

维U颠茄铝胶囊Ⅲ含量测定方法的改进

惠 白*(渭南市食品药品检验所,陕西渭南 714000)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)25-2374-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.25.26

摘要 目的:改进维U颠茄铝胶囊Ⅲ中维生素U和氢氧化铝含量测定方法。方法:从供试液处理方法(由过滤改为离心后取上清液)改进维生素U含量测定方法;从样品分离提纯操作和滴定时减少指示液的用量方面改进氢氧化铝含量测定方法;同时比较改进法与原标准方法测定样品含量的结果。结果:改进法的方法考察学结果符合要求;两种方法测得维生素U及氢氧化铝的含量结果基本一致,但改进方法测定耗时减少(维生素U由约6~10 h缩短为约1 h,氢氧化铝由约4~5 h缩短为约2~3 h)。结论:改进法省时、操作简便,滴定终点容易判断,含量测定结果准确,精密度好,可作为维U颠茄铝胶囊Ⅲ含量测定的替代方法。

关键词 维U颠茄铝胶囊Ⅲ;含量测定;方法改进

Improvement of Determination Method of Vitamin U Belladonna and Aluminium Capsules Ⅲ

HUI Bai(Weinan Institute for Food and Drug Control, Shaanxi Weinan 714000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve the determination method of Vitamin U belladonna and aluminium capsules Ⅲ. METHODS: Determination method of vitamin U was improved in terms of the sample processing methods, that is, the supernatant after centrifugation replaced the original filtering. Determination method of aluminum hydroxide was improved by reducing the amount of indicator solution during separation and purification and titration. Content determination of samples by improved method was compared with that by original standard method. RESULTS: Improved method was in line with the requirements of methodology. Results of content determination of vitamin U and aluminum hydroxide by two methods were basically same to each other; however, improved method took shorter to determine the contents (for vitamin U: 1 h instead of 6-10 h; for aluminum hydroxide: 2-3 h instead of 4-5 h). CONCLUSIONS: Improved method saves time, and is simple and easy to determine the end point of titration, with accurate and precise results. It can be used as an alternative method for Vitamin U belladonna and aluminium capsules Ⅲ.

KEYWORDS Vitamin U belladonna and aluminium capsules Ⅲ; Content determination; Method improvement

维U颠茄铝胶囊Ⅲ是一种临床上常用的用于治疗胃、十二指肠溃疡、慢性胃炎、胃酸过多、胃痉挛等的药物,其为复方制剂,由维生素U(氯甲基蛋氨酸)、氢氧化铝、颠茄浸膏组成。其中维生素U具有净化溃疡面及促进溃疡面愈合的作用;氢氧化铝可与胃酸发生中和或缓冲的化学反应,可导致胃内pH升高,从而使胃酸过多的症状得以缓解;颠茄流浸膏具有抗M胆碱作用,能解除平滑肌痉挛,抑制腺体分泌。该药收载于原国家食品药品监督管理局颁布的国家药品标准中^[1],其中维生素U含量测定采用酸碱滴定法,供试液为乳浊液,原法用垂熔玻璃漏斗过滤,很难滤过;笔者改进方法为将供试品溶液离心得到澄清上清液后再按照原法直接测定。氢氧化铝(原标准)含量测定为络合滴定法,不但操作烦琐,加之二甲酚橙指示液用量偏大,使柠檬黄色加重,影响终点判断(终点为红色);笔者改进后方法不但操作简便,且滴定终点容易判断,测定结果准确,精密度更高。现将研究成果报道如下。

1 材料

1.1 仪器

BSA124-CW电子天平(德国Sartorius公司);KQ-250DE型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);YJXA-75-1型电动离心沉淀机(西安市莲湖区西大街医疗器械厂)。

1.2 药品与试剂

维U颠茄铝胶囊Ⅲ(新星制药有限公司,批号:20130402;临汾宝珠制药有限公司,批号:121108;山西通达药业有限公

司,批号:130802。含量:均含维生素U 50 mg、氢氧化铝140 mg、颠茄浸膏10 mg、辅料适量);维生素U原料药(作对照品用,陕西森弗高科实业有限公司,CAS号:3493-12-7,含量:98.9%);氢氧化铝(作对照品用,西安延河化工厂,批号:20080327,分析纯,Al₂O₃含量:54.4%);氢氧化钠滴定液(0.1 mol/L)、乙二胺四醋酸二钠滴定液(0.05 mol/L)、锌滴定液(0.05 mol/L)、醋酸-醋酸铵缓冲液(pH 6.0)均按2010年版《中国药典》(二部)附录方法配制和标定^[2];盐酸、氨水均为分析纯;水为纯化水(自制)。

2 方法与结果

2.1 维生素U含量测定

2.1.1 原法。取胶囊中内容物,混合均匀,精密称取适量(约相当于维生素U 0.6 g),置于100 ml量瓶中加水适量,振摇5 min,使维生素U溶解,加水至刻度,摇匀,用垂熔玻璃漏斗滤过,精密量取澄清续滤液50 ml,加中性甲醛15 ml,加酚酞指示液3滴,用氢氧化钠滴定液滴定,即得。每1 ml氢氧化钠相当于19.97 mg的C₈H₁₄ClNO₂S。

2.1.2 原法问题探讨。由于维生素U易溶于水,所以供试品溶液用水作溶剂,但由于维U颠茄铝胶囊Ⅲ是复方制剂,其他成分如氢氧化铝、颠茄浸膏、辅料的影响,加之维生素U的含量低,取样量特别大,使溶液成浓稠的乳浊液,用垂熔玻璃漏斗抽滤,很难滤过。且笔者发现生产厂家不一样,样品过滤难易有所区别,这可能是由于各个厂家辅料不同所致。胶囊剂常用辅料有稀释剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、润湿剂等,包括甘露醇、硬脂酸镁、微粉硅胶、交联纤维素、聚山梨酯80等。各

* 副主任药师。研究方向:药物分析。电话:0913-2026693。E-mail:1024953353@qq.com

个厂家可根据自己的实际情况,选择不同的辅料,辅料不同,导致药物的溶解性能有所区别。另维生素U结构中有双键,在空气中极易引湿,对光和热不稳定^[3],易分解,致使含量偏低。针对上述问题,笔者对原法作了部分改进,结果较满意。

2.1.3 改进法。取供试品30粒内容物,混合均匀,精密称取适量(约相当于维生素U 0.6 g),置于100 ml量瓶中加水适量,振摇5 min,使维生素U溶解,加水至刻度,摇匀;取供试液,经3 500 r/min离心约10 min(离心半径约11 cm),精密量取澄清上清液25 ml,加中性甲醛7.5 ml,加酚酞指示液2滴,用氢氧化钠滴定,即得。每1 ml氢氧化钠相当于19.97 mg的C₈H₁₁ClNO₂S。

2.1.4 改进法方法学考察。①线性关系试验。按“2.1.3”项下方法及线性试验相关方法操作,以质量浓度为横坐标(x)、实际滴定体积为纵坐标(y),按最小二乘法拟合回归方程,得回归方程为 $y=3.5988x+0.0057$ ($r=0.9999$)。表明维生素U检测质量浓度线性范围为0.462~4.62 mg/ml。②精密度试验。取同一质量浓度的维生素U溶液测定9次,结果RSD=0.20%($n=9$)。③重复性试验。取同一批号的供试品(批号:20130402)5份,置于100 ml量瓶,加水溶解并稀释至刻度,摇匀。按“2.1.3”项下的方法操作,结果测得维生素U平均含量为100.10%(RSD=0.28%, $n=5$)。④专属性试验。精密称取除维生素U外的其他处方辅料0.3840 g,置于100 ml量瓶中,按“2.1.3”项下的方法操作。结果表明,处方中辅料对测定结果基本没有影响,改进法具有较好的专属性。⑤稳定性考察。取同一批号的供试品(批号:20130402)适量,按“2.1.3”项下方法操作,避光密闭,每间隔2 h测定1次。结果10 h内维生素U的含量基本不变,RSD=0.54%($n=6$)。表明用改进法测定含量时,供试品溶液在10 h内,在避光密闭条件下基本稳定。若不避光暴露到空气中放置约24 h,测定值偏低约2%。⑥加样回收率试验。取同一个批号的供试品(批号:20130402,含量为100.03%)适量,6份,置于100 ml量瓶中,各精密加入维生素U原料药配制的溶液(30.02 mg/ml)10 ml,用水溶解并稀释至刻度,摇匀。按“2.1.3”项下方法进行含量测定,计算回收率,结果见表1。

表1 回收率试验结果($n=6$)

Tab 1 Results of recovery test($n=6$)

维生素U				氢氧化铝			
样品含 量,mg	加入量, mg	测得量, mg	回收率, %	样品含 量,mg	加入量, mg	测得量, mg	回收率, %
270.0	300.2	576.3	101.07	138.4	163.5	299.8	99.30
269.4	300.2	577.5	101.39	136.9	163.5	297.1	98.90
297.4	300.2	597.8	100.03	153.7	163.5	315.2	99.37
300.1	300.2	607.7	101.23	154.2	163.5	312.7	98.43
330.0	300.2	626.0	99.33	169.0	163.5	331.7	99.76
330.2	300.2	631.7	100.21	168.2	163.5	331.9	100.06

2.2 氢氧化铝含量测定

2.2.1 原法。取胶囊内容物,混合均匀,精密称取适量(约相当于氢氧化铝0.6 g),加盐酸与水各10 ml,加热使溶解,放冷至室温,滤过;滤液置于250 ml量瓶中,滤器用水洗涤,洗液并入量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀;精密量取25 ml,加氨试液中至恰析出沉淀,再滴加稀盐酸至沉淀恰溶解为止,加醋酸-醋酸铵缓冲液10 ml,再精密加入乙二胺四醋酸二钠滴定液25 ml,煮沸5 min,放冷至室温,加二甲酚橙指示液1 ml,用锌滴定

液滴定,至溶液自黄色转变为红色,并将滴定的结果用空白校正。每1 ml乙二胺四醋酸二钠滴定液相当于2.549 mg的Al₂O₃。

2.2.2 原法问题探讨。原方法中采用滤器用水洗涤多次,操作烦琐;且二甲酚橙指示液用量过大,终点颜色不好判断。笔者经多次试验,发现减小二甲酚橙的用量,变原来的1 ml变为5~8滴比较容易观察终点;同时也观察到维生素U、颠茄浸膏对氢氧化铝测定几乎无干扰,故不必考虑维生素U等对氢氧化铝含量测定的影响,以此为突破口对本法进行改进。

2.2.3 改进法。取胶囊内容物,混合均匀,精密称取适量(约相当于氢氧化铝0.6 g),置于250 ml量瓶中,加盐酸与水各20 ml,加热使溶解,放冷至室温,加水至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液25 ml,加氨试液中和至恰析出沉淀,再滴加稀盐酸至沉淀恰溶解为止,加醋酸-醋酸铵缓冲液10 ml,再精密加入乙二胺四醋酸二钠滴定液25 ml,煮沸5 min,放冷至室温,加二甲酚橙指示液5~8滴,用锌滴定液滴定,至溶液自黄色转变为红色,并将滴定的结果用空白校正。每1 ml乙二胺四醋酸二钠滴定液相当于2.549 mg的Al₂O₃。

2.2.4 改进法方法学考察。①线性关系试验。按“2.2.3”项下及线性试验相关方法操作,以对照品溶液的质量浓度为横坐标(x)、实际滴定体积为纵坐标(y),按最小二乘法拟合回归方程,得回归方程为 $y=16.835x-0.0081$ ($r=1.000$)。表明氢氧化铝检测质量浓度线性范围为133.2~1 331.7 μg/ml。②精密度试验。取同一质量浓度的氢氧化铝对照品溶液测定9次,结果其含量的RSD为0.21%($n=9$)。③重复性试验。取同一批供试品(批号:20130402)5份,测定含量,结果氢氧化铝平均含量为51.60%(RSD=0.20%, $n=5$)。④专属性试验。精密称取除氢氧化铝外的处方辅料约0.14 g,按“2.2.3”项下的方法操作。结果表明,处方中其他辅料对滴定结果基本无影响,表明本法具有较好的专属性。⑤稳定性考察。取同一批号的供试品(批号:20130402)每间隔2 h测定1次,结果氢氧化铝的含量基本稳定,RSD=0.46%($n=6$)。表明供试品溶液在12 h内基本稳定。⑥加样回收率试验。取同一批号的供试品(批号:20130402,氢氧化铝含量为51.26%)对照品6份,各精密加入氢氧化铝溶液(含Al₂O₃为16.35 mg/ml)10 ml,按“2.2.3”项下方法测定含量,计算回收率,结果见表1。

2.3 样品含量测定

取3个批号供试品,分别按“2.1.1”“2.1.3”“2.2.1”“2.2.3”项下方法进行含量测定,原法与改进法测定结果见表2。

表2 两种方法样品含量测定结果($n=2$)

Tab 2 Results of content determination of samples by two methods($n=2$)

方法	样品批号	平均含量, %		RSD, %	
		维生素U(耗时,h)	氢氧化铝(耗时,h)	维生素U	氢氧化铝
原法	20130402	100.03(约8)	51.26(约4)	0.45	0.38
	121108	104.93(约6)	50.32(约4)	0.23	0.35
	130802	96.13(约10)	53.66(约5)	0.38	0.32
改进法	20130402	102.63(约1)	51.62(约2)	0.21	0.18
	121108	105.65(约1)	51.85(约3)	0.12	0.20
	130802	97.49(约1)	54.15(约2)	0.24	0.21

3 讨论

(1)维生素U含量测定改进法的优点在于不用过滤,直接

腺苷钴胺片溶出度试验方法的建立

杨桂英*,董琨,官晓平,崔璐璐,陈佳琛(张家口市食品药品检验中心,河北张家口 075000)

中图分类号 R927.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)25-2376-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.25.27

摘要 目的:建立腺苷钴胺片溶出度测定方法,并对4个企业的12批样品进行溶出度测定。方法:采用小杯法,以水200 ml为溶出介质,转速75 r/min,溶出取样点为30 min;采用高效液相色谱法检测含量,色谱柱为YMC C₁₈,流动相为0.05 mol/L磷酸二氢钾溶液(pH 3.2)-乙腈(85:15),检测波长为260 nm,进样量为50 μl。结果:腺苷钴胺检测质量浓度线性范围为0.257 5~1.545 0 μg/ml ($r=0.999 5$),平均回收率为99.2% ($n=3$)。不同取样时间点6片间及3批样品间溶出量的RSD均不超过9.3% ($n=6$);12批样品30 min时溶出量数据约为40%~97%。结论:各厂家样品溶出度结果差异较大,本方法具有区别腺苷钴胺片不同处方和生产工艺的能力,能有效控制该制剂的质量。

关键词 腺苷钴胺片;溶出度;高效液相色谱法

Establishment of the Method for Dissolution Test of Cobamamide Tablets

YANG Gui-ying, DONG Kun, GONG Xiao-ping, CUI Lu-lu, CHEN Jia-chen (Zhangjiakou Institute for Food and Drug Control, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the method for dissolution test of Cobamamide tablets, and to determine the dissolution of 12 batches of samples from 4 factories. METHODS: Small glass method was used with 200 ml water as medium at the rotation speed of 75 r/min. The dissolution time was 30 min. HPLC method was adopted, and the detection wavelength was set at 260 nm. The determination was performed on YMC C₁₈ column with mobile phase consisted of 0.05 mol/L potassium dihydrogen phosphate solution (pH 3.2)-acetonitrile (85:15). The sample size was 50 μl. RESULTS: The linear range of cobamamide was 0.257 5-1.545 0 μg/ml ($r=0.999 5$) with an average recovery of 99.2% ($n=3$). RSD of dissolution curves of 6 tablets or 3 batches of samples were all lower than 9.3% ($n=6$) at the different time points. The dissolution of 12 batches of samples were 40%-97% within 30 min. CONCLUSIONS: The dissolution of samples from different manufacturers are different greatly. The method can identify different formulation and production process, and can be applied to control the quality of Cobamamide tablets.

KEYWORDS Cobamamide tablets; Dissolution; HPLC

取经离心后澄清的上清液,并且变取样量50 ml为25 ml,既节省了时间,使操作简便,又减小了光线、空气对维生素U的影响,使测定结果更准确、精密度高、重现性好。同时离心的方法不但可以解决样品吸附的问题,还可以降低检验成本。

(2)氢氧化铝含量测定改进法的优点在于使操作变得简便,同时减小了二甲酚橙指示液的量,避免了二甲酚橙柠檬黄色因用量大色重而影响终点观察,使测定结果更加准确可靠、误差小。

(3)氢氧化铝含量测定时所用指示液为二甲酚橙指示液,该指示液应临用新配^[2]。因为二甲酚橙从结构上看有1个可被氧化的酚羟基,在强烈的氧化作用下,其中的醌式结构也可被进一步氧化。其水溶液可被空气缓慢氧化,一般只能保持2~3周。

(4)维U颠茄铝胶囊Ⅲ是复方制剂,由维生素U、氢氧化铝及颠茄浸膏组成,颠茄浸膏中含生物碱以硫酸阿托品计,但质量标准中无阿托品含量限度规定,建议国家食品药品监督管理局和国家药典委员会组织有关部门进行试验研究,增修订阿托品的鉴别及含量测定。

(5)局颁国家药品标准中载的维U颠茄铝胶囊^[4]是由维生素U(碘甲基蛋氨酸)、氢氧化铝、颠茄浸膏组成,是一种常用的抗胃溃疡药;载的维U颠茄铝胶囊Ⅱ^[5]是由维生素U(碘甲基蛋氨酸)、氢氧化铝、颠茄提取物组成,是一种常用的胃肠黏

膜保护药,其中的维生素U及氢氧化铝含量测定均存在同样的问题,均可考虑采取同样的改进方法进行测定,并使维U颠茄铝胶囊、维U颠茄铝胶囊Ⅱ及维U颠茄铝胶囊Ⅲ的质控标准^[6-7]尽量一致,以确保药品质量。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.国家药品标准化学药品地方标准上升国家标准:第十五册:维U颠茄铝胶囊(Ⅲ)[S].2002:232.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:554、附录177、179-183.
- [3] 国家药典委员会.国家药品标准化学药品地方标准上升国家标准:第七册:维生素U[S].2002:259.
- [4] 国家药典委员会.国家药品标准化学药品地方标准上升国家标准:第六册:维U颠茄铝胶囊[S].2002:224-225.
- [5] 国家药典委员会.国家药品标准化学药品地方标准上升国家标准:第十一册:维U颠茄铝胶囊(Ⅱ)[S].2002:57-58.
- [6] 王兰,张雁.关于维U颠茄铝胶囊(Ⅱ)质量标准的商榷[J].中国药品标准,2004,5(3):20.
- [7] 曹敏.维U颠茄铝胶囊含量测定方法的问题探讨[J].中国药事,2006,20(12):753.

(收稿日期:2013-12-20 修回日期:2014-02-11)

*高级工程师。研究方向:药物分析、药品质量标准研究。电话:0313-4061038-813。E-mail:ygy5901688@126.com