

利用氣相層析法測定 Metoclopramide 及其類似物 Bromopride

蔡芳英 石賢政 謝彭生

摘 要

Metoclopramide 及 Bromopride 為不同之鹵素取代於苯環上之類似物 (analogue)。該二成分難以紫外光分光光度法分辨；而薄層分析法亦尚待研討。今以氣相層析法用 $6' \times \frac{1}{4}'' \times 2 \text{ mm}$, 3 % SE-30 on Chromosorb W HP (80~100 Mesh) 或 5 % OV-17 on Chromosorb W HP 火焰離子化偵測器 (FID) 鑑別定量此二成分，其回收率分別達 99.5 % 及 97.2 %，簡便且精確，並可應用於含各該成分之口服製劑及注射劑。

鍵語：Metoclopramide、Bromopride，氣相層析法。

前 言

Metoclopramide 及 Bromopride 二成分常出現於鎮吐劑、胃、十二指腸潰瘍治療劑及 X-光造影等單一有效成分之口服劑及注射劑。Metoclopramide 已收載於英國藥典及日本藥局方外醫藥品成分規格^{1,2,3,4}，而 Bromopride 尚僅散見於部分文獻中^{5,8}。公定書規定 Metoclopramide 之原藥或單一有效成分製劑用紫外光吸光度法及呈色法作鑑別試驗，並採用非水滴定法⁷或分光光度法⁸定量。但由於兩者之紫外線吸收圖譜與呈色反應均相同，故自 Bromopride 問世以來，除英國藥典規定原藥可用紅外線吸收光譜予以鑑別外，其製劑中有效成分之鑑別法已不能鑑別此二成分。本實驗係利用氣相層析法，研討該二成分間之分離、鑑別及其含量測定，期能獲致簡單實用之方法。

材料與方法

一、試藥及對照標準品

(一) Metoclopramide：藥典級。

(二) Bromopride：藥典級。

(三) Diazepam：藥典級。

四、澱粉、乳糖、滑石粉：藥典級。

二、儀器及測定條件。

(一) 氣相層析儀：Varian 1400。

1. 層析管 (Column)：玻璃層析管 $6' \times \frac{1}{4}'' \times 2 \text{ mm}$ 。

(1) 3 % SE-30 on Chromosorb W HP, 80-100 mesh。

(2) 5 % OV-17 on Chromosorb W HP, 60-80 mesh。

2. 偵知器 (Detector)：火焰離子化偵知器，FID。

3. 溫度：

(1) 層析管：230°C。

(2) 偵知器：285°C。

(3) 注射部位：250°C。

4. 氣體流速：

(1) 空氣：300 ml/min。

(2) 氮氣：20 ml/min。

(3) 氫氣：20 ml/min。

5. Attenuator = 1×10^{-9} 。

6. 記錄紙速度 (chart speed) : 0.25 cm/min。

(二) Central Processor SP 4000。

(三) 印表 / 繪圖機 (Printer/Plotter) SP 4060。

(四) Data Interface SP4020。

三、實驗方法

(一) 校正係數

取 Metoclopramide 適當量，溶於甲醇，並於稀釋過程中加入 Diazepam (內部標準品) 使成各含 Diazepam 0.8 mg/ml 及 Metoclopramide 分別為 0.4、0.8、1.0、1.2、1.6 mg/ml 等五種濃度之標準溶液。上述標準溶液使用 3% SE-30 層析管依序注入氣相層析儀測定之。並按下式求出

$$F_x = \frac{\frac{C_s}{C_i}}{\frac{A_s}{A_i}} = \frac{C_s \cdot A_i}{C_i \cdot A_s}$$

校正係數；Bromopride，依同樣程序求出其校正係數。

(二) 對照標準液之配製：

精確稱取 Metoclopramide, Bromopride 及 Diazepam 各適當量，溶於甲醇，各調配為含 0.5 mg/ml 之對照標準液，取此液 2 μ l 使用 3% SE-30 及 5% OV-17 層析管注入氣相層析儀測定之。

(三) 標準曲線之製作

精確稱取適量之 Metoclopramide, Bromopride，分別以甲醇溶解，並於稀釋過程中加入 Diazepam，調配二成分各為一系列 0.5、1.0、1.5、2.0 mg/ml 四種濃度之對照標準溶液，而各溶液均含內部標準品 Diazepam 0.5 mg/ml。取上述溶液各 2 μ l，使用 SE-30 層析管依序注入氣相層析儀測定之。以三次注射所得之波峯面積平均值為縱座標，濃度為橫座標繪成標準曲線。

(四) 回收曲線 (模擬試驗) 之製作

1. 取玻塞錐形瓶五支，各加混合賦形劑 0.6 g (乳糖 0.39 g、澱粉 0.21 g、滑石粉 0.06 g)，其中四支分別加入待測成分 Metoclopramide, 50.0 mg、100.0 mg、150.0 mg 及 200.0 mg，另一支則作空白對照試驗之用。然後各加適量之甲醇，於超音波浴內振盪三十分鐘後，離心分離。取上澄液分別濾入四支 100 ml 容量瓶中。殘留物重複操作二次，濾液併入前述容量瓶中，再以甲醇稀釋使

各成 100.0 ml，並於稀釋過程中加入內部標準品 Diazepam 50 mg。取此液各 2 μ l 使用 3% SE-30 及 5% OV-17 層析管，依序注入層析儀測定之，將三次注射所得之波峯面積平均值為縱座標，濃度為橫座標，作成回收曲線。Bromopride 亦以 Diazepam 為內部標準品，取同樣濃度，依同樣條件及程序作回收曲線。

2. 另配製一組加入混合賦形劑 0.6 g，並加入 Metoclopramide 80.0 mg 及 Bromopride 160.0 mg 之檢品及內部標準品 Diazepam 80.0 mg 依上述條件及程序操作，就四次注射所得結果計算各成分之回收率。

(五) 市售 Metoclopramide 製劑與 Bromopride 製劑分析。

1. 注射劑

取適量注射液於水浴上蒸乾後，殘留物加適量甲醇溶解並過濾。濾液以甲醇稀釋，並於稀釋過程加入內部標準品使成含待分析成分及內部標準品 Diazepam 各 0.5 mg/ml 之檢液。

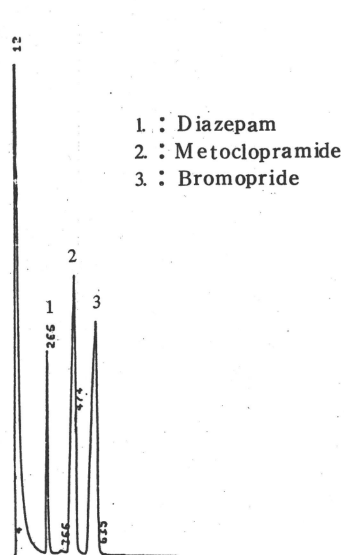
2. 固體製劑

精確稱取含 Metoclopramide 膠囊及 Bromopride 膠囊之內容物各適當量，加適量之甲醇，以超音波浴振盪三十分鐘後，離心分離。取上澄液過濾，殘留物重複操作二次，合併濾液。以甲醇稀釋，並於稀釋過程中加入內部標準品 Diazepam，使各成分待測成分及 Diazepam 各 0.5 mg/ml 之檢液。取上述檢液各 2 μ l 依序注入氣相層析儀，以 SE-30 為固定相，氮氣為移動相，加以分離。

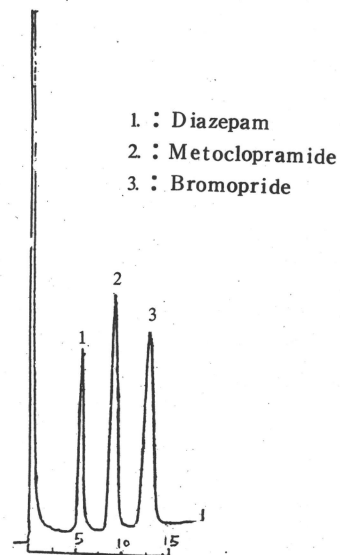
結果與討論

Metoclopramide 及 Bromopride 經使用 3% SE-30 及 5% OV-17 等兩種不同性質之層析管於上述條件予以層析，均可得到分離良好之層析圖譜如圖一及圖二。本篇選用 3% SE-30 層析管為主，而以 OV-17 層析管作對照用。就各成分於此二層析圖譜所呈現波峯滯留時間不同，互相對照，更能確認。由該二圖譜可得悉：使用兩種層析管分離情形均佳，故應用於鑑別及定量時二者均可採用。例如市售之膠囊及注射劑用 SE-30 之層析管於前述條件予以層析顯示良好效果，如圖三、圖四。此外 SE-30 及 OV-17 通常均易受雜質污染：惟如以高溫加熱，即可恢復活性。

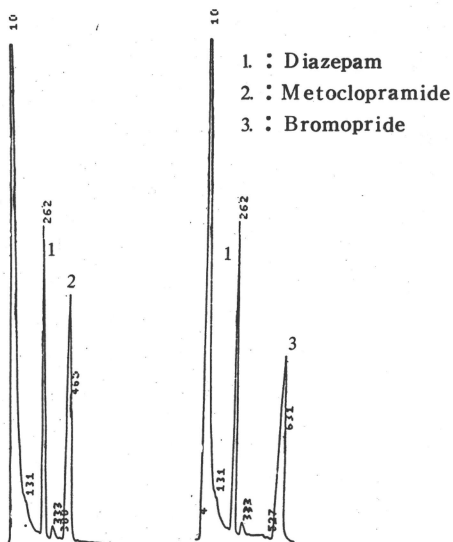
GC測定 Metoclopramide 及 Bromopride



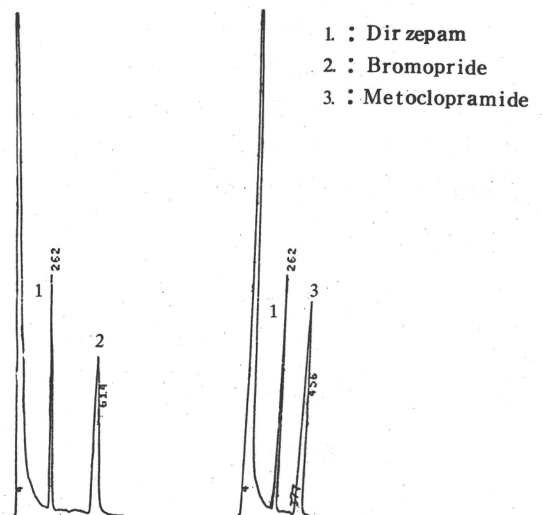
圖一 模擬試驗中 Metoclopramide、Bromopride、Diazepam (內部標準品) 等之層析圖譜 (層析管為 $6' \times 1/4'' \times 2 \text{ mm}$, 3% SE-30 on Chromosorb W HP, 80-100 mesh)



圖二 模擬試驗中 Metoclopramide、Bromopride、Diazepam (內部標準品) 等之層析圖譜 (層析管為 $6' \times 1/4'' \times 2 \text{ mm}$, 5% OV-17 on Chromosorb W HP, 60-80 mesh)



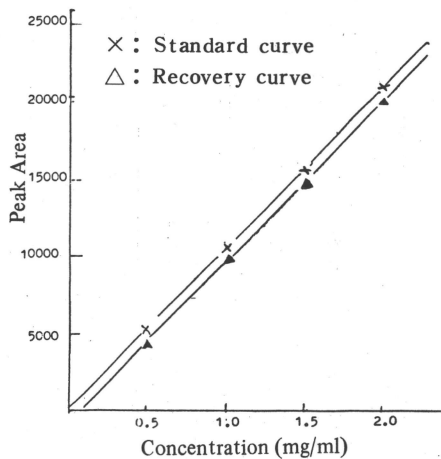
圖三 市售注射劑之氣相層析實測圖譜 (層析管為 $6' \times 1/4'' \times 2 \text{ mm}$, 3% SE-30 on Chromosorb W HP, 80-100 mesh)



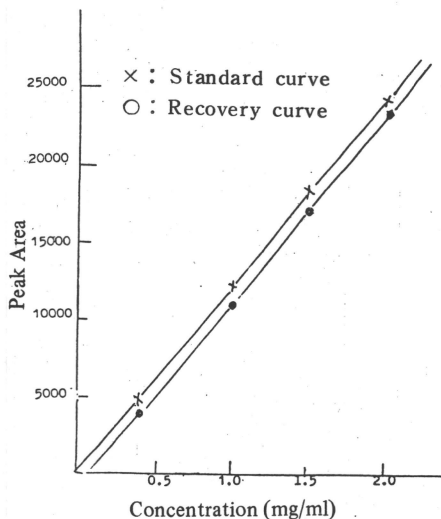
圖四 市售膠囊劑之氣相層析實測圖譜 (層析管為 $6' \times 1/4'' \times 2 \text{ mm}$, 3% SE-30 on Chromosorb W HP, 80-100 mesh)

空白試驗顯示，賦形劑混合物不溶於甲醇，於氣相層析圖譜中並無波峯出現，故不影響分析。

以混合賦形劑和對照標準品混合所成四種濃度之模擬檢體溶液所作之回收曲線，與以四種濃度之對照標準品溶液，用 SE-30 層析管分析後所繪之標準曲線比較（如圖五、圖六），可知此法頗為可行。表一所列 Metoclopramide 之回收率在 99.5 % 以上，Brompride 在 97.2 % 以上；顯示此法作含量測定之準確性亦高，是為便捷可靠之法。表二係以 Diazepam 為內部標準品測定 Metoclopramide



圖五 Bromopride 之標準曲線及回收曲線（層析管為 3 % SE-30 on Chromosorb W HP, 80-100 mesh）



圖六 Metoclopramide 之標準曲線及回收曲線（層析管為 3 % SE-30 on Chromosorb W HP, 80-100 mesh）

表一 Metoclopramide 及 Bromopride 製劑之回收率

Drug	Amount (mg/ml)		Recovery, %
	added	found	
Metoclopramide	0.80	0.8176	102.2
		0.7960	99.5
		0.7960	99.5
		0.7960	99.5
Bromopride	1.60	1.5904	99.4
		1.5872	99.2
		1.5552	97.2
		1.5824	98.9

及 Bromopride 含量時之校正係數間之關係數據。Metoclopramide 與 Diazepam 濃度比值除以二成分平均面積比值即為校正係數：

$$F_x = \frac{\frac{C_s}{C_i}}{\frac{A_s}{A_i}} = \frac{C_s \cdot A_i}{C_i \cdot A_s}$$

其二次 A_s/A_i 值之平均誤差百分比均在 1 % 以下。由圖三及圖四可知 Metoclopramide 於注射後八分鐘內出現波峯，而 Bromopride 在十分鐘出現，顯示此法頗為迅捷。

參考文獻

1. British Pharmacopeia. 1980. MHSO.
2. 日本藥局方外醫藥品成分規格，1982. 厚生省藥務局審查課監修。
3. Martindale. 1982. The Extra Pharmacopeia. 28th ed.
4. Clarke, E. G. 1969. Isolation and Identification of Drug.
5. Benakis, V. S. et al. 1978. Pharmatherapeutica. 253.
6. Chemical Abstracts Service. CAS-4093-35-0.
7. Kamalapurkar, O. S. and J. J. Chudasama. 1983. Spectrophotometric estimation of Metoclopramide HCl and its dosage form. Indian Drugs. 20(7), 298-299.
8. Johnson and Stevenson. 1977. Basic Liquid Chromatography. 238.

GC 測定 Metoclopramide 及 Bromopride

表二 內部標準品 Diazepam 與 Metoclopramide, Bromopride 修正係數間之關係數據

C _s /C _I	Final Concentration mg/ml	A _s	A _I	A _s /A _I	Mean	Error %	F _x
Metoclopramide/Diazepam							
1/2	0.40	65156	166046	0.3924	0.3918	0.33	1.2765
		64272	193498	0.3911			
1/1	0.80	120534	153665	0.7844	0.7871	0.70	1.2779
		120312	1152307	0.7899			
5/4	1.00	160309	164364	0.9793	0.9773	0.40	1.2790
		159421	162766	0.9753			
3/2	1.20	195468	165893	1.1628	1.1626	0.04	1.2902
		192818	168101	1.1623			
2/1	1.60	256457	162314	1.5800	1.5737	0.80	1.2709
		258690	165046	1.5674			
Bromopride/Diazepam							
1/2	0.40	50145	169810	0.2988	0.2981	0.46	1.6773
		47741	160482	0.2974			
1/1	0.80	98142	164510	0.5965	0.5986	0.70	1.6705
		100295	166910	0.6008			
5/4	1.00	130891	174257	0.7511	0.7485	0.69	1.6700
		127806	171327	0.7459			
3/2	1.20	141542	160721	0.8806	0.8838	0.69	1.6972
		145692	164256	0.8870			
2/1	1.60	195917	160007	1.2244	1.2196	0.80	1.6398
		209779	172692	1.2148			

 C_s : Concentration of metoclopramide or bromopride standard solution, mg/ml C_I : Concentration of internal standard (diazepam) solution, mg/ml A_s : Peak area of metoclopramide or bromopride standard solution A_I : Peak area of internal standard (diazepam) solution F_x : Correction factor⁸⁾

$$F_x = \frac{\frac{C_s}{C_I}}{\frac{A_s}{A_I}} = \frac{C_s \cdot A_I}{C_I \cdot A_s}$$

DETERMINATION OF METOCLOPRAMIDE AND ITS ANALOGUE, BROMOPRIDE BY GAS LIQUID CHROMATOGRAPHY

FANG-YING TSAI, HSIEN-CHENG SHIH AND
PENG-SHENG HSIEH

ABSTRACT

Both Metoclopramide and Bromopride are halogeno analogues. They can not be differentiated easily by thin layer chromatography and their UV absorption spectrums. Separation and determination of these two analogues have been developed by gas liquid chromatography with 6' x

1/4" x 2m, 3% SE-30 on chromosorb W HP or 5% OV-17, Flame Ionization Detector. This method is simple and reliable and applied successfully for the analysis of individual analog in tablets and injections.