

• 论著 •

高效液相色谱法测定复方尿素地米乳膏中醋酸地塞米松的含量

曲彩红, 苏向阳, 张平, 施文平 (中山大学附属第三医院, 广东广州 510630)

[摘要] 目的: 建立复方尿素地米乳膏中醋酸地塞米松的高效液相色谱含量测定方法, 提高制剂的质量控制标准。方法: 采用 WELCHROM C₁₈ 柱 (5 μm, 4.6 mm × 250 mm), 流动相: 甲醇-水 (70:30); 流速: 1.0 mL/min; 柱温 28℃; 检测波长 240 nm。结果: 醋酸地塞米松的线性范围为: 0.01203~0.1203 mg/mL ($r=0.9999$), 平均加样回收率为 99.83%, RSD 为 0.95% ($n=6$); 醋酸地塞米松在 5 批次乳膏中的标示百分含量为 98.2%~104.8%。结论: 该含量测定方法稳定, 重现性好, 可作为复方尿素地米乳膏的质量控制方法。

[关键词] 复方尿素地米乳膏; 醋酸地塞米松; 含量测定

[中图分类号] R927.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2010)01-0047-03

Quantitative Determination of Dexamethasone Acetate in Compound Urea and Dexamethasone Cream by High Performance Liquid Chromatography

QU Cai-hong, SU Xiang-yang, ZHANG Ping, SHI Wen-ping (The Third Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

[Abstract] **Objective** To establish a method for determining the content of dexamethasone acetate in Compound Urea and Dexamethasone Cream by HPLC and raise its quality control standard. **Methods** WELCHROM C₁₈ (5 μm, 4.6 mm × 250 mm) column was used with methanol-water (70:30) as its mobile phase; flow-rate was 1.0 mL/min; column temperature was 28℃; the detection wavelength was 240 nm. **Results** The linear range of dexamethasone acetate was 0.01203~0.1203 mg/mL ($r=0.9999$), the average recovery was 99.83%, RSD = 0.95% ($n=6$); the content of dexamethasone acetate in Compound Urea and Dexamethasone Cream was 98.2%~104.8%.

Conclusions This determination method of dexamethasone acetate is stable and reliable and can be used for quality control of Compound Urea and Dexamethasone Cream.

[Key words] Compound urea and dexamethasone cream; Dexamethasone acetate; Content determination

复方尿素地米乳膏是我院药剂科与皮肤科共同研制的用于治疗部分过敏性皮炎、小儿湿疹、奶癣以及手脚皮肤干燥皲裂的皮肤外用制剂, 疗效确切, 在皮肤科及儿科应用广泛, 是秋冬季节皮肤护理兼具治疗作用的医院制剂。由于处方成分复杂 (约 10 种), 主药醋酸地塞米松在成品中的含量极低 (0.04%), 如果成品中地塞米松的局部浓度过高或过低, 可能增加患者尤其是儿童用药的风险及影响疗效。近年来根据《医疗机构制剂再注册管理办法》, 国家对于医院制剂再注册工作管理日益严格, 非标制剂的质控标准有待提高。原复方尿素地米乳膏质控标准中只有制剂的外观、性状检查, 缺少有效成分的含量测定控制指标。因此, 本文建立了该制剂中主药醋酸地塞米松的含量测定方法, 以提高半成品及成品的质量控制标准, 保证患者用

药安全、有效。

1 仪器与试药

HP1100 高效液相色谱仪; 电子分析天平 (金华科学仪器有限公司); 醋酸地塞米松对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号: 100122-200304, 含量 99.99%); 复方尿素地米乳膏由本院制剂室制备, 批号分别为 080403-1、080403-2、080403-3、080403-4、080405。提取用甲醇为分析纯, 流动相用甲醇为色谱纯, 水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

WELCHROM C₁₈ 色谱柱 (5 μm, 4.6 mm × 250 mm); HPLC 色谱工作站; 流动相为甲醇-水 (70:30); 柱温 28℃; 流速 1 mL/min; 检测波长 240 nm; 进样量 10 μL; 理论塔板数不低于 3000。在此条件下, 测得醋酸地塞米松对照品及复方尿素地米乳膏供试品的色谱图见图 1。醋酸地塞米松的保留时间约为 7.89 min。

作者简介: 曲彩红 (1972~), 女, 大学本科, 副主任药师, 主要从事制剂制备及质量控制工作, E-mail: zssyqdt@126.com。

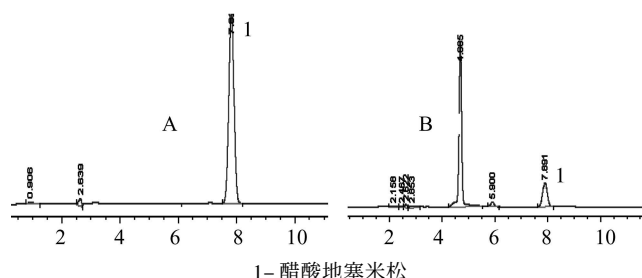


图 1 高效液相色谱图 (A 对照品; B. 供试品)

2.2 对照品溶液的制备

精密称取醋酸地塞米松对照品适量, 加甲醇溶解制成每毫升 0.1203 mg 的溶液, 作为对照品溶液。

2.3 线性关系的考察

精密量取“2.2”法中醋酸地塞米松对照品溶液 1、2、4、6、8 mL 分别置 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容, 分别进样 10 μ L, 测定峰面积。以浓度对峰面积进行线性回归, 得回归方程为 $A = 1611.7C - 5.4$, $r = 0.9999$ ($n = 6$), 醋酸地塞米松在 0.01203~0.1203 mg/mL 范围内线性关系良好。

2.4 供试品溶液的制备

精密称取样品适量 (约相当于醋酸地塞米松 2 mg), 加甲醇冰浴下超声提取 30 min, 先用滤纸过滤, 再用微

孔滤膜过滤, 定容至 50 mL (浓度约为 0.04 mg/mL), 作为供试品溶液。精密吸取 10 μ L 进样。

2.5 方法学考察

2.5.1 稳定性试验 以批号 080403-1 的复方尿素地米乳膏照“2.4”项下供试品溶液的制备方法制备供试品溶液, 并于 0、2、4、8、16、24 h 各进样 3 次, 按上述方法测定。结果醋酸地塞米松峰面积和保留时间基本不变, RSD 分别不超过 1.92% 及 0.36%。说明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.5.2 重复性试验 以批号 080403-1 的复方尿素地米乳膏照“2.4”项下供试品溶液的制备方法制备供试品溶液, 进样 10 μ L, 连续进样 5 次, 记录醋酸地塞米松的色谱峰面积, 结果峰面积的 RSD (%) 为 0.66%, 说明该法重复性良好。

2.5.3 精密度试验 精密量取对照品溶液 10 μ L, 连续进样 5 次, 记录醋酸地塞米松的色谱峰面积, 结果峰面积的 RSD 为 0.86%, 说明该法精密度良好。

2.6 回收率试验

精密量取已知醋酸地塞米松含量的样品溶液共 5 份, 分别精密加入不同浓度的醋酸地塞米松对照品溶液, 混匀, 按供试品溶液的制备方法制得回收率供试品溶液, 并按含量测定方法进行测定, 结果见表 1。

表 1 加样回收率实验结果 ($n = 6$)

序号	样品含量 (mg/mL)	加入量 (mg/mL)	实测量 (mg/mL)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
1	0.0406	0.0103	0.0512	100.59	99.83	0.95
2	0.0406	0.0103	0.0506	99.41		
3	0.0406	0.0206	0.0615	100.49		
4	0.0406	0.0206	0.0618	100.98		
5	0.0406	0.0412	0.0810	99.02		
6	0.0406	0.0412	0.0806	98.53		

2.7 样品测定

分别取不同批号的样品, 照“2.4”项下供试品溶液的制备方法制备供试品溶液, 进样 10 μ L, 按上述色谱条件进行测定, 记录峰面积并根据标准曲线计算醋酸地塞米松的含量, 结果见表 2。

表 2 复方尿素地米乳膏中醋酸地塞米松的含量测定 ($n = 5$)

批号	醋酸地塞米松含量 (mg/g)	标示量的百分含量 (%)	平均值 (%)
080403-1	0.414	103.5	100.94
080403-2	0.406	101.6	
080403-3	0.386	96.6	
080403-4	0.419	104.8	
080405	0.393	98.2	

3 讨论

醋酸地塞米松的含量测定方法有紫外法^[1]、HPLC

法^[2-3], 本试验选择 HPLC 法, 以甲醇-水 (70:30) 为流动相, 检测波长 240 nm, 可排除其它组分对测定结果的干扰。试验中对于流动相的选择曾经以甲醇-水 (60:40)、甲醇-水 (50:50)、甲醇-水 (70:30) 为流动相, 结果分离度、理论塔板数、峰形没有明显变化, 但以甲醇-水 (70:30) 出峰时间最短, 所以选择甲醇-水 (70:30) 为流动相。

在提取方法的选择上曾以常温超声提取与冰浴低温超声提取法制备供试品溶液, 结果冰浴低温超声提取法可将成品中的醋酸地塞米松提取更完全, 测得量与加入量吻合。

值得注意的问题是: 留样观察中发现经放置一段时间后, 成品中醋酸地塞米松含量测定结果有降低趋势, 对照醋酸地塞米松与地塞米松的标准图谱, 推测是

(下转第 60 页)

- 人民卫生出版社, 2003: 1562-1563
- [2] 余振球. 儿童高血压的诊疗方案(一) [J]. 中国社区医师, 2008, 24(15): 23-23
- [3] National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents [J]. Pediatrics 2004, 114(2): 555-576
- [4] 覃有振. 儿童继发性高血压 [J]. 新医学, 2008, 39(1): 10-12
- [5] Badeli HR, Sajedi SA. Childhood hypertension: new concepts, definitions, and diagnostic evaluations [J]. Iran J Kidney Dis 2008, 2(3): 123-126
- [6] Flynn JT. Evaluation and management of hypertension in childhood [J]. Prog Pediatr Cardio 2001, 12(2): 177-188
- [7] 赵英. 儿童高血压的病因探讨 [J]. 现代保健: 医学创新研究, 2007, 4(23): 34
- [8] Luna GB, Spitta RT. Hypertension in children and adolescents [J]. Am Fam Physician 2006, 73(9): 1558-1568
- [9] Mance KL, Poffenbarger TS, Tumer JL, et al. Prevalence of hypertension and prehypertension among adolescents [J]. J Pediatr 2007, 150(6): 640-644
- [10] Fiano N, Luciano A, Pilotto L, et al. Overweight and hypertension: longitudinal study in school-aged children [J]. Minerva Pediatr 2006, 58(5): 45-459
- [11] 邱钟燕, 王予川, 刘君实, 等. 青少年儿童体质指数与血压关系探讨 [J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(7): 564-566
- [12] 崔国静. 盐城市 6~13 岁儿童原发性高血压患病情况及遗传因素分析 [J]. 预防医学论坛, 2006, 12(6): 657-658
- [13] 赵仁兵, 王予川, 刘君实. 家族遗传对少年儿童高血压患病率及血压水平的影响 [J]. 贵州医药, 2008, 32(11): 1026-1027.
- [14] Kristjansson K, Manolescu A, Kristinsson A, et al. Linkage of essential hypertension to chromosome 18q [J]. Hypertension 2002, 39: 1044-1049
- [15] Gong M, Zhang H, Schulz H, et al. Genome-wide linkage reveals a locus for human essential (primary) hypertension on chromosome 12p [J]. Hum Mol Genet 2003, 12: 1273-1277.
- [16] 张明明. 儿童原发性高血压的影响因素分析 [J]. 中国医刊, 2007, 42(5): 21-23
- [17] 李晓红. 原发性高血压与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8(6): 29-30
- [18] 李光伟, 李春梅, 孙淑湘, 等. 胰岛素抵抗—遗传和环境因素致高血压的共同途径 [J]? 中华内科杂志, 2003, 42(1): 11-15
- [19] Hemachandra AH, Howards PP, Furth SL, et al. Birth weight, postnatal growth, and risk for high blood pressure at 7 years of age: results from the collaborative perinatal project [J]. Pediatrics 2007, 119(6): e1264-e1270
- [20] 潘发明, 唐晓武, 祝高峰, 等. 学龄前儿童血压的影响因素分析 [J]. 数理医药学杂志, 2007, 20(5): 676-680
- [21] 余振球. 儿童高血压的诊疗方案(二) [J]. 中国社区医师, 2008, 24(16): 24-24
- [22] 余振球. 儿童高血压的诊疗方案(三) [J]. 中国社区医师, 2008, 24(17): 24-25
- [23] Flynn JT, Daniels SR. Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents [J]. J Pediatr 2006, 149(6): 746-754
- [24] 张克青, 冀石梅. 儿童高血压的药物治疗及其进展 [J]. 世界临床药物, 2007, 28(6): 347-351
- [25] Bagga A, Jain R, Vijayakumar M, et al. Evaluation and management of hypertension [J]. Indian Pediatr 2007, 44(2): 103-121.
- [26] Radanovic B, Cacic Z, Perkovic D, et al. Endovascular therapy of renovascular hypertension in children: single center analysis [J]. Eur J Pediatr Surg 2009, 19(3): 135-140

(编辑: 余佳芮)

(收稿日期: 2009-09-23 修回日期: 2009-10-27)

(上接第 48 页)

醋酸地塞米松已部分分解成地塞米松的缘故。原因是制剂中醋酸地塞米松性质不稳定, 容易分解, 因此, 本制剂应注意低温避光保存, 并且, 根据留样观察含量测定结果制定合理的有效期, 是下一步研究的目标。

含量测定结果表明: 该检测方法精密度高, 重现性好, 可用于制剂中半成品及成品的质量控制。

参考文献:

- [1] 雷利群, 王述蓉, 张昊. 紫外分光光度法测定地塞米松

剂中主药的含量 [J]. 中国药房, 2007, 18(28): 2214-2215

- [2] 严玲. RP-HPLC法测定复方维 A 酸软膏中醋酸地塞米松的含量 [J]. 中国药房, 2007, 18(7): 540-541.
- [3] 徐军辉, 杨建春. HPLC同时测定复方氯霉素乳膏中氯霉素和醋酸地塞米松的含量 [J]. 药物分析杂志, 2007, 27(1): 145-147.

(编辑: 余佳芮)

(收稿日期: 2009-07-10 修回日期: 2009-09-17)