

HPLC 测定复方地米水杨酸酐中硝酸咪康唑的含量

罗宏丽, 肖顺林, 冯碧敏(泸州医学院附属医院药剂科, 四川 泸州 646000)

摘要: 目的 建立高效液相色谱法测定复方地米水杨酸酐中硝酸咪康唑的含量。方法 色谱柱为 Hypersil C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-甲醇-0.5%醋酸铵溶液(40:40:15), 流速为 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长为 220 nm, 柱温为 35℃。结果 硝酸咪康唑在 30.72~81.92 μg·mL⁻¹ 内与峰面积呈良好的线性关系($r=0.9997$); 平均回收率为 99.6%, RSD=0.68%($n=9$)。结论 本方法简便快速、准确、重复性好, 可用于该制剂中硝酸咪康唑的含量测定。

关键词: 硝酸咪康唑; 复方地米水杨酸酐; 高效液相色谱法; 含量测定

中图分类号: R917.101; R927.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)08-0765-03

Determination of Miconazole Nitrate in Compound Dexamethasone Acetate Salicylate Tincture by HPLC

LUO Hongli, XIAO Shunlin, FENG Bimin(Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HPLC method to determine miconazole nitrate in compound dexamethasone acetate salicylate tincture. **METHODS** The analysis was carried out at 35 °C on a Hypersil C₁₈ column (250 mm×4.6 mm, 5 μm). The mobile phase consisted of acetonitrile-methanol-0.5% ammonium acetate solution (40:40:15) with the flow rate of 1.0 mL·min⁻¹. The detection wavelength was 220 nm. The column temperature was 35 °C. **RESULTS** The calibration curve of miconazole nitrate was linear over the range of 30.72–81.92 μg·mL⁻¹ ($r=0.9997$). The average recovery was 99.6% (RSD=0.68%, $n=9$). **CONCLUSION** This method is simple, accurate, reproducible and applicable for the content determination of miconazole nitrate in compound dexamethasone acetate salicylate tincture.

作者简介: 罗宏丽, 女, 硕士, 主管药师

Tel: (0830)3165750

E-mail: luohongli@stu.xjtu.edu.cn

复方地米水杨酸酐(又称皮康酐, 川药制字 H20080449)由醋酸地塞米松、硝酸咪康唑、水杨酸、樟脑、氮酮等成分组成, 是治疗皮肤浅部真菌感染、神经性皮炎疗效理想的外用药^[1-2]。经过多年的临床实践, 其临床疗效已得到广大患者的认可。本制剂中的主要有效成分之一硝酸咪康唑具有广谱抗真菌作用, 对皮肤真菌和酵母菌感染的瘙痒症状具有非常迅速的止痒作用, 同时对某些革兰阳性球菌和杆菌也有效; 可用于治疗皮肤念珠菌病、体癣、股癣、足癣、花斑癣等。复方地米水杨酸酐的原质量标准仅有性状和鉴别等控制项目, 而无含量测定。为控制该制剂质量, 确保其疗效, 本研究采用高效液相色谱法测定硝酸咪康唑的含量。

1 仪器与试药

美国戴安 DIONEX MUltimate 3000 型高效液相色谱仪; Kromasystem 2000 色谱工作站 (Bio.Tek Instrument Snl 公司); AE240 电子天平 (瑞士 Mettler 公司); AS10200 超声波清洗器 (天津奥特赛恩斯仪器有限公司)。乙腈、甲醇为色谱纯, 醋酸铵为分析纯, 水为超纯水; 硝酸咪康唑对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号: 100213-200705, 105 °C 干燥 2 h 后使用, 含量: 99.7%), 复方地米水杨酸酐 (泸州医学院附属医院

自制, 批号: 100212, 100313, 100329, 100527, 100728)。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 对照品溶液 取硝酸咪康唑对照品适量, 精密称定, 105 °C 干燥 2 h, 置 100 mL 量瓶中, 加甲醇适量振摇溶解并稀释至刻度, 摇匀; 精密量取适量置量瓶中, 加甲醇制成 512 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 摇匀, 即得对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液 精密量取本品 500 μL (相当于硝酸咪康唑 2 500 μg), 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 进样前用 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 即得。

2.1.3 阴性对照溶液 取处方组成中除硝酸咪康唑外的组分制成不含硝酸咪康唑的阴性样品, 按“2.1.2”项下方法制成阴性对照溶液。

2.2 色谱条件

色谱柱: Hypersil C₁₈柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-甲醇-0.5%醋酸铵溶液 (40:40:15); 流速: 1.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 检测波长: 220 nm; 柱温: 35 °C; 进样量: 20 μL 。取“2.1”项下对照品、供试品、阴性对照溶液进样测定, 记录色谱图。在此色谱条件下, 供试品中其他成分对硝酸咪康唑的测定无干扰。色谱图见图1。

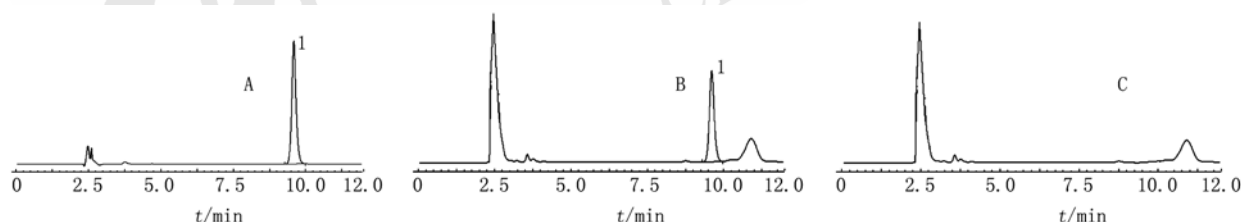


图1 高效液相色谱图

A-对照品; B-供试品; C-阴性对照; 1-硝酸咪康唑

Fig 1 HPLC chromatogram

A-control; B-sample; C-negative control; 1-miconazole nitrate

2.3 线性关系考察

精密量取硝酸咪康唑对照品溶液 3, 4, 5, 6, 7, 8 mL, 分别置 50 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 制成浓度依次为 30.72, 40.96, 51.20, 61.44, 71.68, 81.92 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列标准曲线溶液, 摇匀, 过滤, 进样测定, 记录色谱图。以峰面积为纵坐标, 溶液浓度为横坐标绘制标准曲线, 计算得回

归方程为: $A=3.176\ 4C+1.062\ 1$ ($r=0.999\ 7$)。结果表明硝酸咪康唑在 30.72~81.92 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内与峰面积的线性关系良好。

2.4 仪器精密度试验

精密吸取同一浓度对照品溶液 (51.2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 20 μL , 按“2.2”项下色谱条件重复进样 5 次, 记录色谱图。结果峰面积的 RSD 为 0.78%, 表明该

方法仪器精密度良好。

2.5 稳定性试验

取同一供试品溶液，在室温条件下于 10 h 内每隔 2 h 按“2.2”项下色谱条件进样测定，记录峰面积。结果硝酸咪康唑峰面积的 RSD 为 1.35%，表明供试品溶液在 10 h 内基本稳定。

2.6 重复性试验

精密量取同一批(100527)样品 6 份，按“2.1.2”项下方法处理，进样测定，记录峰面积。结果硝酸咪康唑峰面积的 RSD 为 0.92%，表明本方法重复性良好。

2.7 回收率试验

精密量取同一已知含量的复方地米水杨酸酐(5130 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，批号：100212)0.5 mL 9 份，分别置 50 mL 量瓶中，分别精密加入对照品溶液(512 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)3.0, 5.0, 7.0 mL 各 3 份，稀释至刻度，混匀后进样测定，并计算回收率，结果见表 1。

表 1 回收率试验结果(n=9)

Tab 1 Results of recovery test(n=9)

已知量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	加入量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	测得量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	回收率/%	平均 回收率/%	RSD/%
51.30	30.72	82.23	100.7		
51.30	30.72	81.87	99.5		
51.30	30.72	81.95	99.8		
51.30	51.20	101.97	99.0		
51.30	51.20	102.19	99.4	99.6	0.68
51.30	51.20	101.67	98.4		
51.30	71.68	122.91	99.9		
51.30	71.68	122.75	99.7		
51.30	71.68	123.18	100.3		

2.8 耐用性试验

试验中比较了 3 种不同类型的色谱柱：DIONEX Mltimate 3000 Hypersil C_{18} (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm)、SHIMADZU LC-10Atvp Luna C_{18} (150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm)、Waters 2690-2487 Phenomenex Ods3- C_{18} (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm)，结果供试品溶液在这 3 种色谱柱上均能得到很好的分离。

2.9 样品测定

取复方地米水杨酸酐样品 5 批，每批样品平行 5 份，按“2.1.2”项下方法处理，进样测定，记录峰面积，并按外标法计算含量。结果 5 批样品中硝酸咪康唑的标示百分含量均在 95.0%~105.0%内，RSD 均<1.5%，见表 2。

表 2 样品含量测定结果(n=5)

Tab 2 Determination of contents of samples (n=5)

批号	标示百分含量/%	RSD/%
100212	98.04	1.24
100313	96.12	1.05
100329	96.01	0.97
100527	97.95	0.83
100728	98.31	1.31

3 讨论

检测波长的确定参考中国药典^[3]，并将硝酸咪康唑对照品溶液用流动相稀释至适宜的浓度，以流动相为空白，于紫外分光光度计上在 200~500 nm 扫描，其最大吸收波长为 220 nm，故确定其检测波长为 220 nm。

流动相的选择参考中国药典^[3]，并在文献[4-6]报道的基础上进行了相应的调整。曾采用甲醇、水、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾等多种试剂和比例作为流动相效果都不理想，通过多次预实验，确定了以甲醇、乙腈、0.5%醋酸铵为基础的流动相系统。样品中组分出峰时间适当，分离度好，峰无拖尾，因此最终确定乙腈-甲醇-0.5%醋酸铵溶液(40:40:15)作为流动相。

本实验首次建立了测定复方地米水杨酸酐中硝酸咪康唑含量的方法，该法供试液制备简单，流动相为恒组成，线性关系良好，回收率、精密度等符合要求，不受辅料及其他成分影响，测定结果准确可靠、重复性好，为制剂的生产和保存过程中的质量控制提供了必要依据，可作为复方地米水杨酸酐中硝酸咪康唑的含量测定方法。

REFERENCES

[1] LIU G X, ZHEN J A, CHEN D Y, et al. Clinical observation of Pikang tincture on 302 cases of neurodermatitis and superficial fungous disease [J]. Chin J Derm Venereol(中国皮肤性病学杂志), 1996, 10(6): 346.

[2] LIU G X, QIAN Z Q, HU C H, et al. Efficacy observation of Pikang tincture on 116 cases of superficial fungous disease [J]. J Luzhou Med Coll(泸州医学院学报), 1995, 18(6): 443-445.

[3] Ch.P(2010)Vol II (中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: 952.

[4] SHI W D, YUAN B J. Determination the content of miconazole tincture by HPLC [J]. China Pract Med(中国实用医药), 2009, 4(7): 3-4.

[5] HUANG Q L. Determination the content of miconazole nitrate in miconazole nitrate and urea cream by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2008, 25(2): 141-143.

[6] SONG Y L. Simultaneous determination of two main components in compound miconazole nitrate cream by RP-HPLC [J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 2005, 30(10): 597-599.

收稿日期: 2010-11-01