

· 检验检测 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.08.007

高氯酸滴定法与高效液相色谱法测定地巴唑片中地巴唑含量比较*

陆广马

(广西壮族自治区百色市食品药品检验所, 广西 百色 533000)

摘要:目的 比较高氯酸滴定法与高效液相色谱(HPLC)法测定地巴唑片中地巴唑的含量。方法 高氯酸滴定法中以甲基橙为指示液; HPLC法, 色谱柱为 Agilent Eclipse XDB-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-水-三乙胺(80:19.5:0.5, V/V/V), 流速为 1.0 mL/min, 检测波长为 275 nm, 柱温为 26℃, 进样量为 10 μL。结果 高氯酸滴定法测定的平均含量为 94.85%, RSD 为 3.50% (n=5); HPLC法测定的平均含量为 97.80%, RSD 为 1.48% (n=5)。结论 HPLC法能更好地减少杂质干扰, 可更准确地测定地巴唑片中地巴唑的含量。

关键词:高氯酸滴定法; 高效液相色谱法; 地巴唑片; 地巴唑; 含量测定

中图分类号: R917; R927.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)08-0019-03

Content Determination of Bendazol in Tabellae Bendazoli by Perchloric Acid Titration or HPLC: a Comparative Study

LU Guangma

(Baize Institute for Food and Drug Control, Baize, Guangxi, China 533000)

Abstract: Objective To compare the content determination of bendazol in Tabellae Bendazoli by perchloric acid titration or HPLC. **Methods** Helianthin B was taken as the indicator solution in perchloric acid titration. Agilent Eclipse XDB-C₁₈ column (250 mm×4.6 mm, 5 μm) was adopted by HPLC, the mobile phase was methanol-water-triethylamine(80:19.5:0.5, V/V/V), the

*基金项目: 广西壮族自治区百色市科学研究与技术开发计划课题[百科计 20150316]。

第一作者: 陆广马, 男, 大学本科, 主管药师, 研究方向为药品、化妆品检验, (电子信箱)guilan1970@126.com。

究中在药典和国家质量标准基础上, 选择了成分较明确且含量较高的通关藤苷 G 作为考察指标。

综上所述, 本研究中建立的方法简单、可靠, 可用于消癌平片的质量控制。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 296-297.
- [2] 丁纪元, 黄静, 寇军燕, 等. 消癌平联合吉非替尼对耐药肺癌细胞株 A549 作用的实验研究[J]. 中华全科医学, 2016, 14(1): 32-34.
- [3] 吴建坤, 袁治顺, 于良. 消癌平联合 5-氟尿嘧啶对肝癌细胞体外生长及癌基因表达的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(6): 728-731.
- [4] 赵瑞娟, 李宾. 消癌平片联合 TACE 术治疗老年原发性肝癌的疗效和生命质量的临床观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(27): 3-5.
- [5] 葛慧心, 畅继武. 消癌平对人膀胱癌细胞体外生长作用的实验研究[J]. 临床合理用药, 2012, 5(14B): 86-87.
- [6] 武阳. 伊立替康单药与联合消癌平治疗老年晚期胃癌的比较研究[J]. 中国药房, 2016, 27(5): 657-659.
- [7] WS₃-B-3959-98-2013, 国家食品药品监督管理总局国家药品标准[S].
- [8] 韩丽, 张慧, 康廷国, 等. 中药通关藤的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(10): 2329-2331.

- [9] 白爽, 李奕诺, 徐鑫, 等. 通关藤化学成分及药理活性研究进展[J]. 解放军药学报, 2015, 31(3): 260-264.
- [10] 徐佳佳, 陆兔林, 王云峰, 等. 不同产地通关藤饮片中原绿原酸及总酚酸的含量比较[J]. 中国药业, 2008, 17(23): 21-23.
- [11] 刘峰群, 曹红, 靳守东, 等. 通关藤注射液酚酸类成分指纹图谱的 HPLC 测定[J]. 中成药, 2003, 25(3): 175-178.
- [12] 潘成学, 刘伟, 申小静. 高效液相色谱法测定消癌平片中绿原酸的含量[J]. 中国药业, 2005, 14(8): 26-27.
- [13] 方奕奇, 孙雪梅. 通关藤化学成分及抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(2): 165-167.
- [14] 林耀才. 乌骨藤总苷对 SGC-7901、S₁₈₀、P₃₈₈ 肿瘤细胞的抑制作用研究[J]. 药学研究, 2015, 34(7): 376-379.
- [15] 伍锡栋, 姚闵, 李玉云, 等. 乌骨藤苷晶体对子宫腺癌荷瘤裸鼠肿瘤抑制作用的实验研究[J]. 实验动物科学, 2014, 31(6): 7-9.
- [16] 邹渭洪, 付成效, 邓丽菁. 乌骨藤总苷抑制肝癌细胞增殖和 AFP 分泌[J]. 中南医学科学杂志, 2013, 41(4): 344-346.
- [17] 常伟, 李培培, 袁平凡, 等. 乌骨藤总皂苷对乙酰氨基酚诱导的小鼠肝损伤的保护作用[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(24): 2835-2838.
- [18] 张小磊, 苏远, 方海明, 等. 乌骨藤总皂苷对四氯化碳诱导的雄性大鼠肝纤维化的保护作用[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(9): 1047-1052.

(收稿日期: 2018-08-09)

flow rate was 1.0 mL/min, the detection wavelength was 275 nm, the column temperature was 26 °C, and the sample size was 10 μ L.

Results The average content of bendazol in Tabellae Bendazoli by perchloric acid titration was 94.85%, RSD was 3.50% ($n=5$), while the average content of bendazol in Tabellae Bendazoli by HPLC was 97.80%, RSD was 1.48% ($n=5$). **Conclusion** HPLC can reduce the interference of impurities better, and determine the content of bendazol in Tabellae Bendazoli more accurately.

Key words: perchloric acid titration; HPLC; Tabellae Bendazoli; bendazol; content determination

地巴唑是2-苄基苯并咪唑的盐酸盐,对血管平滑肌有直接松弛作用,临床多用于治疗轻度高血压、心绞痛、脑血管痉挛^[1-2]、胃肠平滑肌痉挛、脊髓灰质炎后遗症、外周颜面神经麻痹等疾病,也可用于妊娠期高血压综合征的治疗。片剂质量直接关系到用药安全^[3],需进行检测。常用的高氯酸滴定法和高效液相色谱(HPLC)法各有优势,前者的优点是可快速得到结果,但对环境要求较高,湿度不能大,一定要是标定温度,使用的器皿一定要干燥,而且不能边滴定边溶解;后者的优点是分离效率高,选择性好,检测灵敏度高,操作自动化,应用范围广^[4],但分析成本较高,购买仪器及日常维护费用较高,且对操作人员技术要求高^[5]。现行质量标准中地巴唑片的含量测定方法专属性不强,不利于质量控制。本研究中比较了高氯酸滴定法和 HPLC 法测定地巴唑片中地巴唑含量的效果。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

LC-2030C 3D 型高效液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司);FA2004 型电子分析天平(上海精密科学仪器有限公司);滴定管(50 mL,上海化科实验器材有限公司);分液漏斗(150 mL)、移液管(25 mL)均购自泰州市姜堰区东方科教仪器厂;容量瓶(50 mL,上海垒固仪器有限公司);GM-0.33A 0.22 μ m 微孔滤膜(深圳市三利化学制品有限公司)。

1.2 试药

地巴唑片(山西仟源医药集团股份有限公司,批号为 C151201,规格为每片 5 mg);盐酸地巴唑对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 10042-201002,纯

度为 98.9%);高氯酸标准滴定液(上海化学试剂研究所,批号为 2014-19,复标浓度为 0.101 9 mol/L);甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 HPLC 法

2.1.1 色谱条件

色谱柱:Agilent Eclipse XDB-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μ m);流动相:甲醇-水-三乙胺(80:19.5:0.5, V/V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:275 nm;柱温:26 °C;进样量:10 μ L^[6-7]。

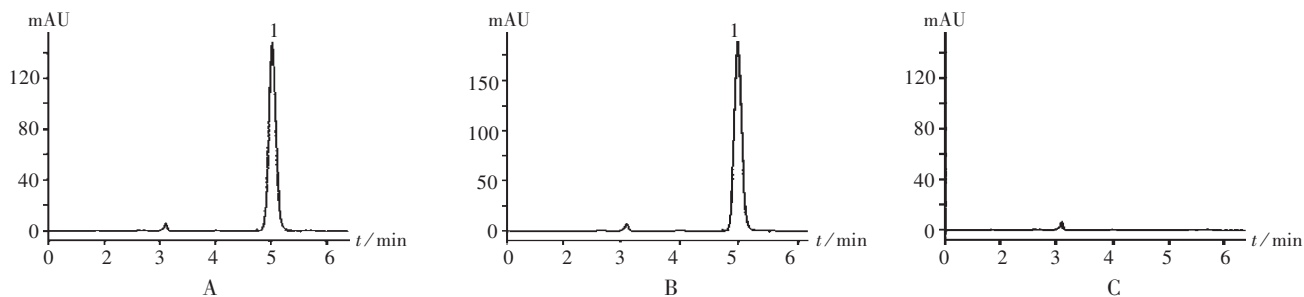
2.1.2 溶液制备

称取盐酸地巴唑对照品 12.5 mg,精密称定,置 25 mL 容量瓶中,加甲醇溶解并定容,经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得对照品贮备液^[8];取 5 mL,置 25 mL 容量瓶中,加甲醇并定容,即得对照品溶液。称取样品粉末适量,置 25 mL 容量瓶中,加甲醇溶解并定容,经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得供试品溶液。以溶剂作为阴性对照品溶液。

2.1.3 方法学考察

系统适用性试验:取 2.1.2 项下 3 种溶液各适量,按拟订色谱条件进样测定。结果理论板数以地巴唑峰计不低于 2 000,详见图 1。

线性关系考察:分别精密量取对照品溶液 20, 50, 100, 150, 200 μ L,加流动相定容至 200 μ L,摇匀,制得系列对照品溶液,按拟订色谱条件进样测定,记录峰面积。以进样量(X, μ g)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y=17\,050X-5.142$, $r=0.999\,9$ ($n=5$)。结果表明,地巴唑进样量在 0.2~2.0 μ g



1. 地巴唑

A. 供试品溶液 B. 对照品溶液 C. 阴性对照品溶液

图1 高效液相色谱图

范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:取对照品溶液适量,按拟订色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果的RSD为2.45% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取同一供试品溶液适量,分别于室温下放置0,4,8,12,16,24 h时按拟订色谱条件进样测定,记录峰面积。结果的RSD为2.62% ($n=6$),表明供试品溶液室温放置24 h内基本稳定。

重复性试验:称取同一样品适量,精密称定,同法制备供试品溶液,再按拟订色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果的RSD为2.64% ($n=6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取已知含量的样品适量,共6份,分别加入一定质量浓度的对照品溶液,同法制备供试品溶液,再按拟订色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算回收率。结果见表1。

表1 地巴唑加样回收试验结果 ($n=6$)

取样量(g)	样品含量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
0.5021	0.1029	0.1028	0.2055	99.81	99.92	0.13
0.5033	0.1045	0.1042	0.2088	100.10		
0.5042	0.1033	0.1035	0.2066	99.81		
0.5104	0.1071	0.1070	0.2139	99.81		
0.5079	0.1042	0.1041	0.2081	99.81		
0.5083	0.1032	0.1033	0.2067	100.19		

2.2 高氯酸滴定法

取样品50片,精密称定,置研钵中研磨,称取适量(相当于地巴唑0.2 g),精密称定,置分液漏斗中,加10 mL水,摇匀溶解,加氢氧化钠5 mL,氯仿50 mL,振摇,萃取,分离出氯仿层。滤过,取续滤液20 mL,加1.5 mL甲基橙为指示液,用0.1 mol/L高氯酸溶液滴定,溶液呈桃红色则指示滴定终点。

2.3 样品含量测定结果

HPLC法的测定结果较高氯酸滴定法更满意,详见表2。

表2 样品含量测定结果(%, $n=5$)

方法	1	2	3	4	5	$\bar{X}$	RSD
HPLC法	97.85	95.75	99.56	98.65	97.20	97.80	1.48
高氯酸滴定法	92.75	99.24	91.35	93.56	97.35	94.85	3.50

3 讨论

现行药品标准中采用碱提取非水滴定法测定地巴唑片的含量,操作烦琐费时,不易掌握。傅应华等^[9]应用一阶导数光谱法测定地巴唑片含量,同时考察了样品的含量均匀度,结果显示,地巴唑溶液在72 h内其一阶导数光谱振幅基本不变,故此法可用于该制剂的质量控制。

李伟^[10]采用阴离子表面活性剂滴定法对地巴唑进行了含量均匀度检查,结果显示操作可行。其他测定方法还有HPLC法及高氯酸滴定法,高氯酸滴定法为非水滴定法,原理为氢离子与早弱碱性基团结合,但该方法专属性不高^[11-12]。高氯酸滴定时,如样品溶解不完全,粉末置分液漏斗时,易堵塞活塞,导致溶解困难^[13]。HPLC法可很好地减少测定过程中杂质对地巴唑的影响,地巴唑属有机铵盐酸盐,在甲醇-水流动相中会发生严重的拖尾现象,而加入0.5%三乙胺后,可很好地改善该情况^[14]。

综上所述,HPLC法相对于高氯酸滴定法能更好地减少杂质对地巴唑含量测定的干扰,可更准确地测定含量。

参考文献:

- [1] 牛其云,郭萍.两种测定方法对地巴唑片含量影响的探讨[J].中国医药导刊,2017,19(6):624-626.
- [2] 付宁,梁红,贾格桃,等.西比灵联合地巴唑对血管神经性头痛患者血液流变学及血流动力学影响[J].陕西医学杂志,2017,46(8):1109-1110.
- [3] 于百青,杨敏,孙鹏云.高效液相色谱法测定心舒丸中丹参酮II_A含量[J].中国药业,2012,21(13):36-37.
- [4] JOHNSON CS, MOYES D, SCHROEDER WA, et al. Hemoglobin pasadena, [formula omitted] Identification by high performance liquid chromatography of a new unstable variant with increased oxygen affinity[J]. BBA-Protein Structure, 2016, 623(2): 360-367.
- [5] 杨巧虹,王萌萌,白梦娜,等.高效液相色谱法测定糖肾宝颗粒中毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量[J].中国药业,2015,24(16):85-87.
- [6] 孙惠东.地巴唑联合西比灵治疗血管神经性头痛的临床疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(66):85.
- [7] 胡德福,谭会洁,蒋慧.HPLC法测定地巴唑片含量及其有关物质[J].药物分析杂志,2004,24(4):430-431.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(四部)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:59-61.
- [9] 傅应华,徐宏祥.一阶导数光谱法测定地巴唑片含量[J].中国医院药学杂志,1996,16(8):364-365.
- [10] 李伟.阴离子表面活性剂滴定法测定地巴唑片的含量及含量均匀度[J].药物分析杂志,2001,21(3):201-202.
- [11] 王嫦鹤,焦艳,杜珊,等.HPLC法测定乌拉地尔不同制剂中的有关物质[J].西北药学杂志,2013,28(3):254-257.
- [12] 黄静,蔡进,张丽,等.高效液相色谱法测定咽炎片中肉桂酸的含量[J].贵州医药,2017,41(10):1040-1041.
- [13] 陈慧菊,周建华.电位滴定法标定高氯酸滴定液及其应用[J].上海医药,2012,33(5):38-40.
- [14] 茅纯,郑娟,邹耀华.高效液相色谱法同时测定桑菊感冒片中绿原酸、木犀草苷和3,5-O-二咖啡酰基奎宁酸含量[J].中华中医药学刊,2014,32(1):193-195.

(收稿日期:2018-08-25)