

同时间点的浓度)→线(同一温度下降解动力学过程)→点(不同温度下的降解速度常数)→线(各温度下的降解速度常数与温度之间的相关关系)→点(25℃降解速度常数)→线(25℃降解动力学过程)→点(25℃降解10%所需要的时间)。

而多元线性回归采用的是点→面→点的推导过程,其中的点是一组由 $\ln t$ 、 $\ln(C_0-C)$ 、 $1/T$ 3个变量在一个三维的坐标系中确定的一个点;面是由5~8个这样的点在三维坐标系中确定的一个药物平面;再求算这个药物平面中 $\ln(C_0-C)$ (一般为降解10%)、 $1/T$ (一般为25℃)确定时, $\ln t$ 的取值,从而预测药物的有效期。

笔者应用经典恒温加速法和多元线性模型对天宁滴丸的有效期进行了初步预测。经典恒温法需要20~25个数据经4~5次拟合才能完成,多元线性模型仅需在每种温度下的1~2个数据,总共在不同温度下有7~8个的数据就可得到一个多元方程,明显减少了取样点的数量。在反应级数已

知的情况下,相对于经典恒温加速法,多元线性模型更为经济、简单,而本研究中这2种方法预测得到的结果基本一致,也与长期试验结果较接近。

REFERENCES

- [1] HONG Q, YUAN X, LIN G Z, et al. Optimization of extraction technology for Tianning Drop Pill by colligation score [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2010, 27(1): 27-29.
- [2] HONG Q, YUAN X, LIU Y W, et al. Determination of dissolution rate of Tianning Drop Pills [J]. J Chin Pharm(中国药房), 2008, 19(9): 678-679.
- [3] MA Y D, LI Y, ZHAO Q C, et al. Determination of ferulic acid in Tianning Pills by HPLC [J]. Her Med(医药导报), 2012, 31(7): 918-920.
- [4] LE J, YANG J H, LIU W Y, et al. Three-dimensional analysis of the classical isothermal kinetic method and multivariate linear model for the stability prediction of pharmaceutical preparations [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 1997, 32(3): 218-221.
- [5] Ch.P(2005)Vol II(中国药典 2005年版. 二部) [S]. 2005: 176-177.

收稿日期: 2012-07-10

离子色谱法测定医药中间体富马酸的含量

李军荣¹, 叶明立², 曾雪灵², 钟乃飞^{2*}(1.温岭市中医院, 浙江 台州 317500; 2.赛默飞世尔有限公司上海实验室, 上海 210013)

摘要:目的 建立医药中间体富马酸的离子色谱分析方法。方法 选用在线淋洗液发生器产生的KOH为淋洗液, Dionex IonPac AS11-HC分离柱阴离子交换分离, 电导检测模式, 对用于合成医药中间体的富马酸进行分离测定。结果 富马酸在0.10~100.0 mg·L⁻¹内线性良好($r=0.9999$)。样品的保留时间、峰面积和峰高的RSD均在1.05%以下($n=7$), 检出限为0.014 mg·L⁻¹, 回收率为98.8%~100.6%。结论 本方法简便、快捷、准确, 可以在产品检验中发挥重要作用。

关键词: 富马酸; 医药中间体; 离子色谱; 电导检测

中图分类号: R917.101

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)04-0419-03

Determination of Fumaric Acid in Pharmaceutical Intermediate by Ion Chromatography

LI Junrong¹, YE Mingli², ZENG Xueling², ZHONG Naifei^{2*}(1. Wenling Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taizhou 317500, China; 2. Shanghai Laboratory of Application and Research Center, ThermoFisher China Limited, Shanghai 210013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop an analytical method for the determination of fumaric acid in pharmaceutical intermediate product by ion chromatography. **METHODS** The determination of fumaric acid was achieved on a separation column IonPac AS11-HC with KOH as eluent, and the detection was performed by a conductivity detection mode. **RESULTS** The linear calibration was obtained over the range of 0.10–100.0 mg·L⁻¹ with a correlation coefficient of 0.9999. The relative standard deviations(RSD) of retention time, peak area and peak height were less than 1.05%($n=7$). The detection limit of method

作者简介: 李军荣, 男, 主管技师 Tel: (0576)86207797 E-mail: lijunrong001@163.com *通信作者: 钟乃飞, 男, 硕士, 助理工程师 Tel: (0571)88273637 E-mail: Naifei.Zhong@thermofisher.com

was 0.014 mg·L⁻¹. The recoveries of added standard were 98.8%–100.6%. **CONCLUSION** The method is simple, fast and accurate for the determination of fumaric acid in the sample pharmaceutical intermediate.

KEY WORDS: fumaric acid; pharmaceutical intermediate; ion chromatography; conductivity detection

富马酸(fumaric acid)又名延胡索酸、反丁烯二酸、反式-1,2-二羧基-乙烯,是一种重要的有机化工原料,也是医药和光学漂白剂等精细化学品中间体^[1],在医药工业中用于生产解毒药二巯基丁二酸^[2];在合成新的医药晶型过程中,必须准确测定其加入量。建立简单、可靠、快速的检测方法来测定医药中间体中富马酸的含量尤其重要,并有利于产品的质量控制。富马酸的测定已经有所报道^[3-8],本实验使用 IonPac AS11-HC 色谱柱,配以 KOH 淋洗液发生器,等度淋洗可以很好地定量地检测富马酸的含量。

1 实验部分

1.1 仪器及试剂

Dionex ICS 2100 离子色谱仪[美国 Dionex 公司,包括 EG50 淋洗液发生器、DS6 电导检测器、Dionex ASRS-300(4 mm)自再生抑制器、Chromleon 6.8 色谱工作站]; Ion Pac AG11-HC 保护柱(50 mm×4 mm); Ion Pac AS11-HC 分离柱(250 mm×4 mm); 0.45 μm 过滤膜(天津富集色谱技术发展公司)。

所用试剂均为分析纯。富马酸对照品购自上海晶纯试剂有限公司(上海),纯度>99.9%。称取 0.01 g 对照品到 100 mL 量瓶中,用水定容得 1.0 mg·mL⁻¹ 对照品贮备液;富马酸样品(杭州领业制药有限公司);所有实验用水电阻率均为 18.2 MΩ·cm(由 Milli-Q 纯水机产生,USA Millipore)。

1.2 样品制备

准确称取 10 mg(精确到 0.1 mg)的样品到 10 mL 的量瓶中,用去离子水溶解后定容到 10 mL,超声 30 min 使得样品溶解完全,再从中移取 1.00 mL 溶液用去离子水稀释至 10 mL,经 0.45 μm 滤膜过滤后进样分析。

1.3 色谱条件

淋洗液采用 EG50 淋洗液发生器产生的高纯 KOH 溶液,淋洗液浓度为 20 mmol·L⁻¹,流速 1.0 mL·min⁻¹,自动再生抑制电流为 50 mA,进样量 25 μL。

2 结果与分析

2.1 色谱条件的选择

在富马酸的方法测试过程中,考虑到样品成

份比较单一,开始选用的是碳酸钠-碳酸氢钠体系的 Dionex 公司的 AS22 的阴离子分析柱,测试结果发现富马酸保留较强,在色谱柱标配的淋洗液浓度条件下 42 min 出峰,峰展开比较严重。最后选用配置有淋洗液发生器罐子的 ICS-2000 系统,用常用于有机酸分离的 AS11-HC 柱子,淋洗液发生器罐在线产生高纯的 KOH 溶液,淋洗液背景较低,极大地提高了测试的灵敏度。在 20 mmol·L⁻¹ 的 KOH 等度淋洗下 15 min 就能完成一个样品的测试,富马酸对照品溶液色谱图见图 1。

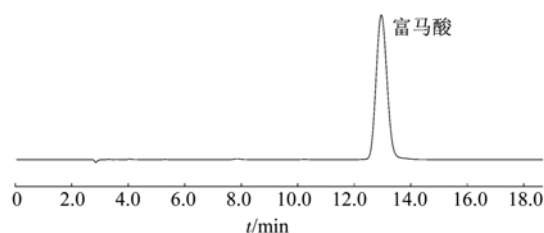


图 1 对照品溶液色谱图

Fig 1 Chromatogram of standard solution

在相同的条件下分析常规阴离子(F⁻、Cl⁻、Br⁻、NO₂⁻、NO₃⁻、SO₄²⁻、PO₄³⁻等),5 种一价弱保留离子在 11 min 之前就全部被洗脱,但是较强保留的硫酸根和磷酸根却在 20 min 之后才被洗脱,对富马酸的测定不产生干扰。

2.2 仪器精密度试验

连续 7 次对同一对照品各指数进行测定,在选定的分离条件下富马酸峰保留时间,峰面积和峰高的 RSD 分别为 0.12%, 1.05% 和 0.99%。符合要求,说明仪器精密度良好。

2.3 线性和检测限试验

将 1.0 mg·mL⁻¹ 对照品贮备液用二次去离子水逐级稀释,配制成一系列的标准溶液,按“1.3”项下色谱条件依次进样分析,绘制标准曲线,所得标准曲线的线性方程、相关系数及方法检出限(以信噪比 S/N=3 计)等结果见表 1。

2.4 样品测定和回收率测定

通过对比样品色谱图与对照品的保留时间进行定性。将样品按“1.2”项下方法进行前处理后,按“1.3”项下色谱条件对样品进行测定。样品色谱图见图 2。

表 1 方法的线性关系及检出限

Tab 1 Detection limits and aggression equation of Fumaric acid

离子	线性方程	相关系数 (r)	线性范围/ mg·L ⁻¹	检出限(S/N=3)/ mg·L ⁻¹
富马酸	$Y=0.028\ 9X+0.040\ 9$	0.999 9	0.1~100.0	0.014

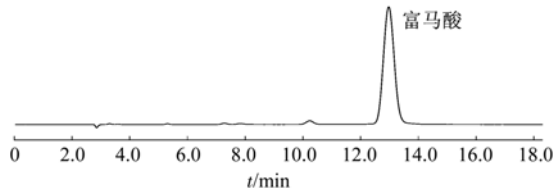


图 2 富马酸样品离子色谱图

Fig 2 Chromatogram of sample

按照实际样品的前处理步骤, 在进行前处理之前, 在样品中分别按照低、中、高 3 个水平加入富马酸对照品溶液。在相同的分析条件下测定 3 个浓度加入量下的加标回收率数据。结果表明, 回收率为 98.8%~100.6%, 基本满足分析测试的要求。结果见表 2。

表 2 富马酸样品测定结果和加标回收率

Tab 2 Concentrations and recoveries of fumaric acid in a sample

编号	溶液中富马酸的 含量/mg·L ⁻¹	加入量/ mg·L ⁻¹	测得量/ mg·L ⁻¹	回收率/ %
1	17.22	15.00	32.04	98.8
2	17.22	20.00	32.31	100.6
3	17.22	25.00	32.12	99.3

3 讨论

实验结果表明, 离子色谱方法可以快速的测

定富马酸的含量, 样品无需复杂前处理, 使用简单的 KOH 等度淋洗液淋洗, 抑制电导检测, 可以准确地对富马酸离子进行分离测定。富马酸峰形良好, 并不受其他常规阴离子杂质的干扰。方法简便, 基体干扰小, 可在实际产品的检验中发挥重要作用, 对其他基体中的富马酸的测定也有一定的指导意义。

REFERENCES

- [1] FU Y Q, ZHAO P P, LI S, et al. Determination of fumaric acid in fermentation broth of *Rhizopus oryzae* by ion-exclusion liquid chromatography [J]. J Anhui Agri Sci(安徽农业科学), 2008, 36(22): 9350-9351.
- [2] YU F, JIN Z P, ZHI X P, et al. Relationship of different ages, sex and bloodlevels of children in Anshan city [J]. J Hyg Res(卫生研究), 2007, 36(5): 608-609
- [3] FU Y Q, WANG G L, XU Q, et al. Quick detection of fumaric acid in *Rhizopus oryzae* fermentation broth using KMnO₄ titration [J]. J Nanjing Univ Technol(Nat Sci)(南京工业大学学报: 自然科学版), 2007, 29 (6): 91-94.
- [4] SHENG Z H. Determination method of fumaric Acid [J]. Faxiao Keji Tongxun(发酵科技通讯), 2001, 30(2): 33-34.
- [5] CAO N, DU J X, GONG C S, et al. Simultaneous production and recovery of fumatic acid from immobilized *Rhizopus oryzae* with a rotary biofilm contactor and an adsorption column [J]. Appl Environ Microbiol, 1996, 62(8): 2926-2931.
- [6] ZHOU Y, DU J, TSAO G T. Comparison of fumaric acid production by *Rhizopus oryzae* using different neutralizing agents [J]. Bioprocess Biosyst Eng, 2002, 25(3):179-181.
- [7] SHI J H, XU X Z. Separation and determination of fumaric acid by reversed phase high performance liquid chromatography [J]. Chin J Anal Chem(分析化学), 2000, 28(4): 470-472.
- [8] LI K L, WU W T, SONG X Z, et al. Determination of the purity of maleic acid and fumaric acid by liquid chromatography [J]. J China Pharm Univ(中国药科大学学报), 1994, 25(2): 106-108.

收稿日期: 2012-02-14

LC-MS/MS 测定马来酸桂哌齐特原料合成中间体残留

徐力昆, 窦媛媛, 王洪权* (军事医学科学院微生物流行病学研究所, 北京 100071)

摘要: 目的 采用 LC-MS/MS 测定马来酸桂哌齐特原料中间体氯乙酰吡咯烷、1-哌嗪乙酰基吡咯烷的含量, 考察马来酸桂哌齐特原料中两种中间体残留情况。方法 建立 LC-MS/MS 测定中间体氯乙酰吡咯烷、1-哌嗪乙酰基吡咯烷的方法, 测定马来酸桂哌齐特原料样品中的中间体杂质残留。结果 LC-MS/MS 测定中间体氯乙酰吡咯烷、1-哌嗪乙酰基吡咯烷方法精密度分别为 3.6%和 4.0%, 线性回归方程分别为 $Y=26\ 501X-6\ 034(r=0.999\ 8, n=5)$ 及 $Y=51\ 616X-10\ 434(r=0.999\ 9, n=5)$, 平均回收率分别为 98.2%和 97.3%, 测定马来酸桂哌齐特原料中两中间体均 $<0.05\%$ 。结论 该方法准确可靠, 灵

作者简介: 徐力昆, 男, 博士生, 助理研究员 Tel: (010)66948553 E-mail: xu_likun@yahoo.cn

*通信作者: 王洪权, 男, 研究员

Tel: (010)66948552 E-mail: hongquan_wang@yahoo.cn