

HPLC法同时测定盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠的含量

张国荣*, 段好刚, 郭小冬, 武新安(兰州大学第一医院药剂科, 兰州 730000)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)20-1907-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.20.28

摘要 目的:建立同时测定盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠含量的方法。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为依利特Hypersil ODS2 C₁₈,流动相为乙腈-水(28:72, V/V),流速为1.0 ml/min,检测波长为250 nm,柱温为30.0 ℃,进样量为20 μl。结果:盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠的检测质量浓度分别在0.03~2.10、0.02~1.10 mg/ml范围内与各自峰面积积分值呈良好的线性关系($r=0.999\ 9$ 、 $r=0.999\ 7$);精密密度、稳定性、重复性试验的RSD≤0.88%;平均加样回收率分别为100.05%、99.81%,RSD分别为0.77%、1.33%($n=9$)。结论:该方法简便、快速、准确、灵敏度高,可用于同时测定盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠的含量。

关键词 盐酸平阳霉素;地塞米松磷酸钠;高效液相色谱法;含量测定

Simultaneous Determination of Bleomycin Hydrochloride and Dexamethasone Sodium Phosphate by HPLC
ZHANG Guo-rong, DUAN Hao-gang, GUO Xiao-dong, WU Xin-an (Dept. of Pharmacy, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for simultaneous determination of bleomycin hydrochloride and dexamethasone sodium phosphate. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on Elite Hypersil ODS2 C₁₈ column with mobile phase composed of acetonitrile-water (28:72, V/V) at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 250 nm and the column temperature was set at 30.0 ℃. The sample size was 20 μl. RESULTS: The linear range of bleomycin hydrochloride and dexamethasone sodium phosphate were 0.03-2.10 mg/ml ($r=0.999\ 9$) and 0.02-1.10 mg/ml ($r=0.999\ 7$), respectively. RSDs of precision, stability and reproducibility tests were all lower than 0.88%. The average recoveries were 100.05% (RSD=0.77%, $n=9$) and 99.81% (RSD=1.33%, $n=9$). CONCLUSIONS: The method is simple, rapid, accurate and highly sensitive, which can simultaneously determine the contents of bleomycin hydrochloride and dexamethasone sodium phosphate.

KEYWORDS Bleomycin hydrochloride; Dexamethasone sodium phosphate; HPLC; Content determination

平阳霉素是我国自主研发的抗肿瘤类抗菌药物,近年来在血管瘤及脉管畸形的治疗中因疗效显著而得到广泛应用^[1-6]。为了在治疗的同时避免不良反应的发生,减轻患者痛苦,往往将该药与地塞米松混合后在患处局部注射^[7-11]。本试验中,笔者采用高效液相色谱(HPLC)法建立了同时测定二者混合液中各自含量的方法,以研究盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠配伍后的稳定性。

1 材料

1.1 仪器

HPLC仪,包括LC-20AT二元梯度泵、SPD-M20A二极管阵列检测器、DGU-20A在线脱气系统、SL-20A自动进样系统、

CTO-20A柱温箱、LC Solution色谱工作站(日本岛津公司);XW-80A旋涡混合器(上海医科大学仪器厂);KQ5200超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);AL204电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]。

1.2 药品与试剂

注射用盐酸平阳霉素(天津天河制药有限公司,批号:100301、100402、110201,规格:8 mg);地塞米松磷酸钠注射液(山东鲁抗辰欣药业有限公司,批号:101102311、110211101、111196124,规格:5 mg:1 ml);盐酸平阳霉素、地塞米松磷酸钠对照品(中国食品药品检定研究院,批号:130424、100129,质量分数:99.4%、99.7%);甲醇(色谱纯,德国默克公司);乙腈

[12] 王德辉,王正敏.咪唑斯汀治疗常年性变应性鼻炎的疗效和安全性[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2002,16(11):625.

[13] 张宏誉,李宏,尹佳,等.咪唑斯汀治疗过敏性鼻炎的多中心随机平行组对照的临床试验报告[J].中华微生物学和免疫学杂志,2001,21(S2):57.

[14] Frèche C, Leynadier F, Horak F, et al. Mizolastine pro-

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0931-8356510。E-mail:lzgry@sohu.com

vides effective symptom relief in patients suffering from perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study versus loratadine[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002,89(3):304.

[15] Bellioni P, Catalano B, Cervellera G, et al. Comparison of mizolastine with loratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis[J]. *Rhinology*, 1996,34(2):101.

(收稿日期:2013-08-19 修回日期:2014-03-25)

(色谱纯,山东禹王实业有限公司禹城化工厂);其他试剂均为国产分析纯,水为自制去离子水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:依利特 Hypersil ODS2 C₁₈ (4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相:A为28%乙腈,B为72%水[取1 g乙烷磺酸钠和0.5 g乙二胺四乙酸溶于500 ml纯化水中,加500 μl三乙胺、200 μl磷酸调pH至4~5,超声(功率:100 W,频率:40 kHz)处理,抽滤];流速:1.0 ml/min;柱温:30.0 ℃;检测波长:250 nm;进样量:20 μl。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液 (1)盐酸平阳霉素对照品:精密称取盐酸平阳霉素对照品16.0 mg,置于10 ml量瓶中,用0.9%氯化钠溶液溶解并定容,配制成质量浓度为1.6 mg/ml的盐酸平阳霉素对照品溶液。(2)地塞米松磷酸钠对照品:精密称取地塞米松磷酸钠对照品5.0 mg,置于50 ml量瓶中,用0.9%氯化钠溶液溶解并定容,配制成质量浓度为1.0 mg/ml的地塞米松磷酸钠对照品溶液。

2.2.2 混合供试品溶液 精密称取注射用盐酸平阳霉素80.0 mg,置于50 ml量瓶中,加入精密量取的地塞米松磷酸钠注射液10.0 ml,用0.9%氯化钠溶液稀释至刻度,制成每1 ml中分别含有盐酸平阳霉素1.6 mg和地塞米松磷酸钠1.0 mg的混合溶液,摇匀,即得混合供试品溶液。

2.2.3 空白对照溶液 取0.9%氯化钠溶液,加入50 ml量瓶至刻度,即得。

2.3 系统适用性试验

精密量取2.2项下的对照品溶液、混合供试品溶液、空白对照溶液各20 μl,进样测定,记录色谱,详见图1。由图1可见,盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠的保留时间分别为3.959、5.673 min。理论板数以盐酸平阳霉素计不低于2 000,分离度大于1.5。

2.4 线性关系考察

将盐酸平阳霉素对照品和地塞米松磷酸钠对照品用0.9%氯化钠溶液稀释成系列混合对照品溶液,其中含盐酸平阳霉素各为2.10、1.05、0.53、0.26、0.13、0.07、0.03 mg/ml,含地塞米松磷酸钠各为1.10、0.55、0.275、0.14、0.07、0.03、0.02 mg/ml,分别进样20 μl,进行分析并记录色谱。以待测成分的检测质量浓度(x)为横坐标,峰面积(y)为纵坐标,进行线性回归,得盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠的回归方程分别为 $y=4\ 498x+11\ 438$ ($r=0.999\ 9$)和 $y=11\ 601x-22\ 441$ ($r=0.999\ 7$)。结果表明,盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠的检测质量浓度分别在0.03~2.10、0.02~1.10 mg/ml范围内与各自峰面积积分值呈良好的线性关系。

2.5 精密度试验

取“2.2.1”项下的两种对照品溶液各1 ml,混匀,得混合对照品溶液,连续进样6次,记录峰面积。结果,盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠峰面积的RSD分别为0.28%和0.02%,表明仪器的精密度良好。

2.6 稳定性试验

按“2.2.2”项下方法制备混合供试品溶液(盐酸平阳霉素

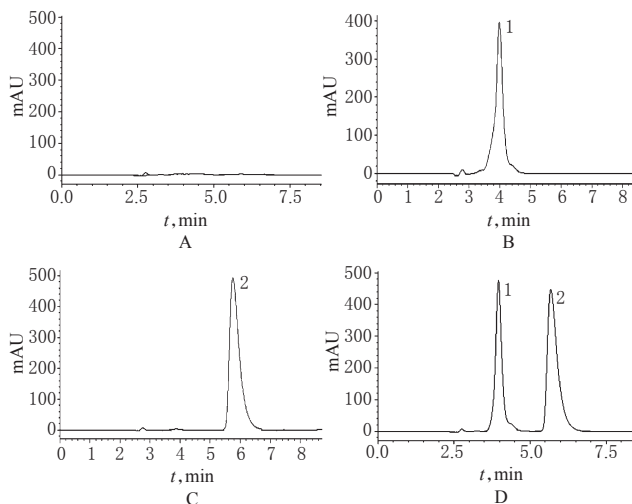


图1 高效液相色谱图

A.空白对照;B.盐酸平阳霉素对照品;C.地塞米松磷酸钠对照品;D.混合供试品;1.盐酸平阳霉素;2.地塞米松磷酸钠

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank control; B. bleomycin hydrochloride control; C. dexamethasone sodium phosphate control; D. mixed test sample; 1. bleomycin hydrochloride; 2. dexamethasone sodium phosphate

批号:100301;地塞米松磷酸钠批号:101102311),室温放置,分别于0、0.5、1、1.5、2 h时进样分析,记录峰面积。结果,盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠峰面积的RSD分别为0.88%和0.56%,表明混合供试品溶液在室温放置2 h内质量稳定。

2.7 重复性试验

取盐酸平阳霉素(批号:100301)和地塞米松磷酸钠(批号:101102311)样品适量,按“2.2.2”项下方法制备成6份混合供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定并计算含量。结果,盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠的平均质量浓度分别为1.58和0.99 mg/ml, RSD分别为0.36%和0.38%,表明本方法的重复性良好。

2.8 加样回收率试验

精密移取已知质量浓度的盐酸平阳霉素(1.50 mg/ml,批号:100301)和地塞米松磷酸钠(0.98 mg/ml,批号:101102311)混合供试品溶液共9份,每份0.5 ml,分别加入已知质量浓度的盐酸平阳霉素(1.8、1.5、1.2 mg/ml)和地塞米松磷酸钠(1.18、0.98、0.78 mg/ml)对照品溶液各0.5 ml,混匀,进样测定,并计算加样回收率,结果见表1。

2.9 样品含量测定

取3批盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠样品各适量,按“2.2.2”项下的方法制备混合供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,并按“2.4”项下回归方程计算含量,结果见表2。

3 讨论

《中国药典》(2010年版)对盐酸平阳霉素的含量测定采用梯度洗脱法^[1],其方法相对复杂,而且采用该法不能同时测定地塞米松磷酸钠的含量。本研究通过多通道检测,发现在波长为250 nm时,盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠均有较高吸收且灵敏度较高。故选择250 nm作为本研究的检测波长。

盐酸平阳霉素为大分子极性物质,其分子结构中含有多

表1 加样回收率试验结果(n=9)
Tab 1 Results of recovery tests(n=9)

待测成分	所含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
盐酸平阳霉素	0.750	0.900	1.657	100.78	100.05	0.77
	0.750	0.900	1.645	99.44		
	0.750	0.900	1.653	100.33		
	0.750	0.750	1.502	100.27		
	0.750	0.750	1.504	100.53		
	0.750	0.750	1.507	100.93		
	0.750	0.600	1.341	98.50		
	0.750	0.600	1.347	99.50		
	0.750	0.600	1.351	100.17		
	0.750	0.600	1.351	100.17		
地塞米松磷酸钠	0.490	0.590	1.084	100.68	99.81	1.33
	0.490	0.590	1.081	100.17		
	0.490	0.590	1.076	99.32		
	0.490	0.490	0.975	98.98		
	0.490	0.490	0.971	98.16		
	0.490	0.490	0.983	100.61		
	0.490	0.390	0.883	101.60		
	0.490	0.390	0.879	97.74		
	0.490	0.390	0.884	101.03		
	0.490	0.390	0.884	101.03		

表2 样品含量测定结果(mg/ml, n=3)

Tab 2 Results of content determination of the samples(mg/ml, n=3)

待测成分	批号	测得量	理论量
盐酸平阳霉素	100301	1.50	1.60
	100402	1.48	1.60
	110201	1.47	1.60
地塞米松磷酸钠	101102311	0.98	1.00
	110211101	0.96	1.00
	111196124	0.96	1.00
	111196124	0.96	1.00

个氨基和羟基,水溶性极强,且稳定性较差。而在选择色谱条件时,于流动相中加入己烷磺酸钠和乙二胺四乙酸可增加分离效果,提高方法的重复性,防止拖尾,改善峰形。同时,在选择流动相时分别对乙腈与甲醇进行了考察,结果发现乙腈分离效果优于甲醇,当乙腈体积比例在28%时可实现盐酸平阳霉素与地塞米松磷酸钠的完全分离。

综上所述,本方法简便、快速、准确、灵敏度高,可用于同

时测定盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠的含量。本研究建立的方法与国内外已报道方法比较,较好解决了平阳霉素与地塞米松的色谱分离问题,检测特异性及分离度良好,保留时间适宜,可在较短时间内完成两种物质的同时测定。本研究结果为更深入地研究两种药物混合后的稳定性奠定了基础,进而为临床血管瘤患者盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠混合注射方案的制订提供配伍依据。

参考文献

- [1] 盛华,张亚丽,王玲,等.平阳霉素联合地塞米松瘤体内注射治疗婴幼儿脉管性疾病[J].中国美容医学,2010,19(6):875.
- [2] 童燕萍,叶建华.平阳霉素与地塞米松联合治疗颌面部静脉畸形[J].温州医学院学报,2010,40(1):88.
- [3] 祁明亮,陕声国,严飞.平阳霉素+地塞米松瘤内注射治疗婴幼儿皮肤血管瘤的Meta分析[J].数理医药学杂志,2010,23(5):547.
- [4] 汪海燕,杨宏宇,唐璟,等.平阳霉素治疗口腔颌面部血管瘤及脉管畸形的副反应[J].中国医药科学,2011,1(2):20.
- [5] 方海军.平阳霉素联合地塞米松注射治疗舌前腺囊肿60例疗效观察[J].海峡药学,2011,23(7):152.
- [6] 刘洪泉,张静,祁智勤.平阳霉素地塞米松联合瘤体注射治疗颌面部血管瘤[J].中国美容医学,2009,18(1):84.
- [7] 朱英芹.平阳霉素联合地塞米松治疗口腔颌面部血管瘤的临床疗效[J].中国医药指南,2013,11(7):36.
- [8] 宣铁峰.应用地塞米松与平阳霉素治疗婴幼儿血管瘤的研究[J].中国妇幼卫生杂志,2013,4(2):45.
- [9] 蒙喜永.平阳霉素联合地塞米松治疗婴幼儿颌面部静脉畸形疗效观察[J].中国美容医学,2013,21(3):451.
- [10] 刘国林,闫威,陈勇,等.平阳霉素联合地塞米松灌注治疗婴幼儿颌面部血管瘤的疗效评价[J].国际口腔医学杂志,2009,36(6):669.
- [11] 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,2010:660.

(收稿日期:2013-11-13 修回日期:2014-03-31)

2014年食品安全监督抽检和风险监测工作部署会议在重庆召开

本刊讯 2014年食品安全监督抽检和风险监测工作部署会议于2014年4月22-23日在重庆市召开。会议深入贯彻落实党中央、国务院关于食品安全工作的决策部署,研究分析当前食品安全形势,从立足新的监管体制,统筹提高食品安全监管水平的角度出发,进一步加强食品安全抽检和监测工作措施,部署2014年的抽检监测任务。食品药品监管总局局长张勇出席会议并讲话,副局长滕佳材主持会议。

张勇在讲话中深刻分析了当前面临的食品安全形势,突出强调了抽检监测工作在食品安全全局工作的重要意义,明确要求各地提高对抽检监测工作的认识水平和重视程度,切实将其抓紧抓好抓实。张勇指出,食品安全是重大的基本民生问题,党中央、国务院高度重视,全社会高度关切。面对中央要求和公众期盼,面临当前严峻复杂的食品安全形势,各级

食品药品监管部门落实党中央、国务院要求,围绕食品安全科学严格监管,研究出台了一系列政策措施,其中抽检监测是国际公认、普遍采用的食品安全基本管理措施,是从整体上统筹提高食品安全管理水平的重要一环,也是监管工作由事后查处为主向关口前移、预防为主转变的重要举措,更是在新的监管体制下更多依靠科技支撑、提高监管效能的创新性工作。张勇强调,各地必须把抽检监测工作进一步突出出来,摆到食品安全全局工作的重要位置,将其作为应对当前我国食品安全隐患点多面广严峻形势的重要监管手段,作为不断巩固食品安全基础的一项重要的治本之策,作为开创监管工作新局面、引导社会共治的强有力推手,通过全系统的努力,把这项工作摆好布局、建好机制、落实好任务。