

RP-HPLC法同时测定复方曲安奈德乳膏中醋酸曲安奈德、盐酸苯海拉明和硝酸咪康唑的含量

张咏梅*(张家港市中医医院,江苏 张家港 215600)

中图分类号 R927.2;R977.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)29-2763-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.29.27

摘要 目的:建立同时测定复方曲安奈德乳膏中醋酸曲安奈德、盐酸苯海拉明和硝酸咪康唑含量的方法。方法:采用反相高效液相色谱法。色谱柱为SunFire C₁₈,流动相为甲醇-水(含三乙胺,pH 7.2)(70:30,V/V),流速为1.0 ml/min,检测波长为230 nm,柱温为30 ℃。结果:醋酸曲安奈德、盐酸苯海拉明和硝酸咪康唑检测质量浓度线性范围分别为0.008 4~0.050 4($r=0.999\ 7$)、0.049 4~0.296 4($r=0.999\ 7$)、0.049 8~0.298 8 mg/ml($r=0.999\ 8$),平均回收率分别为98.3%、98.8%、98.6%,RSD分别为1.6%、1.1%、1.5%($n=9$)。结论:建立的方法方便、快速、准确,可用于测定复方曲安奈德乳膏中醋酸曲安奈德、盐酸苯海拉明和硝酸咪康唑的含量。

关键词 复方曲安奈德乳膏;盐酸苯海拉明;硝酸咪康唑;反相高效液相色谱法;含量测定

Simultaneous Determination of Triamcinolone Acetonide, Diphenhydramine Hydrochloride and Miconazole Nitrate in Compound Triamcinolone Acetonide Cream by RP-HPLC

ZHANG Yong-mei(Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Zhangjiagang 215600, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the method for simultaneous determination of triamcinolone acetonide, diphenhydramine hydrochloride and miconazole nitrate in Compound triamcinolone acetonide cream. METHODS: RP-HPLC method was adopted. The determination was performed on SunFire C₁₈ column with mobile phase consisted of methanol-water (containing triethylamine phosphate, pH adjusted to 7.2)(70:30, V/V) at flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 230 nm, and column temperature was 30 ℃. RESULTS: The linear ranges were 0.008 4-0.050 4 mg/ml for triamcinolone acetonide ($r=0.999\ 7$), 0.049 4-0.296 4 mg/ml for diphenhydramine hydrochloride ($r=0.999\ 7$) and 0.049 8-0.298 8 mg/ml for miconazole nitrate ($r=0.999\ 8$). The average recoveries were 98.3% (RSD=1.6%, $n=9$), 98.8% (RSD=1.1%, $n=9$) and 98.6% (RSD=1.5%, $n=9$). CONCLUSIONS: The method is simple, rapid and accurate, and can be used for the content determination of triamcinolone acetonide, diphenhydramine hydrochloride and miconazole nitrate in Compound triamcinolone acetonide cream.

KEY WORDS Compound triamcinolone acetonide cream; Diphenhydramine hydrochloride; Miconazole nitrate; RP-HPLC; Content determination

复方曲安奈德乳膏为我院自制制剂,由醋酸曲安奈德、盐酸苯海拉明、硝酸咪康唑等制成。本品具有抗真菌感染作用,主要用于湿疹、神经性皮炎、股癣、体癣等。由于原制剂的质量标准无“含量测定”项,为了提高该制剂的质量标准,保障用药安全有效,本文选择其中的醋酸曲安奈德、盐酸苯海拉明和硝酸咪康唑为指标,建立了反相高效液相色谱(RP-HPLC)法同时测定制剂中3种组分含量的方法。结果表明,建立的方法方便、快速、准确,可用于测定复方曲安奈德乳膏中醋酸曲安奈德、盐酸苯海拉明和硝酸咪康唑的含量。

1 材料

e2695 HPLC仪、2998二极管阵列检测器、Empower2 色谱工作站(美国Waters公司);Aux220电子分析天平(日本岛津公司);S20K台式pH计[瑞士梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];SHB-III A循环水式多用真空泵(上海豫康科教仪器设备有限公司);HH-S21-4电热恒温水浴锅(上海恒昌仪器厂)。

醋酸曲安奈德对照品(批号:100125-201105,供含量测定用)、盐酸苯海拉明对照品(批号:100066-200807,供含量测定用)、硝酸咪康唑对照品(批号:100213-200705,供含量测定用)均来自中国食品药品检定研究院;复方曲安奈德乳膏(本院自

制,批号:110330、110811、120206,规格:每盒20 g;其中醋酸曲安奈德、盐酸苯海拉明和硝酸咪康唑的含量分别为2.5、10、20 mg/g);甲醇为色谱纯,水为娃哈哈纯净水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件与色谱图

色谱柱:SunFire C₁₈(250 mm×4.6 mm;5 μm);流动相:甲醇-水(每1 000 ml水加入三乙胺7 ml,磷酸调pH为7.2)(70:30, V/V),流速:1.0 ml/min;检测波长:230 nm;柱温:30 ℃;进样量:10 μl。

取“2.2”~“2.4”项下对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液,进样分析,色谱见图1。

2.2 对照品溶液的制备

精密称取醋酸曲安奈德对照品4.2 mg,置于25 ml量瓶内,加甲醇完全溶解并定容至刻度,得0.168 mg/ml的醋酸曲安奈德对照品溶液。精密称取盐酸苯海拉明对照品24.7 mg,置于25 ml量瓶内,加甲醇完全溶解并定容至刻度,得0.988 mg/ml的盐酸苯海拉明对照品溶液。精密称取硝酸咪康唑对照品24.9 mg,置于25 ml量瓶内,加甲醇完全溶解并定容至刻度,得0.996 mg/ml的硝酸咪康唑对照品溶液。

2.3 供试品溶液的制备

取复方曲安奈德乳膏约1 g,精密称定,置于锥形瓶内,加

*主任中药师,教授。研究方向:医院制剂和中药饮片质量。
E-mail:zhym1969@163.com

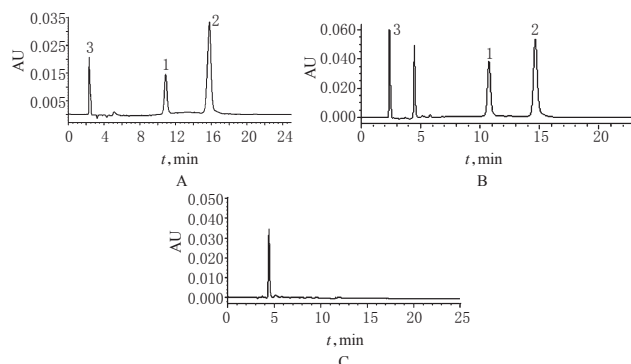


图1 高效液相色谱图

A. 对照品溶液; B. 供试品溶液; C. 阴性对照溶液; 1. 醋酸曲安奈德; 2. 盐酸苯海拉明; 3. 硝酸咪康唑

Fig 1 HPLC chromatograms

A. reference solution; B. test solution; C. negative control solution; 1. triamcinolone acetonide; 2. diphenhydramine hydrochloride; 3. miconazole nitrate

甲醇 30 ml, 于 80 °C 水浴中溶解, 全量转移至 50 ml 量瓶内, 放冷, 用甲醇定容至刻度, 置于冰浴中冷却 2 h; 过滤, 取续滤液 5 ml 置于 10 ml 量瓶内, 用甲醇定容至刻度, 摇匀, 用 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 以续滤液作为供试品溶液。

2.4 阴性对照溶液的制备及专属性试验

按本品处方与制备工艺, 制备不含醋酸曲安奈德、盐酸苯海拉明和硝酸咪康唑的阴性对照品, 按“2.3”项下方法制备, 得阴性对照溶液。

进样测定, 结果见图 1C, 可见阴性对照溶液在与对照品峰相应的保留时间处无色谱峰, 表明其他成分和基质对目标成分测定无干扰, 该方法专属性好。

2.5 线性关系考察

精密吸取等量 (0.5、1、1.5、2、2.5、3 ml) 0.168 mg/ml 的醋酸曲安奈德对照品溶液、0.988 mg/ml 的盐酸苯海拉明对照品溶液和 0.996 mg/ml 的硝酸咪康唑对照品溶液, 置于 10 ml 量瓶, 加甲醇定容至刻度, 得到分别含醋酸曲安奈德 0.008 4、0.016 8、0.025 2、0.033 6、0.042 0、0.050 4 mg/ml, 盐酸苯海拉明 0.049 4、0.098 8、0.148 2、0.197 6、0.247 0、0.296 4 mg/ml 和硝酸咪康唑 0.049 8、0.099 6、0.149 4、0.199 2、0.249 0、0.298 8 mg/ml 的系列混合对照品溶液。分别精密吸取 10 μl 进样, 测定, 以峰面积积分值 (y) 为纵坐标、进样质量浓度 (x) 为横坐标绘制标准曲线, 得醋酸曲安奈德回归方程为 $y=1\ 232\ 714.115x-9\ 141.366$ ($r=0.999\ 7$), 盐酸苯海拉明回归方程为 $y=541\ 882.012x+38\ 862$ ($r=0.999\ 7$), 硝酸咪康唑回归方程为 $y=95\ 876x+53\ 086$ ($r=0.999\ 8$)。结果表明, 醋酸曲安奈德、盐酸苯海拉明和硝酸咪康唑检测质量浓度线性范围分别为 0.008 4~0.050 4、0.049 4~0.296 4、0.049 8~0.298 8 mg/ml。

2.6 精密度试验

将 3 种对照品溶液混合后取 10 μl 进样, 连续进样 6 次, 测定。结果, 醋酸曲安奈德、盐酸苯海拉明和硝酸咪康唑的 RSD 分别为 1.9%、1.5%、1.0%, 表明方法精密度良好。

2.7 重复性试验

取同一批号 (批号: 110330) 样品 6 份, 按“2.3”项下方法制备供试品溶液, 进样测定。结果醋酸曲安奈德、盐酸苯海拉明和硝酸咪康唑含量的 RSD 分别为 1.7%、1.3%、0.6%, 表明方

法重复性好。

2.8 稳定性试验

取同一批号 (110330) 供试品溶液, 分别于配制后的 0、2、4、8、12、24 h, 精密吸取 10 μl 进样测定。结果, 醋酸曲安奈德、盐酸苯海拉明和硝酸咪康唑含量的 RSD 分别为 1.7%、1.9%、1.0%, 表明供试品溶液中 3 种组分在 24 h 内是稳定的。

2.9 加样回收率试验

采用加样回收试验方法, 取批号为 110330 (醋酸曲安奈德 2.60 mg/g, 盐酸苯海拉明 10.19 mg/g, 硝酸咪康唑 19.47 mg/g) 的样品 0.5 g, 精密称定, 分别按样品浓度的 80%、100%、120% 加入对照品, 各平行 3 份, 按“2.3”项下方法制备供试品溶液, 进样测定, 结果见表 1。

表 1 加样回收率试验结果 (n=9)

Tab 1 Results of recovery test (n=9)

组分	取样量, g	原有量, mg	加入量, mg	实测量, mg	回收率, %	平均值, %	RSD, %
醋酸曲安奈德	0.504 1	1.310 7	1.008	2.305 6	98.7	98.3	1.6
	0.499 6	1.299 0	1.008	2.297 9	99.1		
	0.501 6	1.304 2	1.008	2.267 0	95.5		
	0.499 7	1.299 2	1.344	2.598 9	96.7		
	0.504 1	1.310 7	1.344	2.621 1	97.5		
	0.508 9	1.323 1	1.344	2.636 2	97.7		
	0.510 9	1.328 3	1.512	2.829 8	99.3		
	0.499 4	1.298 4	1.512	2.808 9	99.9		
	0.505 2	1.313 5	1.512	2.827 0	100.1		
	盐酸苯海拉明	0.504 1	5.136 8	3.952	8.997 9		
0.499 6		5.090 9	3.952	8.991 5	98.7		
0.501 6		5.111 3	3.952	9.000 0	98.4		
0.499 7		5.091 9	4.940	9.918 3	97.7		
0.504 1		5.136 8	4.940	9.948 3	97.4		
0.508 9		5.185 7	4.940	10.110 9	99.7		
0.510 9		5.206 1	5.928	11.146 0	100.2		
0.499 4		5.088 9	5.928	10.984 8	99.5		
0.505 2		5.928 0	5.928	11.058 2	99.7		
硝酸咪康唑		0.504 1	9.814 8	7.968	17.511 9	96.6	98.6
	0.499 6	9.727 2	7.968	17.384 4	96.1		
	0.501 6	9.766 2	7.968	17.638 5	98.8		
	0.499 7	9.729 2	9.960	19.480 0	97.9		
	0.504 1	9.814 8	9.960	19.645 3	98.7		
	0.508 9	9.908 3	9.960	19.878 2	100.1		
	0.510 9	9.947 2	10.956	20.925 2	100.2		
	0.499 4	9.723 3	10.956	20.635 5	99.6		
	0.505 2	9.836 2	10.956	20.759 4	99.7		

2.10 样品含量测定

按“2.3”项下方法制备供试品溶液, 测定 3 批样品 (批号分别为 110330、110811、120206) 的含量。结果 3 批样品中醋酸曲安奈德的含量分别为 2.49、2.55、2.41 mg/g, 平均值为 2.48 mg/g; 盐酸苯海拉明的含量分别为 9.97、10.00、9.86 mg/g, 平均值为 9.94 mg/g; 硝酸咪康唑的含量分别为 18.72、19.76、19.77 mg/g, 平均值为 19.42 mg/g。醋酸曲安奈德、盐酸苯海拉明和硝酸咪康唑占标示量百分比平均值分别为 99.2%、99.4%、97.1%。

3 讨论

(1) 根据文献, 有水-甲醇-四氢呋喃 (60:28:12)^[1]、甲醇-水 (75:25)^[2]、甲醇-乙腈-0.15% 醋酸铵 (45:35:20)^[3]、甲醇-水相 (三乙胺 2 ml, 加水至 300 ml, 磷酸调 pH 至 7.6) (70:30)^[4]、0.5% 三乙胺 (用醋酸调 pH 至 3)-甲醇 (50:50)^[5] 等不同组成、不

HPLC法同时测定双氯达克乳膏中2种主药及防腐剂的含量

陈红君^{1*}, 干志彬¹, 沈 鸣², 袁 杰¹, 余自成^{1#}(1. 同济大学附属杨浦医院/上海市杨浦区中心医院临床药学与药理学研究室, 上海 200092; 2. 上海市肿瘤研究所, 上海 200032)

中图分类号 R927.2; R986 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)29-2765-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.29.28

摘要 目的: 建立同时测定双氯达克乳膏中氯霉素、丙酸氯倍他索和防腐剂羟苯乙酯含量的方法。方法: 采用高效液相色谱法, 以醋酸氟轻松为丙酸氯倍他索的内标。色谱柱为XBridge™ C₁₈, 流动相为0.02 mol/L磷酸二氢钾-甲醇(35:65), 流速为1.0 ml/min, 紫外检测波长为240 nm, 柱温为40 ℃。结果: 氯霉素、丙酸氯倍他索和羟苯乙酯检测质量浓度线性范围分别为0.11~2.22、0.005~0.11、0.01~0.22 mg/ml($r \geq 0.999 9$, $n=5$), 平均回收率分别为101.40%、98.31%、100.19%, RSD分别为0.70%、0.63%、0.75%($n=9$)。结论: 该方法准确度和回收率均符合要求, 可用于控制双氯达克乳膏的质量。

关键词 高效液相色谱法; 双氯达克乳膏; 氯霉素; 丙酸氯倍他索; 羟苯乙酯; 含量测定

Simultaneous Determination of 2 Kinds of Main Components and Preservative in Shuanglv Dake Cream by HPLC

CHEN Hong-jun¹, GAN Zhi-bin¹, SHEN Ming², YUAN Jie¹, YU Zi-cheng¹ (1. Research Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, Yangpu Hospital of Tongji University/Shanghai Yangpu District Central Hospital, Shanghai 200092, China; 2. Shanghai Cancer Institute, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for simultaneous determination of chloramphenicol, clobetasol propionate and ethylparaben in Shuanglv dake cream. METHODS: HPLC method was adopted using fluocinonide as internal standard for clobetasol propionate. The determination was carried out on XBridge™ C₁₈ column with 0.02 mol/L potassium dihydrogen phosphate-methanol (35:65) as mobile phase at flow rate of 1.0 ml/min. The UV detection wavelength was 240 nm, and the column temperature was 40 ℃. RESULTS: The linear ranges of chloramphenicol, clobetasol propionate and ethylparaben were 0.11-2.22 mg/ml, 0.005-0.11 mg/ml and 0.01-0.22 mg/ml ($r \geq 0.999 9$, $n=5$), respectively. The average recoveries were 101.40% for chloramphenicol (RSD=0.70%), 98.31% for clobetasol propionate (RSD=0.63%) and 100.19% for ethylparaben (RSD=0.75%), respectively ($n=9$). CONCLUSIONS: The accuracy and recovery of the method are in line with the standard. It can be applied for the quality control of Shuanglv dake cream.

KEY WORDS HPLC; Shuanglv dake cream; Chloramphenicol; Clobetasol propionate; Ethylparaben; Content determination

双氯达克乳膏为我院自制制剂, 由氯霉素、丙酸氯倍他索等与乳膏基质混匀制成, 临床上用于治疗神经性皮炎、银屑

病、湿疹和各种瘙痒等, 疗效确切。制剂中所用的羟苯乙酯为尼泊金酯类化合物, 是一类很有效的防腐剂, 普遍应用于医院

同比例的流动相可用于检测曲安奈德。笔者通过比较不同流动相的分离结果, 最终确定了甲醇-水(每1 000 ml加入三乙胺7 ml, 磷酸调pH为7.2)(70:30)为流动相。结果显示, 在此流动相下, 阴性对照溶液对目标成分未见干扰, 加样回收率符合要求; 流动相中加入三乙胺以及用磷酸调节pH可以显著改善色谱图的峰形。

(2)通过全波长扫描, 发现醋酸曲安奈德在240 nm波长处吸光度值最大, 但是盐酸苯海拉明、硝酸咪康唑在此波长下吸光度值较小; 而当选择230 nm波长时, 三者均有较好的吸收, 故选择230 nm为检测波长。

(3)本试验结果表明所建立的方法方便、快速、准确。由

* 主管药师, 博士。研究方向: 临床药学、药物分析。电话: 021-65690520-624。E-mail: cindy009898@163.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 021-65690520-361。E-mail: yzcheng666@hotmail.com

于复方曲安奈德乳膏原有的制剂质量标准中无“含量测定”项, 本试验方法的建立可提高本品的质量标准, 保障临床用药安全、有效。

参考文献

- [1] 黄兴汉, 费路华, 陆春游. HPLC法测定复方醋酸曲安奈德乳膏的含量[J]. 中国药师, 2011, 14(1): 89.
- [2] 陆兴义. HPLC法测定醋酸曲安奈德乳膏中醋酸曲安奈德的含量[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(10): 1 652.
- [3] 陈文, 田勇, 周伟. HPLC法测定复方硝酸咪康唑乳膏中3组分的含量[J]. 中国药房, 2009, 20(4): 292.
- [4] 费路华, 聂小春. 高效液相色谱法测定复方健疗霜中三组分含量[J]. 药物分析杂志, 1999, 19(3): 165.
- [5] 刘百义. 派瑞松乳膏中曲安奈德和硝酸益康唑的含量测定[J]. 中国药业, 2009, 18(7): 26.

(收稿日期: 2012-10-17 修回日期: 2013-02-06)