

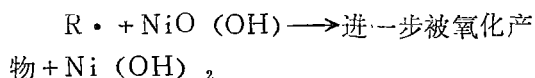
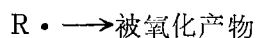
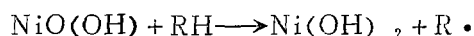
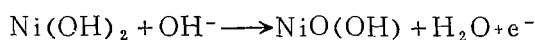
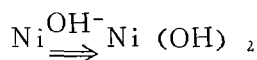
Borrepaok等作了研究报道,他们将亲和色谱法结合以筛析色谱法,用多孔硅胶(10 μ m)作亲和色谱的固定相,连接到T-SKG-3000SW柱,作为筛析色谱用此复合柱,于2小时内完成了血浆(6 μ l)中5种糖蛋白质的分离。

五、其他方法

阴离子交换树脂/碱性溶液—电化学检出。Rocklon等³⁶⁾将金电极浸于糖的碱性溶液,产生正电位,使糖被氧化,用3个电位交互附加脉冲,一面电极表面不断净化,一面进行电解电流的模拟(Simulation),可以显现将糖以高灵敏度检出。由阴离子交换树脂与强碱性的阴离子交换型(此时糖变为酸而分离)分离糖,适用于此检出法的装置已有市售,但分离糖的种类仍受限制。此外,一般的阴离子交换树脂长期与强碱性溶液相接触则发生分解,分解产物对糖的检出有干扰,所以必需用耐腐蚀性树脂。用此系统检测方法选择性低,对糖以外的物质也有检出的可能性,不仅还原糖连糖醇等非还原糖也可检出,此方法的检出下限为 $10^{-11} \sim 10^{-12}$

mol。

上述用金电极脉冲电流滴定而代之利用以镍电极上的氧化检出法也被人重视。其机理如下,但电极的耐久性等的研究尚有待探讨。



七、结 语

糖的种类和各种异构体众多,所以精细分析是很必要的。目前,在糖分析及与蛋白质和核酸的有关化合物的分析,不能说近于完成。关于用气相色谱法,电泳法,薄层法来分析糖质仍有一些好的方法,因篇幅所限将另行介绍。因与糖质有关的领域非常广泛,很多疾病也与糖及其代谢产物有关,期待更好的新方法问世。

(参考文献共39篇略)

用快速比色法测定复方新诺明小儿片溶出度和含量均匀度

朝晖药厂
第二军医大学
药学院

郑棣君 蒋雪涛
柳正良 宓鸣鹤

复方新诺明制剂中SMZ和TMP的测定,已有多种方法报道:如永停滴定法⁽¹⁾,紫外光谱法⁽²⁾,气相色谱法⁽³⁾,液相色谱法⁽⁴⁻⁵⁾,比色法⁽⁶⁾和示波极谱法⁽⁷⁾等。为了考察复方新诺明小儿片的溶出度和均匀度,我们对各种测定方法进行了比较,综合考虑了快速,简便,不需昂贵仪器设备又有足够的灵敏度和精密密度等因素,参照Sanyal AK.和Iaha D.⁽⁶⁾的快速直接比色法,对其中的某些操作条件进行了考察,较满意地完成了

小儿用复方新诺明片剂的溶出度和均匀度的测定。

实验部分

一、仪器与试药

721分光光度计(上海分析仪器厂),80-1型药物释放度测定仪(江苏武进精密仪器厂),旋涡混合器,(上海第一医学院XW-80型);溴酚蓝试液(0.3%W/V的枸橼酸—磷酸盐缓冲液,pH3.2,37.7ml0.1M枸橼酸与12.3ml0.2M磷酸氢二钠混

合), 亚硝酸钠试液(0.1%, W/V), 盐酸(4 N), 盐酸萘乙二胺试液(0.1%W/V), 氨基磺酸铵试液(0.5%W/V)。所有试剂均为分析纯级。SMZ、TMP对照品(原料药重结晶); 人工胃液(无胃酶, 10% HCl 16.4ml加水至1000ml, pH1.4)。

二测定方法

(一) 溶出度测定: 参照《中国药典》1985年版(二部)和美国药典21版有关项下规定, 用转篮法进行。实验条件: 释放液为人工胃液900ml, 温度 $37 \pm 1^\circ\text{C}$, 转速100 rpm。分别于释放2、5、10、20、30和60 min时各取样10.0ml。同时即刻补充等温等量空白释放液。取样点固定在玻杯中释放液1/2高与转篮和玻杯侧壁的中点交会处。每个批号样品随机取样测定6片。

1. TMP的测定

标准曲线制备: 精密称取用硅胶干燥24 h的T_{mp}对照品20.0mg, 溶于2 ml 甲醇, 用人工胃液稀释至 $40\mu\text{g}/\text{ml}$ 、摇匀, 作为标准供试液。精密量取标准供试液0.5、1.0、1.5、2.0、2.5和3.0ml至50ml具塞量筒中, 分别用人工胃液稀释至9.0ml。用4 N NaOH调节pH至约3.2, 各加入溴酚蓝试剂2.5 ml, 混匀后, 各精密加入氯仿20.0ml, 缓和振摇1 min, 放置分层后吸取氯仿层于418 nm波长处测定吸收度, 以TMP的浓度(c)为横坐标, 与其相对应的吸收度(A)为纵坐标制作标准曲线, 求得直线回归方程: $A = 0.003187C + 0.002200$ ($r = 0.9997$)。

样品测定: 精密量取各规定时间取出的样品供试液9.0ml, 自“用4 N NaOH调pH至约3.2……”起, 同标准曲线制备项下操作, 以空白释放液作参比, 于418nm波长处测定吸收度。从标准曲线或回归方程求得样品液中TMP的量, 再换算出各时间间隔的溶出度。

2. SMZ的测定

标准曲线制备: 精密称取用硅胶干燥24

h时的SMZ对照品20mg, 溶于2 ml 甲醇, 用人工胃液稀释至 $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 、摇匀, 作为标准供试液。精密量取标准供试液0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0ml, 分别用人工胃液稀释至5.0ml, 各加4 N盐酸1.0ml, 加0.5 ml亚硝酸钠试液, 混匀, 3 min后加入0.5 ml氨基磺酸铵试液, 混匀, 2分钟后加入0.5ml盐酸萘乙二胺试液, 混匀, 室温放置10min, 于545nm波长处测定吸收度, 以SMZ浓度(C)为横坐标, 与其相对应的吸收度(A)为纵坐标制作标准曲线, 求得直线回归方程:

$$A = 0.026229C + 0.001905 (r = 0.9994)$$

样品测定: 精密量取样品供试液适量使其测定浓度在标准曲线制作的浓度范围内。本实验中, 6个释放时间间隔取样量为每相邻2个时间依次取1.0、0.5和0.25ml供试), 加空白释放液稀释至5.0ml, 自“加4 N盐酸1.0ml……”起同标准曲线制备项下操作, 以空白释放液作参比, 于545nm波长处测定吸收度。从标准曲线或回归方程求得样品液中SMZ的量, 再计算出各时间间隔的溶出度。

(二) 含量均匀度的测定

各个批号样品随机取6片供试, 按溶出度测定项下的方法分别测得每片中SMZ和T_{mp}含量, 由此求得各批号样品的片平均含量进行比较。

三、结果

1. 实验测定了3个厂家5个批号的复方新诺明小儿片的溶出度, 据此从威布尔概率纸求得 T_{50} , T_D 和 m 等参数, 以及各批号均匀度比较分别列于表1~4。

将T_{mp}和SMZ按规定的配比, 3次投入不同量, 并同时加入相应的辅料混合, 用上法测定各自的含量, 计算回收率, 结果见表5。

3. 本法与药典测定方法的比较结果:

表1 复方新诺明儿童片溶出度测定结果

药厂	批号	实测含量 (%)	不同时间溶出度 (%累积)					
			2h	5h	10h	20h	30h	60h
上海H厂	870305	SMZ 101.26	19.44 ±2.74	39.45 ±4.25	60.97 ±8.72	88.44 ±9.53	94.48 ±6.06	98.87 ±5.46
		TMP 104.04	37.52 ±9.87	63.59 ±10.12	82.31 ±10.05	97.48 ±2.28	99.68 ±1.47	99.93 ±1.24
上海H厂	870309	SMZ 101.35	20.27 ±2.08	34.78 ±3.84	52.39 ±6.45	80.93 ±7.72	89.07 ±4.16	96.21 ±3.83
		TMP 104.71	40.03 ±8.60	60.89 ±7.94	80.17 ±11.04	90.55 ±8.34	94.74 ±2.31	98.77 ±1.86
上海H厂	870314	SMZ 100.68	23.34 ±3.37	39.46 ±6.07	53.98 ±9.13	72.81 ±8.59	84.92 ±7.56	94.32 ±4.19
		TMP 104.98	49.63 ±8.74	70.11 ±11.08	85.37 ±12.06	94.77 ±10.27	97.38 ±5.26	99.03 ±3.30
上海S厂	870403	SMZ 96.58	43.65 ±7.83	55.99 ±8.14	67.32 ±6.76	79.94 ±6.91	87.01 ±6.05	96.89 ±4.12
		TMP 102.95	62.77 ±8.77	74.52 ±6.98	79.84 ±7.44	84.11 ±8.12	88.19 ±5.95	93.64 ±5.32
沈阳D厂	851101	SMZ 93.49	10.51 ±9.03	25.23 ±8.86	43.45 ±10.07	59.65 ±6.58	79.91 ±3.81	81.82 ±4.17
		TMP 99.05	35.95 ±6.36	39.03 ±7.41	78.84 ±5.94	90.03 ±6.22	92.94 ±3.53	93.18 ±2.25

表2 复方新诺明儿童片的溶出参数

药厂	批号		T ₅₀	T _d	m
上海Z厂	870305	SMZ	6.61	9.37	0.98
		TMP	3.30	4.98	0.84
上海Z厂	870309	SMZ	7.99	12.30	0.85
		TMP	2.96	5.12	0.69
上海Z厂	870314	SMZ	7.97	12.80	0.80
		TMP	2.12	3.92	0.63
上海S厂	870403	SMZ	4.60	7.58	0.55
		TMP	0.21	1.81	0.24
上海D厂	851101	SMZ	14.90	22.90	0.88
		TMP	3.71	6.08	0.70

*T₅₀: 溶出50%时间 T_d: 溶出63.2%时间 m: 形状参数

表3 复方新诺明儿童片均匀度测定结果

药厂	批号	TMP		SMZ	
		实测量(mg/片)	含量差异(%)	实测量(mg/片)	含量差异(%)
上海Z厂	870365	20.31	1.30	99.39	-0.30
		19.90	-0.74	101.62	1.94
		20.77	3.59	100.20	0.51
		20.07	0.10	96.96	-2.74
		19.22	-4.14	99.59	-0.10
		20.03	-0.10	100.38	0.69
		$\bar{W} = 20.05 \pm 0.51$		$\bar{W} = 99.69 \pm 1.55$	
上海Z厂	870309	20.17	0.55	98.58	-2.39
		19.87	-0.95	101.42	0.43
		20.69	3.04	103.25	2.24
		19.32	-3.69	101.22	0.23
		19.38	-3.9	99.19	-1.78
		20.92	4.29	101.23	1.23
		$\bar{W} = 20.06 \pm 0.66$		$\bar{W} = 100.99 \pm 1.79$	
上海Z厂	870314	20.97	4.28	99.59	0.38
		20.62	2.54	98.14	1.08
		19.27	-4.18	101.01	1.81
		19.92	-0.94	100.81	1.61
		20.61	2.49	96.75	-2.48
		19.27	-4.18	98.97	-0.38
		$\bar{W} = 20.11 \pm 0.73$		$\bar{W} = 99.21 \pm 1.47$	
上海S厂	870403	20.57	-0.05	97.32	0.81
		21.47	4.32	92.68	-2.96
		20.82	1.17	94.50	-2.07
		20.04	-2.62	101.21	4.88
		21.07	2.38	97.75	1.30
		19.52	-5.15	95.51	-1.03
		$\bar{W} = 20.59 \pm 0.71$		$\bar{W} = 96.50 \pm 2.67$	
沈阳D厂	85110	20.47	3.33	98.97	7.08
		18.71	-5.55	84.96	-8.04
		20.17	1.82	96.84	4.77
		19.16	-3.28	92.68	0.27
		20.92	5.60	89.43	-3.25
		19.41	-2.02	91.67	-0.82
		$\bar{W} = 19.81 \pm 0.77$		$\bar{W} = 92.43 \pm 4.61$	

因溶出度测定和均匀度测定的供试样品量均低于药典方法的取样量,无法比较,故仅以上海Z厂一个批号的SMZ和TMP含量

用本法与药典方法进行比较,结果见表6。

讨 论

1. 对复方新诺明片(成人片),我国

表4 复方新诺明儿童片硬度与崩解度测定结果

药厂	批号	硬度 (kg/cm ²)	崩解时限 (分钟)
上海Z厂	870305	5.5	3.3
上海Z厂	870309	7.0	3.8
上海Z厂	870314	6.7	3.5
上海S厂	870403	5.5	2.5
沈阳D厂	851101	5.5	4.0

表5 SMZ 和 TMP 的回收率

试验编号	SMZ			TMP		
	投入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	投入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)
1	100.00	99.38	99.38	20.00	19.73	98.65
2	80.00	80.09	100.11	16.00	15.87	99.19
3	60.00	59.11	98.52	12.00	12.08	100.67
平均回收率		99.34±0.65			99.50±0.76	

表6 快速比色法与药典方法测定结果比较

样品	成分	快速比色法 (n=5, ±SD)		药典方法 (n=5, ±SD)	
		实测值 (mg)	相当标示量的%	实测值 (mg)	相当标示量%
上海Z厂	SMZ	100.25±1.39	100.25±1.39	99.04±2.06	99.04±2.06
870309	TMP	19.88±0.51	99.41±2.12	19.41±0.53	99.17±1.99

* 标示量: SMZ 100mg; TMP 20mg

药典和美国药典21版尚未规定溶出度检查,但后者规定了含量均匀度检查,并在SMZ和TMP单一片剂项下都规定了溶出度检查限度。我们认为SMZ和TMP均为难溶于水的化合物,且在小儿片中含量低,因此有必要对此复方制剂进行溶出度与含量均匀度检查。从实测结果看,我国3个药厂的所有样品SMZ20min溶出度均大于50%,Tpm45min溶出度均大于75%,也就是说所检样品均符合美国药典21版对这两药单一片剂的溶出度规定。另外,所有样品的均匀度也符合我国药典规定。以3个药厂样品的测定结果比较,片剂溶出度和含量均匀度以上海S厂最好,上海Z厂其次,沈阳D厂再次。可见,国内市场上复方新诺明片随各厂拟定的生产工艺条件不同等因素其溶出度与均匀度是有差异的。因此,我们认为对复方新诺明小儿

片,药典应规定作溶出度和均匀度检查,以保证该药的质量和提药效。

2. 复方新诺明制剂虽已有多种含量测定方法,但要同时满足微量,快速和不需昂贵仪器设备,且有足够的精确度等条件进行小剂量儿童片中SMZ和TMP的溶出度和均匀度测定,现有方法尚难于兼顾。本实验方法,以Sanyal和Laha的比色法为基础,以标准曲线法对国内3个药厂生产的复方新诺明小儿片的溶出度和均匀度进行了比较。试验表明最终样品待测液中SMZ和TMP的浓度分别在0~16μg/10ml和0~60μg/10ml的范围内,两药的浓度与吸收度之间存在良好的线性关系;操作中,调节pH3.2左右十分重要,因为此时TMP与溴酚蓝形成的离子对在418nm波长处吸收度处于峰值⁽⁷⁾,灵敏度最高,且呈色稳定达12小时以上;

SMZ测定中,由重氮化反应呈色,一种试剂加入后必须充分混匀后才能加后一种试剂,否则呈色程度会有影响。其中,盐酸萘乙二胺配成溶液后极不稳定,室温自然光下放置渐产生浅紫兰色,3天后颜色加深,会使显色变深,影响测定结果,故此试剂宜临用前配制。

3. 关于释放介质的选择,美国药典²¹版对SMZ用7% HCl,对TMP用水,两释放介质pH差异甚大。考虑到实际口服片剂后绝大部分在胃肠中溶出和兼顾复方制剂中两药的溶出度测定,经预试我们选用人胃液(无胃酶)作为释放介质。测定结果两药在此介质中的溶出度均可符合美国药典的有关规定。由此分析,改进生产工艺条件,SMZ在人工胃液中的溶出度可达到要求。

4. 回收率试验表明,TMP和SMZ混合物,两者在测定中互不干扰,3次测定平均回收率TMP为99.34%±0.65,SMZ为

99.5%±0.76。与药典方法比,两种方法测定结果一致,其中SMZ的测定本法比药典法偏差小,而对TMP的测定,两者精密度相当,由此可认为本法用于复方新诺明片剂的溶出度和均匀度测定是可靠的。

参 考 文 献

1. 卫生部药典委员会编:中华人民共和国药典(二部),299页,1985,人民卫生出版社,北京
2. Ghanem A and Meshali M; J. Pharm. Pharmacol, 1979, 31: 122
3. Turczan J. W; J. Pharm. Sci, 1968, 57(1): 142.
4. Singletary R.O. et al; J. Pharm. Sci 1980, 64: 144
5. USP: 21 ed, 1985: 995.
6. Sanyal and Laha; J. Assoc. of. Anal. Chem, 1983, 66(6): 1447
7. 程光新等; 药物分析杂志, 1986, 6(6): 369

旋光法测定苯唑青霉素钠含量

解放军370医院 许新涛

苯唑青霉素钠的含量测定中国药典采用双相中和法⁽¹⁾,该法虽然结果比较准确,但测定条件要求高,操作比较费时,不适应药厂、医院对其产品质量控制和快速分析的需要。根据苯唑青霉素钠具有旋光性的特点($[\alpha]^{20}_D + 195^\circ \sim 214^\circ$)^(1,2),笔者直接应用旋光法测定其含量,并同药典对照,结果满意。鉴于尚无本法测定苯唑青霉素钠含量的报道,现介绍如下。

一、仪器与药品

1. W22—1型自动指示旋光仪(上海

光学仪器修理厂)

2. 苯唑青霉素钠(符合85年版药典要求、石家庄第二药厂)

3. 注射用苯唑青霉素钠(石家庄第二药厂,上海第三药厂等)

二、测定方法

1. 标准曲线的制备:精密称取苯唑青霉素钠,加水配成各种不同浓度的溶液,分别置2 dm测定管中,依法⁽³⁾测定旋光度,结果见表1。

表1 浓度与旋光度的关系

浓度 (mg/ml)	2.500	5.000	10.000	15.000	20.000	25.000
旋光度 (α)	1.035	1.990	3.899	5.808	7.717	9.626