

HPLC法测定复方磺胺嘧啶银混悬液中2种组分的含量^Δ

赵永德^{1*}, 田洪根², 丁长玲^{1#}, 丁召兴¹, 崔光怀¹, 刘呈华¹(1.滨州医学院附属医院, 山东滨州 256603; 2.滨州市药品检验所, 山东滨州 256618)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)09-0816-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.17

摘要 目的:建立测定复方磺胺嘧啶银混悬液中2种组分含量的方法。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为Kromasil C₁₈,先以流动相A 0.8%三乙胺(pH至4.9)-流动相B 甲醇(90:10)进行洗脱,检测磺胺嘧啶银,待其出峰后立即改以流动相A-流动相B(60:40)洗脱10 min后检测醋酸氯己定,流速为1.0 ml/min,检测波长为260 nm,柱温为室温。结果:磺胺嘧啶银和醋酸氯己定的检测质量浓度线性范围分别为0.051~0.153 mg/ml($r=0.999\ 9$)、20.32~60.96 μg/ml($r=0.999\ 9$),平均回收率分别为99.3%(RSD=0.75%, $n=6$)、98.0%(RSD=0.90%, $n=6$)。结论:本文建立的方法可使磺胺嘧啶银和醋酸氯己定完全分离,避免了相互干扰,且方法简便、灵敏,能有效控制该制剂质量。

关键词 高效液相色谱法;复方磺胺嘧啶银混悬液;醋酸氯己定;含量测定

Content Determination of 2 Ingredients in Compound Silver Sulfadiazine Suspension by HPLC

ZHAO Yong-de¹, TIAN Hong-gen², DING Chang-ling¹, DING Zhao-xing¹, CUI Guang-huai¹, LIU Cheng-hua¹(1. The Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Shandong Binzhou 256603, China; 2. Binzhou Institute for Drug Control, Shandong Binzhou 256618, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for content determination of 2 ingredients in Compound silver sulfadiazine suspension. METHODS: HPLC method was adopted. Kromasil C₁₈ column was used. Mobile phase A 0.8% triethylamine (pH value adjusted to 4.9)-mobile phase B methanol (90:10) was used to elute for the determination of silver sulfadiazine; after peak value appeared, mobile phase A-mobile phase B (60:40) was used to elute for 10 min for the determination of chlorhexidine acetate at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 260 nm and column temperature was room temperature. RESULTS: The linear ranges were 0.051-0.153 mg/ml for silver sulfadiazine ($r=0.999\ 9$) and 20.32-60.96 μg/ml for chlorhexidine acetate ($r=0.999\ 9$). Average recoveries were 99.3% (RSD=0.75%, $n=6$) and 98.0% (RSD=0.90%, $n=6$). CONCLUSIONS: Established method can separate silver sulfadiazine from chlorhexidine acetate completely and avoid mutual interference, and the method is simple, sensitive and effective for the quality control of the preparation.

KEY WORDS HPLC; Compound silver sulfadiazine suspension; Chlorhexidine acetate; Content determination

复方磺胺嘧啶银混悬液是滨州医学院附属医院研制的一种治疗烧伤、烫伤用特色药物。其中的组分磺胺嘧啶银保持了磺胺嘧啶及银离子两者的抗菌作用,除能控制创面感染外,还可促使创面干燥、结痂和促进愈合;另一种组分醋酸氯己定对易造成创面感染的革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌也有较强的抑制和杀灭作用,二者合用具有协同抗菌作用^[1]。经查阅文献,有采用永停滴定法^[2]和紫外分光光度法^[3]测定磺胺嘧啶银含量的报道,但是经笔者试验,这2种方法均不能有效分离2种组分,因此不能消除本品中磺胺嘧啶与醋酸氯己定之间的

相互干扰。为进一步完善该品种质量标准,保证检验质量,笔者参照《美国药典》中磺胺嘧啶银原料药及其制剂的含量测定方法^[4],建立了以高效液相色谱(HPLC)法测定该制剂中的2种组分含量的方法,并取得了满意的效果。

1 材料

LC-20A HPLC仪、LC-20AT紫外检测器(日本岛津公司)。

磺胺嘧啶银混悬液(滨州医学院附属医院,批号:20110503、20110602、20110626,规格:磺胺嘧啶银5 g:100 ml、醋酸氯己定0.1 g:100 ml);磺胺嘧啶银对照品(湖南化学试剂

测定。

3.3 色谱记录时间的确定

在有关物质研究中,发现色谱图20 min处有中间体5的杂质峰(图1A中3号峰)出现,为保证可能出现的杂质峰完全出

峰,且分离度良好,确定记录时间为主成分峰保留时间的3倍。

综上所述,本法简便、快速、准确,可用于他米巴罗汀含量及有关物质的测定。

参考文献

- [1] 赖树清, 须媚. 急性早幼粒细胞性白血病治疗药他米巴罗汀(tamibarotene)[J]. 世界临床药物, 2007, 28(4): 252.
- [2] 张丽华, 黄仁杰. 他米巴罗汀胶囊制备及其含量测定[J]. 今日药学, 2010, 20(10): 10.

(收稿日期:2012-04-01 修回日期:2012-05-09)

Δ 基金项目:滨州医学院科研计划资助项目(No.BY2009KJ40)
* 副主任药师。研究方向:药事管理。电话:0543-3256753。E-mail:byfyzyd1961@126.com
通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学与新制剂研发。电话:0543-3256751。E-mail:dingling256603@163.com

总厂,批号:20060101,纯度:99.2%);醋酸氯己定对照品(中国食品药品检定研究院,批号:130183-200101,纯度:99.0%);乙腈为色谱纯,水为纯净水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Kromasil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相A:0.8%三乙胺(冰醋酸调pH至4.9),流动相B:甲醇[先以流动相A-流动相B(90:10)进行洗脱,磺胺嘧啶出峰时间约为10 min;待磺胺嘧啶出峰后,立即改以流动相A-流动相B(60:40)洗脱10 min,检测醋酸氯己定],流速:1.0 ml/min;检测波长:260 nm;柱温:室温;进样量:20 μl。

2.2 对照品溶液的制备

2.2.1 磺胺嘧啶银对照品溶液。精密称定磺胺嘧啶银对照品51.00 mg,置于50 ml量瓶中,加0.03 mol/L的盐酸溶液溶解并稀释至刻度,摇匀,作为磺胺嘧啶银对照品贮备液(1.02 mg/ml);精密量取对照品贮备液5 ml,置于50 ml量瓶中,加0.03 mol/L的盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.2 醋酸氯己定对照品溶液。精密称取醋酸氯己定对照品20.32 mg,置于50 ml量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,作为醋酸氯己定对照品贮备液(0.406 4 mg/ml);精密量取对照品贮备液5 ml,置于50 ml量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。

2.3 供试品溶液的制备

2.3.1 供试品溶液(测定磺胺嘧啶银)。精密量取本品2 ml,置于50 ml量瓶中,加0.03 mol/L的盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,滤过;精密量取续滤液5 ml,置于100 ml量瓶中,加0.03 mol/L的盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,即得。

2.3.2 供试品溶液(测定醋酸氯己定)。精密量取本品2 ml,置于50 ml量瓶中,加甲醇适量,超声3~5 min,用甲醇稀释至刻度,摇匀,滤过,即得。

分别取2种组分的对照品和供试品溶液进样,色谱见图1。

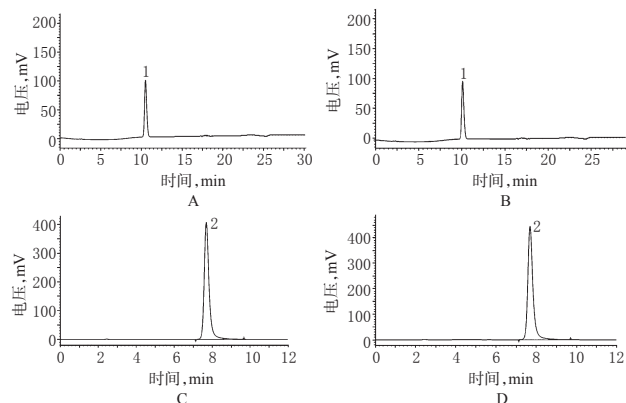


图1 高效液相色谱图

A.磺胺嘧啶银对照品;B.供试品(磺胺嘧啶银);C.醋酸氯己定对照品;D.供试品(醋酸氯己定);1.磺胺嘧啶;2.醋酸氯己定

Fig 1 HPLC chromatograms

A. silver sulfadiazine control; B. test sample (silver sulfadiazine); C. chlorhexidine acetate control; D. test sample (chlorhexidine acetate); 1. sulfadiazine; 2. chlorhexidine acetate

2.4 线性关系考察

2.4.1 磺胺嘧啶银。分别精密量取磺胺嘧啶银对照品贮备液(1.02 mg/ml) 2.50、3.75、5.00、6.25、7.50 ml,置于50 ml量瓶中,用0.03 mol/L的盐酸溶液稀释至刻度。精密吸取上述对照

品溶液各20 μl,注入液相色谱仪,测定。以峰面积(y)为纵坐标,浓度(c)为横坐标进行线性回归,得方程为 $y=18\ 092\ 412c-47\ 970$ ($r=0.999\ 9$),表明磺胺嘧啶银检测质量浓度线性范围为0.051~0.153 mg/ml。

2.4.2 醋酸氯己定。分别精密量取醋酸氯己定对照品贮备液(0.406 4 mg/ml) 2.50、3.75、5.00、6.25、7.50 ml,置于50 ml量瓶中,用甲醇溶液稀释至刻度;精密吸取上述溶液各20 μl,注入液相色谱仪,测定。以峰面积(y)为纵坐标,浓度(c)为横坐标进行线性回归,得方程为 $y=1\ 084\ 787c-42\ 561$ ($r=0.999\ 9$),表明醋酸氯己定检测质量浓度线性范围为20.32~60.96 μg/ml。

2.5 精密度试验

分别精密吸取2种供试品溶液各20 μl,各重复进样6次,测定峰面积,计算RSD,结果磺胺嘧啶和醋酸氯己定峰面积的RSD分别为1.3%、0.76%,符合规定,表明该方法精密度良好。

2.6 稳定性试验

分别精密吸取2种供试品溶液各20 μl,分别在0、4、8、12、24 h时进样,测定2种组分的峰面积,结果磺胺嘧啶和醋酸氯己定峰面积的RSD分别为0.72%、0.99%,符合规定,表明2种供试品溶液在24 h内稳定性均较好。

2.7 加样回收率试验

2.7.1 磺胺嘧啶银。精密量取已知磺胺嘧啶银含量的样品(批号:20110503,磺胺嘧啶银为标示量的98.1%)1 ml,置于50 ml量瓶中,加磺胺嘧啶银对照品贮备液0.5 ml,加0.03 mol/L的盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,滤过。精密量取续滤液5 ml,置于100 ml量瓶中,加0.03 mol/L的盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,得供试品溶液。取样测定,计算回收率,结果平均回收率为99.3%,RSD=0.75%,详见表1。

表1 加样回收率试验结果(n=6)

Tab 1 Result of recovery test(n=6)

组分	样品中含量,	加入量,	测得量,	回收率,	平均回收率,	RSD,
	mg	mg	mg	%	%	%
磺胺嘧啶银	49.05	51.00	99.62	99.15	99.3	0.75
	49.05	51.00	99.72	99.35		
	49.05	51.00	99.51	98.94		
	49.05	51.00	99.62	99.16		
	49.05	51.00	100.48	100.84		
	49.05	51.00	99.41	98.75		
醋酸氯己定	0.994	1.016	2.00	99.0	98.0	0.90
	0.994	1.016	1.98	97.0		
	0.994	1.016	1.99	98.0		
	0.994	1.016	2.00	99.0		
	0.994	1.016	1.98	97.0		
	0.994	1.016	1.99	98.0		

2.7.2 醋酸氯己定。精密量取已知醋酸氯己定含量的样品(批号:20110602,醋酸氯己定为标示量的99.4%)1 ml,置于50 ml量瓶中,加醋酸氯己定对照品贮备液2.5 ml,加甲醇适量,超声3~5 min,用甲醇稀释至刻度,摇匀,滤过,得供试品溶液。取样测定,计算回收率,结果平均回收率为98.0%,RSD=0.90%,详见表1。

2.8 重复性试验

取同一批样品(批号:20110503)6份,制备成供试品溶液并测定,计算供试品中磺胺嘧啶银及醋酸氯己定的含量和RSD。结果,磺胺嘧啶银和醋酸氯己定含量分别为标示量的98.1%和99.4%,RSD分别为0.90%、0.61%,表明该方法具有良好的重复性。

2.9 含量测定结果

关于明胶空心胶囊标准中脆碎度检查的建议

李如栋^{1*},覃志高^{2#}(1.武警广西总队医院,南宁 530003;2.南宁食品药品检验所,南宁 530001)

中图分类号 R927.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)09-0818-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.18

摘要 目的:对明胶空心胶囊标准中的脆碎度检查项目提出修改建议。方法:对明胶空心胶囊的脆碎度检查的历版标准(1989~2010年,共5版)内容进行比较、分析并辅以实际试验进行佐证。结果:经比较分析及实际试验操作发现,历版标准中明胶空心胶囊的脆碎度检查存在相对湿度控制不量化、硝酸镁饱和溶液制备无依据、检验器具不明确等方面的不足。结论:建议相关部门重视并最终确定明胶空心胶囊的脆碎度检查的各项条件,使之更具可操作性,使建立的标准发挥应有的指导作用。

关键词 明胶空心胶囊;脆碎度;标准

Suggestions of Friability Examination about Vacant Gelatin Capsules

LI Ru-dong¹, QIN Zhi-gao² (1. Armed Police Corps Hospital in Guangxi, Nanning 530003, China; 2. Nanning Municipal Institute for Drug Control, Nanning 530001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To put forward suggestions for friability examination about vacant gelatin capsules. METHODS: The contents of 5 editions of friability examination criteria (1989—2010) about vacant gelatin capsules were compared and analyzed, and identified by experimental experiences. RESULTS: After comparative analysis and experimental operation, there were some deficiencies in those criteria, such as in friability examination relative humidity control hadn't been quantized; the preparation of magnesium nitrate saturated solution was short of evidence; inspection instruments was not clear. CONCLUSIONS: It is suggested to strengthen and determine the final conditions for vacant gelatin capsules friability examination so as to own maneuverability and play the deserved guiding role of criteria.

KEY WORDS Vacant gelatin capsules; Friability; Criteria

取3批样品,按“2.3”项下方法制备成供试品溶液,进样测定,计算含量,结果见表2。

表2 3批样品含量测定结果

Tab 2 Result of content determination of 3 batches of samples

批号	磺胺嘧啶银, % (按标示量计算)	醋酸氯己定, % (按标示量计算)
20110503	98.1	99.4
20110602	99.5	98.2
20110626	97.9	98.9

3 讨论

3.1 溶剂的选择

笔者根据磺胺嘧啶银和醋酸氯己定的溶解性差异选择了不同的溶剂制备相关的供试品溶液:以0.03 mol/L的盐酸溶液作溶剂可使磺胺嘧啶银完全溶解,而醋酸氯己定几乎不溶于盐酸溶液;而采用甲醇作溶剂,可使醋酸氯己定完全溶解,而磺胺嘧啶银几乎不溶于甲醇,从而避免了两者的相互干扰^[9]。

3.2 流动相及洗脱方法的选择

笔者尝试使用能同时测定2种组分的流动相,虽经多次试验但均未找到合适的流动相。因此,最终通过调整流动相各组分的比例对2种组分分别进行测定。

3.3 流动相比比例的选择

由于本品中2种组分的极性相差较大,二者在色谱柱上的保留时间差别也较大,如果仅采用流动相A-流动相B(90:10)进行洗脱,磺胺嘧啶银大约在10 min左右出峰,而醋酸氯己定60

min后也未见其出峰;如果仅采用流动相A-流动相B(60:40)进行洗脱,醋酸氯己定大约在7 min出峰,而磺胺嘧啶银在色谱柱上几乎无保留,2 min内就出峰。为了保证检测方法的实用性和结果的准确性,笔者最终采用流动相A-流动相B(90:10)的比例测定磺胺嘧啶银,采用流动相A-流动相B(60:40)的比例测定醋酸氯己定,结果表明方法可行。

试验中磺胺嘧啶银测定时采用了“立即改以流动相A-流动相B(60:40)洗脱10 min”的操作,是为了将供试品溶液中可能存在的极微量的醋酸氯己定快速从色谱柱上洗脱下来,避免醋酸氯己定的强保留性对磺胺嘧啶银测定产生影响。

综上,采用本文建立的HPLC法可使磺胺嘧啶银和醋酸氯己定完全分离,避免了相互干扰,且方法简便、灵敏,能有效控制该制剂质量。

参考文献

- [1] 中国药品生物制品检定所. 中国药品检验标准操作规范[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 313-318.
- [2] 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: 1 145-1 146.
- [3] 黎月玲, 古淑仪, 谢绍婷, 等. 磺胺嘧啶银贴剂的制备及质量控制[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(4): 326.
- [4] United States Pharmacopeial Convention. USP: 24[S]. Washington DC: Pharmacopeial Convention, Inc., 2000: 1 566.
- [5] 李小荣. 高效液相色谱法测定醋酸氯己定缓释凝胶中醋酸氯己定的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(19): 1 727.

(收稿日期: 2012-03-17 修回日期: 2013-01-07)

* 主管药师。研究方向: 药理学。E-mail: 474892886@qq.com
通信作者: 副主任药师。研究方向: 药物分析。E-mail: nnqzg@163.com