

^{13}C -NMR(125 MHz, DMSO) δ : 163.9, 154.3, 135.5, 134.4, 114.9, 113.0, 111.9, 58.9, 49.5, 47.2, 8.8; MS-ESI(m/e): 271 [M+H]⁺. HPLC 检测^[7]: 流动相: 乙腈: 水: 三乙胺 = 15: 85: 0.02(冰乙酸调节 pH = 3.9); 波长: 300 nm; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 色谱柱: Agilent C₁₈ 柱; 含量: 99.76%(归一法)。

3 结果与讨论

目前盐酸氯普鲁卡因的合成路线中, 大多存在污染较大、成本高、产率低、产品纯度较差、设备要求高等缺点。因此, 笔者尝试使用绿色合成路线, 开展盐酸氯普鲁卡因的合成研究。在还原 2-氯-4-硝基-苯甲酸时, 采用清洁的还原剂——氢气取代原文献中的铁粉, Pd/C 催化剂可回收利用, 降低成本, 对环境友好。

本路线的关键步骤在于 2-氯-4-氨基-苯甲酸与二乙胺基氯乙烷的缩合反应, 由于邻位氯原子的存在, 使得 2-氯-4-氨基-苯甲酸具有较强的酸性, 且由于苯环氨基间位氯原子的吸电子效应, 其碱性较弱, 亲和能力较低, 因此该反应显示出良好的选择性。笔者首先采用无机碱作为缚酸剂开展该反应, 发现氢氧化钠、碳酸钠均能促进该反应的完全进行, 但是副产物较多, 收率分别为 65%和 72%, 而采用碳酸氢钠为缚酸剂则不能使原料 2-氯-4-氨基-苯甲酸完全反应。进一步采用三乙胺、三丁胺为碱, 发现收率明显提升, 分别达到

85%和 86%(粗品), 考虑到原料的成本, 因此优选三乙胺为缚酸剂。经过对上述 2 步反应条件和后处理方式的仔细探索, 使用的合成路线具有反应条件温和、操作简便、收率高以及绿色环保等特点。该路线从源头上革除了污染, 具有生产成本低、产率高、纯度优和三废处理简单方便等优点, 具有良好的应用前景。

REFERENCES

- [1] LIU J J, ZHAO J. Modern Anesthesiology(现代麻醉学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1997: 310-311.
- [2] 王贤才. 临床药物大典[M]. 山东: 青岛出版社, 1994: 121.
- [3] QI X Z. Research of chloroprocaine hydrochloride [J]. J Chin Rare Earth Soc(中国稀土学报), 2002, 20(z2): 233-234.
- [4] XIONG H W, QIAN J. Overview of chloroprocaine hydrochloride's chemosynthesis [J]. Zhejiang Chem Indust (浙江化工), 2008, 39(6): 12-16.
- [5] 熊海维. 盐酸氯普鲁卡因的化学合成研究[D]. 浙江工业大学, 2009.
- [6] GIULIANO R, STEIN M L. Use of triethylamine in the preparation of esters of diethylaminoethyl [J]. Farmaco Sci, 1956, 11(1): 3-9.
- [7] GANGJEE A, JAIN H D, MCGUIRE J J, et al. Benzoyl ring galogenated classical 2-amino-6-methyl-3,4-dihydro-4-oxo-5-substituted thiobenzoyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine antifolates as inhibitors of thymidylate synthase and as antitumor agents [J]. J Med Chem, 2004, 47(27): 6730-6739.
- [8] 李淑凤. HPLC 法同时测定盐酸普鲁卡因注射液主成分盐酸普鲁卡因及杂质对氨基苯甲酸含量[J]. 天津药学, 2005, 17(5): 12-13.

收稿日期: 2014-04-06

不同厂家盐酸倍他司汀片溶出度考察

朱蓉, 张姮婕*, 王继森, 张亿(成都市食品药品检验研究院, 成都 610045)

摘要: 目的 对 4 个厂家生产的盐酸倍他司汀片的溶出度进行考察比较, 并探讨各厂家生产的盐酸倍他司汀片的质量差异。方法 采用小杯法, 以盐酸溶液(9→1 000)250 mL 为溶出介质, 分别考察了 50 r·min⁻¹ 和 75 r·min⁻¹, 用吸收系数法测定不同时间点的溶出量, 对不同厂家生产的盐酸倍他司汀片的溶出速率曲线进行分析和比较。**结果** 各厂家产品溶出行为差别较大, 产品质量存在差异。**结论** 不同厂家的盐酸倍他司汀片溶出度存在显著差异, 有必要建立盐酸倍他司汀片溶出度检查方法, 并对市售产品进行溶出度检查, 从而控制药品质量, 保证临床用药的有效性。

关键词: 盐酸倍他司汀片; 溶出度; 吸收系数法

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)03-0306-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.013

作者简介: 朱蓉, 女, 副主任药师 Tel: (028)85362213 E-mail: zhur@126.com
(028)85362213 E-mail: magnolia.chang@hotmail.com

*通信作者: 张姮婕, 女, 硕士, 中药师 Tel:

Comparative Study on Dissolution Profiles of Betahistine Hydrochloride Tablets from Different Manufacturers

ZHU Rong, ZHANG Hengjie*, WANG Jisen, ZHANG Yi(Chengdu Center of Food and Drug Control, Chengdu 610045, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the dissolution rates of betahistine hydrochloride tablets produced by 4 manufacturers and to investigate the quality differences of betahistine hydrochloride tablets produced by various manufacturers.

METHODS The cup method was adopted to conduct the dissolution test of rotational speed $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ and $75 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ on Betahistine Hydrochloride tablets. The dissolution medium was hydrochloric acid solution(9→1 000)250 mL. The absorption coefficient method was adopted. The cumulative dissolution curves from different manufacturers were analyzed and compared.

RESULTS The dissolution rate of betahistine hydrochloride tablets produced by various manufacturers had the remarkable difference. **CONCLUSION** The dissolution of betahistine hydrochloride tablets produced by different manufacturers are significantly different, so it is necessary to conduct the dissolution test on betahistine hydrochloride tablets in market, so as to control the quality of drugs and ensure the safety, effectiveness and stability of clinical medication.

KEY WORDS: betahistine hydrochloride tablets; dissolution rates; absorption coefficient method

盐酸倍他司汀(betahistine hydrochloride)化学名为 N-甲基-2-吡啶乙胺二盐酸盐,为组胺 H_1 受体激动剂,作用于血管平滑肌 H_1 受体^[1]。盐酸倍他司汀片主要用于美尼尔氏综合症,血管性头痛及动脉硬化,并可用于治疗急性缺血性脑血管疾病,如脑血栓、脑栓塞、一过性脑供血不足等。高血压所致直立性眩晕、耳鸣等亦有效。

盐酸倍他司汀片为国家基本药物目录品种,临床应用较广泛,质量标准收载于中国药典 2010 年版二部,未收载溶出度检查项。根据生物药剂学(BCS)分类系统,盐酸倍他司汀属于高溶解性、高渗透性药物。更全面科学地对该品种的质量进行评价,保证临床用药更加安全有效,本试验考察了 4 个厂家生产的盐酸倍他司汀片在盐酸溶液(9→1 000)中的溶出行为。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

UV-2600 紫外-可见分光光度计(日本岛津); RCZ-8M 溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司); CPA225D 型电子天平(德国 Sartorius)。

1.2 试剂

盐酸倍他司汀对照品(中国药品生物制品检定所,批号:100265-201203,含量:99.60%);盐酸(分析纯);水为超纯水。

1.3 药品

盐酸倍他司汀片(厂家 A,批号:1303102);盐酸倍他司汀片(厂家 B,批号:20130801);盐酸倍他司汀片(厂家 C,批号:20130301);盐酸倍他司汀片(厂家 D,批号:23130601)。

2 方法与结果

2.1 测定方法

2.1.1 溶出介质的选择 盐酸倍他司汀易溶于水,参照日本橙皮书中甲磺酸倍他司汀片溶出曲线考察方法及甲磺酸倍他司汀片国家药品标准中溶出度测定方法^[2-3],采用小杯法,以盐酸溶液(9→1 000)作为溶出介质,体积为 250 mL。

2.1.2 取样时间点的选择 在上述条件下,分别在 5, 10, 15, 30, 45, 60 和 90 min 7 个取样时间点取溶液 5 mL 滤过,并即时在操作容器中补充释放介质 5 mL,取续滤液测定。

2.1.3 转速的考察 分别考察了 50 和 $75 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 下的溶出结果。

2.1.4 溶出曲线测定方法 取上述续滤液,分别在 261 nm 波长处测定吸光度,采用吸收系数法计算,按 $C_8H_{12}N_2\cdot 2HCl$ 的吸收系数($E_{1\text{cm}}^{1\%}$)为 352 计算出各时间点释放量。

2.2 测定结果

不同生产厂家样品在 pH 1.2 盐酸溶液中的溶出曲线见图 1。

2.3 溶出曲线相似性评价

分别采用 f_2 因子法和 AV 值法^[4]计算各生产厂家样品与参比制剂溶出曲线的相似性。 $f_2 > 50$ 或 $AV < 15.0$,表明基本相似^[5-9]。

相似因子 f_2 可作为评价工艺或处方中辅料改变时制剂溶出曲线间的差异性评价参数,以及参比制剂与受试制剂间溶出曲线的差异性评价参数,被推荐为比较 2 条溶出曲线相似性的首选方

法^[7]。计算公式为:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right)^{0.5} \right] \right\}$$

其中 n 为取样时间点个数, R_i 为参比样品在 t 时刻的溶出度值, T_i 为试验批次在 t 时刻的溶出度值。当 f_2 在 50~100 时, 表明两制剂的溶出曲线相似。 f_2 越趋于 100, 溶出曲线相似性越好。从溶出曲线可以看出, A 厂家具有较高和较稳定的溶出率, 故将其作为参比制剂, 评价其余 3 个厂家产品的相似性。计算结果见表 1。

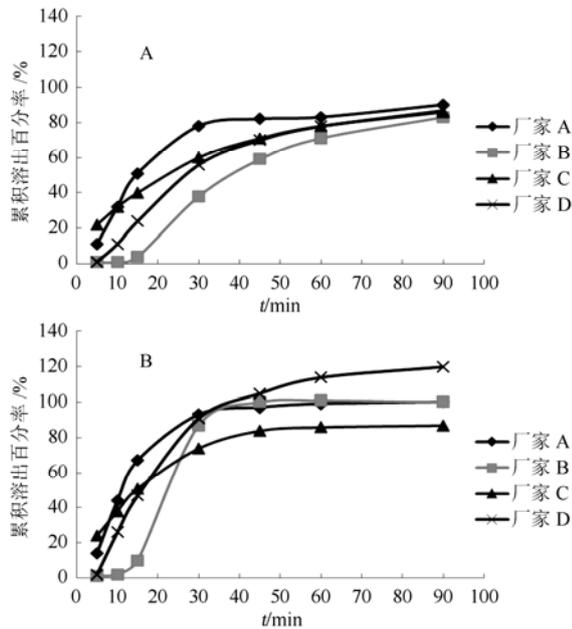


图 1 不同生产厂家样品在 pH 1.2 盐酸溶液中的溶出曲线 ($n=6$)
A-50 r·min⁻¹; B-75 r·min⁻¹。

Fig. 1 The dissolution profile betahistine hydrochloride tablets in pH 1.2 hydrochloric acid solution ($n=6$)
A-50 r·min⁻¹; B-75 r·min⁻¹。

表 1 不同生产厂家样品溶出曲线的 f_2 值及 AV 值

Tab. 1 The f_2 factors and AV values of release rate of different of tablets from different manufacturers

生产厂家	f_2 因子	AV 值	相似度评价
厂家 A	/	/	参比制剂
厂家 B	22.16	58.81	不相似
厂家 C	46.25	32.94	不相似
厂家 D	40.77	38.66	不相似

由表 1 可知, f_2 因子法和 AV 值法计算结果基本相似, 互相印证。4 个厂家生产的盐酸倍他司汀片溶出曲线均不相似, 提示各厂家产品处方工艺存在一定差异, 导致该产品的溶出情况差异较大。

3 讨论

在 50 r·min⁻¹ 转速条件下, 因盐酸倍他司汀片为糖衣片或薄膜衣片, 4 个厂家产品溶出量大多需要在 90 min 后才能达到 80% 以上。因此本试验将转速改为 75 r·min⁻¹ 来考察盐酸倍他司汀片的溶出情况, 在 75 r·min⁻¹ 转速条件下, 其中 3 个厂家的产品溶出量可在 30 min 左右达到 80% 以上。

试验考查了 4 种溶出介质, 不同生产厂家的产品在 4 种溶出介质中的溶出情况如下: 溶出量 $\geq 80\%$ 大多要在 30 min 后。厂家 A 的产品在 4 种溶出介质中均在 30 min 时溶出量即 $>93\%$; 厂家 B 的产品在 4 种溶出介质中在 30 min 时溶出量即 $>72\%$ (除在 pH 6.8 磷酸缓冲液中为 44%), 在 45 min 时溶出量均 $>89\%$; 厂家 C 的产品在 4 种溶出介质中在 30 min 时溶出量 $>74\%$, 在 45 min 时溶出量 $>84\%$; 厂家 D 的产品在 4 种溶出介质中在 30 min 时溶出量 $>81\%$ (除在水中为 55%), 在 45 min 时溶出量均 $>81\%$ 。

f_2 因子法是一种非模型依赖方法, 但如果时间点选择不当, 会使原本不相似的溶出曲线得出相似的错误结论。因此采用此法进行溶出曲线相似性评价时, 一般来说药物溶出量 $>85\%$ 的取样点不超过 1 个。本实验选取了 5, 10, 15, 45 min 4 个时间点进行比较, 其中溶出量超过 85% 的时间点仅有 45 min。

溶出度考察试验结果表明, 盐酸倍他司汀片不同生产厂家的样品在同一溶出介质中溶出情况差异较大, 提示各厂家产品的处方工艺存在一定差异, 导致该产品的溶出情况差异较大, 因此建议在质量标准中增加溶出度的控制, 才能更全面有效地控制该品种的质量, 保证药品的有效性。企业也应进一步加强研究, 优化处方配伍, 提高生产工艺。

REFERENCES

- [1] JIANG M, ZHANG C T, YE L X, et al. Optimizatin of synthesis technology of N-methyl-2-(2-pyridyl)ethylamine hydrochloride [J]. Anhui Chem Indust(安徽化工), 2012, 38(6): 19-20.
- [2] 财团法人日本公定书协会. 医疗用医药品品质情报集(日本药局方外医药品规格) [S]. 第三部.
- [3] 国家食品药品监督管理局. WS₁-(X-029)-2007Z. 甲磺酸倍他司汀片[S]. 北京, 2007.
- [4] JIANG X P, WEI L P. New comparative evaluation for dissolution profiles [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2010, 30(6): 1026-1029.
- [5] LIU Y Q, SHEN D D, WU Q, et al. Comparative study on

- dissolution profiles of melevomycin tablets from different manufacturers in five dissolution medias [J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 2014, 39(1): S2-S4.
- [6] 曹琳, 陆煜谦. 二甲双胍的溶出度试验[J]. 海峡药学, 2013, 25(4): 53-55.
- [7] XIE M F. Evaluation methods of comparability of dissolution curve [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2009, 40(4): 308-311.

- [8] ZHANG Y L, JIANG X H, WANG L. The comparison of release rate of valaciclovir hydrochloride tablets from different pharmaceutical factories *in vitro* [J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 2012, 37(3): 227-229.
- [9] 谢沐风. 对“口服固体制剂仿制药质量一致性评价技术手段——多条溶出曲线”的理解[J]. 中国药物评价, 2013, 30(2): 65-69.

收稿日期: 2014-06-25

近红外漫反射光谱结合主成分回归法快速测定黑果小檗皮中盐酸小檗碱含量

李莉, 王庆振, 孙颖平(新疆医科大学, 乌鲁木齐 830054)

摘要: 目的 应用近红外漫反射光谱结合主成分回归法(PCR)对黑果小檗皮中盐酸小檗碱进行快速定量分析。方法 通过化学测定值与光谱间建立 PCR 数学模型对黑果小檗皮中盐酸小檗碱进行快速定量分析。结果 黑果小檗皮中盐酸小檗碱的内部交叉验证均方差(RMSECV)为 1.016 9, 内部交叉验证决定系数为 0.979 5, 预测平均回收率为 108.51%, 统计学检验表明预测值与标准方法测定值之间的差异无统计学意义。结论 表明利用近红外漫反射光谱结合 PCR 对黑果小檗皮进行定量分析可行。

关键词: 黑果小檗; 近红外光谱分析技术; 主成分回归法

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)03-0309-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.014

Near Infrared Diffuse Reflection Optical Spectra Combined with PCR Rapid Determination Content of Berberine Hydrochloride in *Berberis Heteropoda* Cortex

LI Li, WANG Qingzhen, SUN Yingping(Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analysis berberine hydrochloride in *Berberis heteropoda* cortex by frared diffuse reflection optical spectra combined with PCR. **METHODS** Between the measured value and chemical spectroscopy, a method of NIR diffuse reflectance optic-fiber spectroscopy combined with PCR was established to analysis berberine hydrochloride in *Berberis heteropoda* cortex. **RESULTS** The root-mean-square error of cross-validation(RMSECV) of the berberine hydrochloride in *Berberis heteropoda* cortex was 1.016 9, the correlation coefficients was 0.979 5, the average recycle rate was 108.5%. Statistical test was used to analysis the dates and it showed that the difference between NIR prediction values and the values determined by standard methods had no statistical significance. **CONCLUSION** It indicates that NIR diffuse reflectance optic-fiber spectroscopy combined with PCR method can be used in rapid determination of the contents of *Berberis heteropoda* Schrenk.

KEY WORDS: *Berberis heteropoda* Schrenk; near infrared reflectance spectroscopy(NIRS); PCR

新疆特色药材黑果小檗(*Berberis heteropoda*)为小檗科(Berberidaceae)小檗属(*Berberis* L.)多年生灌木。小檗属在全球分布约 500 种, 我国约有 200 种, 主要分布于西北部和西南部, 新疆有 5 种, 分别为黑果小檗(*Berberis heteropoda* Schrenk)、喀什小檗(*Berberis kaschgarica* Rapr.)、红叶小檗

(*Berberis thunbergii* cv. *atropurpurea*)等。小檗属植物绝大多数种类均含有小檗碱、小檗胺、药根碱、巴马汀等多种生物碱, 并具有抗肿瘤、心血管药理、免疫调节、抗炎抗菌、止泻和抗氧化等多种生理活性^[1-6]。小檗碱对肠炎、痢疾、角膜炎等疾病具有显著的疗效^[7]。

基金项目: 国家自然科学基金(81260485)

作者简介: 李莉, 女, 博士, 教授 Tel: (0991)4362505 E-mail: llxjmu@163.com