

# 离子色谱法测定丙戊酸钠片的含量

宋玉琴\*, 赵昌军(淄博市食品药品检验所, 山东 淄博 255086)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)25-2383-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.25.30

**摘要** 目的:建立丙戊酸钠片的含量测定方法。方法:采用离子色谱-抑制电导检测法。以 Ion Pac AS19 阴离子交换色谱柱进行分离, 10 mmol/L KOH 溶液为淋洗液, 加水抑制模式, 抑制电流为 20 mA, 电导池温度为 35 ℃, 柱温为 30 ℃, 进样量为 25 μl。测定 3 批样品的含量并与《中国药典》标准方法(双相酸碱滴定法)比较测定结果。结果:丙戊酸钠检测质量浓度线性范围为 5.118~102.4 μg/ml ( $r=0.9999$ ), 检测限和定量限分别为 93、307 ng/ml, 平均回收率为 98.77% (RSD=0.80%,  $n=6$ )。本方法与标准方法比较结果差异无统计学意义。结论:该方法准确、灵敏、简便, 可用于丙戊酸钠片的质量控制。

**关键词** 离子色谱; 抑制电导检测; 丙戊酸钠片; 含量测定

## Content Determination of Sodium Valproate Tablets by Ion Chromatography

SONG Yu-qin, ZHAO Chang-jun(Zibo Institute for Food and Drug Control, Shandong Zibo 255086, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish the method for the content determination of Sodium valproate tablets. METHODS: The ion chromatography-suppressed conductivity detection was adopted. The separation was performed on an Ion Pac AS19 anion exchange column eluted with 10 mmol/L potassium hydroxide solution. The suppression current was 20 mA with water suppressed pattern, the temperature of conductance cell was set at 35 ℃; the column temperature was 30 ℃, and sample size was 25 μl. The contents of 3 batches of samples were compared between by the method and by two phase acid-base titration method stated in *Chinese Pharmacopeia*. RESULTS: The linear range of sodium valproate were 5.118-102.4 μg/ml ( $r=0.9999$ ). The limit of detection was 93 ng/ml and the limit of quantification was 307 ng/ml. The average recovery was 98.77% (RSD=0.80%,  $n=6$ ). There was no statistical significance between the method and standard method. CONCLUSIONS: The method is accurate, sensitive and simple, which can be used for the quality control of Sodium valproate tablets.

**KEYWORDS** Ion chromatography; Suppressed conductivity detection; Sodium valproate tablets; Content determination

丙戊酸钠片为一线广谱抗癫痫药, 主要用于单纯或复杂失神发作、肌阵挛发作、癫痫大发作的单药或合并用药治疗<sup>[1]</sup>。由于丙戊酸钠分子结构中不具有紫外吸收基团, 因此, 2010 年版《中国药典》(二部)仍然采用双相酸碱滴定法对其进行含量测定<sup>[2]</sup>, 但该方法专属性差, 而且滴定过程中使用的乙醚危险性高、毒性大、污染环境。目前文献报道的含量测定方法还有高效液相色谱法<sup>[3]</sup>、柱前衍生高效液相色谱法<sup>[4]</sup>、原子吸收分光光度法<sup>[5]</sup>、气相色谱法<sup>[6]</sup>等。由于高效液相色谱法大多采用紫外末端吸收作为检测波长, 因此基线平衡需要很长时间; 而衍生化法操作烦琐, 容易引入杂质或干扰峰, 或使样品损失; 原

子吸收分光光度法仅能控制钠的含量, 专属性差; 气相色谱法样品前处理复杂, 误差大, 而且有机溶剂的使用还对环境造成一定的污染。离子色谱法作为一种环保的检测手段, 适合检测能溶于水、并有一定溶解度的化合物, 不受被测组分是否具有光吸收特征的限制<sup>[6]</sup>。为此, 笔者首次建立离子色谱-抑制电导检测法测定丙戊酸钠片的含量。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

ICS-2100 型离子色谱仪, 包括 AS 自动进样器、电导检测器、阴离子抑制器、自动淋洗液发生器、Chromeleon 中文色谱

以上结果表明, RP-HPLC 法测定聚合物囊泡中 CA4P 的含量, 方法简便、准确度、精密度高、重复性、稳定性好, 可有效控制聚合物囊泡中 CA4P 的含量。

### 参考文献

- [1] Dark GG, Hill SA, Prise VE, et al. Combretastatin A-4, an agent that displays potent and selective toxicity toward tumor vasculature[J]. *Cancer Research*, 1997, 57(10): 1829.
- [2] Prise VE, Honess DJ, Stratford MR, et al. The vascular response of tumor and normal tissues in the rat to the vascular targeting agent, combretastatin A-4-phosphate, at

- clinically relevant doses[J]. *Int J Oncol*, 2002, 21(4): 717.
- [3] 张亮, 孟志云, 孙文种, 等. 高效液相色谱法测定猕猴血浆中的风车子素 A-4 及其磷酸酯[J]. *药物分析杂志*, 2004, 24(3): 270.
- [4] 刘静, 徐小平, 张洁, 等. 绿原酸在兔体内对 CA4P 药动学的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2008, 43(4): 297.
- [5] 尹佳, 张亚兰, 莫毅, 等. CA4P 脂质体的制备工艺研究[J]. *华西药理学杂志*, 2009, 24(6): 594.
- [6] 尹华熙, 吴萍, 徐小平, 等. 抗肿瘤新药 CA4P 及其有关物质的 IR 结构解析[J]. *华西药理学杂志*, 2008, 23(5): 523.

(收稿日期: 2014-02-07 修回日期: 2014-04-02)

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 药品检验。电话: 0533-5883918。E-mail: zbdasck@163.com

工作站(美国戴安公司);CP225D十万分之一天平(德国 Sartorius公司);超纯水仪(美国 Millipore公司)。

## 1.2 药品与试剂

丙戊酸钠对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100963-201302,纯度:99.0%);丙戊酸钠片(湖南省湘中制药有限公司,批号:130126、130211、130915,规格:每片0.2g)。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

阴离子交换色谱柱: Ion Pac AS19(250 mm×4.0 mm, 7.0 μm);淋洗液: 10 mmol/L KOH溶液;流速: 1.0 ml/min;加水抑制模式,抑制电流: 20 mA;电导池温度: 35 °C;柱温: 30 °C;进样量: 25 μl。

### 2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品贮备液。精密称取丙戊酸钠对照品 103.40 mg,置于 100 ml 量瓶中,用超纯水溶解并稀释至刻度,摇匀。

2.2.2 对照品溶液。精密量取对照品贮备液 1 ml,置于 50 ml 量瓶中,用超纯水稀释至刻度,摇匀。

2.2.3 供试品溶液。取本品 20 片,除去糖衣后,精密称定,研细;精密称取约相当于平均片质量的粉末,置于 100 ml 量瓶中,用超纯水溶解并稀释至刻度,摇匀,过滤;精密量取续滤液 1 ml,置于 100 ml 量瓶中,用超纯水溶解并稀释至刻度,摇匀,用微孔滤膜(0.45 μm)滤过,取续滤液,即得。

2.2.4 空白溶液。精密称取约相当于平均片质量的空白辅料,置于 100 ml 量瓶中,用超纯水溶解并稀释至刻度,摇匀,过滤;精密量取续滤液 1 ml,置于 100 ml 量瓶中,用超纯水溶解并稀释至刻度,摇匀,用微孔滤膜(0.45 μm)滤过,取续滤液,即得。

### 2.3 系统适用性试验

取对照品溶液、供试品溶液、空白溶液,在上述色谱条件下进样。结果显示,丙戊酸根离子理论板数>5 000,与空白辅料峰分离度均>1.5,表明空白辅料不干扰测定,色谱系统的专属性及系统适用性良好,色谱图见图 1。

### 2.4 线性关系试验

精密量取对照品贮备液 0.25、0.5、1.0、2.5、5.0 ml,分别置于 50 ml 量瓶中,用超纯水稀释至刻度,摇匀,作为系列对照品溶液,以系列对照品溶液质量浓度(x)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标,制作标准曲线。结果回归方程为 $y=0.034 3x-0.018 4$ ( $r=0.999 9$ ),表明丙戊酸钠检测质量浓度线性范围为 5.118~102.4 μg/ml。

### 2.5 精密度试验

精密量取对照品溶液 25 μl,连续进样 6 次,连续进样 3 d,测得丙戊酸钠峰面积的 RSD 分别为 0.4%( $n=6$ )、0.7%( $n=3$ ),表明仪器精密度良好。

### 2.6 稳定性试验

取同一供试品溶液(批号:130211),分别于 0、2、4、6、8、12 h 进样,记录色谱图,结果峰面积的 RSD 为 0.5%( $n=6$ ),表明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

### 2.7 重复性试验

取同一批号样品(批号:130211)平行制备 5 份供试品溶液并测定,测得丙戊酸钠片含量的平均值为 99.7%,RSD 为 0.6%( $n=5$ ),表明本方法重复性良好。

### 2.8 回收率试验

精密称取已知含量的样品(批号:130211)约相当于 1/20 平均片质量的片粉 6 份,分别置于 100 ml 量瓶中,分别精密加

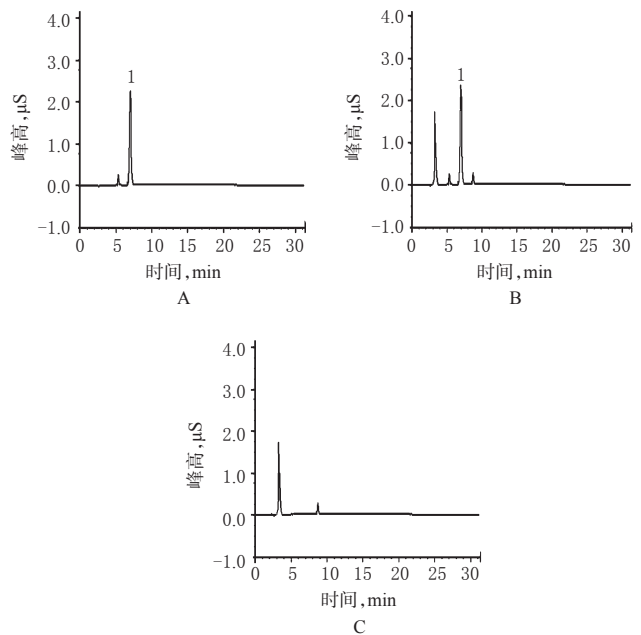


图 1 离子色谱图

A.对照品溶液;B.供试品溶液;C.空白溶液;1.丙戊酸钠

Fig 1 Ion chromatograms

A. reference solution; B. sample solution; C. blank solution; 1. sodium valproate

入对照品贮备液 10 ml,加超纯水溶解并稀释至刻度,摇匀;用微孔滤膜(0.45 μm)滤过,取续滤液进样,计算加样回收率,结果平均回收率为 98.77%(RSD=0.80%, $n=6$ ),表明方法准确度高,见表 1。

表 1 回收率试验结果( $n=6$ )

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

样品已知量,mg	加入量,mg	测得量,mg	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%
10.02	10.34	20.34	99.81		
9.99	10.34	20.22	98.94		
10.11	10.34	20.33	98.84	98.77	0.80
9.91	10.34	20.01	97.68		
10.09	10.34	20.36	99.32		
10.15	10.34	20.29	98.07		

### 2.9 检测限和定量限试验

取对照品溶液,用超纯水稀释成一系列质量浓度递减的溶液,进样,记录色谱图。按信噪比等于 3 时测定检测限,测得丙戊酸钠的检测限为 93 ng/ml;按信噪比等于 10 时测定定量限,测得定量限为 307 ng/ml。

### 2.10 样品含量测定

取不同批号的样品,每批样品取 3 份,按照所建方法和《中国药典》的方法分别测定含量,同时采用 SPSS10.0 统计软件,对两种方法含量测定结果进行统计分析。结果 $P=0.823(>0.05)$ ,按照统计学上 95% 的置信度,两种方法含量测定结果差异无统计学意义,见表 2。

表 2 两种方法含量测定结果比较(%)

Tab 2 Results of content determination by two methods(%)

批号	离子色谱法	《中国药典》方法
130126	100.3	99.8
130211	99.7	98.9
130915	99.5	100.4

# 右美托咪定的器官保护作用研究进展<sup>△</sup>

陈倩<sup>\*</sup>, 顾健腾<sup>#a</sup>, 鲁开智<sup>#b</sup> (第三军医大学西南医院麻醉科, 重庆 400038)

中图分类号 R94 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)25-2385-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.25.31

**摘要** 目的:了解 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体( $\alpha_2$ 受体)激动药右美托咪定(DEX)对机体各器官保护作用的研究进展。方法:通过查阅2008—2013年PubMed、Medline等数据库中有关DEX对脑、心、肺、肾等器官的保护作用的文献,并进行归纳和总结。结果:DEX激动 $\alpha_2$ 受体后通过抗交感、抑制细胞炎症和凋亡、抑制氧化应激反应、激活细胞保护信号通路等多种途径对重要脏器如脑、心脏、肺脏和肾脏发挥保护作用。结论:DEX具有多器官保护作用,但尚需更多、更细致的研究以使其更安全、有效地应用于临床。

**关键词**  $\alpha_2$ 肾上腺素能受体;激动药;右美托咪定;器官保护

$\alpha_2$ 肾上腺素能受体( $\alpha_2$ 受体)是G蛋白耦联受体家族中的成员之一,具有G蛋白受体的一般生物学特性,存在于机体多个部位,包括神经系统突触前后膜、血管及其他平滑肌、胃肠道与肾脏等,可通过调节机体内源性儿茶酚胺释放从而调控机体诸多重要生理功能。右美托咪定(DEX)是新一代 $\alpha_2$ 受体激动药,对 $\alpha_2$ 受体具有高选择性,能发挥镇静、镇痛、抗焦虑、阻滞交感神经等作用,广泛应用于临床麻醉、重症监护及术后镇静,近期有关DEX所具有的潜在器官保护效应正成为研究热点<sup>[1]</sup>。为进一步探究DEX的脏器保护作用及机制,笔者查阅并归纳了2008—2013年PubMed、Medline等数据库中有关DEX

对脑、心、肺、肾等器官的保护作用的文献,并对DEX的器官保护作用研究进展进行了综述。

## 1 脑保护作用

脑干蓝斑核是脑内 $\alpha_2$ 受体最密集的区域,是大脑内负责调节觉醒与睡眠的关键部位,又是下行延髓去甲肾上腺素能通路的起源,其在伤害性神经递质调控中起着重要作用,是DEX的主要作用靶点<sup>[2]</sup>。DEX的脑保护作用是由Hoffman WE等<sup>[3]</sup>首先提出的。他们在实验中发现,大鼠脑缺血前30 min腹腔注射不同浓度(10~100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )的DEX,能显著降低血浆中的儿茶酚胺浓度,减轻神经元损害;应用 $\alpha_2$ 受体拮抗药阿替美唑

## 3 讨论

### 3.1 方法和色谱柱的选择

离子色谱法具有快速方便、灵敏度高、选择性好<sup>[6]</sup>等优点,主要用于检测能溶于水并有一定溶解度的化合物,可以弥补液相色谱、气相色谱法对离子型药物分析的不足。丙戊酸钠能溶于水,在强碱性条件下能够电离生成丙戊酸根离子,因此本文选用阴离子交换色谱柱进行分离。

### 3.2 淋洗液的选择

丙戊酸钠为弱酸盐,水溶液中溶解度弱,在强碱性溶液中以阴离子形态存在,因此应选用较强的碱为淋洗液,而且对在阴离子交换色谱柱上弱保留的一元羧酸,可用淋洗强度弱的稀 $\text{OH}^-$ <sup>[7]</sup>,因此,本文选用KOH溶液作为淋洗液。在筛选淋洗液浓度时,发现当KOH溶液浓度为40 mmol/L时,丙戊酸根离子出峰时间过快,与辅料峰无法分离,而且随着KOH溶液浓度的降低,丙戊酸根离子的出峰延长;但当KOH溶液浓度降低至10 mmol/L时,丙戊酸根与辅料峰达到基线分离,故选此作为淋洗液的浓度。

### 3.3 抑制电流的选择

抑制电流的作用是消除淋洗液背景电导的干扰,其选择原则为在保证灵敏度的前提下,尽量选择最小的抑制电流:抑制电流过大,被测物峰变小;抑制电流过小,背景电导干扰无法消除,基线噪音大,被测物峰也变小。笔者通过不断尝试,最终确定抑制电流为20 mA。

笔者建立的测定丙戊酸钠片含量的离子色谱法,与传统的双相酸碱滴定法相比,专属性强、工作环境清洁、灵敏度高、结果准确,可用于丙戊酸钠片的质量控制。

## 参考文献

- [1] 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, 2010:75.
- [2] 周莉华, 涂琼, 梅步云. HPLC法测定人血清中丙戊酸钠的浓度[J]. 中国药房, 2011, 22(26):2441.
- [3] 李顺炜, 毛名扬, 李国忠. 改进的柱前衍生-高效液相色谱法测定人血中丙戊酸钠[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(8):713.
- [4] 李舸远, 蔡美明, 王玉. 原子吸收光谱法测定丙戊酸钠缓释片中钠的含量[J]. 药学与临床研究, 2010, 18(6):587.
- [5] 杨少芳, 张华年, 徐华. 高效毛细管气相色谱法测定片剂中丙戊酸钠含量[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(5):434.
- [6] 刘英, 李茜. 离子色谱在抗生素药物分析中的应用[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(1):179.
- [7] 牟世芬, 刘克纳. 离子色谱方法及应用[M]. 北京:化学工业出版社, 2000:87-88.

(收稿日期:2014-04-18 修回日期:2014-05-15)

<sup>△</sup>基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81272068)

<sup>\*</sup>硕士研究生。研究方向:麻醉药物的器官保护作用。电话:023-65423270。E-mail:tulipchen@163.com

<sup>#a</sup>通信作者:副主任医师,副教授,硕士研究生导师。研究方向:麻醉药物器官保护分子机制。电话:023-68765366。E-mail:gjt1976@163.com

<sup>#b</sup>通信作者:主任医师,教授,博士研究生导师。研究方向:肝肺综合征。电话:023-65423270。E-mail:lukaizhi2010@163.com