

# 复方苯海拉明搽剂中二组分含量测定方法学研究

赵晓玲, 白旭东 (辽宁省药品检验所, 沈阳 110023)

**摘要:** 建立反相离子对 HPLC 法测定复方苯海拉明搽剂中二组分的含量。采用 Diamonsil C<sub>18</sub> 为色谱柱, 以 0.15% 庚烷磺酸钠溶液 (用磷酸调节 pH 值为 3.5) - 甲醇 (38:62) 为流动相, 检测波长为 220nm, 流速为 1.0 mL · min<sup>-1</sup>。盐酸苯海拉明及苯佐卡因的线性范围分别为 1.6~40.5 μg · mL<sup>-1</sup> ( $r=0.9992$ ) 及 3.3~81.5 μg · mL<sup>-1</sup> ( $r=0.9991$ ), 平均回收率分别为 99.6% (RSD=0.86%) 及 99.7% (RSD=1.1%)。本方法简单、迅速、准确, 可用于复方苯海拉明搽剂中二组分的含量测定。

**关键词:** 复方苯海拉明搽剂; 盐酸苯海拉明; 苯佐卡因; 反相离子对高效液相色谱法

**中图分类号:** R9-33      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1002-7777 (2007) 10-0821-03

## Research on the Method for Determination of Two Composition in Compound Diphenhydramine Hydrochloride Liniment

Zhao Xiaoling and Bai Xuaong (Liaoning Provincial Institute for Drug Control, Shenyang 110023)

**ABSTRACT** To establish a RP- Ion pair HPLC method for assay of two composition in Compound Diphenhydramine Hydrochloride Liniment. The method was carried out on the diamonsil C<sub>18</sub> Column, column temperature: 30℃, 0.15% sodium heptanesulfonate (adjust pH value to 3.5 with phosphoric acid) - methanol (38:62) was used as the mobile phase, the detection wavelength was 220nm, flow rate: 1.0 mL · min<sup>-1</sup>. The linear ranges for diphenhydramine hydrochloride and benzocaine were 1.6~40.5 μg · mL<sup>-1</sup> ( $r=0.9992$ ) and 3.3~81.5 μg · mL<sup>-1</sup> ( $r=0.9991$ ), respectively, and the average recoveries rates of method were 99.6% (RSD=0.86%) and 99.7% (RSD=1.1%) respectively. The method is simple, quick and accurate, it can be used for quality control of two composition in the drug.

**KEY WORDS** Compound Diphenhydramine Hydrochloride Liniment; diphenhydramine hydrochloride; benzocaine; RP- Ion pair HPLC

复方苯海拉明搽剂的主要成分有盐酸苯海拉明、苯佐卡因及薄荷脑、樟脑。用于过敏性皮炎、神经性皮炎, 皮肤瘙痒、虫咬等<sup>[1]</sup>。本品为地标升国标品种, 该标准含量测定方法盐酸苯海拉明为电位滴定法, 专属性差; 苯佐卡因用永停滴定法。本品中苯佐卡因、樟脑<sup>[2]</sup>及薄荷脑在水中均极微溶解, 苯佐卡因在稀酸中溶解。为提高标准, 本文建立了反相离子对 HPLC 法, 用一个系统同时测定本品中盐酸苯海拉明及苯佐卡因 2 个主要成分的含量。此方法专属性强、准确度高、简便。该质量标准的建立对保证药品质量, 确保用药安全有效方面有一定的实际意义。

### 1 仪器与试剂

美国 Agilent 1100 高效液相色谱仪。盐酸苯海拉明 (批号: 050450)、苯佐卡因、辅料及复方

苯海拉明搽剂 (批号: 050106、050616、051120、20041101) 由同一单位提供。庚烷磺酸钠为分析纯, 甲醇为色谱纯, 磷酸为分析纯。

### 2 方法与结果

#### 2.1 色谱条件

采用 Diamonsil C<sub>18</sub> (4.6mm × 200mm, 5μm) 为色谱柱, 以 0.15% 庚烷磺酸钠溶液 (用磷酸调节 pH 值为 3.5) - 甲醇 (38:62) 为流动相, 检测波长为 220nm, 流速为 1.0 mL · min<sup>-1</sup>, 柱温 30℃。理论板数: 苯佐卡因为 5930, 盐酸苯海拉明为 4074。分离度均大于 1.5。

#### 2.2 溶液的配制

##### 2.2.1 对照品溶液

精密称取盐酸苯海拉明及苯佐卡因适量, 分别加甲醇定量制成每 1mL 中约含 16μg 及 32μg 的溶

液，作为对照品溶液

2 2 2 供试品溶液

精取复方苯海拉明搽剂适量，分别加甲醇定量制成每 1mL 中约含 16μg 及 32μg 的溶液，作为供试品溶液。

2 3 线性关系考察

精密称取盐酸苯海拉明及苯佐卡因适量，分别加甲醇定量制成每 1mL 中约含 0.4mg 及 0.8mg 的溶液，精密量取 0.1、0.5、1、1.5 及 2.5mL，分别置 25mL 量瓶中，加甲醇定量稀释至刻度，摇匀，进样，按上述色谱条件测定，分别以二组分的峰面积(Y)为纵坐标，进样量(X)为横坐标，进行线性回归，回归方程盐酸苯海拉明为： $Y = 3.847 \times 10X - 6.642$ ， $r = 0.9992$ ，线性范围 1.6~40.5μg·mL<sup>-1</sup>。苯佐卡因为： $Y = 1.569 \times 10X + 9.773$ ， $r = 0.9991$ ，线性范围 3.3~81.5μg·mL<sup>-1</sup>。

2 4 重复性试验

取样品(批号：20041101)，照样品溶液的配制法配制，供试品溶液 6 份，精密量取 10μL，分别注入液相色谱仪(每份进 2 针)，记录色谱图。按外标法以峰面积计算，求得含量平均值盐酸苯海拉明为：99.3%，RSD 为 0.85% (n=6)；苯佐卡因为：99.6%，RSD 为 0.78% (n=6)。

2 5 精密度试验

分别取重复性试验项下的供试品溶液(1)及(2)的第 1 份供试液，精密量取 10μL，重复进样 5 次，5 次峰面积的 RSD 盐酸苯海拉明为 0.13%，苯佐卡因为 1.1%。

2 6 稳定性试验

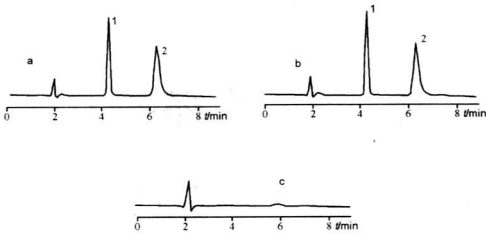
分别取重复性试验项下的供试品溶液的第 1 份供试液，室温放置 12h，分别在 0、2、4、8、10 及 12h，精密量取 10μL，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。按外标法以峰面积计算含量，即得。5 次进样所得峰面积的 RSD 盐酸苯海拉明为 1.6%，苯佐卡因为 1.2%。表明本品在室温 12h 内基本稳定。

2 7 辅料干扰试验

按处方配比精密称取辅料适量，照样品溶液的制备方法制成辅料溶液，照上述色谱条件，精密量取各 10μL，分别注入液相色谱仪，记录色谱图，见图 1。结果表明辅料对二个组分的含量测定没有干扰。

2 8 回收率试验

取盐酸苯海拉明及苯佐卡因，按处方比例加辅料，模拟制成样品，精密称取适量，照样品溶液的



a 对照品; b 样品; c 辅料; 1 苯佐卡因; 2 盐酸苯海拉明。

图 1 复方苯海拉明搽剂 HPLC 色谱图

配制法，配制供试品溶液 6 份，摇匀，照上述色谱条件，精密量取上述溶液各 10μL，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。计算回收率，结果平均回收率盐酸苯海拉明为：99.6% (n=6)，RSD=0.86% 内；苯佐卡因为：99.7% (n=6)，RSD=1.1%。

2 9 样品的测定

按照测定溶液的配制方法，配制对照品溶液及供试品溶液，精密量取对照品溶液及供试品溶液 10μL，分别注入液相色谱仪，按外标法以峰面积计算含量，结果见表 1。

表 1 样品含量测定结果

| 批号     | 盐酸苯海拉明(%) | 苯佐卡因(%) |
|--------|-----------|---------|
| 050106 | 99.2      | 99.9    |
| 050616 | 100.9     | 99.7    |
| 051120 | 100.5     | 100.6   |

2 10 耐用性考察

2 10 1 不同 pH 值的流动相 调节流动相的 pH 值为 3.0、3.5 和 4.0，分别测定。

2 10 2 流动相的不同比例 调节流动相的比例为 37:63、38:62 和 39:61，分别测定。

2 10 3 不同填料、不同长度的色谱柱 依次使用不同填料、不同长度的色谱柱进行测定，结果见表 2。

表 2 色谱柱耐用性考察结果

| 色谱柱填料(filler of chromatographic column) C <sub>18</sub> |     | 保留时间(min) |        |
|---------------------------------------------------------|-----|-----------|--------|
|                                                         |     | 苯佐卡因      | 盐酸苯海拉明 |
| Kromasil(4.6mm×250mm)                                   | (1) | 4.854     | 11.499 |
| (4.6mm×200mm)                                           | (2) | 4.101     | 10.009 |
| Diamasil(4.6mm×150mm)                                   | (1) | 3.188     | 7.572  |
| (4.6mm×200mm)                                           | (2) | 4.746     | 8.239  |
| (4.6mm×150mm)                                           | (3) | 3.802     | 7.107  |
| (4.6mm×200mm)                                           | (4) | 4.816     | 8.303  |

以上结果可知，不同填料不同长度的色谱柱使各组分保留时间分别为 3.188~4.854，相差 1.666 分钟(D)。7.107~11.499，相差 4.392 分钟(B)。

3 讨论

3 1 耐用性结果分析

# HPLC 法测定 2% 酮康唑搽剂中酮康唑的含量

霍 玉, 邢上海, 马克勤<sup>1</sup>, 张春平 (山东省潍坊市药品检验所, 潍坊 261041; <sup>1</sup> 潍坊市人民医院)

**摘要:** 建立 HPLC 法测定酮康唑搽剂的含量。色谱柱为 Diamonsil C<sub>18</sub> 柱, 流动相为甲醇-水 (75:25), 检测波长为 244nm。酮康唑浓度的线性范围为 0.1~0.9mg·mL<sup>-1</sup>, 平均回收率为 99.7%, RSD=0.55% (n=9)。该法简便、准确, 重现性好, 可用于酮康唑搽剂的质量控制。

**关键词:** 酮康唑搽剂; 酮康唑; 含量; HPLC

中图分类号: R927.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777 (2007) 10-0823-02

## Determination of Ketoconazole in Ketoconazole Liniment by HPLC

Huo Yu, Xing Shanghai, Ma Keqin<sup>1</sup> and Zhang Chunping (Weifang Institute for Drug Control, Weifang 261041; <sup>1</sup>Weifang People's Hospital)

**ABSTRACT** To establish a HPLC method for the assay of ketoconazole in its Liniment. HPLC was performed on Diamonsil C<sub>18</sub> column with methanol-water (75:25) as mobile phase. The detection wavelength was 244nm. The linear range of ketoconazole on calibration curve was 0.1~0.9mg·mL<sup>-1</sup>. The average recovery was 99.7%, RSD=0.55% (n=9). The method is simple, accurate and reproducible. It can be used for quality control of Ketoconazole Liniment.

**KEY WORDS** Ketoconazole Liniment; ketoconazole; determination; HPLC

2% 酮康唑搽剂由酮康唑及透皮吸收促进剂氮酮、丙二醇等配制而成。在临床上多做为医院自制制剂用于抗真菌感染。医院自拟标准多采用紫外分光光度法测定酮康唑搽剂中酮康唑的含量<sup>[1-2]</sup>。经参考有关文献资料<sup>[3-6]</sup>, 本文建立了高效液相色谱法不经分离提取直接测定酮康唑搽剂中酮康唑含量

的方法, 方法简便、快速、准确且重现性好, 适用于该产品的质量控制。

### 1 仪器与试剂

BIO-TEK 高效液相色谱仪, 535 型紫外检测器 (美国生物公司); 酮康唑搽剂 (医院自制); 酮康唑对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号:

试验结果表明, pH 在 3.0~4.0 之间色谱行为及保留时间均无明显变化, 不影响分离度。流动相比由 37:63~39:61 之间的保留时间变化不大。不同填料、不同长度的色谱柱, 对保留时间的改变不太大, 各峰间的分离度能达到要求, 说明方法的耐用性较好。

### 3.2 检测波长的选择

分别取盐酸苯海拉明及苯佐卡因加甲醇溶解, 分别进行紫外扫描, 盐酸苯海拉明在 220nm 处有一个肩峰, 苯佐卡因在 220nm 的波长处有最大吸收, 因此选用 220nm 作为测定波长。

### 3.3 流动相的选择

本品中的盐酸苯海拉明为有机弱碱的盐酸盐, 苯佐卡因为有机弱碱, 因此采用离子对色谱法, 当 pH 值为 3.0 至 3.8 时, 两个主峰的色谱行为均良好, 因酸性较强的流动相对色谱柱及仪器有较强的腐蚀性, 易损坏, 因此选用 pH 值为 3.5。在 2 个主峰之间有一个小峰, 当极性较大时盐酸苯海拉明峰与其后面的小峰分离的不够好, 因此选用水相-有机相 (38:62), 此条件下各峰之间分离度良好。

### 参考文献:

[1] 复方苯海拉明搽剂 [EB/OL]. <http://www.178yy.com/news/2005/3/2005311234410.htm>  
[2] 中国药典 [S]. 二部, 2005: 323, 833