

高效液相色谱法测定复方洛美沙星即型凝胶滴耳剂中地塞米松含量*

陈丽娜¹, 李东², 谢燕贤³, 温中明⁴, 廖朝峰¹, 李惠民¹

(1. 广东省深圳市宝安区人民医院 广东 深圳 518101; 2. 广东省深圳市人民医院·暨南大学医学院第二临床医学院 广东 深圳 518020; 3. 广东省深圳市宝安区石岩医院 广东 深圳 518020; 4. 广东省深圳市光明新区公明医院 广东 深圳 518020)

摘要:目的 采用高效液相色谱法测定复方洛美沙星即型凝胶滴耳剂中地塞米松的含量。方法 以 Diamonsil C₁₈ 柱为色谱柱, 流动相为乙腈-水(40:60, pH 为 3.0~3.5), 流速为 1 mL/min, 柱温 40 °C, 检测波长 240 nm, 进样量 20 μL。以峰面积外标法计算。结果 洛美沙星质量浓度在 0.015~0.036 mg/mL 范围内与峰面积线性关系良好, $r=0.9999$ ($n=5$), 平均回收率为 98.01%, $RSD=2.95%$ ($n=9$)。结论 该法操作简便、快速, 结果准确可靠, 重现性好, 可用于测定复方洛美沙星即型凝胶滴耳剂中地塞米松的含量。

关键词:洛美沙星; 地塞米松; 即型凝胶; 滴耳剂; 含量测定

中图分类号: R927.2; R987 文献标识码: A 文章编号: 1006-4931(2010)12-0036-02

Determination of Dexamethasone in Compound Lomefloxacin in Situ Forming Gels Ear Drops by HPLC

Chen Lina¹, Li Dong², Xie Yanxian³, Wen Zhongming⁴, Liao Chaofeng¹, Li Huimin¹

(1. Baoan People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, China 518101;

2. Second Medical College of Jinan University, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, China 518020;

3. Shiyuan People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, China 518020; 4. Gongming People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, China 518020)

Abstract: Objective To establish a HPLC method for the determination of dexamethasone in Compound Lomefloxacin Ear Drops. **Methods** The Diamonsil C₁₈ column was used as an analytical column. The mobile phase was acetonitrile-water (40:60) with the flow rate of 1 mL/min, the detective wavelength was 240 nm. The external standard method was used. **Results** The standard curve of dexamethasone was linear in the concentration range of 0.015-0.036 mg/mL ($r=0.9999$), the average recovery rate was 98.01%, $RSD=2.95%$ ($n=9$).

Conclusion The HPLC method is simple, rapid and accurate for the determination of dexamethasone in Compound Lomefloxacin Ear Drops.

Key words: lomefloxacin; dexamethasone; in situ forming gel; ear drops; content determination

盐酸洛美沙星(lomefloxacin)是日本北陆制药公司开发的第3代喹诺酮类抗菌药物,抗菌谱广,对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、变形杆菌及大肠杆菌都有很强的抗菌活性^[1]。将洛美沙星制成滴耳液后局部用药,则可使药液与患部直接接触,在耳漏和中耳黏膜中获得高浓度并起到杀菌作用,副作用少,无耳鸣及听力损害^[2-4]。地塞米松(dexamethasone)为甾体类强效抗炎药,可减轻病变过程中的炎症反应及组织损害,减少疤痕形成,抑制抗原抗体反应,缩短炎症反应过程。局部的感染常由细菌引起,细菌感染通常会导致炎症的发生,因此以抗菌药物治疗感染的同时运用抗炎药来避免或减轻炎症很有必要^[5-6]。为满足临床需要,笔者研制了复方洛美沙星即型凝胶滴耳剂,并利用高效液相色谱(HPLC)法测定了其中地塞米松的含量,报道如下。

1 仪器与试剂

KNAUER 高效液相色谱仪,包括 K-2501 型紫外检测器(德国诺尔);TU-1810 型紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司);Acculab 电子天平(德国艾科勒);KQ2200B 型超声波清洗机(昆山市超声仪器有限公司)。地塞米松对照品(中国药品生物制品检定所,批号为 100122-200304);盐酸洛美沙星对照品(中国药品生物制品检定所,批号为 0452-200001);复方洛美沙星即

型凝胶滴耳剂(实验室自制,批号分别为 20090201,20090202,20090203);甲醇及乙腈均为色谱纯;三蒸水(本实验室自制)。

2 方法与结果

2.1 测定条件选择

地塞米松检测波长:取地塞米松对照品 0.0103 g,置 100 mL 量瓶中,加乙腈使溶解并稀释至刻度,取 1 mL 至 10 mL 量瓶中,加乙腈稀释至刻度,得质量浓度为 10.3 μg/mL 的溶液,在 200~400 nm 波长范围内进行紫外扫描。结果在 240 nm 波长处有最大吸收(见图 1A)。

混合溶液检测波长:取地塞米松对照品 0.0093 g,盐酸洛美沙星对照品 0.0059 g,置 100 mL 量瓶中,加乙腈使溶解并稀释至刻度,取 1 mL 至 10 mL 量瓶中,加乙腈稀释至刻度,得地塞米松质量浓度为 9.3 μg/mL、洛美沙星质量浓度为 5.9 μg/mL 的混合溶液,在 200~400 nm 波长范围内进行紫外扫描。结果地塞米松在 240 nm 波长处有最大吸收,洛美沙星在 287 nm 处有最大吸收,两者互不干扰,故选择 240 nm 作为制剂中地塞米松含量测定的检测波长(见图 1B)。

流动相选择:根据 2005 年版《中国药典(二部)》地塞米松含量测定检查方法^[7],选择地塞米松的流动相为乙腈-水(40:60)时,

* 深圳市科技计划项目(医疗卫生类),项目编号:200903179。

能有效分离,采用毛细管柱与氮磷检测器大大提高了准确度和灵敏度,且能同时测定 PVP K₃₀ 和 PVP VA₆₄ 中的 NVP 和 2-P,还能有效避免聚合物对柱子的损伤。

作者简介:杨秀德,男,执业药师,主要从事药品检验工作;邱湘龙,男,高级工程师,从事制药工程工作,本文通讯作者,(电话)0577-88924788(电子信箱)xlby@xlby.cn。

参考文献:

[1] 郑俊民. 药用高分子材料学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2000:

153-154.

[2] 罗明生,高天惠. 药剂辅料大全[M]. 第2版. 成都:四川科学技术出版社,2006:1409-1412.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:化学工业出版社,2005:921.

[4] 廖列文,康正. PVP 及其共聚物的残量 NVP 单体的气相色谱测定法[J]. 化学世界,2001,42(6):299-300.

(收稿日期:2009-06-03)

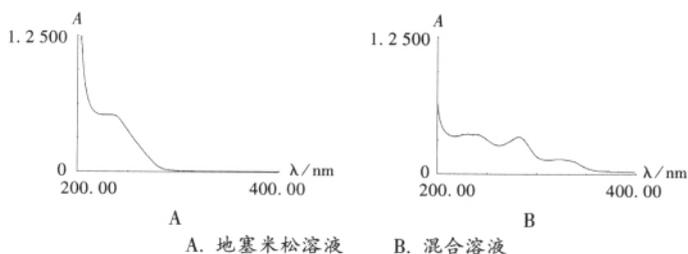


图1 紫外扫描图谱

分离效果较好,且基线平稳,峰形尖锐,测定结果较满意。

2.2 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱: Diamonsil C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-水(40:60), pH为3.0~3.5; 流速: 1 mL/min; 柱温: 40 °C; UV检测波长: 240 nm; 灵敏度: 0.08 AUFs; 进样量: 20 μL; 定量方法: 外标法。理论塔板数按地塞米松峰计算应不低于4753, 高效液相色谱图见图2。

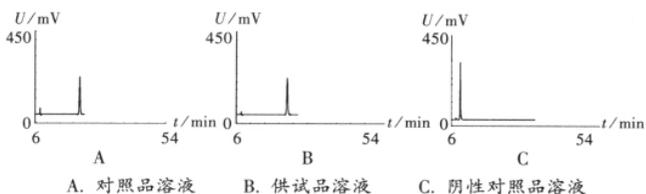


图2 高效液相色谱图

2.3 溶液制备

精密称取干燥至恒重的地塞米松对照品0.0151 g, 置100 mL量瓶中, 加甲醇溶解并定量稀释制得质量浓度为0.151 mg/mL的对照品贮备液。精密量取复方洛美沙星即型凝胶滴耳剂3 mL(约相当于地塞米松3 mg), 置100 mL量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 过滤弃去初滤液, 再精密量取1 mL, 置10 mL量瓶中, 加流动甲醇至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。

2.4 方法学考察

阴性干扰试验: 取处方量不含地塞米松的样品按照处方配成空白辅料溶液, 分别取适量空白辅料溶液, 用流动相制成阴性对照品溶液。取20 μL, 在上述确定流动相条件下注入色谱仪, 记录色谱图。见图2C。可见空白辅料在地塞米松主峰处无吸收峰, 故辅料对地塞米松含量测定无干扰。

线性关系考察: 分别精密量取2.3项下对照品贮备液适量, 用甲醇配制质量浓度分别为0.0151, 0.01812, 0.02416, 0.0302, 0.03624 mg/mL的对照品溶液(分别相当于标示量的50%, 60%, 80%, 100%, 120%), 照高效液相色谱法^[7], 在上述色谱条件下分别取上述对照品溶液各20 μL注入液相色谱仪, 各质量浓度进样3次, 记录色谱图, 以平均峰面积计算。以质量浓度(C)为横坐标、峰面积(A)为纵坐标绘制标准曲线, 得回归方程 $A = 295.2C - 113.16$, $r = 0.9999$ ($n = 5$)。结果表明地塞米松质量浓度在0.015~0.036 mg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

最低检测限考察: 取地塞米松对照品适量, 精密称定, 用甲醇溶解并进行逐级稀释制成质量浓度为每1 mL含地塞米松0.036 μg的对照品溶液, 摇匀, 照上述色谱条件, 取20 μL注入液相色谱仪。按样品吸收峰高是噪音峰高的3倍时检测量作为其最低检测限。经计算, 最低检测限为1.2 ng。

精密度试验: 精密称取地塞米松对照品0.0028 g, 置100 mL量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 取1 mL置100 mL量瓶中, 加甲醇稀释至刻度作为对照品溶液, 依法测定并记录色谱图。结果

$RSD = 0.15\%$ ($n = 6$), 表明该法的精密度良好。

加样回收试验: 取已知含量的样品适量, 分别加入地塞米松对照品适量(相当于处方量的80%, 100%, 120%质量各3份), 精密称定, 按供试品溶液制备方法制备溶液并依法测定, 计算回收率。结果见表1。

表1 地塞米松加样回收试验结果($n = 9$)

加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	\bar{X} (%)	RSD(%)
0.0853	0.0801	93.90		
0.0839	0.0816	97.26		
0.0855	0.0807	94.39		
0.1047	0.1012	96.66		
0.1009	0.1029	101.98	98.01	2.95
0.1017	0.1021	100.39		
0.1269	0.1235	97.32		
0.1240	0.1224	98.71		
0.1221	0.1239	101.47		

稳定性试验: 取同一供试品溶液, 分别于0, 2, 4, 8 h时依法测定。结果平均峰面积为1525052, RSD 为1.18% ($n = 5$), 表明供试品溶液在8 h内稳定。

2.5 样品含量测定

精密量取对照品溶液与供试品溶液各20 μL, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图, 按外标法以峰面积计算, 即得。结果3批样品地塞米松的含量均在90.0%~110.0%之间, 见表2。

表2 地塞米松含量测定结果($n = 3$)

批号	标示量(%)	RSD(%)
20090201	100.4	0.95
20090202	99.9	1.37
20090203	100.2	1.68

3 讨论

复方洛美沙星即型凝胶滴耳剂为含有洛美沙星和地塞米松2个主药的复方制剂, 在控制产品质量时需要分别对2个主药的含量进行检测。由于2个主药在同一色谱条件下不容易完全分离, 故对2个主药分别检测, 建立了不同的色谱条件。

方法学考察结果表明, 本法精密度、线性、回收率均较好, 样品可不经分离, 空白辅料无干扰, 方法快速简便, 因此适用于本品中地塞米松的含量测定。不足之处是保留时间较长, 影响了分析效率。

作者简介: 李东, 男, 主任药师, 从事医院药学工作, 本文通讯作者(电子信箱) szlidong@126.com。

参考文献:

- [1] Davis R, Bryson HM. Levofloxacin: A review of its antibacterial activity, Pharmacokinetics and therapeutic efficacy[J]. Drugs, 1994, 47: 677-700.
- [2] 周茂全, 苏美英, 吕建平. 盐酸洛美沙星滴耳剂的制备及应用[J]. 西北药学杂志, 1998, 13(6): 285.
- [3] 黄景宏. 盐酸洛美沙星滴耳剂的配制及临床应用[J]. 海峡药学, 1999, 11(3): 23.
- [4] 李东, 张雁, 陈晓凯, 等. 加替沙星凝胶滴耳剂的质量控制和稳定性研究[J]. 中国药业, 2004, 13(8): 26.
- [5] 奚念朱. 药剂学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 232-233.
- [6] 周军, 孙增先. 复方左旋氧氟沙星滴耳液的制备及临床观察[J]. 中国药业, 2002, 11(12): 43.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 184, 附录28.

(收稿日期: 2010-01-26)