

柳氮磺吡啶含量测定的研究

王春华 邵新春 周文利 谢旭一¹(浙江 318000 浙江九洲药业股份有限公司; ¹ 浙江 310012 浙江省药品质量监测站)

摘要 目的:考察分光光度法测定柳氮磺吡啶的含量。方法:按欧洲药典 2000 版色谱体系检查柳氮磺吡啶的有关物质,比较中国药典 2000 版和欧洲药典 2000 版紫外分光光度法测定柳氮磺吡啶的含量。结果:发现按中国药典 2000 版和欧洲药典 2000 版紫外分光光度法测定柳氮磺吡啶的含量,结果不同。结论:中国药典 2000 版的吸收系数法 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 明显偏低,有待修正。
关键词 柳氮磺吡啶;分光光度法;含量测定

Determination of Assay in Sulfasalazine by Spectrophotometry

Wang Chunhua, Shao Xinchun, Zhou Wenli, Xie Xuyi (Zhejiang Jiuzhou Pharmaceutical Co., Ltd, Zhejiang 318000; ¹ Zhejiang Drug Quality Monitor Station, Zhejiang 310012)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** Review the spectrophotometric determination of assay in sulfasalazine. **METHOD:** The assay and related substances in sulfasalazine according to the method of EP2000 and CP2000. **RESULTS:** The assay according to the method of EP2000 and CP2000 respectively, the results are different. **CONCLUSION:** The absorption coefficient mentioned in CP2000, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ is too lower obviously. It should be revised.

KEY WORDS Sulfasalazine, Spectrophotometry, Assay

柳氮磺吡啶属于磺胺类药,临床主要用于治疗慢性、溃疡性结肠炎,收载于中国药典 2000 版,原料药含量测定为采

用吸收系数法($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 658$)于 359nm 波长测定,其含量限度为“含 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 不得少于 94.0%”,同一品种欧洲药典

2000 版也有收载,含量测定为采用对照品法于 359nm 波长测定,其含量限度为“含 $C_{18}H_{14}N_4O_5S$ 为 97.0—101.5%”。数年来,我公司常遇到按中国药典和欧洲药典同时检验同一批号产品,得出不同含量结果,对此,本文对两法进行比较研究,发现中国药典的吸收系数法,其 $E_{1\%}^{1cm}$ 明显偏低,有待修正。现报道如下:

1 仪器与试剂

高效液相色谱仪(美国 HP 1100 型);紫外可见分光光度计(美国 Valian Cary 50 型)。

柳氮磺吡啶对照品(EPCRS,批号 EPS 2155000, No1);柳氮磺吡啶供试品由浙江九洲药业股份有限公司提供。

甲醇为色谱纯,磷酸二氢钠、乙酸钠、冰乙酸和氢氧化钠均为分析纯,水为重蒸馏水。

2 实验方法

2.1 高效液相色谱法测定有关物质

色谱柱:ODS 250mm×4.6mm,5 μ m

流动相 A:称取 1.13g 磷酸二氢钠和 2.5g 乙酸钠,加 900ml 水溶解,用冰乙酸调节 pH 至 4.8,用水稀释至 1000ml;

流动相 B:流动相 A—甲醇=1:4,混合;

按下表梯度洗脱;

流速:1.0ml/min

检测器:紫外二极管阵列检测,波长 320nm;

供试溶液:含 1.0mg/ml 柳氮磺吡啶的稀氨水溶液;

对照溶液:含 0.01mg/ml 柳氮磺吡啶的稀氨水溶液;

进样体积:20 μ l;

柱温:室温;

步骤:分别将对照溶液和供试溶液注入色谱仪,得到有关物质对照和供试色谱图,记录各峰面积,以对照色谱图中柳氮磺吡啶峰面积为基准,外标法计算出供试色谱图中的有关物质含量,所得有关物质之和即为有关物质总量。

表 1 梯度洗脱流动相组成

时间(分钟)	流动相 A (百分浓度 V/V)	流动相 B (百分浓度 V/V)	备注
0—15	60→45	40→55	线性梯度
15—25	45	55	恒溶剂洗脱
25—60	45→0	55→100	线性梯度
60—65	0	100	恒溶剂洗脱
65—67	0→60	100→40	切换到初始状态
67—77	60	40	重新平衡

2.2 紫外分光光度法测定柳氮磺吡啶的含量

取本品 0.15g,精密称定,置 100ml 量瓶中,加 0.1mol/L 氢氧化钠溶液 10ml 使溶解,加水稀释至刻度,摇匀,精密量取 5ml,置 1000ml 量瓶中,加水约 900ml,加醋酸—醋酸钠缓冲液(PH4.5)稀释至刻度,以水作空白,照分光光度法在 359nm 波长处测定吸收度。另取柳氮磺吡啶对照品 0.15g,精密称定,按上述方法配制并测定吸收度。

中国药典 2000 版计算方法:按 $C_{18}H_{14}N_4O_5S$ 的吸收系数($E_{1\%}^{1cm}$)为 658 计算。

欧洲药典 2000 版计算方法:按对照品比较法计算。

3 实验结果

3.1 柳氮磺吡啶对照品纯度 取欧洲药典柳氮磺吡啶对照品,按 2.1 进行有关物质检查,实验表明对照品纯度为 100% (见图 1)。

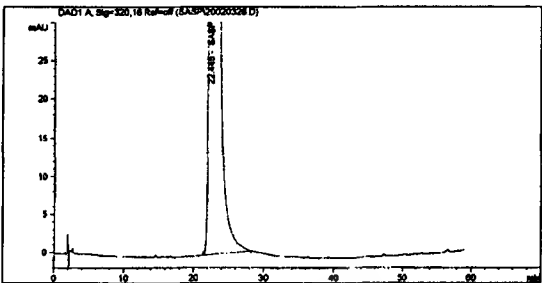


图 1 柳氮磺吡啶欧洲药典对照品 HPLC 图

3.2 紫外分光光度法测定含量的线性关系 取经 105℃ 干燥至恒重的柳氮磺吡啶对照品,按 2.2 制备成含柳氮磺吡啶 4.5~10.5 μ g/ml 标准系列溶液,并测定吸收度,以吸收度(A)对浓度(C)进行线性回归,得线性回归方程 $C=14.695 \times A - 0.01334$,相关系数 $r=0.9995$,浓度在 5.0—10.0 μ g/ml 范围内呈线性关系。

3.3 紫外分光光度法测定含量的稳定性和方法精密度 按 2.2 制备成含柳氮磺吡啶为 7.5 μ g/ml 溶液,于室温下分别放置 1、2、4、8 和 10 小时,依法测定,结果表明本品溶液在室温下放置 10 小时稳定。用对照品按上法制备 6 份测试溶液,测定吸收度,实验显示紫外分光光度法测定精密度良好,日内 RSD 为 0.21%,日间 RSD 为 0.55%。

3.4 吸收系数 $E_{1\%}^{1cm}$ 的测定 取柳氮磺吡啶对照品按 2.2 制备成高浓度(9.0 μ g/ml)和低浓度(5.0 μ g/ml)溶液,分别在 5 台不同型号的紫外分光光度计上测定其 $E_{1\%}^{1cm}$,同台仪器高浓度的 RSD 为 0.27%,低浓度的 RSD 为 0.29%,高浓度与低浓度间的偏差 0.31%,结果为 $E_{1\%}^{1cm}$ 680.1。

3.5 样品测试 取柳氮磺吡啶原料药 10 批,按 2.2 紫外分光光度法测定柳氮磺吡啶的含量,分别按中国药典 2000 版和欧洲药典 2000 版计算方法计算结果(见表 2),同时,按 2.1 高效液相色谱法测定有关物质(见表 2 和图 2),结果显示中国药典 2000 版规定的吸收系数低于欧洲药典对照品的吸收系数,中国药典 2000 版测定结果明显高于真实值。

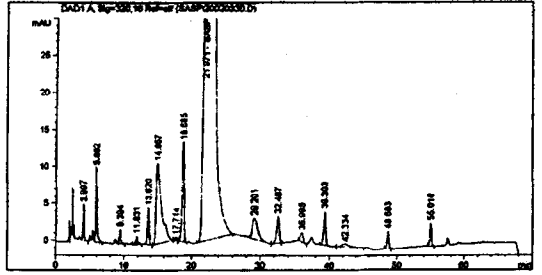


图 2 柳氮磺吡啶样品典型 HPLC 图

表2 柳氮磺吡啶紫外分光光度法含量测定比较

批号	HPLC有关物质(%)		含量(%)		
	最大单个杂质	总杂质	中国药典法	欧洲药典法	偏差
98060301	1.15	5.35	97.73	94.57	3.16
98060402	1.21	5.17	97.98	94.81	3.17
98060603	1.05	5.06	98.34	95.16	3.18
00060201	0.46	1.47	101.84	98.55	3.29
00060502	0.48	1.56	101.66	98.37	3.29
00060703	0.43	1.39	101.88	98.59	3.29
01100501	0.61	2.78	100.51	97.26	3.25
01100602	0.57	2.65	100.73	97.47	3.26
01100803	0.50	2.07	101.28	98.01	3.27
01100904	0.51	1.99	101.50	98.22	3.28

4 讨论

4.1 柳氮磺吡啶原料药合成以磺胺吡啶为起始原料,经重氮偶合合成,工艺较为复杂,高效液相色谱法显示有关物质多达15个以上,含有杂质的对照品,易使 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 偏低。柳氮磺吡啶中国药典1995年版已有收载,可能因当时的对照品纯

度不高,致使 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 为658明显偏低,造成含量测定偏高于真实值。

4.2 浙江九洲药业股份有限公司生产柳氮磺吡啶有4年历史,常遇到按中国药典和欧洲药典同时检验同一批号产品,得到不同含量结果,杂质少的批号产品符合欧洲药典,但按中国药典检验含量超出101.0%上限,反之杂质多的批号产品符合中国药典但不符合欧洲药典,不利于柳氮磺吡啶质量标准的提高。

4.3 建议中国药典修正柳氮磺吡啶的吸收系数 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 值或采用对照品法。

参考文献

- 1 中国药典2000版二部,464.
- 2 欧洲药典2000版,1221.

收稿日期:2002-05-23