E_1)C_1$ 可测出待测组分的含量。肖明采用本法测定了 KCZ 乳膏中 KCZ 的含量^[19],KCZ 在 $6.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \sim 36.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围线性良好, $r = 0.9999$, $C = 42.6024\Delta A - 0.1533$,平均回收率为 100.63% ,RSD 为 0.42% 。此处方中的干扰成分为维生素 E,维生素 E 与 KCZ 在 $200 \text{ nm} \sim 300 \text{ nm}$ 波长范围紫外吸收光谱变化相近,维生素 E 在 265 nm 、 244 nm 处有等吸收,采用双波长测定消除了干扰。

3.3.2 系数倍率法

干扰组分在吸收光谱中找不到等吸收波长时,可以采取系数倍率法,姜玲等采用此法测定复方 KCZ 酊剂中 KCZ 含量^[20],结果是 KCZ 在 $8 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内 C 与 ΔA 呈良好的线性关系,实验平均回收率为 100.52% ,RSD 为 0.81% 。 $C = 42.232\Delta A - 0.518$ ($r = 0.9999$), $\Delta A = A_{244} + A_{270}$ 。由公式 $\Delta A = A_{\lambda_1} - KA_{\lambda_2}$,可见 K 值使 ΔA 值下降,灵敏度降低,故 K 值不可过大,同时要求被测组分在两波长处吸收值相差足够大方可用本法。

3.4 多波长面积积分法

该法主要用于紫外光谱无特征吸收峰的药物,根据 Beer-Lambert 定律,并参照多波长面积积分原理,根据实验数据求出多波长面积(S)后进行最小二乘回归,求出回归方程,并用回归方程估算样本 C 值,最后求出接受池中药物含量。朱建平在研究薄荷醇促 KCZ 透皮吸收^[21]这一实验中采用该法测定

KCZ 浓度,在 $0.2 \sim 0.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内,其曲线下面积-浓度线性关系良好。

3.5 导数光谱法

导数光谱也称为微分光谱,是解决测量干扰的一种技术。其优点是:能够检出两个或两个以上的重叠吸收带;能分辨在强吸收曲线的“肩部”的弱吸收带;能精密确定单一吸收峰的位置;能消除基线(背影)的影响。

导数曲线有以下波形特征:①在基本曲线的极大值处,其相应的奇阶导数曲线通过零点;在基本曲线的两拐点处,奇阶导数曲线各为极大与极小。这有助于对基本曲线峰位置的精密确定和鉴别是否有“肩”的存在。②偶阶导数曲线具有与基本曲线相似的形状,基本曲线的峰值对应于导数曲线的极值(极大值和极小值随导数阶数交替出现),基本曲线的拐点在偶阶导数曲线通过零点。随导数阶数的增加,谱带变锐,带宽变窄,这有助于谱带的分辨。③谱带的极值随导数阶数的增加而增加,这可以定性解释导数光谱的分辨效应随导数阶数的增加而得到改善。

实际工作中,多采用一阶或二阶导数光谱法。一阶导数可以排除线性干扰,而不能排除非线性干扰;而二阶导数既可以排除线性干扰,又可以排除非线性干扰。

3.5.1 一阶导数分光光度法

当其他组分对紫外直接测定有明显干扰时,可选用一阶导数分光光度法,该法可排除杂质干扰,快速简便。

杨婉花等 2% KCZ 洗剂的制备中用一阶导数分光光度法测定其含量^[22], $C = 758.7173 \times |D_{252.8}| + 0.7913$, $r = 0.9999$,回收率为 $(99.02 \pm 0.7192)\%$,RSD 为 0.7263% ,该法可消除 KCZ 含量测定的干扰,方法简便,快速准确。

3.5.2 二阶导数分光光度法

导数阶数增加,极值数目增加,谱带宽度增加,分辨能力增高,KCZ 复方制剂采用本法可取得良好效果。

左晖等用该法测定复方 KCZ 霜中 KCZ 的含量^[23],消除了制剂中氯霉素和空白基质等的干扰,方法简便准确,在 $5 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性良好,回收率 99.39% ,RSD 为 0.55% 。由导数光谱图可见空白基质对直接紫外测定有明显的干扰,二阶导数光谱有 3 个明显的波谷峰,最大振幅在 $233 \pm 1 \text{ nm}$ 处,氯霉素和空白基质在此处与基线基本重叠。

4 其他方法

KCZ 具有吸附性,使其容易携带静电荷,可以利用这些性质,采用适当的方法进行检测。

4.1 毛细管电泳法^[24]

利用毛细管区带电泳法(capillary zone electrophoretic, CZE)可以同时检测 3 种咪唑类抗真菌药物(KCZ、克霉唑和益康唑)的含量。检测条件为:融合硅毛细管柱,醋酸-Tris 缓冲液(pH = 5.8),检测波长为 196nm。用甲醇提取后,3 种药物的回收率分别为 98.0%、99.96% 和 99.58%。

4.2 Frumkin 等温线法^[25]

KCZ 的吸附作用遵循 Frumkin 等温线规律,采用玻璃碳电极,得到其作用因子为 0.985;吸附系数为 $1.98 \times 10^6 \text{L} \cdot \text{mol}^{-1}$;在 25℃ 时,吸附 Gibbs 能为 $-3.59 \times 10^4 \text{J} \cdot \text{mol}^{-6}$;药物检测限为 $4.0 \times 10^{-11} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;在 $10^{-6} \sim 10^{-10} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内线性关系良好($r = 0.9972$)。

5 问题与展望

5.1 存在的主要问题

HPLC 法和 UV 法以及其他仪器检测方法,不同程度地存在仪器价格昂贵、试剂要求高、所涉及的样品分离提取操作较为复杂等缺点。这样在经济不发达地区的推广使用受到了限制。

《中国药典》所给出的 KCZ 制剂检测方法,不能直接读数计算浓度;同时,对于用量少或生产周期长的单位来说,KCZ 标准品的获得和保管比较困难。

目前,HPLC 法的检测器,灵敏度仍有待提高,分辨率也不能完全满足临床药代动力学检测的要求。且其使用的溶剂,如甲醇、乙腈等对人体都具有很大的毒性。

而 UV 法主要存在的问题是分辨率和灵敏度不高。

5.2 展望

KCZ 的检测,由最初的重现性和精密度较差的微生物检测法,到滴定法,再到今天广泛使用的仪器方法一步步发展。随着新的药物分析手段、分析仪器的出现,特别是计算机的广泛应用,KCZ 的检测方法也一步步向着高效化、智能化发展。

近几年,由于计算机与 HPLC 和 UV 的结合,样品分析和标准曲线的制备都可以通过微机处理自动完成。在 HPLC 的检测方面,出现了电化学检测器和光电二极管检测器,其极高的分辨效率和选择性十分引人注目。近几年,随着仪器设备的解决,热分析技术得到了快速发展,越来越多地运用到药学领

域,该方法具有方便、灵敏、快速、准确等特点,有望运用到 KCZ 的检测中。

综上所述,KCZ 含量测定主要考虑到制剂中其他成分的影响,当制剂中主药成分较为单一时用 UV 即可取得满意的效果,消除制剂中其他成分的影响主要有加入掩蔽剂,利用 KCZ 碱性进行提取,采用导数光谱及双波长测定等一系列方法,提取 KCZ 常用乙醇在 40℃ 左右进行,在此条件下 KCZ 溶解度良好,实际操作中需分析其他组分对 KCZ 测定的具体影响,选择合理有效的测定方法。可以预见,随着分析手段的不断发展,还会有更多的 KCZ 检测方法出现,但是,无论使用什么方法,都要具体制剂具体分析,总之,所采用的方法应当简便、快捷、准确性高及重现性好。

参考文献:

- [1] 中国药典[S]. 2000 版二部. 2000:957.
- [2] Alto KB. Determination of the antifungal agent, ketoconazole, in human plasma by high-performance liquid chromatography[J]. J Chromatogr, 1980, 221(2): 337.
- [3] Romos L, Brignol N, Bakhtiar R, et al. High-throughput approaches to the quantitative analysis of ketoconazole, a potent inhibitor of cytochrome P450 3A4, in human plasma[J]. Rapid Commun Mass Spectro, 2000, 14(23): 2282.
- [4] de-Brujin P, Kehrer DF, Verweij J, et al. Liquid chromatographic determination of ketoconazole, a potent inhibitor of CYP3A4-mediated metabolism[J]. J - Chromatographic - B - Biomed - Sci - Appl, 2001, 753(2): 395.
- [5] Yuen KH, Peh KK. Simple high-performance liquid chromatographic method for determination of ketoconazole in human plasma[J]. J - Chromatographic - B - Biomed - Sci - Appl. 1998, 715(2): 436.
- [6] Hoffman DW, Jones - King KL, Ravaris CL, et al. Electrochemical detection for high-performance liquid chromatography of ketoconazole in plasma and saliva[J]. Anal Biochem, 1988, 172(2): 495.
- [7] Ng TK, Chan RC, Adeyemi - Doro FA, et al. rapid high performance liquid chromatographic assay for antifungal agents in human sera[J]. J Antimicrob chemother, 1996, 37(3): 465.
- [8] Turner CA, Turner A, Warnock DW. High performance liquid chromatographic determination of ketoconazole in human serum [J]. J Antimicrob Chemother, 1986 Dec, 18(6): 757.
- [9] Pascucci VL, Bennett J, Narang PK, et al. Quantitation of ketoconazole in biological fluids using high-performance liquid chromatography[J]. J Pharm Sci, 1983, 72(12): 1467.
- [10] 黄春明, 张纯, 李淑琴, 等. HPLC 法测定 KET 洗剂的含量. 解放军药学学报, 1999, 15(1): 41.
- [11] 马燕, 郭涛, 史国兵, 等. 用 HPLC 法测定复方 KET 霜中 KET 含量[J]. 中国药房, 1997, 8(6): 278.
- [12] Di Pietra AM, Carrini V, Andrisano V, et al. HPLC analysis of

imidazole antimycotic drugs in pharmaceutical formulations[J]. *J - Pharm - Biomed - Anal*, 1992, 10(10 - 12): 873.

[13] Low AS, Wangboonskul J. An HPLC assay for the determination of ketoconazole in common pharmaceutical preparations[J]. *Analyst*, 1999, 124(11): 1589.

[14] 李伟. 紫外分光光度法测定 KET 洗剂的含量[J]. *西北药理学杂志*, 1997, 12(1):9.

[15] 范义凤. KET 滴耳剂的制备及质量控制[J]. *华西药理学杂志*, 2000, 15(2):120.

[16] 肖宏安, 俞发. 酮康唑控释片的研制及体外溶出度考察[J]. *中国药房*, 1994, 5(4):9.

[17] EL - Rageh NA, EL - saharti YS. Investigation of ketoconazole copper(II) and cobalt(II) complexes and their spectrophotometric applications[J]. *J - AOAC - Int*. 2001, 84(2): 563.

[18] 夏志祥, 兰树敏, 詹重明. 差分分光光度法测定复方 KET 霜中 KET 的含量[J]. *药物分析杂志*, 1995, 15(3):42.

[19] 肖明. KET 乳膏的研制及质量控制[J]. *首都医药*, 1996, 6(7):31.

[20] 姜玲, 肖明, 张圣雨, 等. 复方 KET 酊剂中 KET 的含量测定[J]. *中国临床药理学杂志*, 2000, 9(2):150.

[21] 朱建平. 薄荷醇促 KET 透皮吸收的研究[J]. *中国药理学会通讯*, 1995, 12(3):21.

[22] 杨婉花, 霍青, 郁人海, 等. 2% KET 洗剂的制备[J]. *华西药理学杂志*, 2000, 15(1):34.

[23] 左晖, 康鲁平, 于西全. 复方 KET 霜的二阶分光光度测定[J]. *中国医药工业杂志*, 1997, 28(10):461.

[24] Arranz A, Echevarria C, Moreda JM, et al. Capillary zone electrophoretic separation and determination of imidazolic antifungal drugs[J]. *J Chromatogr A*, 2000, 871(1 - 2):399.

[25] Peng T, Cheng Q, Yang CF. Adsorptive behavior and electrochemical determination of the anti - fungal agent ketoconazole[J]. *Fresenius J Anal Chem*, 2001, 370(8): 1082.

收稿日期:2003 - 01 - 14

折光法测定甘露醇注射液半成品中甘露醇含量的研究

崔明, 元素元(山东省莱芜市人民医院, 山东 莱芜 271100)

关键词 折光法;甘露醇注射液;甘露醇

中图分类号:R917 文献标识码:B 文章编号:1006 - 0111(2003)03 - 0165 - 01

甘露醇半成品配完后必须趁热快速灌装,以免冷后变粘稠。灌装之前必须检测含量,按药典方法检测费时费力,为解决这一问题,笔者采用了折光法进行快速测定。自 2002 年 1 月至 2003 年 2 月,共检测半成品 67 批,其成品再按药典方法检测,含量全部合格,从而证明了本法的可行性和稳定性,现介绍如下:

1 原理

利用折射仪测定 20% 甘露醇半成品的临界角,由目视望远镜部件和色散校正部件来瞄准明暗两部分的分界线,即临界的位置,并由角度—数字转换部件将角度值转换成数字量,输入微机系统进行数据处理,而后数字显示出 20% 甘露醇的折射率,可由以下公式计算(设所测浓度为 $x\%$)。

$$x\% = \frac{(n - 1.3330) \times 20\%}{0.0284}$$

注: n 为所测折光率;

1.3330 为室温 20℃ 时纯水的折光率;

0.0284 为 20% 甘露醇与纯水折光率之差。

2 仪器

仪器为 WYA - 1/2S 数字所见折射仪(上海精密科学仪器有限公司物理光学仪器厂生产)。

3 检测结果

为证明药典法和本法的一致性,现将 6 批检测结果列表对比如下。

表 1 药典法和折光法测定甘露醇含量的比较

批号	折光法		药典法	
	折光率	含量(%)	消耗 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ mL 数	含量(%)
01122002	1.3607	19.5	19.33	19.5
01122902	1.3611	19.8	19.28	19.7
02020702	1.3617	20.2	19.22	20.1
02022502	1.3609	19.6	19.38	19.4
02040202	1.3600	19.0	19.44	19.05
02042602	1.3618	20.3	19.17	20.2

注: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 的浓度为 $0.1054 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

结果经统计学处理,无显著差异($P > 0.05$)

本法适用于医院制剂室的甘露醇注射液半成品的快速检测。

收稿日期:2003 - 02 - 16