

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 中国药学会系列期刊

本期导读：

近年醇质体制备工艺及制剂研究进展

贺梦媛，丛竹凤，张兵，高鹏，高树中

功能性纳米材料用于肿瘤光热治疗的研究进展

刘家信，杨硕晔，徐晴晴，张梦玮，张璐



微信号: cjph-yygy



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会



11
2021年11月

第52卷

Vol.52 No.11

中国医药工业杂志

二〇二一年

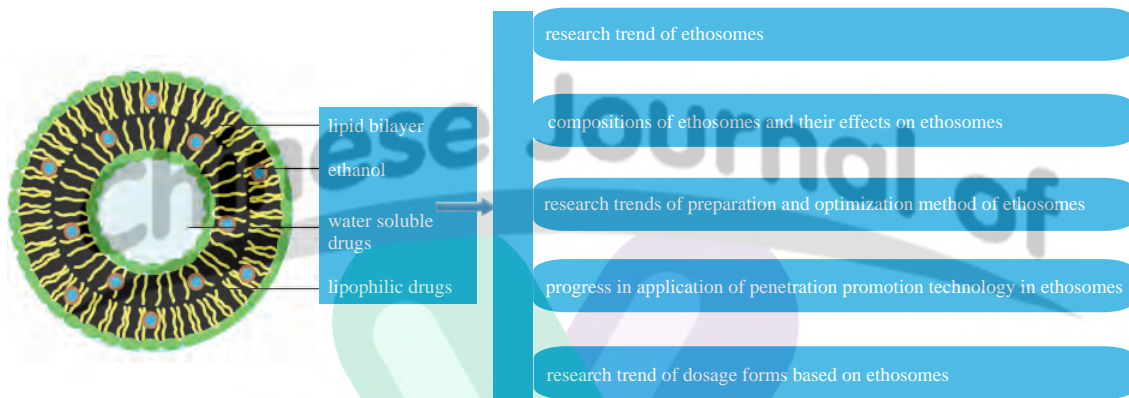
第五十二卷

第十一期

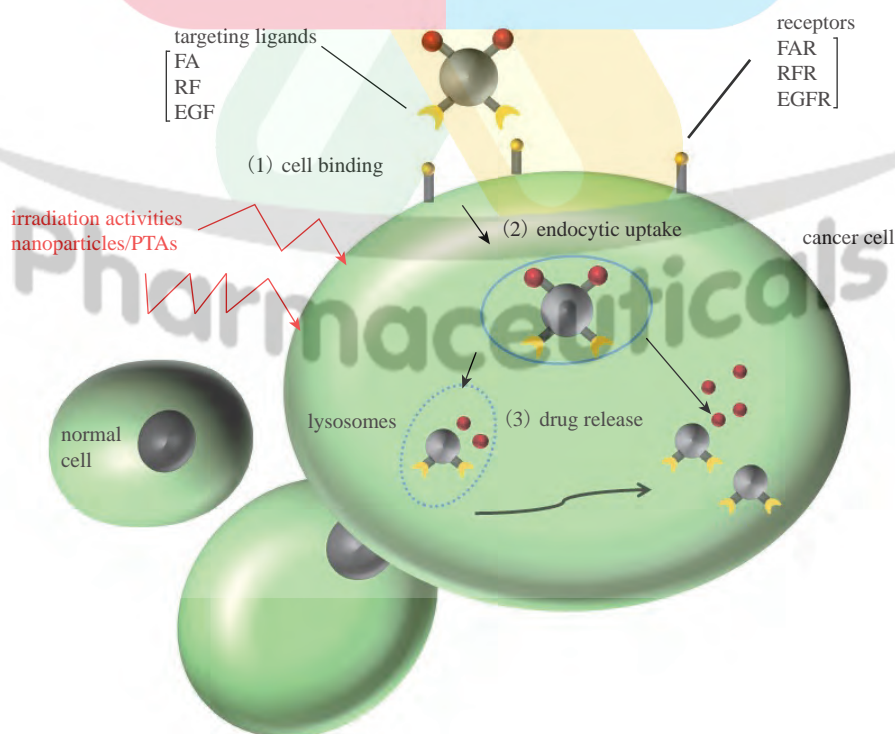
第1409-1548页

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

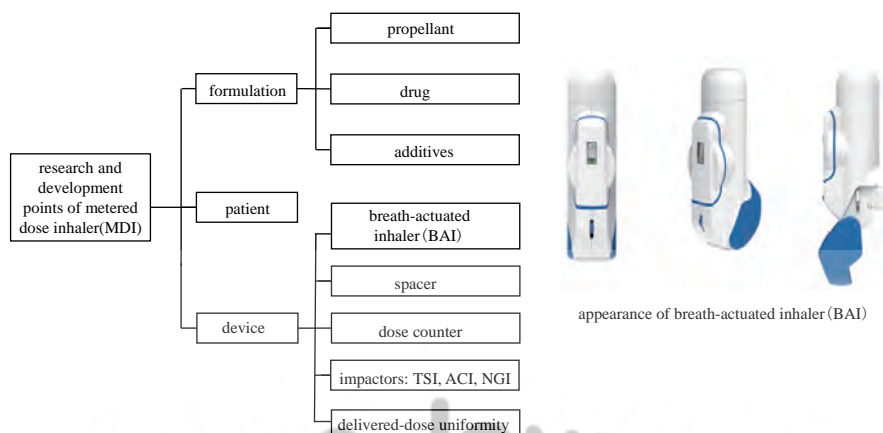
- 1409** 近年醇质体制备工艺及制剂研究进展·····贺梦媛, 丛竹凤, 张 兵, 高 鹏*, 高树中
Research Progress in Preparation and Pharmaceutical Dosage Forms of Ethosomes in Recent Years
·····HE M Y, CONG Z F, ZHANG B, GAO P*, GAO S Z
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.001



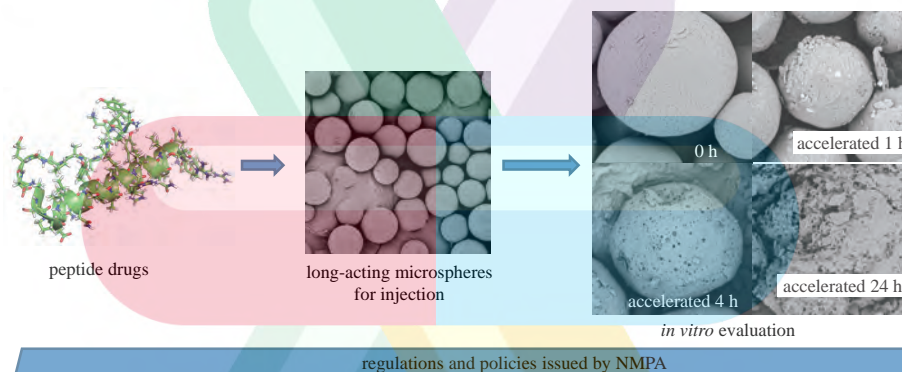
- 1418** 功能性纳米材料用于肿瘤光热治疗的研究进展···刘家信, 杨硕晔*, 徐晴晴, 张梦玮, 张 璐
Research Progress of Functional Nanomaterials in Application of Photothermal Therapy for Tumors
·····LIU J X, YANG S Y*, XU Q Q, ZHANG M W, ZHANG L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.002



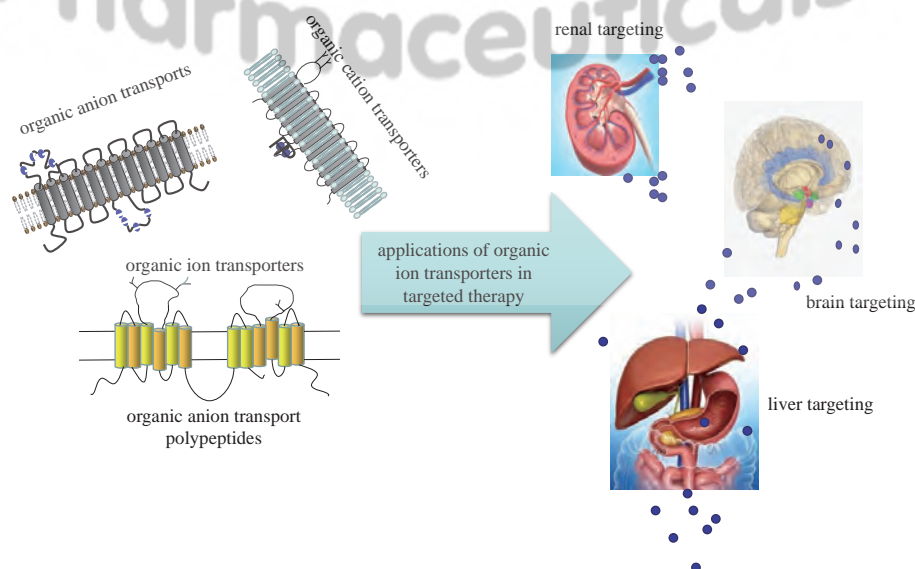
- 1429** 吸入气雾剂研发要点概述.....封安杰, 李凌军*
 Overview of Main Points of Metered Dose Inhaler.....FENG A J, LI L J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.003



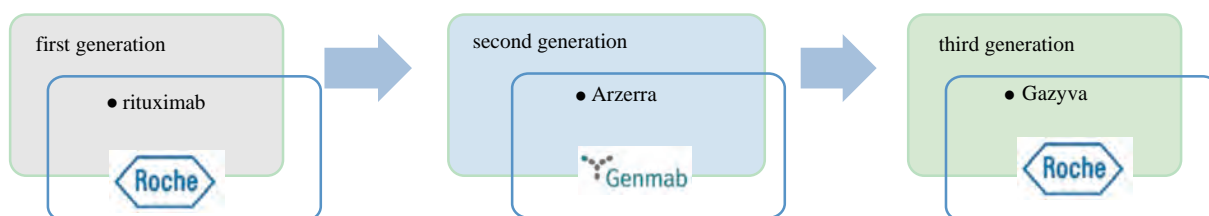
- 1436** 多肽类药物长效微球制剂仿制药研发要点浅析...顾玲玲, 吴忠虹, 尹霞, 苏日佳, 徐朋
 Introduction to Key Points for Development of Generic Long-acting Microsphere Preparations of Peptide Drugs.....GU L L, WU Z H, YIN X, SU R J, XU P
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.004



- 1444** 有机离子转运体相关靶向药物的应用进展.....王立, 冯俊宇, 任君刚, 王淑静, 张文君
 Application Progress of Targeted Drugs Related to Organic Ion Transporters.....WANG L, FENG J Y, REN J G, WANG S J, ZHANG W J
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.005

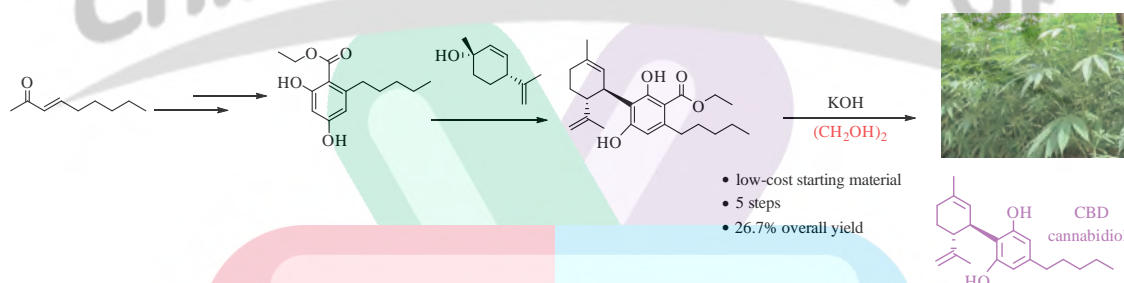


- 1452** 抗 CD20 单克隆抗体药物的研发进展.....郑淑贞, 周逢云, 代 虎, 朱建伟*
 Research and Development Progress of Anti-CD20 Monoclonal Antibody Drugs.....
ZHENG S Z, ZHOU F Y, DAI H, ZHU J W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.006

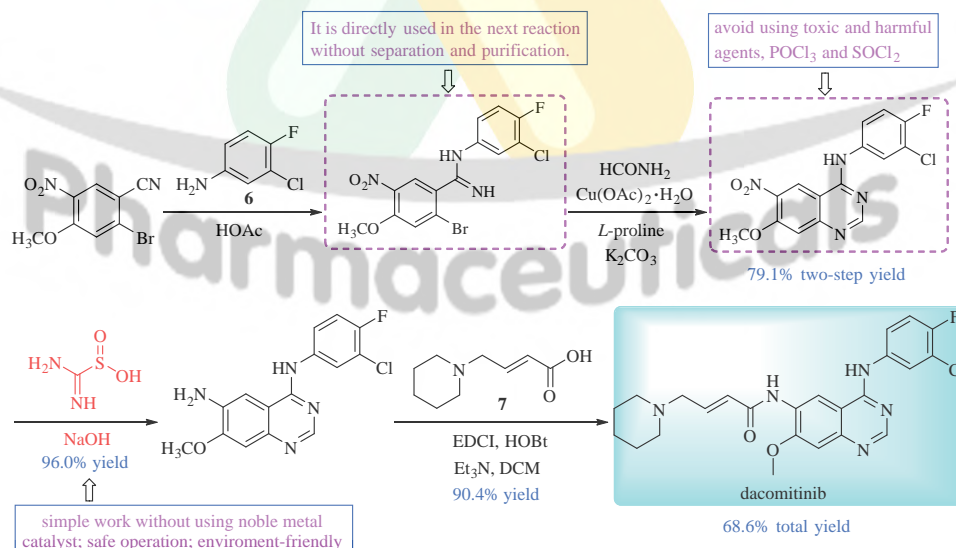


· 研究论文(Paper) ·

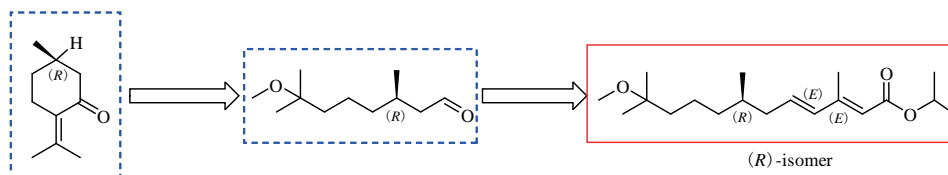
- 1460** 大麻二酚的合成工艺优化.....焦民茹, 黄子依, 彭新艳, 李建其, 张庆伟*
 Improved Synthetic Process of Cannabidiol.....
JIAO M R, HUANG Z Y, PENG X Y, LI J Q, ZHANG Q W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.007



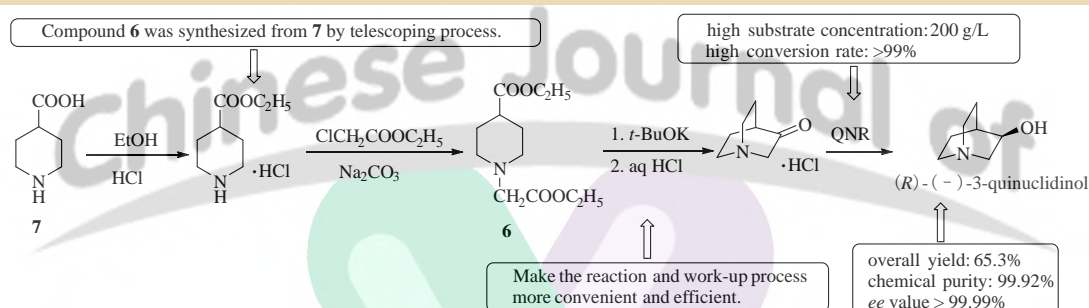
- 1464** 达克替尼的合成工艺改进.....刘长春, 周鑫鑫, 闵 沁, 侯跃阳, 陈秋云
 Improved Synthesis of Dacomitinib.....
LIU C C, ZHOU X X, MIN Q, HOU Y Y, CHEN Q Y
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.008



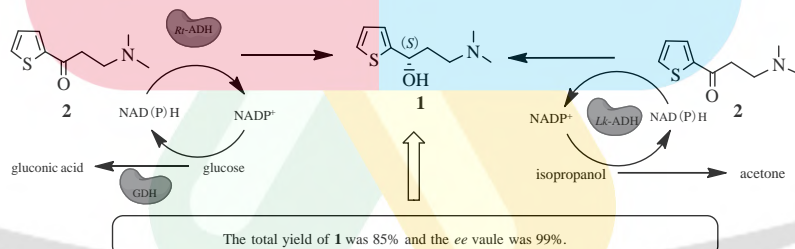
- 1468** 甲氧普烯中手性杂质的合成.....蔡建光, 阳 凯, 林塘煊, 王灵辉, 王 冠*
 Synthesis of Chiral Impurity in Methoprene...CAI J G, YANG K, LIN T H, WANG L H, WANG G*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.009



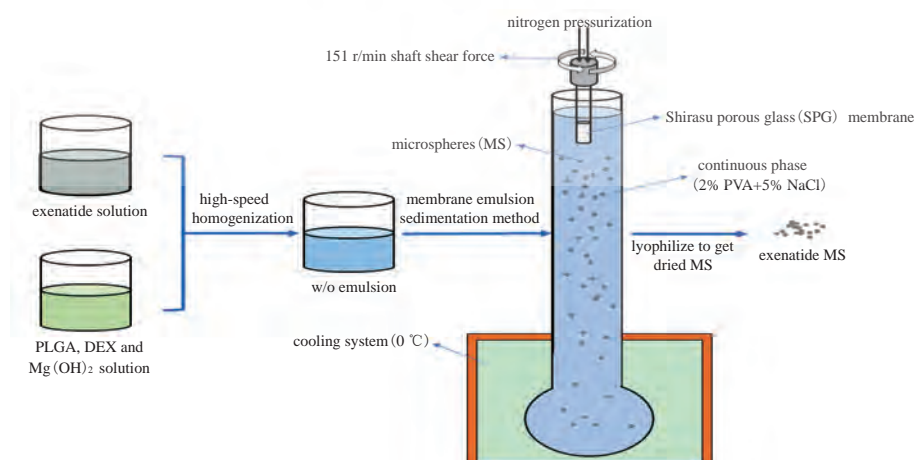
- 1472** (R)-(-)-3-奎宁环醇的合成工艺优化.....吴泽农, 蔡青峰, 张福利, 陈少欣, 余 俊*
 Process Optimization for Synthesis of (R)-(-)-3-Quinuclidinol.....
WU Z N, CAI Q F, ZHANG F L, CHEN S X, YU J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.010



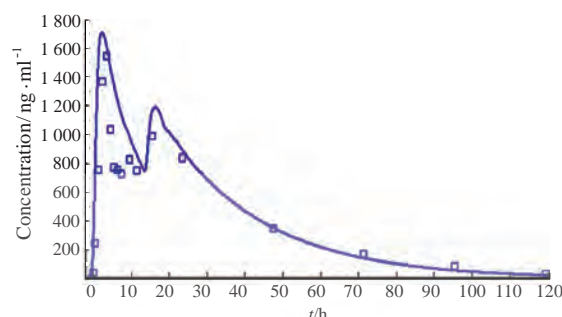
- 1476** 度洛西汀手性中间体的生物合成.....陈宇涵, 鄢定玉, 阳小姣, 钟国寿
 Biosynthesis of Chiral Intermediate for Duloxetine...CHEN Y H, YAN D Y, YANG X J, ZHONG G S
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.011



- 1480** 艾塞那肽长效缓释微球的研制.....王 猛, 张宇桐, 郜珍叶, 吴 飞, 金 拓*
 Preparation of Exenatide Long-acting Sustained-release Microspheres.....
WANG M, ZHANG Y T, GAO Z Y, WU F, JIN T*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.012

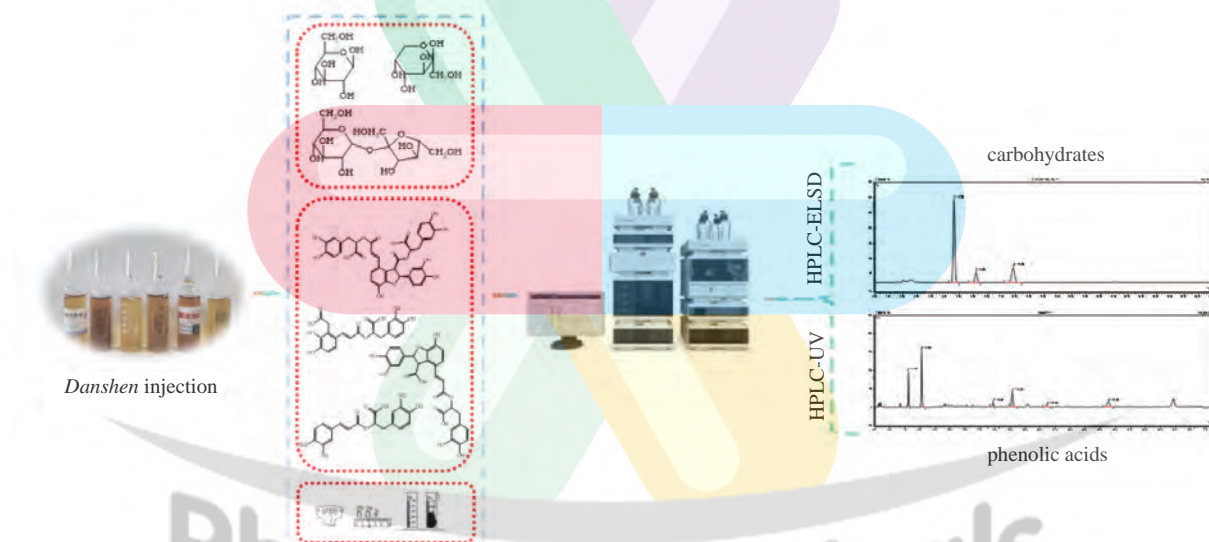


- 1487** GastroPlus 软件在预测甲苯磺酸索拉非尼片生物等效性中的应用.....孙运栋, 王小雷, 曾 金, 曹 祥, 徐翰林
 Application of GastroPlus Simulation in Bioequivalence Study of Sorafenib Tosylate Tablets.....
SUN Y D, WANG X L, ZENG J, CAO X, XU H L
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.013

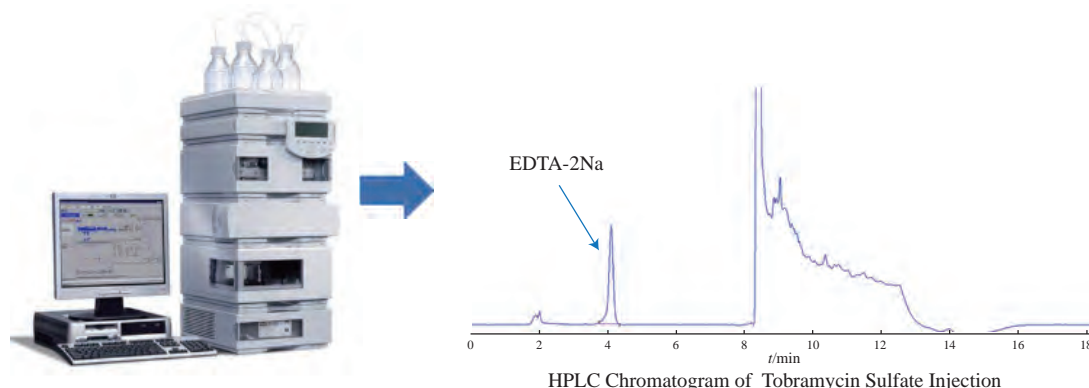


The figure shows drug concentration-time curve of sorafenib tosylate tablets predicted by GastroPlus software, which is basically consistent with the measured values.

- 1495** 市售丹参注射液的质量比较研究.....张 蓓, 李默影, 吴 彤, 周海凤*
 Comparative Study on the Quality of Commercially Available *Danshen* Injection.....
ZHANG B, LI M Y, WU T, ZHOU H F*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.014

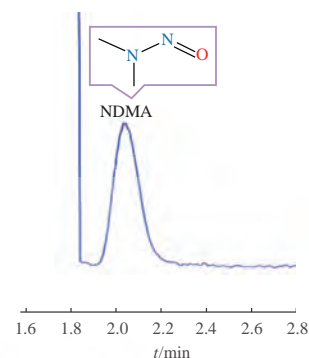


- 1501** HPLC 法测定硫酸妥布霉素注射液中乙二胺四乙酸二钠的含量.....范 迪, 赵敬丹, 闻宏亮, 秦 峰, 刘 浩*
 Determination of Edathamil Disodium in Tobramycin Sulfate Injection by HPLC.....
FAN D, ZHAO J D, WEN H L, QIN F, LIU H*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.015

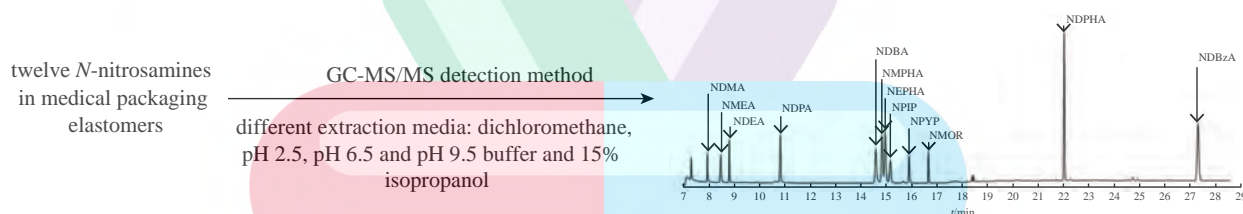


- 1504** LC-MS/MS 法测定盐酸二甲双胍缓释片中 *N*-亚硝基二甲胺及其产生原因初探.....张一平, 鲍梦娟, 贾永娟, 夏学军*
Determination of *N*-Nitrosodimethylamine in Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets by LC-MS/MS and Preliminary Study on Its Causes.....ZHANG Y P, BAO M J, JIA Y J, XIA X J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.016

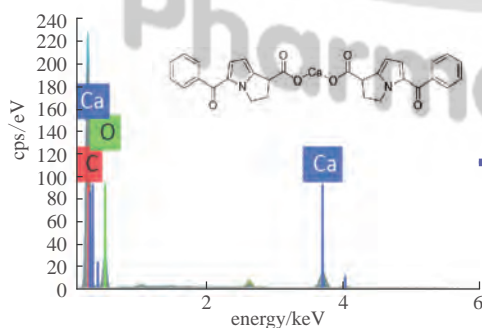
stress conditions	concentration of detected NDMA/ng.ml ⁻¹		
	metformin hydrochloride	pharmaceutical excipients	sustained-release tablets
initial	—	—	—
thermal degradation	—	—	—
photolysis	—	1.7	3.1
acid hydrolysis	—	—	—
alkaline hydrolysis	1.0	0.5	1.2
oxidation	9.8	18.5	38.9



- 1510** GC-MS/MS 法测定医药包装弹性体中的 12 种亚硝胺.....张 静, 翟小语, 吴 莹, 林黄静, 张毅兰*
Determination of Twelve Nitrosamines in Medical Packaging Elastomers by GC-MS/MS
.....ZHANG J, ZHAI X Y, WU Y, LIN H J, ZHANG Y L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.017



- 1516** 酮咯酸氨丁三醇注射液中可见微粒的分析及控制.....郝贵周, 冯 中, 秦士慧, 庞黎玲, 朱 鹏, 张贵民*
Control and Analysis of Visible Particles in Ketorolac Tromethamine Injection.....HAO G Z, FENG Z, QIN S H, PANG L L, ZHU P, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.018



PP ampoules with lower calcium content should be selected as the packaging material for ketorolac tromethamine injection.

- 1522 美国 FDA 橙皮书的介绍及启示·····孙 搏, 陈桂良, 宁黎丽*
Introduction and Enlightenment of the US Food and Drug Administration's Orange Book·····
·····SUN B, CHEN G L, NING L L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.019

- 1529 澳大利亚非处方药上市审评分类管理路径研究·····孟思梦, 吴 茹, 蒋 蓉, 邵 蓉*
Investigation on Management Path of Classification Management of Australian Over-The-Counter
Medicines Marketing Review·····MENG S M, WU R, JIANG R, SHAO R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.020

- 1534 中国医药工业发展现状浅析与未来挑战·····汤 涵, 苗采烈, 林凡钰, 李宗阳, 李彩霞, 柳鹏程*
Development Status Analysis and Future Challenges of China's Pharmaceutical Industry·····
·····TANG H, MIAO C L, LIN F Y, LI Z Y, LI C X, LIU P C*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.021

· 其他 ·

广告索引 (1463)

制药工程专业英语特点与实践应用 刘莹 (1545)

制药行业英语教育教学理论与应用研究 姚晓超 (1546)

雷公藤多苷片的提取工艺研究及慢性肾病的改善 王姗姗 (1548)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2021年第52卷 第11期 11月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.52 No.11 November 10, 2021

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘艺楠	Executive Editor	LIU Yinan
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 箱	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 箱	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信作者, 如为第一作者则不加“*”号。*To whom correspondence should be addressed.

对文章贡献等同。#These authors contributed equally to this work. 征稿简则刊登于当年第1期

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*140*zh*P*20.00* *21*2021-11

版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-yygy



微博: weibo.com/cjph



2022 年《中国医药工业杂志》征订信息

《中国医药工业杂志》是由上海医药工业研究院主管，上海医药工业研究院、中国药学会和中国化学制药工业协会主办的全国性医药科技刊物。

《中国医药工业杂志》是我国医药工业领域中办刊历史最长的医药期刊。自 1970 年 11 月创刊以来，《中国医药工业杂志》始终以报道我国医药工业和科研中的成果和经验为宗旨，刊载了大量反映中国医药工业发展水平的论文和论著，积累了丰富的第一手原始资料；同时密切关注国际上制药技术的发展新动向，刊登有指导意义的综述和专论。

《中国医药工业杂志》是全国中文核心期刊，“中国期刊方阵”入选期刊，中国生物医学核心期刊，中国科技核心期刊和中国科学引文数据库来源期刊，国家权威数据库中国知网（CNKI）收录期刊，多次荣获全国优秀科技期刊奖，上海市优秀科技期刊奖，华东地区优秀期刊奖。多年来一直入选“CA 千种表”，并位于全国医药期刊的前列，还被中国生物学文摘，中国药学文摘，中国化学文摘，*Analytical Abstracts*（分析文摘），*Biological Abstracts*（生物文摘）等中外数据库和文摘所收摘。

读者对象：医药、生物、化工等行业的生产、科研、教学、经营管理人员以及卫生系统的临床药学人员。

主要栏目：专论与综述、研究论文（化学药物与合成技术、微生物药物与生物技术、中药与天然药物、药物制剂、药理与临床、药品分析与质控、药物分离与纯化技术、制药装备与包装、实验技术等）、药学管理与信息、有机合成文摘、生物技术文摘和制剂技术文摘等。

本刊为月刊，每月 10 日出版，定价 20 元，全年 240 元。邮发代号：4-205。

订阅回执单

年 月 日

订阅单位					
详细地址					
收件人		联系电话		邮编	
全年订价	240元	份数		金额	

请将此回执寄回或传真至我刊发行部(复印有效)

邮局汇款 地 址：上海市静安区北京西路1320号，邮编：200040

银行汇款 开户银行：上海银行大通支行

单位名称：上海数图健康医药科技有限公司

帐 号：00002086885

编辑部联系：电话 021-62793151，传真 021-62473200，电子邮箱 cjph@pharmadl.com

发行部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 fxb@pharmadl.com

广告部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 lsj@pharmadl.com

《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》
(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

顾问 (CONSULTANT)

白 骅 (BAI Hua)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利* (YANG Shengli)

丁 健* (DING Jian)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民* (HOU Huimin)

王广基* (WANG Guangji)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志* (WANG Junzhi)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

李明华 (LI Minghua)

王 浩△ (WANG Hao)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqui)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jia sheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

魏树源 (WEI Shuyuan)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

冯 中 (FENG Zhong)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 刘艺楠 (LIU Yinan), 刘文晗 (LIU Wenhan)

美术编辑 (Art Editor): 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao), 张丽冰 (ZHANG Libing)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 李朝凤 (LI Chaofeng), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

承办单位: 上海数图健康医药科技有限公司

协办单位: 鲁南制药集团股份有限公司

HPLC 法测定硫酸妥布霉素注射液中乙二胺四乙酸二钠的含量

范 迪, 赵敬丹, 闻宏亮, 秦 峰, 刘 浩*
(上海市食品药品检验研究院, 上海 201203)

摘要: 建立了 HPLC 法测定硫酸妥布霉素注射液中乙二胺四乙酸二钠 (EDTA-2Na) 的含量。色谱柱采用 Kromasil C₁₈ 柱, 流动相 A 为含四丁基氯化铵的乙酸盐缓冲液, B 为乙腈: 流动相 A (6 : 4), 梯度洗脱。柱温为 35 ℃, 检测波长为 350 nm, 进样量为 25 μl。结果显示, EDTA-2Na 在 1.01 ~ 50.32 μg/ml 内线性关系良好, 定量限和检测限分别为 0.4、0.08 μg/ml。平均回收率 ($n=9$) 为 99.9%, RSD 为 0.9%。建立的方法操作简便、快速、灵敏度高, 可用于硫酸妥布霉素注射液中 EDTA-2Na 的质量控制。

关键词: 硫酸妥布霉素注射液; 乙二胺四乙酸二钠; 高效液相色谱法

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2021)11-1501-03

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.015

Determination of Edathamil Disodium in Tobramycin Sulfate Injection by HPLC

FAN Di, ZHAO Jingdan, WEN Hongliang, QIN Feng, LIU Hao*
(Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203)

ABSTRACT: An HPLC method was established to determine the content of edathamil disodium (EDTA-2Na) in tobramycin sulfate injection. A Kromasil C₁₈ column was used. The analysis was carried out in the gradient elution mode with acetate buffer containing tetrabutylammonium chloride as mobile phase A, and acetonitrile : mobile phase A (6 : 4) as mobile phase B. The column temperature was 35 ℃, the detection wavelength was 350 nm, and the injection volume was 25 μl. The results showed that it was linear for the EDTA-2Na in the range of 1.01 – 50.32 μg/ml, and the limit of quantification and detection limit were 0.4 and 0.08 μg/ml, respectively. The average recovery rate ($n=9$) was 99.9% with the RSD of 0.9%. The established method was simple, rapid and sensitive, which could be used for the quality control of EDTA-2Na in tobramycin sulfate injection.

Key Words: tobramycin sulfate injection; edathamil disodium; HPLC

硫酸妥布霉素是一种氨基糖苷类抗菌药, 用于多种革兰阴性杆菌和铜绿假单胞菌所致的感染, 抗菌谱广。乙二胺四乙酸二钠 (EDTA-2Na) 作为药物制剂中常用的螯合剂, 能够螯合催化制剂自氧化反应的微量金属离子, 提高制剂的稳定性。EDTA-2Na 作为螯合剂, 一般浓度为 0.005% ~ 0.1%^[1],

但是长期大量摄入 EDTA-2Na 时, 其会与血液及骨骼中的钙形成水溶性螯合物, 引起低钙血症或骨钙流失^[2]。因此, 有必要对药物制剂中 EDTA-2Na 的浓度进行严格控制。

药物制剂中 EDTA-2Na 的含量测定方法主要包括液相色谱法、分光光度法、LC-MS 法和离子色谱法等^[3-9]。其中, 分光光度法的灵敏度较低, LC-MS 法和离子色谱法的仪器成本较高且操作较为繁琐。本研究采用 HPLC 法, 使用含离子对试剂的流动相, 通过梯度洗脱的方式测定硫酸妥布霉素注射液样品中 EDTA-2Na 的含量, 以期为该药物制剂的质量控制提供参考。

收稿日期: 2021-01-14

作者简介: 范 迪 (1991—), 女, 主管药师, 从事药物分析与微生物检验研究。

E-mail: ivyfandi@163.com

通信作者: 刘 浩 (1968—), 男, 主任药师, 从事药物分析研究。

Tel: 021-50798183

E-mail: liuhao1968@hotmail.com

1 仪器与试剂

1100 型高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); ME 235S 型电子天平 (德国 Sartorius 公司)。

乙二胺四乙酸二钠二水合物 (北京百灵威科技有限公司, 纯度 99%, 批号 LGBOR25); 硫酸妥布霉素注射液 (企业 A, 规格 2 ml, 批号 180154、170913、190679); 四丁基氯化铵 (上海沃凯化学试剂有限公司, 纯度 85.0%, 批号 20170207); 乙酸钠 (上海凌峰化学试剂有限公司, 纯度 99.0%, 批号 20180929); 硫酸铁 (国药集团化学试剂有限公司, 分析纯, 批号 F20110921); 乙腈 (美国 J.T.Baker 公司, 色谱纯); 水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱 Kromasil C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相 A 为含四丁基氯化铵的乙酸盐缓冲液 (取四丁基氯化铵 2.4 g 和乙酸钠 4 g, 加水 990 ml 溶解后用冰乙酸调至 pH 4.0, 再用水稀释至 1 000 ml), B 为乙腈: 流动相 A (6 : 4), 梯度洗脱 (0—5.0 min, A 100%; 5.0—5.1 min, A 100%—0; 5.1—10.0 min, A 0; 10.0—10.1 min, A 0—100%; 10.1—20.0 min, A 100%); 柱温 35 °C, 检测波长 350 nm, 进样量 25 μl。

2.2 溶液配制

空白溶液: 称取硫酸铁 0.2 g, 用流动相 A 1 L 溶解, 即为空白溶液。

EDTA-2Na 对照品贮备液: 精密称取乙二胺四乙酸二钠二水合物适量, 置 200 ml 量瓶中, 加空白溶液溶解并定容, 摇匀, 制成质量浓度约为 100 μg/ml 的 EDTA-2Na 对照品贮备液。

标准系列溶液: 精密量取 EDTA-2Na 对照品贮备液适量, 分别用空白溶液稀释制成每 1 ml 中分别含 EDTA-2Na 1.01、5.03、10.06、20.13、30.19、50.32 μg 的系列标准溶液 S₁ ~ S₆。

供试品溶液: 精密量取硫酸妥布霉素注射液 1 ml, 置 5 ml 量瓶中, 用空白溶液定容, 摇匀即得。

2.3 方法学验证

2.3.1 线性试验

取“2.2”项下标准系列溶液 S₁ ~ S₆ 各 25 μl,

按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。以质量浓度 $c(\mu\text{g/ml})$ 为横坐标、峰面积 (A) 为纵坐标, 进行线性回归, 得 EDTA-2Na 线性方程为 $A=6.255\ 8c-0.096\ 4$, $r=0.999\ 9$ 。表明 EDTA-2Na 在 1.01 ~ 50.32 μg/ml 内线性关系良好。

2.3.2 定量限与检测限

精密量取“2.2”项下标准溶液 S₁, 逐级定量稀释, 进样并记录色谱图, 按信噪比 (S/N) 分别为 10 和 3 计算定量限和检测限。结果显示, EDTA-2Na 的定量限和检测限为 0.4 和 0.08 μg/ml。

2.3.3 精密度试验

取硫酸妥布霉素注射液 (批号 180154), 按“2.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件连续 3 d 分别进样测定。结果显示 EDTA-2Na 峰面积的 RSD ($n=6$) 为 0.7%, 表明精密度良好。

2.3.4 重复性试验

取硫酸妥布霉素注射液 (批号 180154), 按“2.2”项下方法制备 6 份供试品溶液, 作为重复性试验溶液, 并按“2.1”项下色谱条件进样测定, 结果显示, 6 份供试品溶液中 EDTA-2Na 的含量均值 ($n=6$) 为 0.09 mg/ml, RSD 为 0.4%, 表明重复性良好, 供试品溶液典型色谱图见图 1。

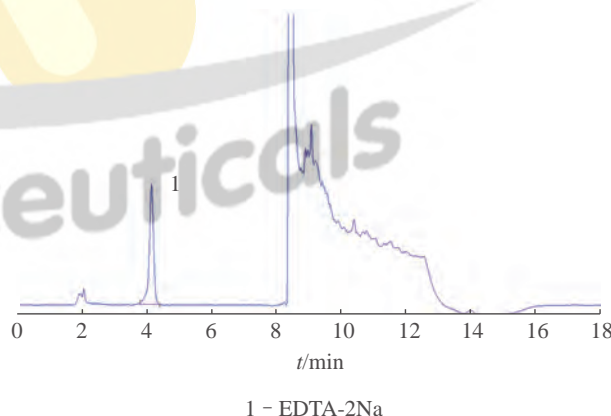


图 1 供试品溶液典型色谱图

Fig.1 Typical Chromatogram of Sample Solution

2.3.5 回收率试验

取硫酸妥布霉素注射液 (批号 180154), 按“2.2”项下方法制备供试品溶液, 取供试品溶液 1 ml, 分

别置不同的 2 ml 量瓶中, 分别精密加入标准溶液 S_3 、 S_4 和 S_5 各 1 ml, 摇匀, 制成每 1 ml 中分别含 EDTA-2Na 约 14.5、19.5、24.5 μg 的溶液, 作为低、中、高加标回收率试验溶液。分别精密量取上述低、中、高回收率试验溶液各 25 μl , 注入液相色谱仪, 记录色谱图。结果表明, EDTA-2Na 的平均回收率 ($n=9$) 为 99.9%, RSD 为 0.9%, 符合要求。

2.3.6 稳定性试验

取标准溶液 S_4 , 按“2.1”项下色谱条件分别于放置 0、4、8、16、36 h 和 2 d 时进样测定。结果显示, EDTA-2Na 峰面积的 RSD ($n=6$) 为 0.3%, 表明对照品溶液在室温放置 2 d 内稳定性较好。

2.4 样品测定

取 3 个批号的硫酸妥布霉素注射液, 按“2.2”项下方法制备供试品溶液, 并按“2.1”项下色谱条件进样测定, 结果显示 EDTA-2Na 的含量测定结果均为 0.09 mg/ml。

3 小结

本试验通过在流动相中添加离子对试剂, 运用梯度洗脱的方式建立了测定硫酸妥布霉素注射液中 EDTA-2Na 含量测定的 HPLC 法, 该方法具有较高的专属性、准确性和重现性。由于 EDTA 易与色谱柱不锈钢表面发生络合, 使 EDTA 峰形不佳, 本试验采用 0.02% 硫酸铁溶液作为溶剂, 使 EDTA 与铁离子形成较稳定的络合物, 从而改善峰形、提高灵敏度。

参考文献:

- [1] 郑俊民. 药用辅料手册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 263.
- [2] 刁岩忠, 韩继永, 陈祥峰. HPLC法测定注射用泮托拉唑钠中乙二胺四乙酸二钠的含量[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(2): 282-284.
- [3] 胡裕迪, 朱硕然, 印玺璟, 等. HPLC法测定泊沙康唑注射液中乙二胺四乙酸二钠的含量[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(7): 786-791.
- [4] 王 理, 罗 婷, 林 玲. HPLC法测定两性霉素B中乙二胺四乙酸二钠含量[J]. 中国药师, 2016, 19(2): 379-381.
- [5] 黄焯枝, 徐 红, 肖 璇, 等. 超高效液相法测定饮料中 EDTA-2Na 含量[J]. 中国食品添加剂, 2018, (7): 183-187.
- [6] 阚微娜, 王沪凯. 高效液相色谱法测定复方氨基酸注射液(9AA)中抗氧剂的含量[J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(6): 833-836.
- [7] 程 艳, 李春彦, 李 丽. 分光光度法测定水中微量的 EDTA[J]. 试验科学与技术, 2010, 8(1): 38-39.
- [8] FINGERHUT R, DAME T, OLGEMÖLLER B. Determination of EDTA in dried blood samples by tandem mass spectrometry avoids serious errors in newborn screening [J]. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(5): 553-558.
- [9] 吕蓓蓓, 李 涛, 田 静, 等. 离子色谱法同时测定奥拉西坦注射液中微量 EDTA 及磷酸根离子[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(5): 987-989.