

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.03.020

高效液相色谱法测定盐酸莫西沙星葡萄糖注射液中枸橼酸钠含量

彭力,肖中元,程永刚,唐佳丽,郭伟,王永红[△]

(西南药业股份有限公司,重庆 400038)

摘要:目的 建立测定盐酸莫西沙星葡萄糖注射液中枸橼酸钠含量的高效液相色谱法。方法 色谱柱为安捷伦 Zorbax-SB C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm,5 μm),流动相 A 为甲醇,流动相 B 为 50 mmol/L 磷酸二氢钾溶液(用磷酸调 pH 至 2.2),梯度洗脱,流速为 0.9 mL/min,检测波长为 210 nm,进样量为 20 μL。结果 枸橼酸钠质量浓度在 0.078 34~0.141 98 mg/mL 范围内与峰面积线性关系良好($r=0.998, n=6$);平均加样回收率为 100.24%,RSD 为 1.13%($n=9$);重复性、中间精密度、稳定性试验的 RSD 均小于 2.0%。3 批样品中枸橼酸钠的含量分别为 0.103,0.102,0.104 mg/mL($n=3$)。结论 该方法操作简便、结果准确、灵敏度高,可用于盐酸莫西沙星葡萄糖注射液中枸橼酸钠的含量测定。

关键词:高效液相色谱法;盐酸莫西沙星;枸橼酸钠;含量测定

中图分类号:R927.2;R978.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)03-0086-04

Determination of Sodium Citrate in Moxifloxacin Hydrochloride and Glucose Injection by HPLC

PENG Li,XIAO Zhongyuan,CHENG Yonggang,TANG Jiali,GUO Wei,WANG Yonghong

(Southwest Pharmaceutical Co.,Ltd.,Chongqing,China 400038)

Abstract: Objective To establish a high-performance liquid chromatography (HPLC) method for the determination of sodium citrate in Moxifloxacin Hydrochloride and Glucose Injection. **Methods** The chromatographic column was Agilent Zorbax-SB C₁₈ column (250 mm×4.6 mm,5 μm),the mobile phase A was methanol,the mobile phase B was 50 mmol/L potassium dihydrogen phosphate solution (adjusted to pH 2.2 by phosphoric acid),the elution method was gradient elution,the flow rate was 0.9 mL/min,the detection wavelength was 210 nm,and the injection volume was 20 μL. **Results** The linear range of sodium citrate was 0.078 34-0.141 98 mg/mL ($r=0.998, n=6$). The average recovery of sodium citrate was 100.24% with an RSD of 1.13% ($n=9$). The RSDs of repeatability,intermediate precision and stability tests were lower than 2.0%. The contents of sodium citrate in the three batches of samples were 0.103,0.102 and 0.104 mg/mL ($n=3$),respectively. **Conclusion** The method is simple,accurate and sensitive,which can be used for the determination of sodium citrate in Moxifloxacin Hydrochloride and Glucose Injection.

Key words:HPLC;moxifloxacin hydrochloride;sodium citrate;content determination

第一作者:彭力,男,大学本科,高级工程师,主要从事药品研发工作,(电话)023-89855552(电子信箱)673899285@qq.com。

[△]通信作者:王永红,女,硕士研究生,高级工程师,主要从事药品研发工作,(电话)023-89855551。

3.4 方法评价

本研究中建立的 HPLC 法操作简便、结果准确、稳定性好,可用于复方半夏片的质量控制。

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,2020.
- [2] 张凤亭,胡坦,潘思轶. 橙皮苷生物学活性及其改性技术的研究进展[J]. 食品工业科技,2022,43(10):442-449.
- [3] WS₃-B-0581-91,中华人民共和国卫生部药品标准 中药成方制剂(第三册)[S].
- [4] 刘谦鸿,曾柏全. 基于陈皮提取橙皮苷工艺[J]. 食品工业,2021,42(8):115-118.
- [5] 王小清,林旋,王寿昆. 橙皮苷提取工艺优化研究[J]. 中兽医医药杂志,2017,36(5):67-69.
- [6] 侯阿娇,郭新月,满文静,等. 款冬花的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息,2019,36(1):107-112.
- [7] 苏家辉,林炳国,吴声振,等. 高效液相色谱法测定中药陈皮中橙皮苷的含量[J]. 中医临床研究,2014,(12):131-132.
- [8] 罗吉,林佩贤. HPLC 法测定加味藿香正气丸(大蜜丸)中橙皮苷的含量[J]. 广东化工,2021,48(11):147-148.
- [9] 刘可越,刘海军. 款冬花多酚类化学成分的研究[J]. 中成药,2009,31(10):1582-1584.
- [10] 谭丽荷. 高效液相色谱法测定陈皮健胃片中橙皮苷的含量[J]. 中国当代医药,2016,23(20):4-14.
- [11] 田宏,黄海欣,张玉洁. HPLC 测定健胃消食片中橙皮苷的含量[J]. 基层中药杂志,2002,16(6):15-17.
- [12] 李韶英,李程. 高效液相色谱法测定复方川贝精片中橙皮苷的含量[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(22):107-108.
- [13] 张小琼,何燕嫦. HPLC 测定珍珠胃安丸中橙皮苷的含量[J]. 中成药,2006,28(3):447-448.
- [14] 焦志峰,迟栋. HPLC 测定香砂六君合剂中橙皮苷的含量[J]. 光明中医,2011,26(4):695-696.
- [15] 胡小刚,郭书好,何康明,等. 反相高效液相色谱法测定二陈丸中橙皮苷的含量[J]. 药物分析杂志,2001,21(4):283-285.
- [16] 李柯柯,任顺成. 陈皮中黄酮类化合物的研究进展[J]. 食品研究与开发,2017,38(17):221-224.

(收稿日期:2022-03-03;修回日期:2022-08-22)

盐酸莫西沙星为广谱、高效、低毒性的第4代氟喹诺酮类抗菌药物,通过抑制细菌的DNA螺旋酶A亚单位和拓扑异构酶IV的活性,阻断DNA的复制,发挥杀菌作用,对社区获得性肺炎、慢性支气管炎的急性发作、急性鼻窦炎、泌尿系统感染、皮肤及软组织感染均有较好疗效^[1-4]。其上市产品有片剂、滴眼液、氯化钠注射液等,在研剂型有泡腾片、栓剂、微囊等^[5-8]。目前,其大容量注射液仅有盐酸莫西沙星氯化钠注射液上市销售,该产品在低温条件下易结晶析出。为解决低温析出问题,前期试验中进行了盐酸莫西沙星葡萄糖注射液的研究。通过处方优化在样品中加入一定比例的枸橼酸钠作为稳定剂,有效解决了主药低温结晶析出问题。稳定剂枸橼酸钠的含量超标会影响产品质量,其含量测定方法包括滴定法、离子交换色谱法、高效液相色谱(HPLC)法、液相色谱质谱联用法、紫外-可见分光光度法等^[9-15],但尚未查询到盐酸莫西沙星葡萄糖注射液中枸橼酸钠的含量测定方法。为此,本研究中建立了测定其中枸橼酸钠含量的HPLC法。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Arium 611UF型超纯水制备仪(德国Sartorius公司);WATERS2695-2996型高效液相色谱仪(配有Millennium32液相色谱数据工作站)。PL203型电子天平(精度为千分之一),XS205型电子分析天平(精度为十万分之一),S210型pH计,均购自瑞士梅特勒-托利多公司。

1.2 试药

枸橼酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号为100396-200301,含量为100%);盐酸莫西沙星葡萄糖注射液(西南药业股份有限公司,批号分别为20110901,20110902,20110903);磷酸二氢钾、磷酸(重庆川东化工<集团>有限公司);甲醇(色谱纯,赛默飞世尔科技公司);水为超纯水;其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:安捷伦Zorbax-SB C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:A为甲醇,B为50 mmol/L磷酸二氢钾水溶液(用磷酸调pH至2.2),梯度洗脱^[12](洗脱程序见表1);流速:0.9 mL/min;检测波长:210 nm;进样量:20 μL。

2.2 溶液制备

直接取盐酸莫西沙星葡萄糖注射液样品作为供试品溶液。取枸橼酸对照品适量,精密称定,加水溶解并

表1 流动相梯度洗脱程序(%)

Tab. 1 Procedure of gradient elution of mobile phase (%)					
时间	流动相A	流动相B	时间	流动相A	流动相B
0→12 min	4	96	25→30 min	60→4	40→96
12→17 min	4→60	96→40	30→40 min	4	96
17→25 min	60	40			

定量稀释成每1 mL含0.64 mg的对照品贮备液。精密量取对照品贮备液适量,加水定量稀释成每1 mL含枸橼酸0.07 mg的对照品溶液。按处方工艺配制不含枸橼酸钠的溶液,作为空白溶液。

2.3 方法学考察

破坏性试验:取2.2项下供试品溶液适量,分别用强酸、强碱、高温、强光、强氧极端条件破坏。取破坏后的和未破坏的供试品溶液及空白溶液各适量,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果供试品溶液在高温和强碱条件下会被破坏而产生杂质,枸橼酸钠含量波动在2%~3%范围内,其他条件下较稳定。各破坏条件下枸橼酸主峰与其他物质峰的基线分离较好,空白溶液无干扰,表明方法专属性良好。色谱图见图1。

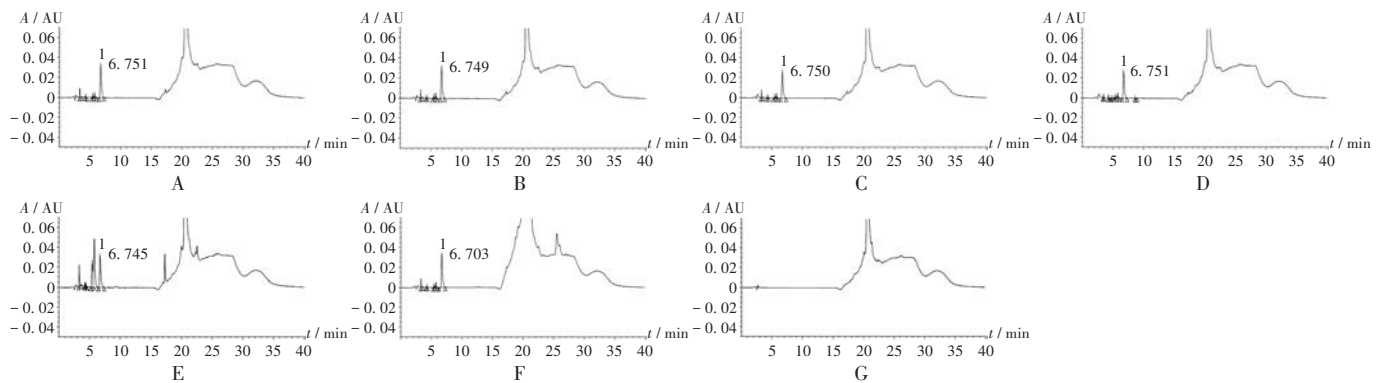
线性关系考察:分别精密量取2.2项下对照品贮备液适量,加水稀释成6个浓度梯度,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以进样质量浓度为横坐标(X , mg/mL)、峰面积为纵坐标(Y)进行线性回归,得回归方程 $Y = 8.47 \times 10^5 X + 379.91$ ($r = 0.998, n = 6$)。结果表明,枸橼酸钠质量浓度在0.078 34~0.141 98 mg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

中间精密度试验:由2个操作员在不同时间各取供试品溶液6份,分别按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果12份供试品溶液的平均质量浓度为0.102 mg/mL, RSD 为1.59% ($n = 12$),表明仪器中间精密度良好。

重复性试验:取2.2项下供试品溶液6份,分别按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果6份供试品溶液的平均质量浓度为0.103 mg/mL, RSD 为1.71% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

稳定性试验:取2.2项下供试品溶液适量,分别于室温下放置0,2,4,6,8,12,24 h时按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果的 RSD 为1.18% ($n = 7$),表明供试品溶液在室温下放置24 h内稳定性良好。

加样回收试验:取2.2项下对照品贮备液和空白溶液各适量,混匀,配制成高、中、低浓度的溶液,平行3份,按2.1项下色谱条件进样测定,按外标法以峰面积计算



1. 枸橼酸

A. 供试品溶液 B. 强氧破坏 C. 强酸破坏 D. 强碱破坏 E. 高温破坏 F. 强光破坏 G. 空白溶液

图1 高效液相色谱图

1. Citric acid

A. Test solution B. Strong - oxygen damage C. Strong - acid damage D. Strong - alkali damage E. High - temperature damage
F. Strong - light damage G. Blank solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

回收率。结果见表2。

表2 加样回收试验结果($n=9$)

Tab. 2 Results of the recovery test ($n=9$)

加入量(mg/mL)	测得量(mg/mL)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
0.080 31	0.080 70	100.49		
0.080 31	0.080 40	100.11		
0.080 31	0.080 80	100.61		
0.100 40	0.102 60	102.19		
0.100 40	0.098 90	98.50	100.24	1.13
0.100 40	0.101 70	101.29		
0.121 40	0.121 10	99.75		
0.121 40	0.120 00	98.85		
0.121 40	0.121 80	100.33		

2.3.4 样品含量测定

取3批(批号分别为20110901,20110902,20110903)样品,依法制备供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定3次,以峰面积按外标法计算得枸橼酸钠的含量分别为0.103,0.102,0.104 mg/mL($n=3$)。

3 讨论

3.1 检测波长选择

配制质量浓度为0.2 mg/mL的枸橼酸对照品溶液,于190~400 nm波长范围内扫描,结果在210 nm波长处有较大吸收,故选择210 nm作为检测波长。

3.2 洗脱程序选择

参考文献[12],枸橼酸峰与相邻峰分离度小于1.5,且样品中其他成分在低比例甲醇中不能完全洗脱,故对流动相比例、流速、pH等进行优化。在枸橼酸测定完成后提高甲醇比例,采用梯度洗脱方法洗出其他成分,防止因长时间滞留色谱柱中与填料发生不可逆

结合,保护色谱柱,提高其使用寿命。

3.3 含量计算

处方中以枸橼酸钠作为稳定剂。枸橼酸钠溶液解离的枸橼酸根产生紫外吸收,钠离子无紫外吸收,且枸橼酸根在低pH条件下会形成枸橼酸。因此,通过测定溶液中枸橼酸的含量,再通过枸橼酸钠与枸橼酸分子量之比(1.53:1)计算枸橼酸钠的含量。

3.4 方法评价

本研究中建立的方法操作简便、结果准确、灵敏度高,可用于盐酸莫西沙星葡萄糖注射液中枸橼酸钠的含量测定。

参考文献

- [1] 刘旭. 盐酸莫西沙星治疗社区获得性肺炎的效果分析[J]. 当代医药论丛,2017,15(22):87-89.
- [2] 刘九雨,郭惠元. 广谱高效的新喹诺酮类抗菌药莫西沙星[J]. 国外医药(抗生素分册),2002,23(6):274-278.
- [3] 刘蔚,吴珂,陈琨,等. 64例肺部感染住院患者抗菌药物临床应用分析[J]. 中国药业,2014,23(6):54-56.
- [4] 张建伟,郑勇. 康妇消炎栓及盐酸莫西沙星联合护理干预治疗盆腔炎45例[J]. 中国药业,2015,24(22):238-239.
- [5] 陈惠英,张丹霞,廖朝峰. 莫西沙星阴道泡腾片的制备和稳定性考察[J]. 中国药业,2012,21(10):55-56.
- [6] 张磊,卢雪梅,王惠玲,等. 盐酸莫西沙星微囊制备工艺的研究[J]. 甘肃医药,2019,38(12):1125-1128.
- [7] 张志伟,李金伟,董根山. 盐酸莫西沙星栓的制备及质量控制[J]. 数理医药学杂志,2007,20(3):366-367.
- [8] 隋海超,崔芹芹,孙秀芹. 盐酸莫西沙星搽剂的制备及质量控制[J]. 药学研究,2013,32(1):32-33.
- [9] 任伟伟,蔡建红,张月婵,等. 山葡健脾颗粒中葡萄糖酸锌及枸橼酸含量测定研究[J]. 国际中医中药杂志,2020,