

件,比较了甲醇-水(75:25)、甲醇-水(80:20)、甲醇-水(85:15)、甲醇-乙腈-水(35:40:25)作为流动相的色谱效果,结果表明,甲醇-水(75:25)为流动相,色谱峰峰形对称,能达到基线分离,出峰时间适宜。

4.3 超声时间的选择 比较了超声处理 15,30,45 min 的提取效果,结果表明,超声处理 45 min 提取效果最佳。

4.4 提取溶剂量的选择 比较了甲醇 20,30,40

mL 作为溶剂的提取效果,结果表明,选用甲醇 30 mL 可保证提取完全。

参考文献

- [1] 新药转正标准. 第 28 册. 32-34.
- [2] 《中国药典》. 一部,2005:52
- [3] 王新春,于志庚,陈卫军,等. RP-HPLC 测定复方当归妇康胶囊中丹参酮 II_A 的含量. 中成药, 2005,27(4):56-58
- [4] 王文明,刘兰平,谭生建. 丹参制剂中丹参酮 II_A 测定方法的研究进展. 中成药, 2004,26(11):76-78.

安乃近片的 HPLC 测定法研究

赵纯玉,饶伟文,唐文翠(广西桂林食品药品检验所,桂林 541002)

摘要 目的:针对安乃近易水解的问题,着重研究溶剂、流动相对其稳定性的影响,建立安乃近片新的高效液相色谱测定法;方法:在溶剂中加入 2% 的亚硫酸钠作为稳定剂,色谱柱为 Diamonsil® (钻石) C₁₈ (4.6 mm × 150 mm, 5 μm);以甲醇-0.025 mol · L⁻¹ 磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾 3.402 g,加水至 1 000 mL,用三乙胺调 pH=6.5) (35:65) 为流动相;流速 1.0 mL · min⁻¹;检测波长为 228 nm;按外标法测定安乃近片的含量。结果:供试液在 4h 内稳定;安乃近浓度的线性范围为 0.1~2.0 g · L⁻¹, $Y=16\,051x+40.517$, $R=1.000\,0$;最低检测限为 3 mg · L⁻¹;含量测定结果与滴定法一致。结论:本法简便易行,结果准确可靠、重现性好、专属性强。

关键词: 高效液相色谱法;安乃近

中图分类号:921.2

文献标识码:A

文章编号:1009-3656(2009)-3-233-4

Study on the Determination of Metamizole Sodium Tablets by HPLC

Zhao Chun-yu, Rao Wei-wen, Tang Wen-cui (Guangxi Guilin Institute for Food and Drug Control, Guilin 541002)

Abstract **Objective:** The Metamizole Sodium Tablets are easily hydrolysed, so we emphatically research into the effect of its stability of solvent and mobile phase. To establish a new HPLC method for determination of Metamizole Sodium Tablets. **Methods:** Add 2% sodium sulfite anhydrous into the solvent to make the solution steady. The separation was performed on a Diamonsil® C₁₈ (4.6 mm × 150 mm, 5 μm) column, with the mixture of methanol-phosphate buffer (dissolved 3.402 g of KH₂PO₄ in 1 000 mL water, adjusted pH to 6.5 with triethylamine) (35: 65) at 1.0 mL · min⁻¹. The UV detection wavelength was 228 nm. **Results:** The sample was steady in 4h. The Metamizole Sodium curve was linear in the range of 0.1~2.0 g · L⁻¹, $Y=16\,051x+40.517$, $R=1.000\,0$. The detection limit concentration was 3 mg · L⁻¹. The result between HPLC and titrate are concerted. **Conclusion:** The method is accurate, reliable, reproducible and selective.

Key Words: HPLC; Metamizole Sodium

安乃近为[(1,5-二甲基-2-苯基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基)甲氨基]甲烷磺酸钠盐一水合物,属于吡唑酮类解热、镇痛、抗炎药,适用于高热时的紧急对症退热,也可用作头痛,偏头痛,肌肉痛,关节痛等的对症治疗^[1],起效快而强,临床应用广泛,一

直被《中华人民共和国药典》所收载。其含量测定长期沿用碘量法,该法由于安乃近在溶液状态时极易水解,放置时间越长,含量测定结果越低,导致重复性差,其制剂辅料及滴定速度的差异,使滴定终点不敏锐,测定结果误差大,而且操作麻烦,费时^[2]。

作者简介:赵纯玉,女,主管药师。学科及研究方向:药品检验。联系电话:13978358751。

目前,安乃近含量的 HPLC 测定法已有较多的文献报道^[3-11],但均未很好解决方法的稳定性问题,而且峰型欠佳。笔者通过试验,采用在供试品溶液、对照品溶液中加入稳定剂的方法以阻止安乃近的分解,并通过系统考察,建立高效液相色谱测定法,取得较满意的效果。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

UV-2450 型紫外分光光度计(日本岛津);Agilent 1100 高效液相色谱系统;GR-202 型电子分析天平。

1.2 药品与试剂

安乃近对照品(中国药品生物制品检定所,批号:002-9504);安乃近片(均来自桂林食品药品检验所的监督抽样)。

甲醇(色谱纯);纯化水(自备);无水亚硫酸钠、磷酸二氢钾、三乙胺(均为分析纯)。

2 方法与结果

2.1 溶媒对安乃近稳定性的影响

2.1.1 溶剂的比较 取安乃近片及安乃近对照品适量,分别用下述溶剂:①水;②流动相;③甲醇;④无水乙醇;⑤乙醇;⑥甲醇-0.025 mol·mL⁻¹磷酸二氢钾溶液(内含 2% 无水亚硫酸钠)(1:5)定量稀释制成每 1 mL 中含安乃近 0.5 mg 的溶液,按本法色谱条件测定,结果表明安乃近在溶剂①中极不稳定,即时进样,供试品溶液与对照品溶液的色谱图均显两峰;在溶剂②中亦不稳定,其水解速度很快,即时进样,安乃近主峰的后面有一小杂峰,数分钟后再进样,杂峰增大,主峰变小;在溶剂③中稳定,放置数日再进样仍为单峰,但色谱峰响应低,峰形宽,峰面积的重现性差;在溶剂④⑤中色谱峰峰形及分离度均差;唯以⑥为溶剂时,安乃近的分解速度慢,且峰型、柱效、分离度均较佳。

2.1.2 亚硫酸钠浓度的比较 在上述溶剂⑥的基础上调节内含亚硫酸钠的量分别为 0.5%,0.8%,1.0%,1.35%,1.5%,2.0% 进行比较,结果表明亚硫酸钠浓度在 1.35% 以上时能有效的降低安乃近的水解,选择 2.0% 浓度为确保供试液的稳定。

2.2 流动相对安乃近稳定性的影响

本文考察了多组流动相:①甲醇-0.025 mol·mL⁻¹磷酸二氢钾溶液(用三乙胺调 pH=6.5)(35:65);②甲醇-0.02 mol·mL⁻¹磷酸二氢钾溶液(用磷酸调 pH=4.5±0.5)(25:75)^[12]③甲醇-水-三乙胺(40:60:0.025)^[3];④氢氧化四丁基胺-乙腈(80:

20)^[4];⑤乙腈:水(75:25)^[5];⑥甲醇-水(60:40)^[6];⑦甲醇-磷酸二氢钾(38:62)^[7]等。从柱效、分离度、峰的保留时间、峰型等方面综合评价以①为优。在此基础上再比较 pH 值分别为 4.5,6.0,6.5,7.0,8.0 时的影响,结果表明 pH 值增高安乃近稳定性增大,但当 pH 值大于 7.0 以上,其色谱峰的响应值逐渐降低,而且 pH 值过高会损耗色谱柱,故选择流动相 pH 为 6.5。

2.3 测定波长的确定

取安乃近对照品溶液,用 UV-2450 型紫外分光光度计在 190~700 nm 波长范围进行扫描,结果在 228 nm 波长处有最大吸收,选择此波长作为测定波长。

2.4 色谱条件

色谱柱:Diamondsil®(钻石) C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×150 mm,5 μm);流动相:甲醇-0.025 mol·mL⁻¹磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾 3.402 g,加水至 1 000 mL,用三乙胺调 pH=6.5)(35:65);流速 1.0 mL·min⁻¹;检测波长为 228 nm;柱温:室温;进样量为 10 μL,理论板数以安乃近峰计算,不低于 2 000。

2.5 对照品溶液的制备

精密称取安乃近对照品约 12.5 mg,置 25 mL 量瓶中,加甲醇 5 mL,超声使溶解,用 0.025 mol·mL⁻¹磷酸二氢钾溶液(内含 2% 亚硫酸钠)稀释至刻度,摇匀,即得。

2.6 供试品溶液的制备

取供试品 10 片,精密称重,研细,精密称取适量(约相当于安乃近 0.25 g),置 100 mL 量瓶中,加甲醇适量,超声使溶解,并用甲醇稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 10 mL,置 50 mL 量瓶中,用 0.025 mol·mL⁻¹磷酸二氢钾溶液(内含 2% 亚硫酸钠)稀释至刻度,摇匀,即得。

2.7 测定法

分别取供试品溶液与对照品溶液各 10 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法以峰面积计算,即得。

2.8 专属性试验

分别取供试品溶液、对照品溶液及空白溶液各 10 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图,结果供试品溶液的色谱图与对照品一致,见图 1。

2.9 稳定性试验

取供试品溶液一份在室温下放置,分别于 0,1,2,4,8,24,48 h 取样测定,其标示量% 分别为 100.06%,99.27%,98.57%,97.00%,94.74%,

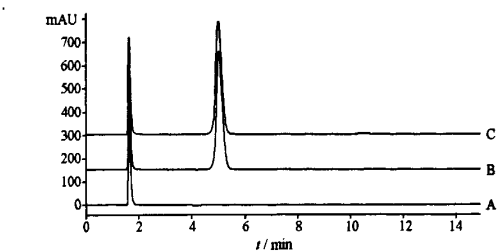


图 1 HPLC 色谱图

A. 空白; B. 安乃近对照品; C. 安乃近片样品

85.87%, 85.58%, 结果表明样品溶液随着时间的延长含量逐渐下降, 在 4 h 内含量下降约为 3%, RSD = 1.31% (n = 4), 按外标法测定不影响含量测定的结果。

2.10 线性关系

取安乃近对照品制成浓度为 0, 0.1, 0.2, 0.4,

表 1 耐用性试验结果

实验条件	标示量/%	RSD/%
正文实验条件(test factor of text)	98.97	
流动相比为(40:60)(the scale of mobile phase was 40:60)	97.44	
流动相比为(25:75)(the scale of mobile phase was 25:75)	97.24	
流动相比为(35:65)(pH=6.0)(the scale of mobile phase was 35:65, pH=6.0)	98.22	
流动相比为(35:65)(pH=7.0)(the scale of mobile phase was 35:65, pH=7.0)	97.90	
流动相比为(38:62)(pH=8.0)(the scale of mobile phase was(38:62)(pH=8.0))	96.93	0.70%
液相色谱仪 Agilent 1100 (Agilent 1100 instrument of HPLC)	97.99	
液相色谱仪 岛津 20A SPD-MIOAVP(SHIMADZU 20A SPD-MIOAVP instrument of HPLC)	97.86	
柱温为 30 ℃(the temperature of column was 30 ℃)	97.50	
柱温为 40 ℃(the temperature of column was 40 ℃)	96.41	
色谱柱 Kromasil 100A C ₁₈ (chromatograph column was Kromasil 100A C18)	96.91	
色谱柱 Diamonsil®(钻石) C18(chromatograph column was Diamonsil? C18)	97.43	

2.13 本法与药典方法比较

取不同厂家不同批号的安乃近片共 9 批样品, 分别用本法和《中国药典》2005 年版二部安乃近片

0.5, 0.6, 0.8, 1.0, 2.0 g · L⁻¹ 的系列溶液, 各取 10 μL 注入高效液相色谱仪, 记录色谱图。以浓度(C)为横坐标, 安乃近主峰面积(A)为纵坐标, 得到标准曲线 $Y = 16\,051.495\,1x + 40.516\,9$ ($R^2 = 1.000\,0$) (n = 9), 表明安乃近浓度在 0.1 ~ 2.0 g · L⁻¹ 范围内线性良好。

2.11 精密度试验

取同一份对照品溶液, 重复进样 6 次, 以峰面积计算, RSD = 0.21% (n = 6)。

2.12 耐用性考察

取同一份供试品溶液(批号: 0603201), 在不同流动相、不同温度、不同色谱柱及不同仪器等不同条件下进行测定, 结果平均标示量为 97.57%, RSD 为 0.70%, 表明耐用性良好, 见表 1。

项下含量测定方法测定比较, 结果表明二种方法测定结果基本相同, 见表 2。

表 2 HPLC 法与药典方法结果比较

序号	样品来源	批号	标示量百分含量		相对平均偏差 /%
			碘量法	HPLC 法	
1	宜昌人福药业有限责任公司	050605	98.73	99.71	0.49
2	宜昌人福药业有限责任公司	050613	98.99	99.53	0.27
3	焦作平光制药有限责任公司	040407	100.28	99.66	0.31
4	焦作平光制药有限责任公司	050203	99.54	98.93	0.31
5	焦作平光制药有限责任公司	0603201	99.27	98.97	0.15
6	桂林集琦药业股份有限公司	20040612	101.14	101.37	0.11
7	桂林集琦药业股份有限公司	20040613	100.41	99.42	0.50
8	桂林集琦药业股份有限公司	20040710	99.84	101.59	0.87
9	武汉远大制药集团股份有限公司(原武汉制药厂)	050805	98.59	100.04	0.73

3 讨论

安乃近是氨基比林和亚硫酸钠的加合物^[11], 在

溶液状态时极易分解, 通过系统考察, 本文较好地解决了安乃近含量测定中的稳定性问题, 所建的

HPLC 法其稳定性、精密度、准确度均较好,专属性明显优于药典法,有推广应用价值,但操作时应注意供试品溶液不宜久贮,应在 3 h 内完成测定。

参考文献

- [1] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典临床用药须知——化学药和生物制品. 北京:人民卫生出版社,2005, 12:721.
- [2] 宁美英,李青山. 高效液相色谱法测定安乃近含量[J]. 山西临床医药杂志,2000,9(7):503.
- [3] 毛世瑞,毕殿洲. 高效液相色谱法测定安乃近片含量[J]. 中国现代应用药学,1997,14(6):23.
- [4] 施芬,吴照铭,陈向阳. HPLC 法测定安乃近片含量[J]. 中国现代应用药学杂志,1998,15(5):53.
- [5] 储春才,王慧琴. 高效液相色谱法测定药物中安乃近的含量[J]. 仪器仪表与分析监测,2004,1:33.
- [6] 马继红. 高效液相色谱法测定安乃近片的含量[J]. 安徽医药,2004,8(1):49.
- [7] 李秀梅. 反相 HPLC 法测定安乃近中的 4-N-去甲基安乃近[J]. 药物分析杂志,2006,26(3):406.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部). 北京:化学工业出版社,2005:210-211.
- [9] 辛俊衡,陈江涛,黄林杰. 安乃近片含量测定方法的探讨[J]. 首都医药,48-49.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 北京:化学工业出版社,2005,附录 173.
- [11] 刘珊珊,黄薇. 高效液相色谱法测定复方青蒿安乃近片中安乃近的含量[J]. 广西医学,2006,28(11):1773-1775.
- [12] 国家药典委员会编. 国家药品标准化学药品地方标准上升国家标准第十四册. 北京:药典委员会出版社,2003:165-166.

国家药典委员会图书发行网点地址及联系电话

发行部电话:010-67079572,67079573,67079575,67079576

单位地址、名称	联系电话、联系人	单位地址、名称	联系电话、联系人
黑龙江省哈尔滨市东直大街 149 号	(0451)53601638	北京市丰台区西路 17 号	(010)66949022
黑龙江省药品检验所	郑喜伟	总后卫生部药品检验所	孙 玥
兰州市消源路 2 号	(0931)4968479	银川市民族南街 60-1	(0951)4105853
甘肃省药品检验所	马怡荣	宁夏回族自治区药品检验所	王 澜
辽宁省沈阳市铁西区贵和街 46 号	(024)25421936	天津市和平区贵州路 98 号	(022)23374067
辽宁省药品检验所	孔祥翔	天津市药品检验所	姜绍善
西安市朱雀大街 421 号	(029)85269106	重庆市渝中区中山三路孟园 22 号	(023)86072798,86072797
陕西省药品检验所	薛业利	重庆市药品检验所	李开敏
上海市福州路 107 号 245 房间	(021)63214352	山西省太原市桃园南路 12 号	(0351)2021302
上海质量管理协会医药委员会	徐静瑾	山西省药品检验所	李文英
云南省昆明市盘龙路 29 号	(0871)3134013	南昌市北京西路(省府大院内)	(0791)6228882
云南省药品检验所	周龙梅	江西省药品检验所	柳塞纳
江苏省南京市北京西路 6 号	(025)86639522,83203019	河南省郑州市经二路 8 号	(0371)65969853
江苏省药品检验所	李 慧	河南省药品检验所	刘爱国
湖北省武汉市丁字桥路 54 号	(027)87826003	广州市惠福西路进步里 2 号	(020)81854392
湖北省药品检验所	罗建群	广东省药品检验所罗建群	洗慧青
浙江省杭州市机场路一巷 22 号	(0571)86459410	湖南省长沙市八一路 60 号	(0731)2286866
浙江省药品检验所	高 键	湖南省药品检验所	张小伟
福建省福州市通湖路 330 号	(0591)87615440,7617350	广州市西村西增路 23 号	(020)26283350
福建省药品检验所	林元生	广州市药品检验所	张 坚
北京市西城区北礼士路甲 38 号	(010)88330092	乌鲁木齐市新华南路 100 号	(0991)2815314
国家食品药品监督管理局信息中心	马 力	新疆自治区药品检验所	张英华
北京市崇文区天坛西里 2 号	(010)67095324	海口市南海大道 53 号(药监大楼 412 室)	(0898)66832911,66832930
中国药品生物制品检定所	崔 玲	海南省药品检验所	陈海松
南宁市新民路 1-1 号	(0771)2616537	厦门市东渡海山路 39 号	(0592)5619830
广西自治区药品检验所	吴凤娇	厦门市药品检验所	郭雅松
长春市经济技术开发区仙台大街湛江路 657 路	(0431)87813523	贵州省贵阳市市北路 108 号	(0851) 6807060-100、
吉林省药品检验所	于小春	贵州省药品检验所	807475
上海市柳州路 615 号	(021)64088372,64833968	拉萨市林廓北路 24 号	曾庆卓
上海市药品检验所	王 宁	西藏自治区药品检验所	(0891)6822305
济南市高新开发区新添大街西首 1 号	(0531)81216559	河北省石家庄市富强大街 44 号	黄 杰
山东省药品检验所	蒋 慧	河北省药品检验所	(0311)85925300,85925301
合肥市绩溪路 230 号	(0551)3631362	内蒙古呼和浩特市大学西街 60 号	程利宏
安徽省药品检验所	李素琴	内蒙古自治区药品检验所	(0471)6938093
北京市新街口水车胡同 13 号	(010)83289823	四川省成都市茶店子北街 19 号	乌 云
北京市药品检验所	郑燕玲	四川省药品检验所	(028)87537103
云南省昆明市豆腐街永兴路 62 号	(0871)4232819	西宁市北大街 85 号	张 超
昆明市药品检验所	冯树基	青海省药品检验所	(0971)8247730
深圳市北环大道 1024 号	(0755)25874434	青海省药品检验所	林 迁
深圳市药品检验所	郑雪梅	青海省药品检验所	0532)5732001
南京市建宁路 137 号	(025)85036212	青岛市药品检验所	荆海燕
南京市药品检验所	王 平	大连市黄海路 888-1 号	(0411)4211483
		大连市药品检验所	耿 直

作者: [赵纯玉](#), [饶伟文](#), [唐文翠](#), [Zhao Chun-yu](#), [Rao Wei-wen](#), [Tang Wen-cui](#)
作者单位: [广西桂林食品药品检验所, 桂林, 541002](#)
刊名: [中国药品标准](#)
英文刊名: [DRUG STANDARDS OF CHINA](#)
年, 卷(期): 2009, 10 (3)

参考文献(12条)

1. [辛俊衡;陈江涛;黄林杰](#) [安乃近片含量测定方法的探讨](#)[期刊论文]-[首都医药](#) 2005 (5)
2. [国家药典委员会](#) [中国药典\(二部\)](#) 2005
3. [李秀梅](#) [反相HPLC法测定安乃近中的4-N-去甲基安乃近](#)[期刊论文]-[药物分析杂志](#) 2006 (03)
4. [马继红](#) [高效液相色谱法测定安乃近片的含量](#)[期刊论文]-[安徽医药](#) 2004 (01)
5. [储春才;王慧琴](#) [高效液相色谱法测定药物中安乃近的含量](#)[期刊论文]-[仪器仪表与分析监测](#) 2004 (01)
6. [施芬;吴韶铭;陈向阳](#) [HPLC法测定安乃近片含量](#)[期刊论文]-[中国现代应用药学](#) 1998 (05)
7. [毛世瑞;毕殿洲](#) [高效液相色谱法测定安乃近片含量](#)[期刊论文]-[中国现代应用药学](#) 1997 (06)
8. [国家药典委员会](#) [国家药品标准化学药品地方标准上升国家标准](#) 2003
9. [刘珊珊;黄薇](#) [高效液相色谱法测定复方青蒿安乃近片中安乃近的含量](#)[期刊论文]-[广西医学](#) 2006 (11)
10. [国家药典委员会](#) [中国药典](#) 2005
11. [宁美英;李青山](#) [高效液相色谱法测定安乃近含量](#)[期刊论文]-[山西临床医药](#) 2000 (07)
12. [国家药典委员会](#) [中国药典临床用药须知--化学药和生物制品](#) 2005

本文读者也读过(10条)

1. [欧阳晓玫;何英梅;贺军权](#) [RP-HPLC法测定复方安乃近片中安乃近和氨基比林的含量](#)[期刊论文]-[中国药事](#) 2003, 17 (9)
2. [辛俊衡](#) [安乃近制剂含量测定方法概况](#)[期刊论文]-[首都医药](#)2008 (2)
3. [张秀峰](#) [安乃近片有关物质检查方法探讨](#)[期刊论文]-[青海医药杂志](#)2009, 39 (9)
4. [刘玉华;祝业光;祝希梅](#) [安乃近片溶出度测定法的研究](#)[会议论文]-2000
5. [闫韶华;王卫钢](#) [高效液相色谱法测定安乃近注射液的含量](#)[期刊论文]-[中国药业](#)2008, 17 (22)
6. [李传响;陆国斌;陈欢兰](#) [紫外分光光度法测定安乃近片的含量](#)[期刊论文]-[安徽医药](#)2003, 7 (4)
7. [张红;王早斌](#) [高效液相色谱法测定安乃近片的含量](#)[期刊论文]-[中国药业](#)2008, 17 (15)
8. [梁选革;张春燕;LIANG Xuan-ge;ZHANG Chun-yan](#) [HPLC测定安乃近片中的安乃近和4-N-去甲安乃近](#)[期刊论文]-[华西药学杂志](#)2008, 23 (2)
9. [才旦卓玛](#) [安乃近引起药物性紫癜1例报告](#)[期刊论文]-[中国医学创新](#)2010, 07 (22)
10. [李雪萍](#) [安乃近过量所致神经系统损害一例](#)[期刊论文]-[临床内科杂志](#)2008, 25 (10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgypbz200903029.aspx