

晶得氢溴酸山莨菪碱,根据上述工艺及相关文献^[4]氢溴酸山莨菪碱中可能含有其他生物碱,如阿托品。阿托品及山莨菪碱水解均可生成托品酸,因此在拟定质量标准中增订阿托品及托品酸为已知杂质,按外标法以峰面积计算阿托品及托品酸含量,参照 BP2012^[5]记载的与氢溴酸山莨菪碱结构类似的异丙托溴铵注射液中托品酸的限度规定(不得过 0.5%),确定本品中阿托品及托品酸的限度均不得过 0.5%;按照主成分自身对照法计算其他单个杂质及除阿托品及托品酸外其他杂质总和,限度均不得过 0.5%。

分别采用建立的 HPLC 及氢溴酸山莨菪碱原料药 TLC 法对有关物质测定结果进行比对研究,表 1 结果显示,拟定的 HPLC 可同时检出阿托品及托品酸(图 2A),但由 TLC 图谱(图 2 B)可见,托品酸对照品溶液在薄层板上无斑点,说明现行氢溴酸山莨菪碱原料质量标准用 TLC 无法检出托品酸;阿托品对照品在薄层板上有斑点,但因供试品中阿托品含量较少,因此采用 HPLC 时供试品中检出阿托品,但采用 TLC 时无法检出。

通过上述比对试验说明,建立的 HPLC 具有更好的灵敏度及杂质检出效能。

5.4 含量测定

现行质量标准含量测定采用酸性染料(离子对)比色法。方法原理^[6]为在适当 pH 的介质中,生物碱类药物[B]与氢离子结合成翁阳离子(BH⁺),某些水溶性酸性染料在此条件下解离为阴离子[In⁻],而上述盐基的阳离子定量地结合成有色化合物,即离子对。



此离子对可定量地被某些有机溶剂提取,测定有机溶剂的吸收度,即可测定生物碱的含量。离子对氯仿溶液的最大吸收在 418.2 nm 处,故测定波长为 420 nm。

该方法成功的关键在于提取是否完全,这与水相的 pH 值、酸性染料的浓度、提取时间等有关,因此酸性染料(离子对)比色法影响因素较多,且除山莨菪碱外的其他生物碱也可发生此反应,因此专属性较差。本实验建立的 HPLC 具有较好的专属性,提高测定的准确度。

根据上述研究结果,本实验拟定的有关物质检查方法可有效检出氢溴酸山莨菪碱中的其他主要生物碱及降解产物,提高产品的安全性;拟定的含量测定方法专属性及准确度均高于原标准方法,利于产品的有效性控制。

REFERENCES

- [1] YUAN H, WUANG Y, LIU Y. Advances on pharmacological effects of anisodamine [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2004, 13(16): 2210-2211.
- [2] ChP(2010)Vol II (中国药典 2010 年版.二部) [S]. 2010: 22-23, 556-557, 559-560, 866-868.
- [3] LING X, XU Z Z. HPLC determination of raceanisodamine hydrochloride injection and its related substances [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2011, 31(10): 1947-1949.
- [4] DEPARTMENT OF PHYTOCHEMISTRY, INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES, CHINGHAI. Chemical studies on anisodamine [J]. Acta Chim Sin(化学学报), 1976, 34(1): 39-44.
- [5] BP(2012) [S]. 2012: 1172
- [6] LIU W Y. Pharmaceutical Analysis(药物分析) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House(人民卫生出版社), 2001: 179.

收稿日期: 2013-10-16

残留溶剂二甲苯测定用对照品对测定结果的影响

金立, 金宏, 陶巧凤(浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004)

摘要: 目的 探讨残留溶剂二甲苯的测定用对照品对测定结果的影响。方法 使用二甲苯中 4 个组分各自的对照品对 5 个二甲苯样品进行测定。结果 5 个二甲苯样品中的 4 个组分的比例(乙基苯、对二甲苯、间二甲苯和邻二甲苯)是不同的, 用 4 个组分的对照品分别计算二甲苯得到不同的含量结果。结论 使用二甲苯作对照品测定溶剂残留量可能存在偏差。

关键词: 二甲苯; 乙基苯; 对二甲苯; 间二甲苯; 邻二甲苯

中图分类号: R927.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)04-0457-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.04.018

作者简介: 金立, 男, 硕士, 药师 Tel: (0571)86462314 E-mail: jl808225@126.com

Investigation of the Using Reference Substances of Residual Solvent Xylene Determination

JIN Li, JIN Hong, TAO Qiaofeng(Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the influence of difference reference substances on the determination of residual solvent xylene. **METHODS** Using references substances of ethylbenzene, *p*-xylene, *m*-xylene, *o*-xylene (four components of xylene) to determine xylene from five samples. **RESULTS** The ratio of ethylbenzene, *p*-xylene, *m*-xylene and *o*-xylene in the five samples were variable, the contents of xylene calculated from the four references were different. **CONCLUSION** The determination of residual solvent of xylene may exist deviation using xylene as the reference substance.

KEY WORDS: xylene; ethylbenzene; *p*-xylene; *m*-xylene; *o*-xylene

二甲苯是由 45%~70%的间二甲苯、15%~25%的对二甲苯和 10%~15%邻二甲苯 3 种异构体所组成的混合物,一般工业上使用的二甲苯还会含有一定的乙基苯,如我国分析纯级的二甲苯中乙基苯的含量为 19.0%,化学纯级的为 24.0%^[1]。二甲苯是有机化工中一种重要的原料,广泛应用于涂料、树脂、染料、油墨等行业的溶剂,医药、炸药、农药等行业的合成单体或溶剂。在中国药典 2010 年版二部中,二甲苯被划归为第二类溶剂,属于应限制的溶剂,在药品的残留溶剂项目中其浓度限度为 0.217%,并认为其通常含有 60%的间二甲苯、14%的对二甲苯、9%的邻二甲苯和 17%乙基苯^[2-5]。但是,在实际样品检验过程中发现,二甲苯中异构体和乙基苯含量存在变化。因此,本实验探讨了不同样品中二甲苯内成分的比例差异,为残留溶剂的含量测定提供参考。

1 仪器与试剂

Agilent 6890N 气相色谱仪(美国 Agilent),氢火焰离子化检测器(FID),带型号为 G1888 的顶空进样器(1 mL 的定量环); AE240 电子天平(Mettler)。

乙基苯(Fluka Analytica, 批号: BCBF8254V, 色谱纯); 对二甲苯(批号: BCBF7204V)、间二甲苯(批号: STBB4065V)、邻二甲苯(批号: BCBF2798V),均购自 SIGMA-ALDRICH,均为色谱纯; 正己烷(德国 MERCK 公司,批号: K42510891,色谱纯);

1#样品:二甲苯,色标级(色谱标准物质),天津市化学试剂研究所,批号:2011 年 5 月 31 日; 2#样品:二甲苯,分析纯,宜兴市化学试剂三厂; 3#样品:二甲苯,分析纯,巨化集团公司试剂厂,批号:20101002; 4#样品:二甲苯,分析纯,杭州化学试剂厂,批号:950610; 5#样品:二甲苯,分析纯,中国杭州化学试剂有限公司,批号:

20111220;

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: HP-INNOWax Polyethylene Glycol (30.0 m×320 μm, 0.25 μm); 顶空进样平衡温度为 100 ℃,平衡时间 60 min,进样时间 1.0 min; 进样口温度 200 ℃,分流比 30:1,柱温 50 ℃,柱流速 1.0 mL·min⁻¹,FID 检测器温度为 250 ℃。

2.2 对照溶液的制备

取 100 mL 量瓶,加入约 60 mL 的正己烷,精密称取乙基苯、对二甲苯、间二甲苯和邻二甲苯各约 0.85 g,置上述量瓶中,加正己烷定容,摇匀后作为 1 号对照溶液,精密量取 6 份 1 号对照溶液 2.0 mL 分别加入到 5, 10, 15, 20, 25, 50 mL 的量瓶中,用正己烷稀释定容作为 2~7 号对照溶液。取对照溶液按“2.1”项下色谱条件进样分析,二甲苯中的乙基苯、对二甲苯、间二甲苯和邻二甲苯能够达到基线分离,可满足用 4 个组分各自的对照品来测定含多个组分的二甲苯含量要求,结果见图 1。

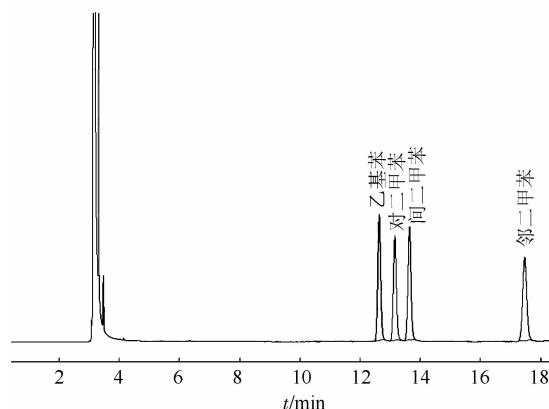


图 1 乙基苯、对二甲苯、间二甲苯和邻二甲苯的混合对照溶液 GC 图

Fig 1 GC chromatogram of mixed reference substance solution of ethylbenzene, *p*-xylene, *m*-xylene and *o*-xylene

2.3 供试品溶液的制备

取 5 个 50 mL 量瓶，各加入约 20 mL 的正己烷，精密称量 1#~5#样品各约 0.5 g，分别置上述量瓶中，加正己烷定容，摇匀后作为供试品溶液。

2.4 样品测定

用 5 μ L 的微量注射器精密量取 2 μ L 1~7 号对照溶液注入 20 mL 顶空瓶中，平行制备 2 份，以峰面积为纵坐标，对照品浓度为横坐标，绘制标准

曲线，计算回归方程：乙基苯 $Y=39.539X+0.328\ 1$ ， $r=0.999\ 9$ ；对二甲苯 $Y=31.967X+0.138\ 1$ ， $r=0.999\ 9$ ；间二甲苯 $Y=40.071X-0.021\ 3$ ， $r=0.999\ 9$ ；邻二甲苯 $Y=38.634X+0.070\ 8$ ， $r=0.999\ 9$ 。结果表明，乙基苯、对二甲苯、间二甲苯和邻二甲苯在 $0.3\sim 8.5\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内呈线性关系。取 1#~5#样品的供试品溶液同法操作，各平行制备 3 份。按上述方法测定样品中二甲苯的 4 个组分含量，并用 5 种方法对其含量进行计算，结果见表 1。

表 1 测定结果

Tab 1 Results of determination

样品号	名称	以各自的相对线性 计算质量百分含量/%	以乙基苯的线性 计算质量百分含量/%	以对二甲苯的线性 计算质量百分含量/%	以间二甲苯的线性 计算质量百分含量/%	以邻二甲苯的线性 计算质量百分含量/%	极差/%
1#	乙基苯	43.9	43.9	54.3	43.4	45.0	10.9
	对二甲苯	15.5	12.5	15.5	12.4	12.9	3.1
	间二甲苯	31.4	31.7	39.3	31.4	32.5	7.9
	邻二甲苯	6.2	6.0	7.5	6.0	6.2	1.5
	总和	97.0	94.0	117.0	93.0	97.0	23.0
2#	乙基苯	11.3	11.3	14.1	11.3	11.7	2.8
	对二甲苯	20.5	16.6	20.5	16.4	17.0	4.1
	间二甲苯	40.6	41.1	50.9	40.6	42.1	10.3
	邻二甲苯	26.9	26.3	32.5	26.0	26.9	6.5
	总和	99.0	95.0	118.0	94.0	98.0	24.0
3#	乙基苯	11.1	11.1	13.8	11.0	11.4	2.8
	对二甲苯	20.2	16.3	20.2	16.2	16.7	4.0
	间二甲苯	39.9	40.4	50.0	39.9	41.4	10.1
	邻二甲苯	21.2	20.7	25.6	20.5	21.2	5.1
	总和	92.0	88.0	110.0	88.0	91.0	22.0
4#	乙基苯	11.6	11.6	14.4	11.6	12.0	2.8
	对二甲苯	20.1	16.2	20.1	16.1	16.7	4.0
	间二甲苯	39.2	39.7	49.1	39.2	40.7	9.9
	邻二甲苯	25.7	25.0	31.0	24.8	25.7	6.2
	总和	97.0	92.0	115.0	92.0	95.0	23.0
5#	乙基苯	48.6	48.6	60.1	48.0	49.8	12.1
	对二甲苯	12.1	9.7	12.1	9.7	10.0	2.4
	间二甲苯	23.0	23.2	28.7	23.0	23.8	5.7
	邻二甲苯	12.2	11.8	14.7	11.8	12.2	2.9
	总和	96.0	93.0	116.0	92.0	96.0	23.0

由表 1 可见，2#、3#和 4#的组分比例比较接近，1#和 5#相近，而与其他 3 个样品的组分比例差别很大；以不同对照品分别计算的 5 个样品中二甲苯含量，差值最大的超过了 20%。

2.5 检测限试验

对乙基苯、对二甲苯、间二甲苯和邻二甲苯的检测限进行测定，二甲苯中的 4 个组分的检测限无明显差别。结果见表 2。

表 2 各对照物质检测限

Tab 2 LOD of the reference substance

名称	检测限/ $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ (相对于 100 mg 活性成分)	信噪比
乙基苯	0.44	3.1 : 1
对二甲苯	0.43	2.8 : 1
间二甲苯	0.43	2.4 : 1
邻二甲苯	0.44	2.3 : 1

3 讨论

色标级和分析纯级的二甲苯试剂, 其组分比例与通常所默认的有较大差别。

二甲苯试剂 4 个组分的线性方程斜率有差别, 如果用二甲苯作为一个整体来定量测定, 其结果与实际值会有一定的偏差。

中华人民共和国工业和信息化部发布的工业行业[2010]第 122 号文, 从附件《部分工业行业淘汰落后生产工艺装备和产品指导目录》(2010 年)中, 轻工的 7 条(含苯类溶剂型油墨生产)和医药的 7 条(使用含苯油墨和添加剂进行表面印刷药包材产品的工艺)^[6]可以看出, 国家对苯和苯类溶剂的使用提出了更严格的限制, 那么对药品和药品包装材料的溶剂残留量中苯和苯类溶剂的要求应该会变成不得检出, 由于二甲苯是一个比例不恒定的混合试剂, 所以如果用二甲苯来测定检测限, 会影响结果的判定。

氢火焰离子化检测器是一个质量型检测器,

二甲苯的 4 个组分都是同分异构体, 但是有机化物的响应因子与它们的含碳数和离子化效率有关, 检测器对二甲苯 4 个组分的响应因子存在差别, 此结果与文献相符^[7]。

REFERENCES

- [1] Anom. Handbook of Reagents(试剂手册) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2002: 1366.
- [2] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: Appendix VIII P.
- [3] USP 34. NF 29. Volume 1 [S]. 2011: 174.
- [4] EP 7.0. Volume 1 [S]. 2011: 588.
- [5] The international technical requirements for registration of pharmaceuticals(2007) Quality part(药品注册的国际技术要求, 2007, 质量部分) [S]. 2007: 135.
- [6] Ministry of Industry and Information Technology of the People's Republic China, Industry(2010) No. 122nd.[EB]. <http://www.miit.gov.cn/n11293472/n11293832/n11294042/n12876231/13644768.html>
- [7] FAN G L, SONG C W, ZHOU W Y, et al. Theoretical calculation of the relative mass calibration factor of hydrogen flame ionization detector [J]. Chin J Anal Chem(分析化学), 2002, 8(30): 906-910.

收稿日期: 2013-01-16

中国药典 2010 年版卡托普利片溶出度检验方法研究

刘明洁, 许竹梅, 陈德俊* (山东省食品药品检验所, 济南 250101)

摘要: 目的 改进卡托普利片溶出度检测方法。方法 采用转篮法测定卡托普利片溶出度, 以 0.01 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 900 mL 为溶出介质, 转速 50 r·min⁻¹, 经 20 min 取样。结果 采用 USP 对 A、B 厂的卡托普利片进行溶出度检测, 溶出曲线存在明显的差异; B 厂产品不符合规定, 且批内均一性也存在很大差异。结论 改进的方法极大地抑制了卡托普利的降解, 对改进制剂处方工艺及控制产品质量提供了有益的参考, 可用于卡托普利片的溶出度检查。

关键词: 卡托普利片; 溶出度

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)04-0460-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.04.019

Study on the Dissolution Test of Captopril Tablets in Chinese Pharmacopoeia 2010

LIU Mingjie, XU Zhumei, CHEN Dejun* (Shandong Provincial Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the dissolution determination method of captopril tablets. **METHODS** The new established dissolution determination method was the basket method. The 0.01 mol·L⁻¹ hydrochloric acid of 900 mL was used as the dissolution medium, the rotation speed was 50 r·min⁻¹ and the time was 20 minutes. **RESULTS** According to the USP dissolution test on sample of manufacturer A and B, the difference of dissolution curves was obvious. In addition, the sample of

作者简介: 刘明洁, 女, 主任药师 Tel: (0531)81216518 E-mail: ads1000@126.com
(0531)81216520 E-mail: chendejunweiwei@sina.com

*通信作者: 陈德俊, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: