

TAL 与内毒素凝聚反应是否有干扰作用,实验结果证明盐酸罂粟碱氯化钠注射液经按《中国药典》2000 年版二部附录细菌内毒素检查法应用指导原则试验,盐酸罂粟碱氯化钠注射液对细菌内毒素检查无干扰作用,使用灵敏度 λ 为 0.25 EU/mL 的 TAL 进行细菌内毒素检查是可行的,确证了细菌内毒素检查法完全可以代替传统的兔法作盐酸罂粟碱氯化钠注射液的热原检查。

3.2 盐酸罂粟碱氯化钠注射液的细菌内毒素检查标准制定参考:取本品,依法检查(中国药典 2000 年

版二部附录 XI E),每 1mL 盐酸罂粟碱氯化钠注射液中含细菌内毒素的量应小于 0.5EU。

参考文献:

- [1] 王思理. 中国药典 2000 年版《细菌内毒素检查法》培训班讲义[M]. 中国药品生物制品检定所, 2000, 10.
- [2] 黄清泉, 夏振民. 药品细菌内毒素检查的实验设计[J]. 中国药理学杂志, 1997, 32(2): 72
- [3] 中国药典 2000 年版. 二部[S]. 2000: 附录 86.

收稿日期: 2003-10-28

高效液相色谱法测定注射用唑来膦酸的含量

郑国钢¹, 方滢芝² (1. 浙江省药品检验所, 浙江 杭州 310004; 2. 浙江省邵逸夫医院, 浙江 杭州 310016)

摘要 目的: 用反相离子对高效液相色谱法测定注射用唑来膦酸的含量。方法: 以 Diamonsil C₁₈ (250mm × 4.6mm, 5 μ m) 柱为分析柱, 乙腈-离子对缓冲盐(含 0.02mmol/mL 的四丁基氢氧化铵和磷酸二氢铵, 并用 50% 的磷酸溶液调节 pH 至 2.3) (25:75) 为流动相, 检测波长为 210nm。结果: 唑来膦酸浓度在 50~240 μ g/mL 范围内峰面积与浓度线性关系良好($r=1.0$); 平均回收率为 100.0%, RSD 为 0.4%。结论: 本方法准确、简便、快速, 适用于测定唑来膦酸的含量。

关键词 注射用唑来膦酸; 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: 1006-0111(2003)06-0343-03

Determination of zoledronic acid for injection by HPLC

ZHENG Guo-gang¹, FANG Ying-zhi² (1. Zhejiang Institute for Drug Control, Hangzhou 310004, China; 2. Zhejiang Sir Run Run Shaw Hospital, Hangzhou 310016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish an HPLC method for the determination of zoledronic acid for injection.

METHOD: The analysis was achieved by using Diamonsil C₁₈ column with acetonitrile-ion-pair buffer solution (25:75) as mobile phase and UV-detector at wavelength 210nm. The ion-pair buffer solution was a mixture of 0.02mmol/mL tetrabutyl ammonium hydroxide and 0.02mmol/mL ammonium dihydrogen phosphate adjusted pH 2.3 with 50% phosphoric acid. **RESULTS:** The linear range was from 50 to 240 μ g/mL ($r=1.0$). The average recovery was 100.0% ($RSD=0.4\%$). **CONCLUSIONS:** This method is simple, sensitive, accurate and suitable for the determination of zoledronic acid for injection.

KEY WORDS zoledronic acid for injection; determination; HPLC

唑来膦酸(ZoLedronic acid)为第三代双膦酸盐,他通过抑制破骨细胞再吸收,防止恶性高钙血症^[1]。目前国内外还没有唑来膦酸分析方法的文献报道。本文建立高效液相色谱法测定唑来膦酸的含量,方法简便、快速、专属性强。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 1100 高效液相色谱仪(美国安捷伦)

1.2 试剂 乙腈为色谱纯,10%的四丁基氢氧化铵溶液、磷酸二氢铵与磷酸均为分析纯。唑来膦酸精制品、中间体(1-咪唑乙酸)及注射用唑来膦酸(规格: 4mg; 批号: 20010820、20010825、20010828)

作者简介: 郑国钢,男,主管药师

均由浙江万马药业有限公司提供。

2 方法及结果

2.1 色谱条件 色谱柱为 DiamonsiL C₁₈(250mm × 4.6mm, 5μm); 流动相: 乙腈 - 离子对缓冲盐(含 0.02mmol/mL 的四丁基氢氧化铵和磷酸二氢铵, 并用 50% 的磷酸溶液调节 pH 至 2.3)(25 : 75) 为流动相; 流速: 1.0mL/min; 检测波长 210nm(唑来膦酸中仅有的发色基团咪唑环仅在紫外末端有吸收)。

2.2 专属性试验 取处方量辅料(甘露醇及枸橼酸钠)及中间体(1-咪唑乙酸)适量, 按含量测定项下操作。另取唑来膦酸精制品及样品适量, 用流动

相配制而成。

试验结果表明: 在上述色谱条件下, 辅料及中间体不干扰唑来膦酸的含量测定。

2.3 线性关系 精密称取精制品约 160mg, 加流动相溶解并稀释至 100mL 的量瓶中, 作为对照品贮备液。分别取对照品贮备液 3.0, 5.0, 8.0, 10.0, 12.0, 15.0, 置 100mL 的量瓶中, 同法定容。按上述色谱条件, 分别进样 20μL 进行测定, 记录色谱峰, 以浓度 C(μg/mL) 对峰面积 A 进行线性回归, 得线性方程 $A = 34.87C - 171.90$, $r = 1.0$ 。结果表明在 50 ~ 240μg/mL 范围内线性关系良好。

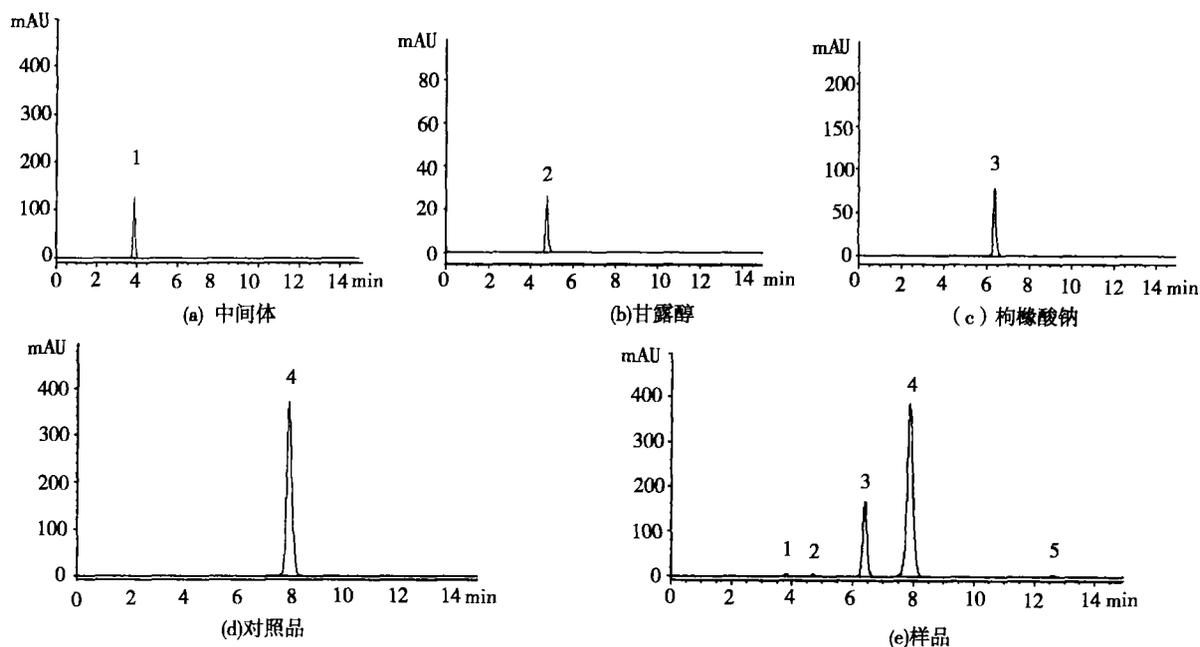


图 1 唑来膦酸与辅料及中间体 HPLC 图

2.4 精密度与最低检出限 取本品一批, 于同一日内及不同日内分别测定 5 次, 结果日内 RSD 为 0.8%, 日间 RSD 为 0.9%。

在该液相色谱分离条件下, 当 S/N 大于 3 时唑来膦酸的最低检出限为 5ng。

2.5 回收率试验 按处方配比, 精密称取唑来膦酸精制品及其他辅料制成模拟冻干粉, 加流动相溶解并制成每 1mL 约含唑来膦酸 128μg、160μg、192μg 的溶液各三份, 照 2.1 项下方法色谱条件测定, 结果平均回收率为: 100.0% (RSD = 0.4%, $n = 9$)。

2.6 样品测定 取本品 10 瓶内容物混匀, 精密称取适量(约相当于含唑来膦酸 16mg), 置 100mL 量瓶中, 加流动相适量, 超声溶解后稀释至刻度, 作为供试品溶液。另取 130℃ 干燥至恒重的唑来膦酸精制品同法稀释作为对照品溶液, 取上述两种溶液, 按 2.1 上述色谱条件测定, 以外标法按峰面积计算含

量, 结果见表 1。

表 1 含量测定结果 ($n = 2$)

批号	标示含量 (%)
20010820	98.4
20010825	99.3
20010828	99.8

3 讨论

3.1 有机相及离子对试剂选择 同系列品种有文献报道^[2] 采用甲醇 - 四丁基溴化铵溶液系统, 经试验发现基线波动、倒峰严重, 主峰拖尾。首先经对有机相甲醇、乙腈与四氢呋喃筛选, 结果选择乙腈。其次比较离子对试剂四丁基溴化铵、十六烷基溴化铵四乙基氢氧化铵与四丁基氢氧化铵, 发现乙腈 - 四丁基氢氧化铵溶液系统主峰峰形较好。当不加离子对试剂时, 唑来膦酸在色谱柱中几乎不保留出峰。

3.2 pH 值选择 当 pH 在 3.5 ~ 8.0 时, 辅料枸橼

酸钠在唑来膦酸后出峰且峰形极差,随 pH 升高,主峰保留时间延长,理论板数下降,拖尾加剧;当 pH 3.0 时,主峰与枸橼酸钠峰重叠;当 pH 2.5 时,二者分离度为 2.2;当 pH 2.3,分离度可达 5.5 且峰形尚可;当 pH 2.0 时,主峰前拖严重。

3.3 离子浓度及乙腈比例选择 试验不同浓度的四丁基氢氧化铵溶液,发现浓度越高,主峰保留时间越短,且峰拖尾加剧。经比较,选择乙腈 - 0.02mmol · mL⁻¹ 四丁基氢氧化铵较好。当乙腈比例为 15% 以下时,主峰拖尾严重。

3.4 其他离子选择 我们曾尝试在水相中加入少量 EDTA - 2Na 用以络合固定相上的痕量金属离子,减少唑来膦酸与痕量金属离子的络合改善峰形,

结果发现改善峰形效果不明显,且使基线波动。缓冲盐选择铵盐、钠盐与钾盐,结果铵盐明显好于其他盐,具体作用机理有待进一步研究。

3.5 实验中我们曾采用 Zorbax Sax 离子树脂柱,以乙腈 - 磷酸二氢铵缓冲盐测定样品,也能得到满意结果,考虑到色谱柱特殊性,故没采用。

参考文献:

- [1] Susan M Cheer, Stuart NobLe. ZoLedronic Acid[J]. Drugs, 2001, 61(6): 799.
- [2] 郝卫强,刘文英等. 高效液相色谱法测定利塞膦酸钠片的含量[J]. 中国药科大学学报, 2001, 32(4): 286.

收稿日期:2003 - 10 - 28

HPLC 测定清开灵口服液 中 梔子 苷 的 含 量

周 慧, 韩 勇(济宁市药品检验所, 山东 济宁 272045)

摘要 目的: 建立用 HPLC 测定清开灵口服液中梔子苷含量的方法。方法: 用 Shimadzu ODS 柱, 以乙腈 - 水 (15 : 85) 为流动相, 检测波长为 238nm。结果: 平均回收率为 97.53%, RSD = 0.95% (n = 6), 线性范围 0.255 4 ~ 1.276 8 μg (r = 0.999 7)。结论: 本法灵敏, 简便, 准确。

关键词 清开灵口服液; 梔子苷; 高效液相色谱法

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1006 - 0111 (2003) 06 - 0345 - 02

Determination of geniposide in Qingkailing solution by HPLC

ZHOU Hui, HAN Yong (Jining Institute for Drug Control, Jining 272045, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a HPLC method for the determination of Geniposide in Qingkailing Solution. **METHODS:** The column Shimadzu ODS was used. The mobile phase was acetonitrile and water (15 : 85). The detection wavelength was 238 nm. **RESULTS:** The average recoveries was 97.53% with the RSD = 0.95% (n = 6). The standard curve was linear over the range of 0.255 4 ~ 1.276 8 μg (r = 0.999 7). **CONCLUSION:** The results showed that the method is sensitive, simple, specific.

KEY WORDS Qingkailing solution; geniposide; HPLC

清开灵口服液由胆酸、梔子、金银花、黄芩苷等 8 味中药加工而成。具有清热解暑, 化痰通络, 醒神开窍等疗效。清开灵口服液收载于《中国药典》(一)部^[1], 采用薄层色谱法鉴定梔子苷。为了更好的控制产品质量, 本法采用高效液相色谱法^[2]测定梔子苷的含量。方法简便, 准确, 结果令人满意。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 Shimadzu LC - 5A 高效液相色谱仪; SPD-ZAM 紫外检测器; 浙江大学 N2000 色谱工作

站。

1.2 试剂 梔子苷对照品 (749-200108) 由中国药品生药制品检定所提供; 乙腈为色谱醇; 清开灵口服液为市售品 (山西太行药业股份有限公司, 批号: 030609, 030712)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 Shimadzu ODS 柱 (150mm × 6mm); 流动相: 乙腈 - 水 (15 : 85); 流速: 1 mL/min; 检测波长为 238nm; 进样 20 μL; 柱温: 30℃。