

# GC 法测定复方盐酸阿扑吗啡鼻喷剂中薄荷脑的含量

徐世芳<sup>1</sup> 章建民<sup>2</sup> 陈爱瑛<sup>1</sup> 姜丽霞<sup>1</sup> (1. 浙江省医学科学院药物所 杭州 310013; 2. 浙江省中医药研究院 杭州 310013)

**摘要** 目的: 建立新药复方盐酸阿扑吗啡鼻喷剂中薄荷脑( $C_{10}H_{20}O$ )的含量测定方法。方法: 采用 PEG-20M 石英毛细管色谱柱(CBP1 25 M  $\times$  0.25  $\mu$ m, 日本岛津)气相色谱法。检测器: 氢火焰离子化检测器(FID); 柱温: 程序升温, 初始温度 80 $^{\circ}$ C, 保持 2 分钟, 以每分钟 10 $^{\circ}$ C 的速率升温至 180 $^{\circ}$ C; 进样口温度: 180 $^{\circ}$ C; 检测器温度: 200 $^{\circ}$ C; 载气: 氮气; 流速: 40 ml/分钟; 分流比: 1:50。以正十四烷为内标物, 内标法定量。结果: 薄荷脑在 0.188 ~ 2.25  $mg \cdot ml^{-1}$  范围内与峰面积呈良好的线性关系,  $r = 0.99998$  ( $n = 7$ ); 回收率为 98.2%。分析了 3 批样品, 薄荷脑的含量为标示量的 99.4% ~ 100.0%。结论: 本法专属性强、简便、准确。为该复方制剂中薄荷脑成分提供了切实可行的质控方法。

**关键词:** 复方盐酸阿扑吗啡鼻喷剂; 薄荷脑; 气相色谱法; 含量测定

中图分类号: 921.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-3656(2007)-3-43-3

## Determination of Menthol in Compound Apomorphine Nasal Spray by GC

Xu Shi-fang, Zhang Jian-min, Chen Ai-ying and Jiang Li-xia (1. Institute of Medica Materia, Zhejiang Academy of Medicine, Hangzhou 310013; 2. Zhejiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310013)

**Abstract Objective:** To establish a GC method for the quantitative determination of menthol ( $C_{10}H_{20}O$ ) in Compound Apomorphine Hydrochloride Nasal Spray. **Methods:** PEG-20M quartz capillary column (CBP1 25M  $\times$  0.25  $\mu$ m, Shimadzu) was used. Detector: FID; Column temperature: temperature programmed, initial temperature was kept at 80 for 2 min, then raised to 180 at the rate of 10  $\cdot$  min $^{-1}$ ; Injector temperature: 180; Detector temperature: 200; Carrier gas: nitrogen; Flow rate: 40 ml  $\cdot$  min $^{-1}$ ; Split ratio: 1:50. The internal standard was tetradecane. The paper adopted internal calibration to quantify. **Results:** The standard curve of menthol was a good linear relationship in the range of 0.188 ~ 2.25  $mg \cdot ml^{-1}$ ,  $r = 0.99998$  ( $n = 7$ ); The average recovery was 98.2%. Three batches of samples were analyzed, the contents of menthol were 99.4% to 100.0% of the labelled amount. **Conclusion:** The method is selective, simple, accurate and can be used for the quality control of this preparation.

**Key words** Compound Apomorphine Hydrochloride Nasal Spray; Menthol; Gas Chromatography; Assay

薄荷脑( $C_{10}H_{20}O$ )为单萜类化合物,常添加于皮肤或黏膜外用制剂中,发挥局部止痒、止痛、清凉及轻微局麻作用。复方阿扑吗啡鼻喷剂是本院药物研究所成功研制的化学药一类新药,是以盐酸阿扑吗啡为主药、以薄荷脑为辅的复方制剂。在控制主药含量的同时,控制薄荷脑的含量,对控制该制剂的质量有重要意义。有关薄荷脑含量测定的方法以毛细管气相色谱法居多,此外还有高效液相色谱法、分光光度法、旋光法、电导滴定法等<sup>[1-6]</sup>。本文用二氯甲烷提取,正十四烷为内标物,采用毛细管气相色谱法测定了复方阿扑吗啡鼻喷剂中薄荷脑的含量。方法专属性强、灵敏度高、操作简便。

### 一、仪器与试剂

气相色谱仪(GC-14A 日本岛津),氢火焰离子

化检测器(FID)。薄荷脑对照品(99.7%, ACROS, A 016776301);内标物质正十四烷( $C_{14}H_{30}$  > 99%, GC 用, Fluka, 629-59-4);其它试剂均为分析纯。制剂 3 批由本院制剂室提供,规格为 2 ml: 盐酸阿扑吗啡 14.28 mg 与薄荷脑 7 mg。

### 二、色谱条件

色谱柱: PEG-20M 石英毛细管色谱柱(CBP1 25 M  $\times$  0.25  $\mu$ m; 日本岛津); 柱温: 程序升温, 初始温度 80, 保持 2 分钟, 以每分钟 10 的速率升温至 180。进样口温度: 180; 检测器温度: 200; 载气: 氮气, 流速: 40 ml/分钟, 分流比: 1:50。进样 1  $\mu$ l, 内标法定量。

### 三、方法与结果

#### 1. 专属性

按处方配比, 制备缺薄荷脑的阴性样品, 将制剂和阴性样品直接进样测定, 发现阴性样品对制剂测定有干扰。将制剂和阴性样品用二氯甲烷提取后分别进样, 阴性样品图中未见干扰峰, 获得满意的结果, 阴性样品的 GC 图见图 1- A。

## 2. 溶液的配制

2.1 内标溶液 精密称取正十四烷 212 mg, 置 50ml 量瓶中, 加二氯甲烷溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.2 对照品贮备液 精密称取薄荷脑对照品 187.5 mg, 置 50 ml 量瓶中, 加二氯甲烷溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.3 对照品溶液 精密量取对照品贮备液 1 ml, 置 5 ml 量瓶中, 精密加入内标溶液 1 ml, 加二氯甲烷稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.4 供试品溶液 精密量取样品 1 ml, 精密加入内标溶液 1 ml, 加入二氯甲烷 3 ml, 摇匀, 作为供试品溶液。

## 3. 线性关系考察

精密量取对照品贮备液 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0ml, 分置 5ml 量瓶中, 各精密加入内标溶液 1 ml, 加二氯甲烷稀释至刻度, 摇匀, 依次进样 1 $\mu$ l, 按上述色谱条件测定峰面积。以薄荷脑与正十四烷的峰面积比值 A 对薄荷脑浓度 C( $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ ) 作一回归处理, 得回归方程及相关系数:  $A = 1.08 C - 0.0247$   $r = 0.99998$

结果表明在薄荷脑浓度为 0.188 ~ 2.25  $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$  范围内线性关系良好。

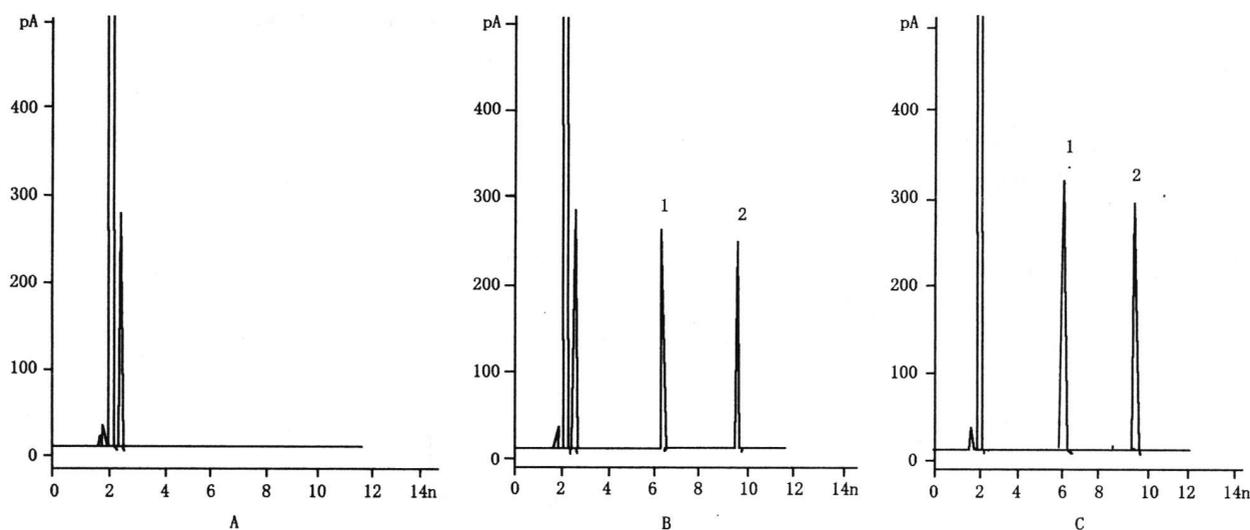


图 1 阴性样品(A)、对照品(B)与样品(C)色谱图

1. 内标(6.5min) 2. 薄荷脑(9.9min)

## 4. 精密度试验

精密吸取对照品溶液 1 $\mu$ l, 重复进样 5 次。计算薄荷脑与内标物的峰面积比值, 结果 RSD 为 0.8%。

## 5. 重复性试验

取同一批号的样品 6 份, 按样品含量测定项方法连续测定, 计算薄荷脑平均含量为 3.55 $\text{mg}/\text{ml}$ , RSD 为 1.8%。

## 6. 加样回收率试验

精密量取已知含量(与重复性试验同一批号)的样品 0.5ml, 共 6 份, 分别加入内标溶液 1ml, 分别加入对照品贮备液 0.5ml, 分别加入二氯甲烷 3ml, 摇匀, 静置, 精密吸取二氯甲烷层 1 $\mu$ l, 分别注入气相色谱仪, 测定。结果见下表。

样品中薄荷脑的含量(mg)	添加薄荷脑量(mg)	实测薄荷脑总量(mg)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
1.78	1.88	3.62	97.8	98.2	0.85
		3.64	99.0		
		3.65	99.5		
		3.61	97.3		
		3.62	97.9		
		3.62	97.9		

## 7. 样品含量测定

精密吸取供试品溶液的二氯甲烷层 1 $\mu$ l, 注入气相色谱仪, 测定。按所拟定的方法测定了 3 批样品, 结果分别为 100.0%、99.8%、99.4%, 对照品和样品的 GC 图见图 1- B 和图 1- C。

假设,从而重新计算结果,验证不同假设对分析结果的影响。

随着医疗改革的不断深入,北京市各医院相继参加了药品招标采购工作,药品价格大幅度下降;而按照不断提高劳动力价值的宗旨,护理费、诊疗费等应该逐步提高。因此,本文假设药费下降5%、住院费增长5%计算。见表4

表4 3种方案的敏感度分析

治疗方案	C(元)	E(%)	C/E	C/E
A	1067.8	90	11.86	17.64
B	891.39	80	11.14	0
C	932.2	91.67	10.17	3.5

## 5. 结论

由表2可知,三种抗生素治疗小儿支气管肺炎的成本-效果比中,B方案成本最低,但有效率也最低;A方案有效率有大幅度提高,但成本也最高;C方案居中。通过 C/E 可见A方案每增加一个治疗效果单位需增加18.52元,而C方案仅需2.54元,

(上接第44页)

## 四、讨论

1. 毛细管柱同填充柱相比,具有柱效高,分离能力强的特点。本实验采用石英毛细管色谱柱,结合程序升温,经内标法定量测定,从而使样品的分析准确、可靠。

2. 本实验曾采用非程序升温法,柱温分别设置为150、120、100时,内标物均出峰过快,接近溶剂峰,且内标和对照品两者的分离度小于1,后采用程序升温法,获得满意的分离,理论板数按薄荷脑峰计算为50000。

3. 本制剂为溶液型,曾不经溶剂提取直接进样测定,但阴性样品对测定有干扰。后制剂经二氯甲烷溶剂提取,消除了色谱干扰,取得了良好的结果。

参考文献

远远低于A方案。本文对所用参数进行了敏感度分析,由表3可以看出3种药物治疗的成本-效果分析受参数变化影响非常小。仅从这方面考虑,C方案可以说是一个治疗效果好的药物。但考虑到不良反应发生率,C方案也最高。阿奇霉素作为第二代半合成大环内酯类抗生素,由于抗菌作用强、半衰期长、每天单次服用的特点,已广泛用于治疗小儿各类肺炎,并取得了良好的效果。尽管不良反应已经比红霉素、交沙霉素等一些老药减低不少,却仍存在恶心、呕吐、皮疹等现象,这也有待于相关学者进一步研究。

参考文献

- [1] 胡皓大主编. 现代儿科治疗学[M]. 北京:人民军医出版社, 1999: 217
- [2] 苏卫中等. 新生儿肺炎药物治疗方案成本-效果分析[J]. 首都医药, 2004(12): 23
- [3] 于伟等. 3种方案治疗消化性溃疡幽门螺旋杆菌感染药物经济学分析[J]. 海峡药学, 2000, 12(1)
- [4] 宋秉鹏等. 药物经济学概述[J]. 药物流行病学杂志, 1996, 5(3): 181

- [1] Ligor, Magdalena. Determination of menthol and menthone in food and pharmaceutical products by solid-phase microextraction-gas chromatography[J]. J. Chromatogr. 1999, 847(1/2): 161~169
- [2] 魏秀荣, 杜庆鹏, 田金改. 痰散清风油中 $\alpha$ -蒎烯、樟脑、薄荷脑、水杨酸甲酯的气相色谱法测定. 药物分析杂志 2005, 25(7): 820~822
- [3] Hamasaki kouji. Determination of 1-menthol in pharmaceutical products by high performance liquid chromatography with polarized photometric detection[J]. J. Pharm. Biomed. Anal. 1998, 16(8): 1275~1280
- [4] 窦爱兰, 郝丽晓, 史双来. 用分光光度法测定复方薄荷脑注射液薄荷脑的含量. 中医药研究, 1993, (6): 43~44
- [5] 王莉, 宋学立, 史樱. 旋光法测定复方樟脑酮中薄荷脑的含量. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(5): 10~12
- [6] 于莲. 电导滴定法测定中药制剂中薄荷醇含量. 中草药, 1998, 20(6): 44~45

欢迎订阅 欢迎投稿