

复方片剂中硫酸沙丁胺醇、富马酸酮替芬的含量测定

胡秀荣 章志坚¹(杭州 310028 浙江大学)

摘要 目的:建立了复方片剂中硫酸沙丁胺醇和富马酸酮替芬的测定方法。方法:用高效液相色谱法对片剂中两种药物的含量作了测定,流动相为甲醇-水=9:1,检测波长分别为276nm和301nm。对样品的方法回收率、日内、日间精密度等进行了测定。结果:所建立的方法较为可靠。结论:药品含硫酸沙丁胺醇为 96.43 ± 2.11 ,富马酸酮替芬为 97.81 ± 1.89 ,日内、日间精密度均可达到预期的标准。

关键词 硫酸沙丁胺醇;富马酸酮替芬

The stability and contents of salbutamol-sulfate and ketotifen-fumarate in table

Hu Xiurong(Hu XR),Zhang Zhijian(Zhang ZJ) (Zhejiang University , Hangzhou 310028)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** A method for determination of salbutamol-sulfate and ketotifen-fumarate is described. **METHOD:** The stability of two drugs in three months is determined by HPLC. Mobile phase was methanol-water(9:1). **RESULTS:** The contents of salbutamol-sulfate and ketotifen-fumarate are 96.43 ± 2.11 , 97.81 ± 1.89 respectively. The precise of in-day and day to day are measured. **CONCLUSION:** The results show that this method is accurate and credible. **KEY WORDS** salbutamol-sulfate, ketotifen-fumarate

硫酸沙丁胺醇和富马酸酮替芬是两种临床常用的呼吸道用药^[1,2],单独或复合用药在临床上均有较好的疗效^[3-5]。从目前临床用药的剂型来看,气雾剂、胶囊、口服液、控释剂、片剂均有使用^[6-10]。为进一步增加其治疗效果,拟用复合型片剂。将硫酸沙丁胺醇和富马酸酮替芬作为外层片,从而制成脉冲型呼吸道用药,这在国内尚未见报道。在分析方法上,RP-HPLC法、拟合曲线分析法、GC-MS联用技术、离子对HPLC法等^[11-16]均有报道。在检测方法上有紫外和荧光检测等。本实验主要研究了在复方片剂中含硫酸沙丁胺醇和富马酸酮替芬经预处理后,用高效液相色谱法测定了上述两种药物,结果满意。

1 材料与方法

硫酸沙丁胺醇、富马酸酮替芬(标准品由上海化学试剂公司购得,样品由浙医大药理教研室提供),硬脂酸镁,PVP,乳糖(浙医大药剂教研室提供)。

高效液相色谱仪(LC6A,日本岛津公司),超声波振荡仪(中船七院七二六所制),压片机。

1.1 片剂的制备

将硫酸沙丁胺醇、富马酸酮替芬、乳糖、PVP及硬脂酸镁,按一定的配方混合,压制成片剂,每片重约400mg。

1.2 样品的预处理

将上述所压的片剂200片,放于培养皿中,敞口置于常温下,随机取出20片,在研钵中磨细,精密称取1片量的磨细粉末10份,其中5份用于测定硫酸沙丁胺醇,将其置于100ml具塞三角烧杯中,用10ml双蒸水溶解,浸泡48h,用超声振荡器振荡2h,过滤,洗涤滤渣数次,合并洗涤液转移定容至25ml量瓶中,稀释至刻度,备用。

另外5份用于测定富马酸酮替芬。将样品置于100ml具塞三角烧杯中,用10ml甲醇溶解,浸泡48h,再用超声振荡器振荡2h,过滤,用甲醇洗涤滤渣数次,合并洗涤液,转移至25ml量瓶中,用甲醇稀释至刻度,备用。

1.3 高效液相色谱条件

流动相为甲醇-水=9:1,流速1ml/min,色谱柱ODS,250×6mmID,10μm不锈钢柱,检测波长硫酸沙丁胺醇为276nm,富马酸酮替芬为301nm,检测灵敏度0.02。

1.4 标准曲线的制备

1.4.1 硫酸沙丁胺醇标准曲线的制备 精密称取硫酸沙丁胺醇标准品(用面积归一化法计算为99.88%)0.0513g,溶解于100ml量瓶中,使其浓度为513μg/ml,精密吸取0.25,0.50,1.00,2.00和3.50ml上述标准溶液,于25ml量瓶中,定容至刻度,使其浓度分别为5.13,

10.25,20.50,41.00和71.75ug/ml,用前述 HPLC 流动相及色谱条件分析,得标准曲线方程为: $A = -1.971 \times 10^3 + 8.442 \times 10^3 C (n = 5, r = 0.99)$ 。

1.4.2 富马酸酮替芬标准曲线的制备 精密称取富马酸酮替芬标准品(用面积归一化法测得含量为99.12%)0.0177g,溶解于100ml量瓶中,用甲醇溶解并定溶至刻度,使其浓度为177μg/ml;再精密吸取该溶液0.25,0.50,1.00,2.00和3.50ml于25ml量瓶中,使其浓度为1.77,3.54,7.08,14.16和24.78μg/ml,用前述 HPLC 色谱条件分析,得标准曲线方程为: $A = -4.121 \times 10^3 + 5.400 \times 10^3 C (n = 5, r = 0.99)$ 。

1.5 加样回收率的测定

精密称取磨细后的空白片剂粉末样品30份,每份约0.4g,其中15份用于硫酸沙丁胺醇的加样回收率的测定,每5份分别加入已知浓度的硫酸沙丁胺醇标准品溶液0.25,1.00和3.50ml,使其加入浓度分别为5.13,20.50和71.75μg/ml;另15份用于富马酸酮替芬的加样回收率的测定,每5份加入富马酸酮替芬标准溶液0.25,1.00和3.50ml,使其浓度为1.77,7.08和24.78μg/ml。用样品预处理同样的方法对样品进行浸泡、超声、过滤、洗涤处理,最后定容至25ml。用高效液相色谱进行含量测定,得样品的方法加样回收率。

1.6 高温稳定性实验

精密称取片剂样品10份,每份约0.4g,其中5份用于硫酸沙丁胺醇的稳定性实验,另5份用于富马酸酮替芬的稳定性实验,样品放于敞口小烧杯中,于80℃烘箱中,在1,3,5,7和10d时取样,用样品预处理同样的方法对样品进行浸泡、超声、过滤、洗涤处理,最后定容至25ml。用高效液相色谱进行含量测定。

2 结果与讨论

2.1 方法回收率试验

回收率结果如表1所示。

表1 硫酸沙丁胺醇和富马酸酮替芬的加样回收率(n=5)

浓度/μg·ml ⁻¹	硫酸沙丁胺醇	浓度/μg·ml ⁻¹	富马酸酮替芬
5.13	100.4±0.7	1.77	102.3±1.8
20.50	100.3±1.1	7.08	103.2±2.7
71.75	103.4±2.1	24.78	104.9±0.2

2.2 样品含量测定

精密称取20片样品磨细后的药品5份,分别为0.3956,0.3962,0.3958,0.3964和0.3953g,平均值为0.3959g(每片样品理论重为0.3953g=395.3mg)。用前述方法进行 HPLC 分析,测得峰面积值,代入标准曲

线计算,计算其百分标示量为96.43%±2.11%另取5份,样品重分别为:0.3958,0.3758,0.3953,0.3962和0.3959g。用前述分析富马酸酮替芬的方法进行 HPLC 分析,测得峰面积值,代入标准曲线进行计算得含量为97.81%±1.89%。

从方法回收率的结果来看基本符合要求。

2.3 日间和日内精密度的测定

对所测定的样品留样、保存,日内进行5次的测定,日间为第2天测定,得结果如表2所示。

表2 样品的日间和日内精密度结果(n=5)

	样品	
	硫酸沙丁胺醇	富马酸酮替芬
日内	102.2±2.41	101.7±2.24
日间	101.4±1.86	102.3±1.57

2.4 硫酸沙丁胺醇、富马酸酮替芬的色谱图
色谱图见图1,2。



图1 硫酸沙丁胺醇、富马酸酮替芬的高效液相色谱图
硫酸沙丁胺醇和富马酸酮替芬高效液谱图检测波长分别为276nm和301nm;a-硫酸沙丁胺醇标准品;b-样品中的硫酸沙丁胺醇;c-富马酸酮替芬标准品;d-样品中的富马酸酮替芬

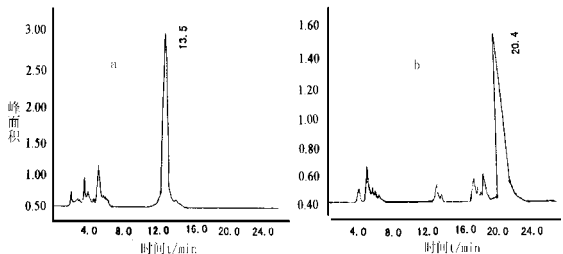


图2 硫酸沙丁胺醇、富马酸酮替芬稳定性实验色谱图
a-硫酸沙丁胺醇;b-富马酸酮替芬

从中国药典95版可知,硫酸沙丁胺醇易溶于水,微溶于乙醇,在氯仿或乙醚中几乎不溶,276nm波长处有最大吸收峰;而富马酸酮替芬则在甲醇中易溶,但在

水中或乙醚中微溶,在丙酮或氯仿中极微溶,(301±2) nm 处有最大吸收峰。由此,在分析复方制剂硫酸沙丁胺醇和富马酸酮替芬时,样品的处理要各不相同,特别是在溶剂的选择上应选择易溶溶剂,否则在测定时会影响其浓度。此外,由于制剂中有大量的 PVP 及乳糖存在,占整个片剂的 90% 以上。因此在样品预处理时需浸泡和超声处理,使其充分溶解,减少药物在 PVP 和乳糖中的吸附。两种药物需用不同波长进行测定较为准确,实验比较了两种药物用同一波长进行测定,误差较大,因此仍选用两种药物各自最大吸收波长处进行分析测定。从高温稳定性实验中表明,该药物在 80℃ 时有一定的分解,但基本保持稳定,降解物结构需进一步证明。

3 结 论

3.1 用本实验所用的预处理方法较为可行,结果可靠。

3.2 HPLC 法对两种药物的分离度较好,可用于实际分析。

参考文献

- 1 郭莫江,吕国平,崔德建.平喘药对哮喘小鼠肺组织糖皮质激素受体的影响.基础医学与临床,1997,12(2):125.
- 2 张怡,孙文林.舒喘灵辅助治疗百日咳、痉咳期观察.北京医学,1997,19(3):176.
- 3 郑劲平,王红玉,安嘉颖.合用溴化异丙托品与沙丁胺醇气雾剂的支气管舒张作用.中国医院药学杂志,1997,17(8):347.
- 4 金翠英,陈伟,金文祥.复方舒喘灵栓的研制及临床观察.中国医院药学杂志,1997,17(4):161.

- 5 柳晓象,李支,赵飞浪.正常人口服剂量和多剂量沙丁胺醇控释胶囊的药代动力学及相对生物利用度.中国临床药理学杂志,1995,11(3):156.
- 6 李振华,平其能,朱炜,等.口服液体控释系统研究 I.硫酸沙丁胺醇药物树脂的制备及表征.中国药科大学学报,1997,28(2):77.
- 7 戴元荣,姚荣欣,朱元珏.喘宁碟与喘乐宁气雾剂治疗中重度哮喘的疗效观察.温州医学院学报,1996,26(4):207.
- 8 来茶云,林姿三.不同吸入剂防治哮喘的评价.实用儿科临床杂志,1996,14(5):278.
- 9 沈金芳,王平金,周贤飙.沙丁胺醇缓释胶囊的人体内外相关性研究.药学实践杂志,1996,14(5):278.
- 10 李靖,王红玉,钟南平.溴化异丙托品与沙丁胺醇雾化吸入对 COPD 病人的支气管扩张作用.中国实用内科杂志,1996,16(8):465.
- 11 金文祥,金翠英,季军.复方舒喘灵栓剂的褶合光谱测定.中国医药工业杂志,1997,28(9):415.
- 12 左文坚.HPLC 测定硫酸沙丁胺醇片的含量.中国药学杂志,1996,31(12):754.
- 13 邵建强,矢崎广久.反相离子对 HPLC 法测定硫酸沙丁胺醇片含量的研究.天津药学,1995,7(3):54.
- 14 罗霞萍,陈执中.RP-HPLC 测定喘立舒中沙丁胺醇及异丙托品的含量.中国药学杂志,1994,29(3):163.
- 15 贺浪冲.人血清中舒喘灵的固相萃取法及 HPLC 法测定.西北药学杂志,1994,29(4):274.
- 16 李光,袁倚盛,屠锡德.高效液相色谱-荧光法测定血浆中沙丁胺醇及药代动力学研究.药物分析杂志,1993,13(6):389.