

置方向为①药片辅料层位于溶出杯中心。因此,在这种状态下,药片可以以正常速率释放,而不会出现偏高或偏低的结果。但体外实验增加沉降篮,对于患者用药方式不产生影响。因为药物进入体内后,随着胃肠道的蠕动,其位置会不断变化,不会如试验中黏附在溶出杯壁上而影响释放速率。

仿制药,主要是固体制剂,申报时一般需要进行人体生物等效性实验,来比较仿制药与原研药(即参比制剂)的生物利用度的一致性,即BE实验。实验需要招募受试者、有资质的临床研究医院、设计方案,以及符合相关法律法规要求等,成本较高。因此,研究部门一般会在申请BE实验前,进行体外溶出曲线匹配实验,当体外匹配时,体内生物等效性通过的几率相应比较大^[3]。

根据实验,使用FDA推荐的盐酸罗匹尼罗缓释片释放度方法,会导致结果差异较大,从而影响对BE实验结果的预测。因此,建议在FDA推荐的盐酸罗匹尼罗缓释片释放度方法中增加沉降篮,这样精密度更高,RSD降低,更有利于产品检测结果的稳定性。

REFERENCES

- [1] FDA Dissolution Methods [DB/OL]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm>.
- [2] USP 36-NF 31 [S]. 711: Dissolution General Chapter.
- [3] HU G Y, PENG J Q, YU H. Study on the relativity of bioavailability and dissolution profile of Irbesartan-Hydrochlorothiazide tablets [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(7): 659-661.

收稿日期: 2015-07-29

顶空气相色谱法测定聚普瑞锌中的残留溶剂

刘峰^{1,2}, 赵荣丽³, 袁军^{2*} (1.四川大学生物治疗国家重点实验室, 成都 610041; 2.四川省食品药品检验检测院, 成都 610097; 3.成都生物制品研究所, 成都 610023)

摘要: 目的 建立以顶空气相色谱法测定聚普瑞锌原料药中甲醇、乙醇、三氯甲烷和甲苯4种有机溶剂残留量的方法。

方法 以1 mol·L⁻¹硫酸溶液为溶剂, 采用Agilent DB-FFAP(30 m×0.32 mm, 0.5 μm)毛细管柱, 载气为氮气, 柱流速为2 mL·min⁻¹; 柱温为程序升温, 氢火焰离子化检测器(FID), 检测器温度为250℃; 进样口温度为200℃; 顶空瓶平衡温度为80℃。**结果** 甲醇、乙醇、三氯甲烷和甲苯均能较好的分离, 呈现良好的线性关系, 平均回收率分别为102.9%, 105.4%, 93.8%, 95.7%, RSD分别为2.9%, 2.1%, 3.3%, 3.5%(n=9)。**结论** 本方法简便快速, 准确性好, 灵敏度高, 可用于聚普瑞锌原料药中残留溶剂的测定, 同时也为难溶性原料药中的残留溶剂测定提供一个思路。

关键词: 顶空气相色谱法; 聚普瑞锌; 残留溶剂

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)02-0193-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.02.015

Determination of Residual Organic Solvents in Sevelamer Hydrochloride Drug Substance by Headspace Gas Chromatography

LIU Feng^{1,2}, ZHAO Rongli³, YUAN Jun^{2*} (1.State Key Laboratory of Biotherapy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2.Sichuan Institute for Food and Drug Control, Chengdu 610097, China; 3.Chengdu Institute of Biological Products, Chengdu 610023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HS-GC method for the determination of residual organic solvents including menthanol, alcohol, trichloromethane and toluene in polaprezinc. **METHODS** The samples were dissolved in 1 mol·L⁻¹ sulfuric acid solution, and this method utilized an Agilent DB-FFAP GC column, nitrogen as carrier gas. FID was used as detector with the temperature of 250℃, and the inlet temperature was 200℃. This method used temperature program. **RESULTS** The four residual organic solvents menthanol, alcohol, trichloromethane and toluene were completely separated, the

作者简介: 刘峰, 男, 硕士生, 主管药师 Tel: (028)87877145
Tel: (028)87877175 E-mail: 52986758@qq.com

E-mail: lfeng0514@163.com *通信作者: 袁军, 女, 硕士, 主任药师

linear relationship was good, and the average recoveries were 102.9%, 105.4%, 93.8% and 95.7%, and the RSD were 2.9%, 2.1%, 3.3%, 3.5% ($n=9$), respectively. **CONCLUSION** This method is simple, rapid, accurate and highly sensitive, which can be used for the determination of the residual organic solvents in polaprezinc. Also provide a way of determination of residual organic solvents in slightly soluble crude drug.

KEY WORDS: HS-GC; polaprezinc; residual organic solvents

聚普瑞锌, 别名 *L*-肌肽锌, 是由日本 Hamari 新药工业株式会社开发的新一代抗胃溃疡药物, 是第 1 个用于临床的含锌化合物, 是唯一兼有多层修复机制及长效物理覆盖的新型胃黏膜保护剂, 它可直接保护胃黏膜细胞, 同时具有根除幽门螺杆菌的作用, 能有效降低溃疡复发率, 在安全性方面显著优于传统胃黏膜保护剂^[1-3], 1994 年通过日本厚生省审评, 2012 年我国批准上市。聚普瑞锌在合成过程中使用了有机溶剂甲醇、乙醇、三氯甲烷与甲苯^[4], 控制这 4 种溶剂残留量对保证聚普瑞锌的质量和用药安全具有重要意义, 目前关于聚普瑞锌研究较少, 且其残留溶剂的研究尚未见报道。根据中国药典 2010 版^[5]二部对残留溶剂质量控制要求, 建立以顶空气相色谱法测定聚普瑞锌中残留溶剂的方法^[6-7], 该方法操作简单、方法灵敏度高、重复性好, 同时也为难溶性原料药中残留溶剂的测定提供一个思路。

1 仪器与试剂

Agilent GC 7890N-Agilent 7697A 自动顶空进样器(美国 Agilent 公司); 20 mL 顶空进样瓶, Sartorius CPA255D 十万分之一天平(德国赛多利斯公司); Agilent DB-FFAP 毛细管柱(30 m $\times$ 0.32 mm, 0.5 μ m), FID 检测器。

聚普瑞锌(四川海思科制药有限公司, 批号: 090901、090902、090903、090508、090511、090514); 甲醇(色谱纯, 美国 ThermoFisher 公司); 乙醇(色谱纯, 美国 ThermoFisher 公司); 三氯甲烷(分析纯, 成都科龙化工试剂厂); 甲苯(分析纯, 成都科龙化工试剂厂); *N,N*-二甲基甲酰胺(色谱纯, 美国 ThermoFisher 公司); 硫酸(分析纯, 成都科龙化工试剂厂); 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

采用 Agilent DB-FFAP 毛细管柱(30 m $\times$ 0.32 mm $\times$ 0.5 μ m), 柱流速为 2 mL $\cdot$ min⁻¹; 载气: 氮气; 分流比: 10:1; 程序升温: 柱温初始 50 $^{\circ}$ C, 保持 5 min, 然后以 10 $^{\circ}$ C $\cdot$ min⁻¹ 升至 150 $^{\circ}$ C, 然后以 40 $^{\circ}$ C $\cdot$ min⁻¹ 升至 220 $^{\circ}$ C, 保持 3 min; 氢火焰离

子化检测器(FID), 检测器温度为 250 $^{\circ}$ C; 进样口温度为 200 $^{\circ}$ C; 顶空瓶平衡温度为 80 $^{\circ}$ C, 平衡时间为 30 min。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液制备 精密称取三氯甲烷 40.35 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加 *N,N*-二甲基甲酰胺溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为三氯甲烷储备液; 精密称取甲苯 87.10 mg, 加 *N,N*-二甲基甲酰胺溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为甲苯储备液; 精密量取三氯甲烷储备液及甲苯储备液各 1 mL, 置同一 100 mL 量瓶中, 另精密称取甲醇 33.23 mg、乙醇 53.34 mg 置上述量瓶中, 加 1 mol $\cdot$ L⁻¹ 硫酸溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为混合对照储备液。精密量取 5 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加 1 mol $\cdot$ L⁻¹ 硫酸溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 2 mL, 置顶空瓶中, 密封, 作为对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液制备 精密称取样品约 0.1 g, 置 20 mL 顶空瓶中, 精密加入 1 mol $\cdot$ L⁻¹ 硫酸溶液 2 mL, 密封, 振摇使溶解, 摇匀, 作供试品溶液。

2.3 系统适用性与专属性试验

分别取空白溶剂、对照品溶液和供试品溶液依法测定, 考察各有机溶剂的分离度及柱效。结果表明, 以上各有机溶剂主峰计算的理论板数均 $>7\,000$, 分离度 ≥ 1.5 , 满足中国药典 2010 版^[5]对残留溶剂测定的相关要求。相邻溶剂的分离度均符合要求, 色谱图见图 1。

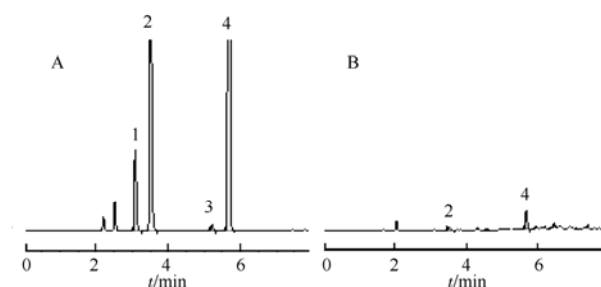


图 1 气相色谱图

A-对照品溶液; B-供试品溶液; 1-甲醇; 2-乙醇; 3-三氯甲烷; 4-甲苯。

Fig. 1 GC chromatograms

A-standard solution; B-sample solution; 1-methanol; 2-alcohol; 3-trichloromethane; 4-toluene.

2.4 线性关系考察

用移液器分别精密量取“2.2.1”项下的混合储备液 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 0.8, 1.0, 1.5, 2.0 mL 置 20 mL 顶空瓶中, 精密加入 1 mol·L⁻¹ 硫酸溶液适量制成 2 mL, 密封, 按“2.1”项下色谱条件试验, 记录色谱图, 以峰面积对浓度作线性关系图, 结果表明, 各组分线性关系良好, 结果见表 1。

表 1 回归方程和线性范围结果(n=8)

Tab. 1 Linear ranges and regression equations of the organic solvents(n=8)

溶剂	回归方程	r	线性范围/μg·mL ⁻¹
甲醇	y=1.499x-0.635	1.000	8.192~327.7
乙醇	y=3.166x+3.963	0.999	12.56~502.6
三氯甲烷	y=8.343x+0.456	0.999	0.162~6.464
甲苯	y=102.9x+117.5	0.998	2.349~93.94

2.5 精密度试验

分别取“2.2.1”项下对照品溶液, 按“2.1”项下的色谱条件进行分析, 依法测定 6 次, 考察日内精密度, 甲醇、乙醇、三氯甲烷、甲苯的峰面积的 RSD 分别为 3.3%, 3.7%, 1.5%和 0.9% (n=6), 表明方法精密度良好。

2.6 检测限和定量限

取对照品溶液, 以逐级稀释法测定各对照品溶剂的检测限(S/N=3)和定量限(S/N=10), 实验结果表明, 甲醇、乙醇、三氯甲烷和甲苯对照品溶剂的检测限分别为 0.47, 0.39, 0.11, 0.11 μg·mL⁻¹, 定量限分别为 1.58, 1.29, 0.37, 0.36 μg·mL⁻¹。

2.7 重复性试验

取聚普瑞锌(批号:090901)约 0.1 g, 精密称定, 共 6 份, 依法测定, 结果甲醇、三氯甲烷均未检出; 乙醇检出量范围为 0.006 3%~0.007 1%, RSD 为 4.7%; 甲苯检出量范围为 0.000 69%~0.000 77%, RSD 为 4.9%(n=6)。表明方法重复性良好。

2.8 回收率试验

取聚普瑞锌(批号:090901)约 0.1 g, 精密称定, 共 9 份, 置 20 mL 顶空瓶中, 分别精密加入“2.2.1”项下混合对照品储备液各 0.8, 1.0, 1.2 mL 各 3 份, 再分别精密加入 1 mol·L⁻¹ 硫酸溶液 1.2, 1.0, 0.8 mL, 密封, 摇匀, 依法测定。甲醇、乙醇、三氯甲烷和甲苯的平均回收率分别为 102.9%, 105.4%, 93.8%, 95.7%, RSD 值分别为 2.9%, 2.1%, 3.3%, 3.5%(n=9)。

2.9 样品测定

取各个批号的供试品, 按“2.2.2”项下的供试品溶液的配制方法制备供试品溶液, 依法测定, 结果见表 2。

表 2 样品含量测定结果(n=2)

Tab. 2 Results of sample determination(n=2)

批次	残留量%			
	甲醇	乙醇	三氯甲烷	甲苯
090508	未检出	0.005	未检出	0.000 06%
090511	未检出	0.004	未检出	未检出
090514	未检出	0.002	未检出	0.000 04%
090902	未检出	0.005	未检出	0.000 2
090903	未检出	0.004	未检出	0.000 2

3 讨论

3.1 溶剂选择

聚普瑞锌在稀盐酸中易溶, 在 2 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液中溶解, 在冰醋酸中极微溶解, 在水、乙醚、乙醇、N, N-二甲基甲酰胺, 二甲亚砜中几乎不溶。原测定方法采用 DMF 提取过滤方式, 直接进样测定, 由于聚普瑞锌不溶解, 此方法导致部分包裹在晶体内的残留溶剂无法准确的测定, 导致测定结果偏低, 从而造成潜在安全隐患, 因此应选择合适的溶剂将其溶解后再测定。实验中准备采用酸或碱溶解样品, 此时直接进样会对色谱柱和仪器造成不可逆伤害, 因此选择顶空进样方式。由于盐酸为挥发性酸, 采用其作为溶剂可对色谱柱及仪器造成极大伤害, 因此不宜作为供试品溶剂; 2 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液在持续加热过程中可能腐蚀样品瓶, 也不宜作为供试品溶剂; 考虑采用高沸点酸硫酸来溶解聚普瑞锌, 采用顶空进样测定其残留溶剂。分别考察了聚普瑞锌在不同浓度硫酸(0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 mol·L⁻¹)中的溶解情况, 发现 0.1 g 样品, 硫酸溶液浓度需 >1.0 mol·L⁻¹ 才能较好的溶解, 因此选择 1.0 mol·L⁻¹ 硫酸溶液作为溶剂。这种选择方式可以为类似难溶性原料药中的残留溶剂测定提供一个思路。

3.2 色谱柱的选择

采用 1 mol·L⁻¹ 硫酸溶液作为供试品溶剂, 为了保护色谱柱, 因此应首选硝基对苯二酸改性的聚乙二醇柱(或极性相近)为固定液的色谱柱(Agilent DB-FFAP 柱 30 m×0.32 mm×0.5 μm)进行试验。期间使用 DB-624 毛细管柱(30 m×0.32 mm×1.8 μm)实验, 分离良好, 但柱效偏低。

REFERENCES

- [1] KATO S, TANAKA A, OGAWA Y, et al. Effect of polaprezinc on impaired healing of chronic gastric ulcers in adjuvant-induced arthritic rats-role of insulin-like growth factors (IGF)-1 [J]. Med Sci Monit, 2001, 7(1): 20-25.
- [2] ODASHIMA M, OTAKA M, JIN M, et al. Induction of a 72-kDa heatshock protein in cultured rat gastric mucosal cells and rat gastric muco-sa by zinc L-carnosine [J]. Dig Dis Sci, 2002, 47(12): 2799-2804.
- [3] YANG X O, QIAN J M, CHEN Q. Protection of Polaprezinc induced HSP70 in rats gastric mucosal injury [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol(胃肠病学和肝病学杂志), 2014, 23(1): 50-53.
- [4] 张清彦, 陈水库, 霍萃萌. 聚普瑞锌的合成[J]. 化学工程与装备, 2010, 39(5): 18-19.
- [5] 中国药典. 二部 [S]. 2010: 附录 61-65.
- [6] HU L H, LI Q, BI K S, et al. Determination of residual organic solvents in sevelamer hydrochloride drug substance by GC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(11): 1377-1379.
- [7] ZHAO R L, LIU S X, LI S J, et al. Determination of residual ethanol, acetone and ether in 23-Valent pneumo-coccal polysaccharide vaccine by headspace gas chromatography [J]. Chin J Biologicals(中国生物制品学杂志), 2011, 24(8): 971-973.

收稿日期: 2015-06-27

注射用盐酸丙帕他莫与 5 种临床常用注射液的配伍稳定性考察

魏立明, 罗起超, 贾晨, 张鸿燕* (兰州大学第二医院药学部, 兰州 730030)

摘要: 目的 通过建立盐酸丙帕他莫含量测定的 HPLC 法, 研究注射用盐酸丙帕他莫与 5 种临床常见的注射液配伍稳定性。方法 用 HPLC 检测盐酸丙帕他莫分别与果糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液和 10%葡萄糖注射液配伍后盐酸丙帕他莫的含量变化, 观察配伍后溶液的 pH 值及外观变化。**结果** 盐酸丙帕他莫与 5 种注射液配伍后, 含量在 6 h 内均下降至<90%; 在 0 h 时仅盐酸丙帕他莫与 0.9%氯化钠注射液的配伍溶液 pH 值为 4.52, 与其他 4 种注射液的配伍溶液 pH 值均在 4.0 左右; 在 0.5 h 内 pH 值均下降至<4.0。**结论** 注射用盐酸丙帕他莫在 5 种常用的注射液中均不稳定, 临床应首选 0.9%氯化钠注射液与之配伍, 且应现配现用。

关键词: 盐酸丙帕他莫; 配伍禁忌; 高效液相色谱法

中图分类号: R917

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)02-0196-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.02.016

Compatible Stability of Propacetamol Hydrochloride with 5 Kinds of Representative Infusion Solution

WEI Liming, LUO Qichao, JIA Chen, ZHANG Hongyan* (Department of Pharmacy, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HPLC method for the assay of propacetamol hydrochloride, and to investigate the compatible stability of propacetamol hydrochloride with 5 kinds of infusion solution. **METHODS** The variance of propacetamol hydrochloride content in fructose injection, glucose saline injection, 0.9% sodium chloride injection, 5% glucose injection and 10% glucose injection was determined by HPLC. Meanwhile, the changes of color and pH value were observed. **RESULTS** The content of propacetamol hydrochloride was <90% within 6 h; only the pH value of propacetamol hydrochloride with 0.9% sodium chloride injection was 4.52, and the pH value of the other 4 kinds of infusion solution was near 4 at 0 h; the pH value decreased to <4.0 within 0.5 h in all infusion solution. **CONCLUSION** Propacetamol hydrochloride is unstable in 5 kinds of infusion solution. The 0.9% sodium chloride injection should be used as preferred infusion solution, and it should be used immediately after configured.

KEY WORDS: propacetamol hydrochloride; compatible stability; HPLC

盐酸丙帕他莫是对乙酰氨基酚的前体药物, 通过静脉进入人体后可被血浆胆碱酯酶迅速水解成对乙酰氨基酚而发挥解热镇痛作用^[1]。最初于 1995 年在法国上市, 2006 年在中国通过安全性检

测并上市^[2]。临床上主要用于各类手术后中、重度疼痛的镇痛、无痛人流、胆绞痛和肾绞痛等的治疗。盐酸丙帕他莫是已被认可的疗效确切、安全性高的非麻醉型解热镇痛药^[3]。由于其具有镇痛强

作者简介: 魏立明, 男, 硕士, 药师 Tel: 13609312631 E-mail: 119231570@qq.com
Tel: (0931) 8942496 E-mail: hongyanxr@163.com

*通信作者: 张鸿燕, 女, 主任药师, 副教授