

HPLC 法测定复方盐酸林可霉素滴鼻剂中盐酸林可霉素和利巴韦林

李维超, 佟若菲, 张 因, 陈贵起

天津市儿童医院, 天津 300074

摘要: 目的 建立同时测定复方盐酸林可霉素滴鼻剂中盐酸林可霉素和利巴韦林的 HPLC 方法。方法 采用高效液相色谱梯度洗脱法。Shim-pack VP-ODS C₁₈ 色谱柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-0.05 mol/L 四硼酸钠溶液 (用磷酸调 pH 值至 6.0); 梯度洗脱; 柱温: 30 °C; 体积流量: 1 mL/min; 检测波长: 210 nm; 进样量: 10 μL。结果 盐酸林可霉素和利巴韦林分别在 0.202 8~2.028 0 μg 和 0.101 6~1.016 0 μg 与峰面积具有良好的线性关系, 平均回收率分别为 100.54%、99.95%, RSD 值分别为 1.11%、1.45% (n=9)。结论 建立的方法简便、灵敏、准确, 为复方林可霉素滴鼻剂的质量控制提供支持。

关键词: 复方盐酸林可霉素滴鼻剂; 盐酸林可霉素; 利巴韦林; 高效液相色谱

中图分类号: R927.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)01-0033-03

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.01.007

Determination of lincomycin hydrochloride and ribavirin in Compound Lincomycin Hydrochloride Nasal Drops by HPLC

LI Wei-chao, TONG Ruo-fei, ZHANG Nan, CHEN Gui-qi

Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China

Abstract: Objective To establish a method for simultaneous determination of lincomycin hydrochloride and ribavirin in Compound Lincomycin Hydrochloride Nasal Drops. **Methods** HPLC with gradient elution method was adopted. The determination was performed on Shim-pack VP-ODS C₁₈ column (150 mm × 4.6 mm, 5 μm) with mobile phase consisted of methanol - 0.05 mol/L sodium tetraborate (adjusted to pH 6.0 by phosphoric acid) with gradient elution. The detective wavelength was set at 210 nm. The temperature of column was set at 30 °C. The flow rate was 1.0 mL/min with injection volume of 10 μL. **Results** There was good linear relationship between peak areas and contents of lincomycin hydrochloride and ribavirin in the range of 0.202 8 — 2.028 0 μg and 0.101 6 — 1.016 0 μg. The average recovery was 100.54% and 99.95% with RSD value of 1.11% and 1.45% (n = 9), respectively. **Conclusion** The method is simple, sensitive, accurate, and can be used for quality control of Compound Lincomycin Hydrochloride Nasal Drops.

Key words: Compound Lincomycin Hydrochloride Nasal Drops; lincomycin hydrochloride; ribavirin; HPLC

复方盐酸林可霉素滴鼻剂是我院新研发的医院制剂, 处方中含有盐酸林可霉素和利巴韦林两种主要成分, 具有抗菌、消炎、抗病毒的功效, 临床主要用于治疗急性慢性鼻炎等。制剂的原质量标准采用 HPLC 法分别对复方盐酸林可霉素滴鼻剂中盐酸林可霉素和利巴韦林进行定量检测, 但方法繁琐、费时, 无法满足医院制剂快速检验的要求。为了更加快速、准确地对制剂进行质量控制, 本实验建立了 HPLC 梯度洗脱法对复方盐酸林可霉素滴鼻剂中盐酸林可霉素和利巴韦林同时定量的检测方法, 并取

得令人满意的结果。

1 仪器与试药

1.1 仪器

LC-2010A 高效液相色谱仪, 紫外检测器, LC Solution 工作站(日本岛津公司), FE20K 酸度计(梅特勒-托利多公司), XS 型分析天平(梅特勒-托利多公司)。

1.2 药品

盐酸林可霉素对照品(中国食品药品检定研究院, 批号 130432-201109, 质量分数 85.4%), 利巴

收稿日期: 2014-09-22

作者简介: 李维超 (1976—), 男, 主管药师, 工程硕士, 从事医院制剂研究工作。Tel: 13299927082 E-mail: tju_lwc@163.com

韦林对照品(中国食品药品检定研究院,批号629-200202,质量分数100.0%),甲醇(天津市康科德科技有限公司,色谱纯),四硼酸钠(天津市肋特吉尔环保技术研究所,色谱纯),磷酸(天津市科密欧化学试剂开发中心,色谱纯)。复方盐酸林可霉素滴鼻剂由天津市儿童医院制剂室提供,规格10 mL/瓶;水为纯化水,天津市儿童医院制剂室自制。

2 方法与结果

2.1 溶液配制

2.1.1 对照品溶液的配制 精密称取105℃干燥至恒定质量的盐酸林可霉素对照品10.14 mg、利巴韦林对照品5.08 mg,置50 mL量瓶中,加水至刻度,超声5 min使溶解,取出,加水至刻度,制成含盐酸林可霉素202.8 μg/mL、利巴韦林101.6 μg/mL的混合对照品溶液,备用。

2.1.2 供试品溶液的配制 精密量取复方盐酸林可霉素滴鼻剂5 mL,置100 mL量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀。精密吸取5 mL置于50 mL量瓶中,用水稀释至刻度摇匀,备用。

2.1.3 阴性对照溶液的配制 按照处方比例,称取除盐酸林可霉素和利巴韦林之外的氯化钠、羟苯乙酯等其他辅料,加水,即得。

2.2 色谱条件与系统适用性试验

Shim-pack VP-ODS C₁₈色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇(A)-0.05 mol/L四硼酸钠溶液(用磷酸调pH值至6.0)(B);梯度洗脱,程序分别为1~7 min, 5%A, 7~8 min, 5%~50%A, 8~20 min, 50%A;柱温:30℃;体积流量:1 mL/min;检测波长:210 nm;进样量:10 μL。理论板数按盐酸林可霉素、利巴韦林计分别为40375、4393,色谱峰与其他峰分离度大于1.5,色谱图见图1。可见阴性对照中的辅料对样品测定无干扰,样品主峰与对照品主峰的保留时间一致。

2.3 标准曲线的绘制

分别精密量取含盐酸林可霉素202.8 μg/mL、利巴韦林101.6 μg/mL混合对照品溶液,依次注入高效液相色谱仪1、2、4、6、8、10 μL,进样测定。以进样质量为横坐标,测得的峰面积为纵坐标,进行线性回归分析,求得回归方程。盐酸林可霉素: $Y=597\,065.05X-2\,517.26$ ($r=0.999\,5$);利巴韦林: $Y=2\,391\,976.43X+19\,459.73$ ($r=0.999\,6$)。结果表明,盐酸林可霉素和利巴韦林分别在0.020 8~2.028 0 μg和0.101 6~1.016 0 μg与峰面积具有良好

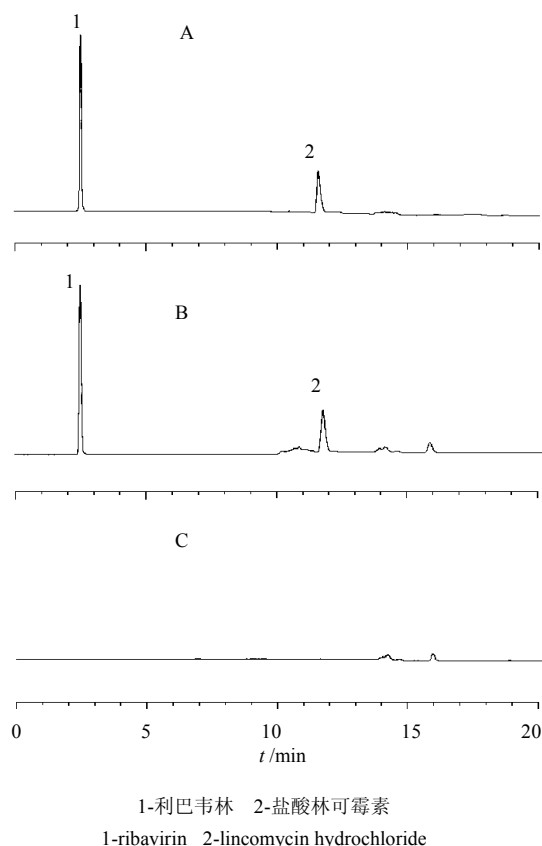


图1 混合对照品(A)、复方盐酸林可霉素滴鼻剂(B)和阴性对照(C)的HPLC图谱

Fig. 1 HPLC chromatograms of mixed reference substances (A), Compound Lincomycin Hydrochloride Nasal Drops (B), and negative sample (C)

的线性关系。

2.4 精密度试验

取含盐酸林可霉素202.8 μg/mL、利巴韦林101.6 μg/mL混合对照品溶液,连续进样6次,每次10 μL,测定峰面积,结果盐酸林可霉素和利巴韦林的峰面积的RSD值分别为0.85%、0.61%。

2.5 重复性试验

取批号为20140701样品6份,制备供试品溶液,进样分析,进样量为10 μL,计算质量浓度,结果盐酸林可霉素、利巴韦林质量浓度的RSD值分别为1.16%、0.76%。

2.6 稳定性试验

取批号为20140701样品适量,制备供试品溶液,分别在0、2、4、6、8、12 h进样10 μL,测定峰面积,计算得盐酸林可霉素峰和利巴韦林峰面积值的RSD值分别为0.91%、0.64%,表明供试品溶液在12 h内测定的结果稳定。

2.7 回收率试验

按照处方配比和工艺,分别精密称取盐酸林可霉素、利巴韦林以及适量辅料,分别配制相当于处方量 80% (含盐酸林可霉素 3.95 mg、利巴韦林 2.05 mg)、100% (含盐酸林可霉素 4.94 mg、利巴韦林 2.56 mg)、120% (含盐酸林可霉素 5.93 mg、利巴韦林 3.07 mg) 的模拟样品各 3 份,制备供试品溶液;另取 105 °C 干燥至恒定质量的盐酸林可霉素和、利巴韦林对照品适量,制备混合对照品溶液。进样测定,外标法计算回收率,结果盐酸林可霉素、

利巴韦林的平均回收率分别为 100.54%、99.95%, RSD 值分别为 1.11%、1.45% ($n=9$)。

2.8 样品测定

取 3 批复方盐酸林可霉素滴鼻剂样品,制备供试品溶液。分别精密量取供试品溶液和混合对照品溶液 10 μ L 注入液相色谱仪,记录色谱图,测定盐酸林可霉素、利巴韦林峰面积,计算样品中各成分的质量浓度,结果见表 1。本制剂标示量为含盐酸林可霉素 20 mg/mL、利巴韦林 10 mg/mL,测定结果符合在标示量 95%~105% 的标准。

表 1 复方盐酸林可霉素滴鼻剂中盐酸林可霉素、利巴韦林的测定结果 ($n=3$)

Table 1 Determination of lincomycin hydrochloride and ribavirin in Compound Lincomycin Hydrochloride Nasal Drops ($n=3$)

批 号	盐酸林可霉素		利巴韦林	
	质量浓度/(mg·mL ⁻¹)	RSD/%	质量浓度/(mg·mL ⁻¹)	RSD/%
20140701	19.83	0.06	9.89	0.15
20140702	20.08	0.18	9.77	0.11
20140801	20.15	0.03	9.97	0.04

3 讨论

3.1 对照品溶解溶剂的选择

本制剂中两种主要成分盐酸林可霉素和利巴韦林在水中均易溶解,且本制剂制备时用纯化水制成,故对照品用纯化水溶解。

3.2 检测波长的确定

盐酸林可霉素和利巴韦林的测定方法中检测波长分别为 214、207 nm^[1],考虑到 207 nm 更接近紫外末端吸收,且 210 nm 作为盐酸林可霉素和利巴韦林 HPLC 测定波长均有文献报道,不影响检测结果^[2-3],故本实验选择 210 nm 作为检测波长。

3.3 流动相的选择

在筛选流动相试验中发现,同时使用甲醇-水 (5:95) 作为流动相时两组分保留时间接近,分离度较差,相互干扰,故采用甲醇-0.05 mol/L 四硼

酸钠溶液梯度洗脱法,两组分相对保留时间适宜,分离度好,并可得到较好的峰型。pH 值过低会导致盐酸林可霉素峰产生拖尾现象,故将四硼酸钠溶液用磷酸调 pH 值至 6.0^[4]。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 二部. 2010: 728, 343.
- [2] 魏国义,魏京海,钱春风,等. RP-HPLC 法测定林麻滴鼻剂中盐酸林可霉素和盐酸麻黄碱的含量 [J]. 药物分析杂志, 2003, 23(4): 332-333.
- [3] 陈双璐,于 和,杜智鹏. HPLC 法同时测定复方制剂中利巴韦林与盐酸麻黄碱的含量 [J]. 中国药师, 2010, 13(12): 1826-1827.
- [4] 戴 平,韦汉燕,黄凤香,等. HPLC 法测定盐酸林可霉素注射液的含量 [J]. 科技信息, 2010, 34(1): 367-368.