

- J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(5): 437-440.
- [2] WU B. Advances in the clinical application study of levofloxacin [J]. Chin Pharm(中国药业), 2010, 19(3): 61-63.
- [3] PEI Z Q, YIN L F, ZHOU J P. Optimization of levofloxacin hydrochloride sustained release tablets by central composite design [J]. Prog Pharm Sci(药学进展), 2007, 31(11): 508-512.
- [4] GUO J, HONG Z W, FANG X L. Optimization of epirubicin liposome formulation using Box-Behnken experimental design [J]. J Fudan Univ Med Sci(复旦学报: 医学版), 2007, 34(6): 816-820.
- [5] KIM M S, KIM J S, YOU Y H, et al. Development and optimization of a novel oral controlled delivery system for tamsulosin hydrochloride using response surface methodology [J]. Inter J Pharma, 2007, 341(1/2): 97-104.
- [6] KAMACHIA A, KHAN M A. Box-Behnken design for the optimization of formulation variables of indomethacin coprecipitates with polymer mixtures [J]. Inter J Pharm, 1996, 131(1): 9-17.
- [7] FERDOUS K, SHAIKHUL M R, ZIAUR R K, et al. Theophylline loaded gastro-retentive floating tablets based on hydrophilic polymers: preparation and *in vitro* evaluation [J]. Pak J Pharm Sci, 2009, 22(2): 155-161.
- [8] PRAJAPATI S T, PATEL L D, PATEL D M. Gastric floating matrix tablets: design and optimization using combination of polymers [J]. Acta Pharm, 2008, 58(2): 221-229.
- [9] MA W, YIN L F, ZHOU J P. Optimized formulation of diammonium glycyrrhizinate sustained-release tablet by Box-Behnken design [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2008, 39(10): 1486-1490.
- [10] XU B H, KE X, PING Q N. Optimization of compound hydrochlorothiazide clonidine hydrochloride sustained-release preparation by central composite design response surface methodology [J]. J China Pharm Univ(中国药科大学学报), 2008, 39(6): 505-509.
- [11] HAO J F, FANG X S, LI F. Optimized formulation of famotidine gastric floating tablet by Box-Behnken design [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2011, 31(13): 1096-1099.
- 收稿日期: 2012-08-22

HPLC-ELSD 分析硫酸异帕米星及其注射液

王建¹, 阮丹², 王知坚^{1*} (1.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004; 2.浙江工业大学, 杭州 310014)

摘要: 目的 建立 HPLC-ELSD 测定硫酸异帕米星及其注射液的有关物质、硫酸盐和含量的方法。方法 采用 Agilent SB-C₁₈ 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm), 有关物质测定采用梯度洗脱法, 流动相 A 为 0.2 mol·L⁻¹ 三氟乙酸溶液, 流动相 B 为甲醇。硫酸盐和含量测定采用等度洗脱法, 流动相为 0.2 mol·L⁻¹ 三氟乙酸溶液, 流速为 0.8 mL·min⁻¹。Alltech 3300 ELSD 检测器, 漂移管温度为 50 ℃。结果 异帕米星与中间体、副产物完全分离。异帕米星、硫酸盐、庆大 GE-B、庆大霉素 B、3N-异帕米星在一定的浓度范围内呈较好的线性关系, 硫酸异帕米星注射液含量测定的平均回收率为 100.0% (RSD=0.8%, n=9), 有关物质测定庆大 GE-B、3N-异帕米星、庆大霉素 B 的回收率分别为 104.4%, 97.6%和 109.0%, 异帕米星、庆大 GE-B、庆大霉素 B、3N-异帕米星的检测限分别为 5.1, 4.5, 5.1 和 5.0 μg·mL⁻¹。结论 本方法简便、灵敏、重复性好, 可用于本品的质量控制。

关键词: 硫酸异帕米星; 有关物质; 硫酸异帕米星注射液; 梯度洗脱; 高效液相色谱-蒸发光散射检测法

中图分类号: R917.101

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)04-0411-06

Determination of Isepamicin Sulfate and its Injection by HPLC-ELSD

WANG Jian¹, RUAN Dan², WANG Zhijian^{1*} (1.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China; 2.Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a new HPLC-ELSD method for the determination of isepamicin sulfate and its injection. **METHODS** The column was Agilent SB-C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm). The mobile phase for the determination of related substances consisted of 0.2 mmol·L⁻¹ trifluoroacetic acid (A) and methanol (B) with gradient program. The mobile phase for the determination of isepamicin and sulfate was 0.2 mol·L⁻¹ trifluoroacetic acid. The flow rate was 0.8 mL·min⁻¹. Detector used was an Alltech 3300 ELSD detector. The drift tube temperature was 50 ℃. **RESULTS** Good separation of isepamicin from main intermediates could be achieved. The standard curves of isepamicin, sulfate, HAPA-gentamine-B, 3N-isepamicin and

基金项目: 国家药典委员会国家药品标准提高研究项目[国药典化发(2010)84 号]

作者简介: 王建, 男, 博士, 主任药师, 博导 Tel: (0571)86459458 E-mail: wangjianhw2000@yahoo.com.cn *通信作者: 王知坚, 男, 副主任药师 Tel: (0571)86459427 E-mail: ksss888@126.com

gentamine-B were linear in the certain range. The average recovery of isepamicin for the determination of isepamicin sulfate injection was 100.0% (RSD=0.8%, $n=9$). The average recoveries of HAPA-gentamine-B, 3N-isepamicin and gentamine-B for the determination of related substances were 104.4%, 97.6% and 109.0%, respectively. The detection limits of isepamicin, HAPA-gentamine-B, gentamine-B and 3N-isepamicin were 5.1, 4.5, 5.1 and 5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectively. **CONCLUSION** The method is simple, sensitive and reproducible, and can be used for quality control of isepamicin sulfate and its injecton.

KEY WORDS: isepamicin sulfate; related substances; isepamicin sulfate injection; gradient; HPLC-ELSD

硫酸异帕米星为氨基糖苷类抗生素, 由于氨基糖苷类抗生素无紫外吸收, 无法采用紫外检测器, 因此通常采用衍生化的方法进行测定^[1-2]。但该法操作繁琐、费时, 而且反应过程中可能会产生一些副产物, 干扰有关物质的测定。

蒸发光散射检测器(evaporative light-scattering detector, ELSD)是一种新型的通用型质量检测器, 近年来陆续有文献报道用 ELSD 进行氨基糖苷类抗生素的质量分析^[3-8]。Vogel 等^[3]在碱性流动相(pH 至 10.0)条件对异帕米星进行了 ELSD 分析, 但存在碱性色谱柱寿命短, 系统较难稳定等问题。文献报道用五氟丙酸离子对试剂对异帕米星进行等度 ELSD 法分析^[4], 但异帕米星与 3N-异帕米星(主峰尾部的一个已知杂质)的分离度仅为 1.2, 当有关物质测定样品浓度高时($>5.0 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$), 异帕米星峰可能会与 3N-异帕米星峰重叠。本实验改进了这个方法, 建立了新的 HPLC-ELSD 测定硫酸异帕米星及其注射液的有关物质、硫酸盐和含量的方法, 结果表明异帕米星与 3N-异帕米星的分离度达到 3.4, 经方法学试验, 本方法简便、可行。

1 仪器与试剂

Agilent1100 液相色谱仪(包括在线真空脱气机, 四元泵自动进样系统), Alltech 3300 ELSD 检测器(美国 Agilent 公司)。

硫酸异帕米星原料药(批号: 100601, 100602, 100702)、硫酸异帕米星注射液(批号: 090401, 090301, 100902, 规格 2 mL : 0.2 g)、硫酸异帕米星对照品(批号: 100901, 纯度 71.8%)、庆大 GE-B (批号: 090711, 纯度: 91.2%)、3N-异帕米星(批号: 080705, 纯度: 90.2%)、庆大霉素 B(批号: 080905, 纯度: 93.8%)均由浙江海正药业股份有限公司提供。硫酸异帕米星注射液(浙江弘盛药业有限公司, 批号: 551021, 规格 2 mL : 0.2 g)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Agilent SB-C₁₈ 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 有关物质测定采用梯度洗脱法,

流动相 A 为 0.2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 三氟乙酸溶液, 流动相 B 为甲醇, 梯度洗脱(0 min: 0% B; 5 min: 0% B; 15 min: 25% B; 20 min: 25% B); 硫酸盐和含量测定采用等度洗脱法, 流动相为 0.2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 三氟乙酸溶液。流速: 0.8 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 柱温: 30 $^{\circ}\text{C}$; ELSD 检测: 漂移管温度为 50 $^{\circ}\text{C}$, 载气流速 1.5 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$; 进样量: 10 μL 。

2.2 测定方法

2.2.1 硫酸盐测定方法 精密量取硫酸滴定液适量, 用水定量稀释制成约含硫酸盐(SO_4^{2-})0.10, 0.20 和 0.30 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 精密量取各 10 μL , 分别注入液相色谱仪, 按“2.1”项下色谱条件测定, 以浓度的对数值与相应的峰面积的对数值计算线性回归方程, 相关系数(r)应 ≥ 0.99 ; 另精密称取本品适量, 加水溶解并定量稀释制成约含 0.8 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 作为供试品溶液, 同法测定, 用线性回归方程计算供试品中硫酸盐的含量。

2.2.2 有关物质测定方法 取本品适量, 精密称定(注射液量取), 加水溶解并定量稀释制成约含异帕米星 3.5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 作为供试品溶液; 另取异帕米星对照品适量, 精密称定, 分别加水溶解并定量制成约含异帕米星 35, 105 和 210 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 按“2.1”项下色谱条件, 各取 10 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图。异帕米星峰的保留时间约为 7 min, 与前相邻杂质峰(与异帕米星峰相对保留时间约为 0.94)的分离度应 ≥ 1.5 , 理论板数按异帕米星峰计算 ≥ 5000 。以上述对照品溶液浓度的对数值与相应的峰面积的对数值计算线性回归方程, 相关系数(r)应 ≥ 0.99 ; 另取供试品溶液, 同法测定, 供试品溶液的色谱图中如显杂质峰(硫酸根除外), 用线性回归方程计算庆大 GE-B(与主峰相对保留时间约为 0.63)、1N,3N-异帕米星(与主峰相对保留时间约为 0.94)、3N-异帕米星(与主峰相对保留时间约为 1.13)、庆大霉素 B(与主峰相对保留时间约为 1.34)和总杂质的含量。

2.2.3 含量测定方法 取异帕米星对照品适量, 精密称定, 分别用水溶解并定量制成约含异帕米星

0.8, 1.0 和 1.2 mg·mL⁻¹ 的溶液, 精密量取各 10 μL, 按“2.1”项下色谱条件, 分别注入液相色谱仪, 以浓度的对数值与相应的峰面积的对数值计算线性回归方程, 相关系数(*r*)应≥0.99; 另取本品适量, 精密称定(注射液量取), 加水溶解并稀释制成约含异帕米星 1.0 mg·mL⁻¹ 的溶液, 同法测定, 用线性回归方程计算供试品中异帕米星的含量。

2.3 专属性试验

2.3.1 与合成中间体、副产物的分离 分别取异帕米星合成的中间体、副产物庆大 GE-B、3N-异帕米星、庆大霉素 B 各适量, 加水制成 0.1 mg·mL⁻¹ 的溶液, 进样分析, 确定异帕米星和中间体、副产物色谱峰的保留时间, 考察各成分峰之间的分离度, 结果见图 1~4。结果表明, 在上述色谱条件下, 异帕米星与中间体、副产物完全分离, 分离度达到 1.5 以上。

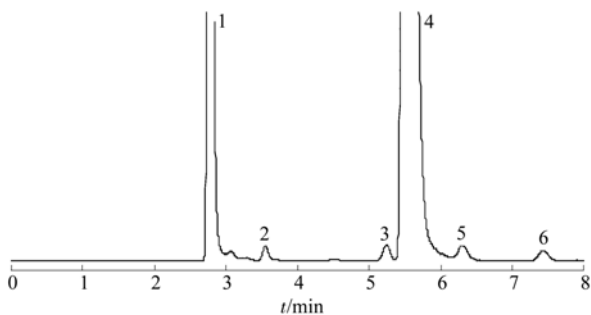


图 1 硫酸异帕米星与 2% 中间体分离色谱图
1-硫酸根; 2-庆大 GE-B; 3-1N,3N-异帕米星; 4-异帕米星; 5-3N-异帕米星; 6-庆大霉素 B
Fig 1 Chromatogram of isepamicin sulfate spiking with 2% intermediates
1-sulfate; 2-HAPA-gentamine-B; 3-1N,3N-iseipamicin; 4-iseipamicin; 5-3N-iseipamicin; 6-gentamine-B

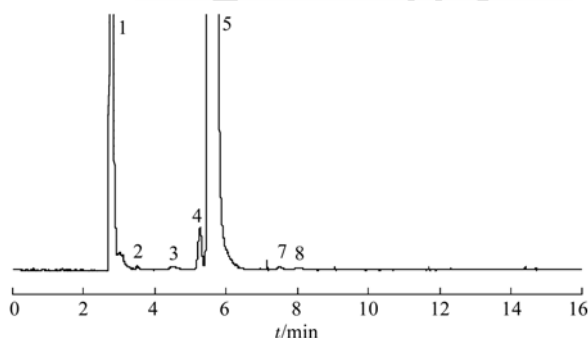


图 2 原料药有关物质检查色谱图(等度 HPLC-ELSD)
1-硫酸根; 2-庆大 GE-B; 4-1N,3N-异帕米星; 5-异帕米星; 7-庆大霉素 B; 3,8-其他杂质
Fig 2 Chromatogram of related substances(isocratic HPLC-ELSD method)
1-sulfate; 2-HAPA-gentamine-B; 4-1N,3N-iseipamicin; 5-iseipamicin; 7-gentamine-B; 3,8-unknown impurities

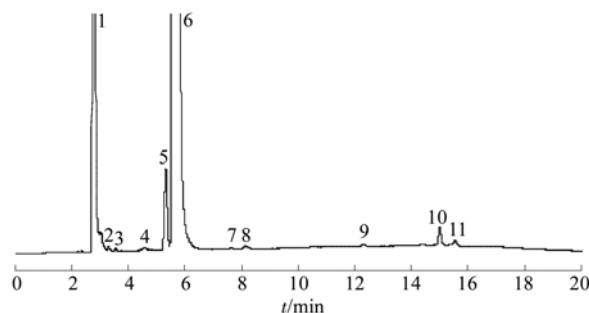


图 3 原料药有关物质检查色谱图(梯度洗脱 HPLC-ELSD)
1-硫酸根; 2-庆大 GE-B; 5-1N,3N-异帕米星; 6-异帕米星; 7-庆大霉素 B; 3-4, 8-11-其他杂质
Fig 3 Chromatogram of related substances(gradient HPLC-ELSD method)
1-sulfate; 2-HAPA-gentamine-B; 5-1N,3N-iseipamicin; 6-iseipamicin; 7-gentamine-B; 3-4,8-11-unknown impurities

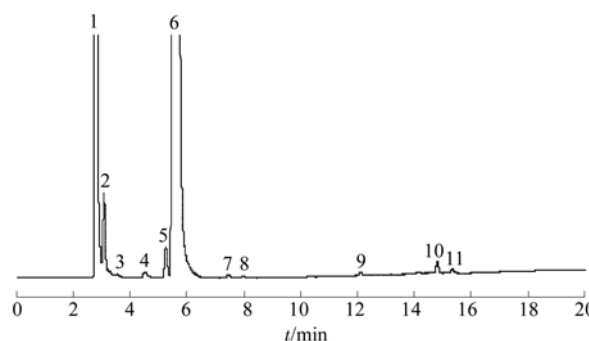


图 4 注射液有关物质检查色谱图
1-硫酸根; 2-钠盐; 3-庆大 GE-B; 5-1N,3N-异帕米星; 6-异帕米星; 7-庆大霉素 B; 4, 8-11-其他杂质
Fig 4 Chromatogram of related substances in injection
1-sulfate; 2-sodium; 3-HAPA-gentamine-B; 5-1N,3N-iseipamicin; 6-iseipamicin; 7-gentamine-B; 4,8-11-unknown impurities

2.3.2 分解产物的分离 碱破坏试验: 取原料药适量, 加 1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液 0.5 mL, 放置 30 min, 加酸中和, 加水溶解并稀释制成每 1 mL 中约含 1.0 mg 的溶液, 进样, 结果无明显的分解产物产生。**酸破坏试验:** 取原料药适量, 加 1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 0.5 mL, 水浴加热 30 min, 加碱中和, 加水溶解并稀释制成每 1 mL 中约含 0.2 mg 的溶液, 进样, 结果在主峰前有分解产物产生。**高温破坏试验:** 取原料药, 在 105 °C 条件下, 放置 3 h 后, 取适量, 加水溶解并稀释制成每 1 mL 中约含 1.0 mg 的溶液, 进样, 结果无明显的分解产物产生。**强光照射破坏试验:** 取原料药, 于强光(4 500 lx)下照射 2 d 后, 取适量, 加水溶解并稀释制成每 1 mL 中约含 1.0 mg 的溶液, 进样, 结果无明显的分解产物产生。**氧化破坏试验:** 取原料药适量, 加 3% 过氧化氢溶液 0.2 mL, 水浴加热 30 min, 加水溶

解并稀释制成每 1 mL 中约含 0.2 mg 的溶液, 进样, 结果在主峰前有分解产物产生。结论: 异帕米星碱、高温、强光破坏较稳定, 酸、氧化破坏均有相应分解产物产生, 采用本法可有效地检出。

2.3.3 与辅料的分离 按处方制备不含硫酸异帕米星的注射液空白辅料溶液, 进样, 记录色谱图, 结果见图 5, 辅料对测定无干扰。

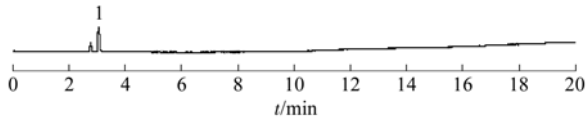


图 5 注射液空白辅料色谱图

1-钠盐

Fig 5 Chromatogram of excipient

1-sodium

2.4 方法学试验

2.4.1 线性关系考察 精密称取异帕米星、庆大 GE-B、3N-异帕米星、庆大霉素 B、硫酸盐各适量, 加水溶解并稀释, 制成一系列浓度的溶液, 进样测定。结果见表 1, 色谱峰面积(A)与浓度(C)呈良好的线性关系。

表 1 线性关系试验结果

Tab 1 The results of linear relationship

成分	线性范围/ μg·mL ⁻¹	回归方程	r
异帕米星	24~360	logA=1.413logC-0.003	0.999 8
异帕米星	500~2 700	logA=1.176logC+0.647	0.999 7
庆大GE-B	22~270	logA=1.387logC-0.121	0.999 9
3N-异帕米星	25~300	logA=1.414logC-0.041	0.999 6
庆大霉素B	25~300	logA=1.362logC-0.154	0.999 4
硫酸(SO ₄ ²⁻)	98~490	logA=1.413logC+0.099	0.999 0

2.4.2 准确度试验

2.4.2.1 有关物质回收率测定 精密称取已测定有关物质含量的原料药 6 份, 分别精密加入庆大 GE-B、3N-异帕米星、庆大霉素 B 杂质对照品适量, 照确定的实验方法测定。设计 3 个不同的浓度进行测定, 6 个测定结果, 计算回收率, 结果见表 2。平均回收率均在 80%~120%之内, 符合有关物质测定准确度的要求。

2.4.2.2 注射液含量回收率测定 在注射液空白辅料中, 精密加入限度值 80%, 100%, 120%的异帕米星对照品各 3 份, 照含量测定方法测定, 结果平均回收率为 100.0%, RSD=0.8%(n=9)。

表 2 庆大 GE-B、3N-异帕米星、庆大霉素 B 测定回收率测定结果

Tab 2 The results of recovery for HAPA-gentaminc-B, N-isepamicin and gentaminc-B

杂质	庆大 GE-B	3N-异帕米星	庆大霉素 B
回收率/%	104.77	95.38	114.10
	109.99	99.39	114.58
	102.13	97.73	106.31
	102.23	97.12	107.66
	102.91	97.95	104.46
	104.63	97.81	106.80
平均回收率/%	104.4	97.6	109.0
RSD/%	2.8	1.3	3.9

2.4.3 精密度试验 取同一批号硫酸异帕米星原料药 6 份, 按确定的含量测定方法测定, 结果含量测定的 RSD 为 0.70%。取同一批号硫酸异帕米星原料药 6 份, 按确定的硫酸盐方法测定, 结果硫酸盐测定的 RSD 为 1.9%。

2.4.4 溶液的稳定性 取异帕米星供试品溶液, 按上述确定的测定方法, 于 0, 2, 4, 8 h 测定, 结果 RSD 为 0.2%, 说明溶液稳定。

2.4.5 检测限 通过逐级降低浓度, 进样测定, 确定异帕米星、庆大 GE-B、3N-异帕米星、庆大霉素 B 的检测限(S/N>3)分别为 5.1, 4.5, 5.0 和 5.1 μg·mL⁻¹, 相当于可检出低于 0.1%水平的杂质。本法设计的供试品溶液浓度, 可满足有关物质检测的要求。

2.4.6 耐用性 使用 2 个品牌色谱柱: Agilent SB-C₈ 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm)、Shim VP-ODS 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm), 在 Agilent 1100 液相色谱仪上进行耐用性考察, 结果峰形和分离均较好。

2.5 样品测定

取本品, 按确定的方法, 进样测定。有关物质测定结果见表 3 和表 4, 测定的 HPLC 色谱图见图 2~5。从表 4 和图 2、图 3 可知, 与 HPLC-ELSD 等度法比较, HPLC-ELSD 梯度洗脱法可检出更多主峰后的杂质; 与柱后衍生荧光检测 HPLC 法比较, HPLC-ELSD 梯度洗脱法也检出更多的杂质。异帕米星中所含最大杂质(与主峰相对保留时间约为 0.94)的杂质(图 3 中 5 号峰), 国内外标准未提及, 含量 2.1%~4.3%, 初步鉴定为 1N, 3N 两分子异丝氨酸取代物异帕米星。

表 3 硫酸异帕米星原料药及其注射液有关物质测定结果

Tab 3 The results of related substance determination for drug substance and its injection

批号	有关物质含量/%				
	庆大 GE-B	庆大霉素 B	3N-异帕米星	1N,3N-异帕米星	总杂质
100601	0.2	0.2	0	2.4	3.5
100602	0.2	0.3	0	3.8	5.0
100702	0.2	0.5	0	2.2	3.5
090401	0	0.3	0	4.3	5.7
090301	0	0.4	0	3.4	4.2
100902	0.2	0.5	0	2.1	3.6
551021	0.4	0.4	0	4.2	5.6

表 4 3 种方法有关物质测定结果比较(总杂质)

Tab 4 The results of related substance determination for drug substance and its injection by three methods (total impurities)

批号	总杂质含量/%		
	梯度洗脱 HPLC-ELSD	等度 HPLC-ELSD	柱后衍生荧光 检测 HPLC
100601	3.5	2.8	3.0
100602	5.0	4.3	4.0
100702	3.5	2.8	3.5
090401	5.7	4.7	
090301	4.2	4.0	
100902	3.6	2.5	
551021	5.6	4.8	

含量测定结果见表 5, HPLC 色谱图见图 6。硫酸盐测定结果见表 6, HPLC 色谱图见图 7。HPLC-ELSD 法硫酸盐测定结果与容量法一致。HPLC-ELSD 法含量测定结果与抗生素微生物检定法基本一致。

表 5 硫酸异帕米星原料药及其注射液含量测定结果

Tab 5 The results of assay determination for drug substance and its injection (n=2)

批号	异帕米星含量/%	
	HPLC-ELSD	抗生素微生物检定法
100601	71.8	71.7
100602	69.4	70.0
100702	69.5	70.8
090401	101.1	
090301	103.4	
100902	91.3	
551021	95.6	

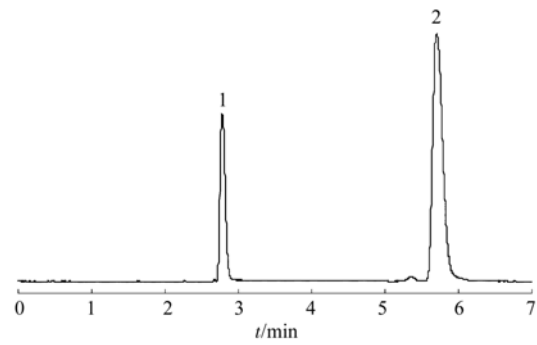


图 6 原料药含量测定色谱图

1-硫酸根; 2-异帕米星

Fig 6 Chromatogram of drug substance assay

1-sulfate; 2-isepamicin

表 6 硫酸盐测定结果

Tab 6 The results of sulfate determination for drug substance (n=2)

批号	硫酸盐含量/%	
	HPLC-ELSD	容量法
100601	24.9	23.7
100602	24.0	24.1
100702	23.8	24.0

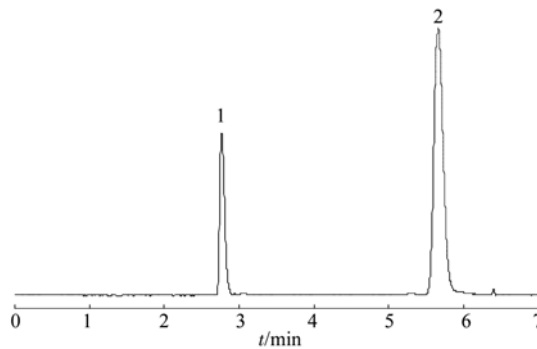


图 7 原料药硫酸盐检查色谱图

1-硫酸根; 2-异帕米星

Fig 7 Chromatogram of isepamicin sulfate in the assay of sulfate

1-sulfate; 2-isepamicin

3 讨论

3.1 色谱条件的选择

氨基糖苷类抗生素极性很大, 在 ODS 柱上不保留, 可通过与挥发性酸形成离子对, 降低极性以增加在色谱柱上的保留。采用与挥发性酸形成离子对对异帕米星进行分析, $0.2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 三氟乙酸溶液为流动相, 结果异帕米星峰的峰形好, 异帕米星与 3 个中间体峰能完全分离, 分离度 >1.5 。

3.2 三氟乙酸溶液浓度的选择

试验了 $0.2, 0.1, 0.05 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 三氟乙酸溶液, 结果随着三氟乙酸溶液浓度的降低, 峰形和分离

变差,因此三氟乙酸溶液浓度选择 $0.2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。由于 $0.2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 三氟乙酸溶液的 pH 值 <2 , 色谱柱采用 Agilent SB C_{18} ($4.6 \text{ mm}\times 250 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$) 酸性色谱柱。

3.3 流速的选择

试验了 $1.0, 0.8, 0.6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 结果随着流速的降低, 峰形变差, 保留时间延长, 异帕米星与 3N-异帕米星峰的分离度增加, 灵敏度降低, 因此流速选择 $0.8 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

3.4 漂移管温度的选择

考察不同温度对检测的影响。设置的温度值为 $45, 50$ 和 $55 \text{ }^\circ\text{C}$ 。结果 $45 \text{ }^\circ\text{C}$ 时的色谱峰响应最大, 但噪音较大, $55 \text{ }^\circ\text{C}$ 时的色谱峰响应有所减小。因此选择漂移管温度为 $50 \text{ }^\circ\text{C}$ 。

实验结果表明, 有关物质采用 HPLC 等度法检测, 主峰后极性小的杂质不能检出, 本实验建立了 HPLC 梯度洗脱法, 测定本品的有关物质。

REFERENCES

- [1] JP(15) [S]. 2006: 777-778.
- [2] STEAD D A. Current methodologies for the analysis of

- aminoglycosides [J]. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 2000, 747(1/2): 69-93.
- [3] VOGEL R, DEFILLIPO K, REIF V. Determination of isepamicin sulfate and related compounds by high performance liquid chromatography using evaporative light scattering detection [J]. J Pharm Biomed Anal, 2001, 24(3): 405-412.
- [4] WANG J, HONG L, NI K. Analysis of isepamicin sulfate and its related substances by high performance liquid chromatography using evaporative light scattering detection and electrospray ion trap mass spectrometry [J]. Chin J Anal Chem(分析化学), 2006, 34(Special issue): 19-21.
- [5] MEGOULAS N C, KOUPPARIS M A. Enhancement of evaporative light scattering detection in high-performance liquid chromatographic determination of neomycin based on highly volatile mobile phase, high-molecular-mass ion-pairing reagents and controlled peak shape [J]. J Chromatogr A, 2004, 1057(1/2): 125-131.
- [6] CLAROT I, CHAIMDAULT I P, HASDENTEUFEL F. Determination of gentamicin sulfate and related substances by high-performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection [J]. J Chromatogr A, 2004, 1031(1/2): 281-287.
- [7] WANG J, HU X, TU Y, et al. Determination of spectinomycin hydrochloride and its related substances by HPLC-ELSD and HPLC-MSⁿ [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2006, 834(1/2): 178-182.
- [8] YANG H Y, DU Y, XU W D. Residue determination of aminoglycosides in honey by HPLC-MS/MS [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(8): 751-756.

收稿日期: 2012-06-02

多元线性模型和经典恒温法预测天宁滴丸有效期

洪清¹, 袁曦^{1*}, 王友芳¹, 陈庆伟² (1.福建医科大学附属第一医院药学部, 福州 350005; 2.福州市药品检验所, 福州 350001)

摘要: 目的 研究天宁滴丸中主要成分阿魏酸的稳定性, 并预测有效期。方法 采用高效液相色谱法测定阿魏酸含量, 采用多元线性模型和经典恒温法研究温度对阿魏酸稳定性的影响, 同时比较两种方法, 并以长期试验验证。结果 天宁滴丸降解动力学过程符合一级动力学过程, 用多元线性模型和经典恒温法预测天宁滴丸的有效期分别为 21.8, 20.8 月。结论 两种方法预测得到的有效期基本一致, 多元线性模型可简化数据处理, 作为一种简便方法用于有效期的预测。

关键词: 天宁滴丸; 多元线性模型; 经典恒温法; 有效期

中图分类号: R283.6 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2013)04-0416-04

Predicting the Expiration Date of Tianning Drop Pill by Multivariate Linear Model and Classical Isothermal Accelerated Tests

HONG Qing¹, YUAN Xi^{1*}, WANG Youfang¹, CHEN Qingwei² (1. Department of Pharmacy of the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China; 2. Fuzhou Institute for Drug Control, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the stability of ferulic acid, the main ingredient of Tianning Drop Pill, and to predict the validity duration. **METHODS** The HPLC method was used to determine the content of ferulic acid. Multivariate linear model

基金项目: 福建省卫生厅青年科学研究课题(2003-2-12)

作者简介: 洪清, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0591)87982115 E-mail: h7g12002@163.com *通信作者: 袁曦, 男, 主任药师 Tel: (0591)87982078 E-mail: xi yuan767@sina.com