

改进HPLC法测定酮洛芬肠溶胶囊中酮洛芬的含量

郑旭霞^{1*},周宇雪²,刘培建^{1#}[1.河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)药剂科,郑州 450052;2.郑州儿童医院药学部,郑州 450053]

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2579-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.37

摘要 目的:改进高效液相色谱法测定酮洛芬肠溶胶囊中酮洛芬的含量。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为Chiralpak IC,流动相为正己烷(含0.1%三氟乙酸)-异丙醇(90:10, V/V),流速为0.8 mL/min,检测波长为268 nm,柱温为25℃,进样量为10 μL。结果:酮洛芬检测质量浓度线性范围为0.025~0.5 mg/mL($r=0.999\ 8$),定量限为1.0 mg/L,检测限为0.2 mg/L;精密度、稳定性、重复性试验的RSD<2%;加样回收率为96.36%~100.32%(RSD=1.87%, $n=6$)。结论:该方法操作简便,准确快速,适用于测定酮洛芬肠溶胶囊中酮洛芬的含量。

关键词 酮洛芬肠溶胶囊;酮洛芬;含量;高效液相色谱法

Content Determination of Ketoprofen in Ketoprofen Enteric-coated Capsules by Improving HPLC

ZHENG Xuxia¹, ZHOU Yuxue², LIU Peijian¹ (1. Dept. of Pharmacy, Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Province/Orthopedic Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450052, China; 2. Dept. of Pharmacy, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450053, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve HPLC for content determination of ketoprofen in Ketoprofen enteric-coated capsules. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on Chiralpak IC column with mobile phase consisted of *n*-hexane (0.1% TFA)-isopropanol (90:10, V/V) at a flow rate of 0.8 mL/min. The detection wavelength was set at 268 nm, and column temperature was 25℃. The sample size was 10 μL. RESULTS: The linear range of ketoprofen were 0.025-0.5 mg/mL($r=0.999\ 8$). The limit of quantitation was 1.0 mg/L, and limit of detection was 0.2 mg/L. RSDs of precision, stability and reproducibility tests were lower than 2%; recoveries were 96.36%-100.32% (RSD=1.87%, $n=6$). CONCLUSIONS: The method is simple, accurate and rapid, and can be used for the content determination of ketoprofen in Ketoprofen enteric-coated capsules.

KEYWORDS Ketoprofen enteric-coated capsules; Ketoprofen; Content; HPLC

酮洛芬(Ketoprofen)又名酮基布洛芬,是一种2-芳基丙酸非甾体抗炎药,可抑制环氧化酶活性,还可在一定程度上抑制脂氧酶活性,减少缓激肽生成,改善炎症和损伤部位情况^[1]。此外,酮洛芬还有一定的中枢性镇痛作用,对风湿、类风湿性关节炎、脊髓炎、痛风等具有较好疗效^[2-3],是目前临床应用较多的抗炎镇痛药之一^[4]。酮洛芬肠溶胶囊质量标准收载于2015年版《中国药典》(二部)^[5],但现有标准和相关文献中多采用反向高效液相色谱法(HPLC)^[5-8]、紫外分光光度法^[9-10]等,分离效果均不是很理想。因此,笔者采用HPLC法在正向色谱条件下测定酮洛芬肠溶胶囊中酮洛芬的含量,以期完善该制剂的质量标准提供参考。

1 材料

1.1 仪器

HP 1200型HPLC仪,包括1200可变波长检测器、1200化学工作站、1200标准自动进样器(美国Agilent公司);BP 211D型电子分析天平(德国Sartorius公司);

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0371-85965137。E-mail:zhengxuxia1988@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:中草药分析及质量控制。电话:0371-85965023。E-mail:707655091@qq.com

Exceed-Cd-20型实验室超纯水机(苏州艾科水处理设备工程有限公司)。

1.2 药品与试剂

酮洛芬肠溶胶囊(山东华鲁制药有限公司,批号:091002、091103、100106,规格:50 mg/片);酮洛芬对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100337-200502,纯度:>98%);正己烷、异丙醇和无水乙醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Chiralpak IC(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:正己烷(含0.1%三氟乙酸)-异丙醇(90:10, V/V);流速:0.8 mL/min;检测波长:268 nm;柱温:25℃;进样量:10 μL。

2.2 溶液的制备

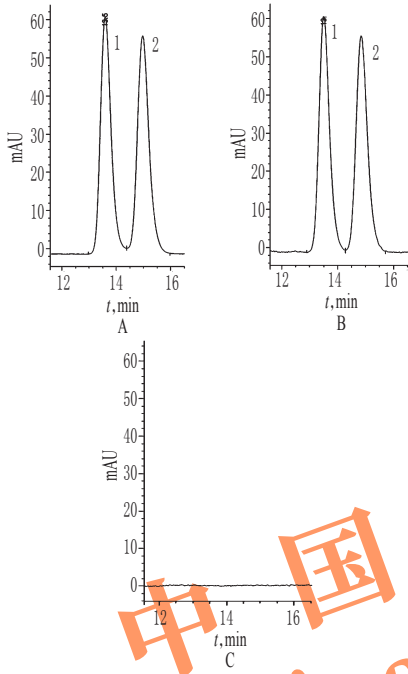
2.2.1 对照品溶液 精密称取酮洛芬对照品50.0 mg,置于100 mL量瓶中,加乙醇溶解并定容,摇匀,即得。

2.2.2 供试品溶液 精密称取样内容物适量(相当于酮洛芬25 mg),置于50 mL量瓶中,加乙醇30 mL,溶解并定容,摇匀,经0.45 μm微孔滤膜,滤过,取续滤液,即得。

2.2.3 阴性对照溶液 按样品的处方比例和制备工艺制备缺酮洛芬的阴性样品,按“2.2.2”项下方法制成阴性对照溶液。

2.3 系统适用性试验

精密量取“2.2”项下对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液各适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图1。由图1可知,在该色谱条件下,理论板数以S-酮洛芬、R-酮洛芬峰计均≥3 000;各成分均能达到基线分离,分离度>2。



A.对照品;B.供试品;C.阴性对照;1.S-酮洛芬;2.R-酮洛芬
A. substance control; B. test sample; C. negative control; 1. S-ketoprofen; 2. R-ketoprofen

图1 高效液相色谱图
Fig 1 HPLC chromatograms

2.4 线性关系考察

精密量取“2.2.1”项下对照品溶液0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、10.0 mL,分别置于10 mL量瓶中,加乙醇定容,制成系列对照品溶液。取上述系列对照品溶液适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以酮洛芬质量浓度(x, mg/mL)为横坐标,峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得酮洛芬回归方程 $y=18\,923x-9.764\,6$ ($r=0.999\,8$)。结果表明,酮洛芬(R-酮洛芬与S-酮洛芬之和)检测质量浓度线性范围为0.025~0.5 mg/mL。

2.5 定量限(LOQ)与检测限(LOD)考察

取“2.2.1”项下对照品溶液适量,倍比稀释,按“2.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。当信噪比为10:1时,得LOQ;当信噪比为3:1时,得LOD。结果,酮洛芬(R-酮洛芬与S-酮洛芬之和)的LOQ为1.0 mg/L,LOD为0.2 mg/L。

2.6 精密度试验

取“2.2.1”项下对照品溶液适量,按“2.1”项下色谱条

件连续进样测定6次,记录峰面积。结果,酮洛芬(R-酮洛芬与S-酮洛芬之和)峰面积的RSD=0.13% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.7 稳定性试验

取“2.2.1”项下供试品溶液(批号:091103)适量,分别于室温下放置0、2、4、6、8、10、12、24 h时,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,酮洛芬(R-酮洛芬与S-酮洛芬之和)峰面积的RSD=0.97% ($n=8$),表明供试品溶液在室温下放置24 h内稳定性良好。

2.8 重复性试验

精密称取同一批样品(批号:091103)适量,共6份,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算样品含量。结果,酮洛芬(R-酮洛芬与S-酮洛芬之和)含量的平均值为98.1%,RSD=1.12% ($n=6$),表明本方法重复性良好。

2.9 加样回收率试验

取已知含量的样品(批号:091103)适量,共6份,分别置于50 mL量瓶中,各加入一定质量的酮洛芬对照品,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率,结果见表1。

表1 加样回收率试验结果($n=6$)
Tab 1 Results of recovery test($n=6$)

取样量,mg	样品含量,mg	加入量,mg	测得量,mg	加样回收率,%	平均加样回收率,%	RSD,%
19.47	4.988	5.00	10.002	100.28	98.23	1.87
19.53	5.004	5.00	9.854	97.00		
19.49	4.994	5.00	9.937	98.86		
19.43	4.978	5.00	9.994	100.32		
19.56	5.012	5.00	9.839	96.54		
19.50	4.996	5.00	9.814	96.36		

2.10 样品含量测定

取3批样品(批号:091002、091103、100106)各适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定3次,记录峰面积并计算样品中酮洛芬(R-酮洛芬与S-酮洛芬之和)的含量。结果,3批样品中,酮洛芬的含量分别为97.12%、97.50%、99.20% ($n=3$)。

3 讨论

3.1 流动相的选择

本试验考察了不同比例正己烷(含0.1%三氟乙酸)-无水乙醇和正己烷(各0.1%三氟乙酸)-异丙醇等作为流动相体系及其不同体系的体积比对酮洛芬色谱峰的影响。结果表明,流动相为正己烷(含0.1%三氟乙酸)-无水乙醇时,S-酮洛芬和R-酮洛芬未达到基线分离。综合考虑分析时间和分离度,故选用正己烷(含0.1%三氟乙酸)-异丙醇(90:10, V/V)作为流动相。

3.2 柱温和流速的选择

本试验考察了不同柱温和流速对酮洛芬对映体的保留时间和分离度的影响。结果,在10~35 ℃范围内,综合考虑S-酮洛芬和R-酮洛芬的分离度和试验温度的

药品经营管理类核心课程教学体系的改革与探索^Δ

石开云^{1,2*}, 邹晓川^{1,2}, 李俊^{1,2}, 王文峰¹ (1.重庆第二师范学院生物与化学工程系药学教研室, 重庆 400067; 2.重庆第二师范学院药物化学研究所, 重庆 400067)

中图分类号 G642.0;R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2581-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.38

摘要 目的:提高药品经营管理专业学生的专业知识和实践能力,培养高素质创新型药品经营管理人才。方法:以建构主义理论为指导,整合《药事管理学》《药品经营企业管理学基础》《药品经营质量管理》的有关理论课程,并增加实训课程。结果:将《药事管理学》课程的“药品经营管理”的相关内容整合到《药品经营质量管理》课程中;并在《药事管理学》课程中增加“药品注册管理”相关内容。将《药品经营企业管理学基础》与《药品经营质量管理》课程中增加的实训课程整合为模拟“药品经营公司”运营全过程的实训比赛。结论:我校药学经营管理类课程教学体系的改革已初具成效,为药品经营与管理专业学生的就业和择业奠定了良好的理论和实践基础。
关键词 药学经营管理类课程;教学体系;改革;探索

Reform and Exploration of Teaching System for Pharmaceutical Marketing and Management Main Course
SHI Kaiyun^{1,2}, ZOU Xiaochuan^{1,2}, LI Jun^{1,2}, WANG Wenfeng¹ (1.Pharmaceutical Teaching and Research Section, Dept. of Biological and Chemical Engineering, Second Chongqing University of Education, Chongqing 400067, China; 2.Institute of Medicinal Chemistry Research, Second Chongqing University of Education, Chongqing 400067, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve professional skills and practical abilities of students majored in drug marketing and man-

易操控性,选用25℃为最佳柱温。在0.2~1.2 mL/min内,综合分析时间和分离度,选用0.8 mL/min为最佳流速。

3.3 酮洛芬的构型

酮洛芬 α 位上有1个手性碳原子,存在一对光学异构S-酮洛芬和R-酮洛芬^[10-11]。本试验主要考察酮洛芬肠溶胶囊中酮洛芬的含量,故相关试验中以S-酮洛芬与R-酮洛芬峰面积之和来计算酮洛芬的含量,这也为后续测定酮洛芬肠溶胶囊中S-酮洛芬与R-酮洛芬的含量作一定铺垫。

综上所述,本方法操作简便、准确快速,适用于测定酮洛芬肠溶胶囊中酮洛芬的含量。

参考文献

[1] 杨青,李明.HPLC法测定酮洛芬缓释胶囊中主药的含量[J].中国药房,2007,18(25):1980-1981.
[2] 姚宝君,王启帅,牛万刚,等.酮洛芬含量测定方法及药效学研究进展[J].中国药业,2006,15(21):60-61.

^Δ 基金项目:重庆市教育委员会科学技术研究项目(No.KJ131513);重庆第二师范学院教改项目(No.JG20132205);重庆市高校“创新团队建设计划”项目(No.KJTD201325)

* 高级工程师,副教授,博士。研究方向:有机合成、药物化学、中药学、天然药物化学、药物分析。电话:023-86307018。E-mail: shiky@cque.edu.cn

[3] Shinkai N, Korenaga K, Mizu H, *et al.* Intra-articular penetration of ketoprofen and analgesic effects after topical patch application in rats[J]. *J Control Release*, 2008, 131(2):107-112.
[4] 石莉,张晶,李乐,等.RP-HPLC法测定酮洛芬凝胶中药物含量[J].实用药物与临床,2014,17(10):1302-1305.
[5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:1459-1460.
[6] 李娟.高效液相色谱法测定酮洛芬肠溶胶囊和搽剂的含量[J].中国医院药学杂志,2010,30(9):798-800.
[7] 张耕,赵江琼,易以木.高效液相色谱法测定酮洛芬凝胶的含量[J].中国医院药学杂志,2008,28(4):314-315.
[8] 王东青.HPLC法测定酮洛芬注射液中酮洛芬含量[J].山西农业大学学报,2008,28(4):465-466.
[9] 顾雪银,景皓.紫外分光光度法测定酮洛芬肠溶片含量[J].药物分析杂志,2001,21(3):210-211.
[10] Neirinckx E, Croubels S, Remon JP, *et al.* Chiral inversion of R(-) to S(+) ketoprofen in pigs[J]. *Vet J*, 2011, 190(2):290-292.
[11] 卢元东,何建学,李婷.高效液相色谱法测定右旋酮洛芬氨丁三醇及其对映体的含量[J].中国药业,2007,16(19):23-24.

(收稿日期:2016-06-30 修回日期:2016-12-16)
(编辑:刘柳)