

中图分类号: R917; R927 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)02-0091-04  
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2026.02.019



# 高效液相色谱法测定吲哚美辛巴布膏和贴片中吲哚美辛含量\*

谢莉, 张蓉琴, 廉向金, 张银, 黎萍<sup>△</sup>

(四川省成都市药品检验研究院·四川省药品监督管理局化学药品质量研究与控制重点实验室, 四川 成都 610041)

**摘要:**目的 建立测定吲哚美辛巴布膏和贴片中吲哚美辛的高效液相色谱(HPLC)法。方法 以甲醇为提取溶剂, 浸泡过夜。色谱柱为 Agilent ZORBAX Eclipse plus C<sub>18</sub> 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-0.1% 磷酸溶液(80:20, V/V), 流速为 1 mL/min, 检测波长为 320 nm, 柱温为 35 °C, 进样量为 10 μL, 内标物为氟芬那酸。按内标法计算样品含量及含量均匀度。结果 吲哚美辛质量浓度在 0.024 9~0.198 8 mg/mL 范围内与峰面积线性关系良好( $r=0.999 9$ ), 定量限和检测限分别为 0.000 5 mg/mL 和 0.000 17 mg/mL; 精密度、稳定性、重复性试验结果的 RSD 均小于 2%, 平均加样回收率为 100.46%, RSD 为 1.27% ( $n=9$ )。各批样品中吲哚美辛含量均在 90.0%~110.0% 范围内, 含量均匀度  $A+2.2S$  均小于 15。结论 所建方法操作简便、专属性强、准确度高, 可用于吲哚美辛巴布膏和贴片中吲哚美辛的检测。

**关键词:** 吲哚美辛巴布膏; 吲哚美辛贴片; 高效液相色谱法; 内标法; 含量测定; 含量均匀度

## Determination of Indometacin Content in Indometacin Cataplasm and Indometacin Patches by HPLC

XIE Li, ZHANG Rongqin, LIAN Xiangjin, ZHANG Yin, LI Ping<sup>△</sup>

(Chengdu Institute for Drug Control·SCMPA Key Laboratory for Quality Research and Control of Chemical Medicine, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**Abstract: Objective** To establish a high performance liquid chromatography (HPLC) method for the determination of indometacin content in indometacin patches and indometacin patches. **Methods** Methanol was used as the extraction solvent, with soaking overnight. The chromatographic column was Agilent ZORBAX Eclipse plus C<sub>18</sub> column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was methanol-0.1% phosphoric acid solution (80:20, V/V), the flow rate was 1 mL/min, the detection wavelength was 320 nm, the column temperature was 35 °C, the injection volume was 10 μL, and the internal standard was flufenamic acid. The internal standard method was used to calculate the sample content and content uniformity. **Results** The linear range of indometacin was 0.024 9 - 0.198 mg/mL ( $r=0.999 9$ ), with a quantification limit of 0.000 5 mg/mL and a detection limit of 0.000 17 mg/mL, respectively; the RSDs of precision, stability, and repeatability test results were all lower than 2%, and the average recovery rate was 100.46%, with an RSD of 1.27% ( $n=9$ ). The content of indometacin in the each batches of samples was in

\*基金项目: 国家药监局药品抽检计划[国药监药管[2024]1号]。

第一作者: 谢莉, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为药品质量评价与质量标准, (电子信箱)715614831@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者: 黎萍, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为药品质量评价与质量标准, (电子信箱)1411563576@qq.com。

prevention of angiographic restenosis after coronary artery palmazschatz stent implantation[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 1999, 46(2):162-168.

[7] SIEGERSTETTER V, HUBER M, OCHS A, et al. Platelet aggregation and platelet-derived growth factor inhibition for prevention of insufficiency of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized study comparing trapidil plus ticlopidine with heparin treatment[J]. Hepatology, 1999, 29(1):33-38.

[8] 付德池, 杨朝令, 汪宏良, 等. 曲匹地尔与阿司匹林对糖尿病小鼠血小板活性影响的比较[J]. 山东医药, 2017, 57(46):38-40.

[9] 王炎, 丁虎, 严江涛, 等. 曲匹地尔在心血管系统中的药理作用和临床研究进展[J]. 心血管病学进展, 2013, 34(5):710-713.

[10] WS-10001-(HD-0327)-2022, 国家药品标准: 化学药品地方标准上升国家标准(第4册)[S].

[11] RAGNO G, RISOLI A, LUCA MD, et al. Determination of trapidil in human serum and urine by derivative UV spectrophotometry after selective solid-phase extraction[J]. Anal Bioanal Chem, 2007, 389(7):923-929.

[12] YIN ZQ, CHAI TT, MU PQ, et al. Multi-residue determination of 210 drugs in pork by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr A, 2016, 1463:49-59.

[13] 张伟东, 张运好, 胡玉钦. 固相萃取 LC-MS/MS 法测定人血浆中曲匹地尔浓度及胶囊剂与片剂的生物等效性研究[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(6):1009-1015.

[14] 闫辉, 李金凤. HPLC 法测定曲匹地尔胶囊及片剂中有关物质的含量[J]. 中国药房, 2011, 22(21):1990-1992.

[15] 谷亦平, 杨园, 李苗. 曲匹地尔有关物质的研究和测定[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(12):2122-2131.

[16] 胡兴娥, 刘伟. 曲匹地尔缓释片的制备与体外释放度测定[J]. 中国医院药学杂志, 2005(1):16-18.

(收稿日期: 2024-11-13; 修回日期: 2025-10-24)

the range of 90.0% - 110.0%, and the content uniformity of  $A + 2.2S$  was lower than 15. **Conclusion** The established method is simple to operate, with good specific, and accurate, which can be used for the determination of the indometacin in indometacin cataplasm and indometacin patches.

**Key words:** indometacin cataplasm; indometacin patches; HPLC; internal standard method; content determination; content uniformity

吲哚美辛属非甾体抗炎药,通过抑制环氧酶减少前列腺素合成,发挥解热、镇痛和抗炎作用<sup>[1]</sup>。但其口服给药常致严重的胃肠道不良反应,如胃出血、胃穿孔等<sup>[2-3]</sup>。相比之下,透皮给药方式(如巴布膏和贴片)因其可避免肝脏首过效应、减少胃肠道刺激、提高患者依从性等优势,临床应用潜力较大<sup>[4-7]</sup>。但由于吲哚美辛巴布膏(凝胶贴膏)和贴片制剂工艺复杂,相关质量标准尚未完善<sup>[8-12]</sup>,且不同企业采用的制剂工艺和处方差异显著<sup>[13-15]</sup>,导致其质量的一致性和稳定性难以保证。鉴于此,本研究中建立了高效液相色谱(HPLC)法测定吲哚美辛巴布膏和贴片中吲哚美辛的含量,为该制剂的质量控制提供参考。现报道如下。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

1260 Infinity型高效液相色谱仪,配二极管阵列检测器(美国Agilent公司);Acquity ARC型高效液相色谱仪,配2998型光电二极管阵列检测器(美国Waters公司);CPA225D型电子天平(德国Sartorius公司,精度为0.01 mg)。

### 1.2 试剂

吲哚美辛贴片(A企业,规格为每贴7 cm × 10 cm,含膏体3.5 g,含吲哚美辛35 mg,即规格1,批号为A1, A2, A3; B企业,规格为每贴7.2 cm × 7.2 cm,含吲哚美辛12.5 mg,即规格2,批号为B1);吲哚美辛巴布膏(C企业,规格为每片14 cm × 10 cm,含膏体13 g,含吲哚美辛45.5 mg,即规格3,批号为C1, C2, C3);吲哚美辛对照品(中国食品药品检定研究院,批号为100258 - 202105,含量99.9%);氟芬那酸对照品(阿拉丁生化科技股份有限公司,批号为C2302568,含量99%);甲醇为色谱纯,磷酸为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent ZORBAX Eclipse plus C<sub>18</sub>柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇 - 0.1%磷酸溶液(80:20, V/V);流速:1 mL/min;检测波长:320 nm;柱温:35 °C;进样量:10 μL。

### 2.2 溶液制备

内标溶液:取氟芬那酸对照品适量,加甲醇溶解并稀释制得7 mg/mL(规格1),2.5 mg/mL(规格2),9 mg/mL(规格3)的内标溶液。

对照品溶液:取吲哚美辛对照品约14 mg,精密称

定,置200 mL容量瓶,精密加入7 mg/mL内标溶液2 mL,加甲醇溶解并定容,摇匀,即得(规格1);取吲哚美辛对照品约12.5 mg,精密称定,置200 mL容量瓶中,精密加入2.5 mg/mL内标溶液5 mL,加甲醇溶解并定容,摇匀,即得(规格2);取吲哚美辛对照品约9 mg,精密称定,置100 mL容量瓶中,精密加入9 mg/mL内标溶液1 mL,加甲醇溶解并定容,摇匀,即得(规格3)。

供试品溶液:取样品10贴,除去保护层,置500 mL(规格1,规格3)/250 mL(规格2)具塞锥形瓶中,精密加入对应浓度内标溶液5 mL,加甲醇500 mL(规格1,规格3)/200 mL(规格2),浸泡过夜,摇匀,即得。

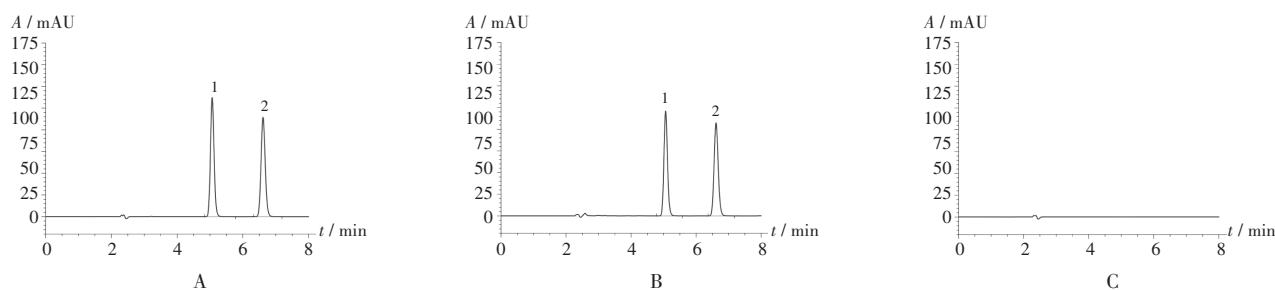
阴性对照品溶液:取处方中辅料,按供试品溶液制备方法制备空白辅料溶液,作为阴性对照品溶液。

### 2.3 方法学考察

专属性试验:取2.2项下对照品溶液(规格3)、供试品溶液、阴性对照品溶液各适量,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果理论板数按吲哚美辛峰计大于8 000,吲哚美辛与氟芬那酸的分离度均大于5,阴性对照品溶液色谱与相应对照品溶液色谱保留时间相同处无干扰峰,表明专属性良好。详见图1。

线性关系考察:取吲哚美辛对照品24.88 mg,精密称定,置50 mL容量瓶中,加甲醇溶解并定容,制备吲哚美辛对照品溶液(规格4);取氟芬那酸适量,精密称定,加甲醇溶解,制备每1 mL约含氟芬那酸0.9 mg的内标溶液(规格4);取吲哚美辛对照品溶液(规格4)适量,置10 mL容量瓶中,加入内标溶液(规格4)1 mL,加甲醇定容,即得每1 mL分别含吲哚美辛0.024 9, 0.049 7, 0.099 4, 0.149 1, 0.198 8 mg的系列对照品溶液。取适量,按2.1项下色谱条件进样测定,以吲哚美辛质量浓度( $X$ , mg/mL)为横坐标、吲哚美辛和内标峰面积比值( $Y$ )为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 10.579X + 0.0015$  ( $r = 0.9999$ ,  $n = 5$ )。结果表明,吲哚美辛质量浓度在0.024 9 ~ 0.198 8 mg/mL范围内与吲哚美辛和内标峰面积比值的线性关系良好。

定量限与检测限考察:精密量取线性关系考察项下对照品溶液(质量浓度为0.024 9 mg/mL)适量,加甲醇逐级稀释,按2.1项下色谱条件进样测定,分别以信噪比( $S/N$ )为10和3时的质量浓度为定量限和检测限。结果吲哚美辛的定量限和检测限分别为0.000 5 mg/mL、0.000 17 mg/mL。



1. 吲哚美辛 2. 氟芬那酸  
A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液  
图1 高效液相色谱图  
1. Indometacin 2. Flufenamic acid  
A. Reference solution B. Test solution C. Negative reference solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

精密度试验:取2.2项下对照品溶液(规格3)适量,按2.1项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果吲哚美辛和内标峰面积比值的RSD为0.10%( $n=6$ ),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取2.2项下供试品溶液(C3)适量,分别于室温放置0,2,4,6,8,24,30,48 h时按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果吲哚美辛和内标峰面积比值的RSD为0.23%( $n=8$ ),表明供试品溶液室温放置48 h内基本稳定。

重复性试验:取样品(C3)适量,共6份,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算样品含量。结果吲哚美辛平均含量为98.01%,RSD为1.28%( $n=6$ ),表明方法重复性良好。

加样回收试验:精密量取已知含量样品(C3)适量,各9份,每份10 mL(相当于吲哚美辛0.8919 mg),分别置20 mL容量瓶中,精密加入线性关系考察项下对照品溶液(规格4)1 mL、2 mL、3 mL和内标溶液(规格4)1 mL,各平行制备3份,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量及加样回收率。结果见表1。

耐用性试验:取样品适量,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,分别考察不同色谱柱[Agilent ZORBAX Eclipse plus C<sub>18</sub>柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm)、Nouryon Kromasil 100-5-C<sub>18</sub>柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm)、SHISEIDO CAPCELL PAK C<sub>18</sub> ACR柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm)]对含量测定结果的影响。结果在不同色谱柱条件下,吲哚美辛峰和内标峰与相邻杂质峰均能完全分离,对峰面积无显著影响,表明方法耐用性良好。

#### 2.4 样品含量和含量均匀度测定<sup>[16]</sup>

取3家生产企业的7批样品各适量,按2.2项下方法制备供试品溶液,各10份,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算样品含量和含量均匀度。样

表1 加样回收试验结果( $n=9$ )

Tab. 1 Results of the recovery test( $n=9$ )

样品含量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
0.8919	0.4971	1.3805	98.29		
0.8919	0.4971	1.3828	98.75		
0.8919	0.4971	1.3859	99.38		
0.8919	0.9942	1.8979	101.19		
0.8919	0.9942	1.8968	101.08	100.46	1.27
0.8919	0.9942	1.8979	101.19		
0.8919	1.4913	2.4030	101.33		
0.8919	1.4913	2.4050	101.46		
0.8919	1.4913	2.4057	101.51		

品中吲哚美辛含量均在90.0%~110.0%范围内,含量均匀度A+2.2S均<15,B企业、C企业样品中吲哚美辛含量均匀度大于A企业样品。详见表2。

### 3 讨论

#### 3.1 样品处理条件的优化

预试验中考察了(25±2)°C时吲哚美辛在甲醇和乙腈中的溶解度,结果吲哚美辛在甲醇中的溶解度为24.8 mg/mL,明显高于在乙腈中的17.1 mg/mL,故最终确定甲醇为提取溶剂。

考察了不同企业样品浸泡2,4,6,8,24,48 h的吲哚美辛含量。结果样品A1浸泡2 h时含量达到稳定状态,样品C1浸泡4 h时含量达到稳定状态,样品B1浸泡8 h时含量达到稳定状态。B1使用的压敏胶为聚丙烯酸酯压敏胶,样品完全提取所需时间最长,且其浸泡8~48 h的含量RSD均为0.27%,表明浸泡8~48 h能保证吲哚美辛从使用不同压敏胶的吲哚美辛巴布膏和贴片中提取完全,且主成分未发生降解,溶液稳定,故最终确定提取方式为浸泡过夜。

#### 3.2 检测波长的选择

使用二极管阵列检测器在200~400 nm波长范围内对吲哚美辛及其主要降解产物杂质I(2-甲基-

表2 样品含量和含量均匀度测定结果( $n = 10$ )  
Tab.2 Results of the content and content uniformity of samples ( $n = 10$ )

企业	批号	序号(%)										$\bar{X}(\%)$	$A + 2.2S$
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
A	A1	102.51	99.18	99.85	99.25	99.83	99.98	101.30	100.02	101.03	99.67	100.26	2.56
	A2	100.75	100.52	101.16	101.41	100.93	101.74	100.38	101.58	101.63	101.56	101.17	2.58
	A3	104.24	103.49	102.52	103.63	102.22	103.98	104.12	102.19	102.91	102.44	103.17	4.95
B	B1	95.98	100.18	96.19	91.74	95.88	97.07	98.05	96.61	95.86	95.54	96.31	8.36
C	C1	96.01	93.94	91.85	94.38	94.82	97.79	97.50	96.62	99.07	95.89	95.79	8.87
	C2	95.13	95.47	94.27	95.90	99.06	105.13	96.08	95.61	98.74	97.44	97.28	9.68
	C3	99.49	98.74	97.95	102.51	98.31	94.76	95.41	97.79	95.78	94.06	97.48	8.12

5-甲氧基-1H-吡啶-3-乙酸)和杂质Ⅱ(4-氯苯甲酸)及主要辅料进行扫描,结果吡啶美辛在254 nm和320 nm处有强吸收,主要的降解产物等杂质均在210 nm~280 nm范围内有强吸收,辅料在低波长范围内有较大吸收,为减少杂质和辅料对含量测定结果的干扰,最终确定320 nm为检测波长。该波长下,吡啶美辛基线平整,且不同处方工艺的吡啶美辛巴布膏和贴片在此波长下均未检测到辅料和杂质干扰,适用于不同企业多种剂型有效成分的含量测定。

### 3.3 流动相的选择

参考各国药典标准及企业标准中吡啶美辛及其制剂的液相色谱条件中流动相的组成,对不同有机相(甲醇、乙腈)及水相(0.1 mol/L冰醋酸溶液、0.1%磷酸溶液)的组成和比例进行考察。结果与0.1 mol/L冰醋酸溶液相比,水相使用0.1%磷酸溶液时基线更平稳;有机相使用甲醇和乙腈对色谱峰的分离和基线无显著影响,由于样品前处理中采用甲醇进行提取,为降低溶剂影响,确定甲醇为有机相,通过对有机相和水相比例进行优化,最终确定流动相为甲醇-0.1%磷酸溶液(80:20, V/V)。

### 3.4 内标物的确定

在内标物的选择中,考虑了羟苯丁酯、对羟苯甲酸正戊酯及氟芬那酸,由于尼泊金类(羟苯酯)防腐剂在药品中使用较多,为防止干扰,拟采用氟芬那酸作为内标物。在拟订色谱条件下,氟芬那酸与吡啶美辛出峰时间较近,且能完全分离,不干扰主成分测定,故最终确定内标物为氟芬那酸。

### 3.5 小结

本研究中所建方法操作简便、专属性强、准确度高,适用于吡啶美辛巴布膏和贴片中吡啶美辛的含量和含量均匀度测定,可为该类制剂的质量控制提供参考。

### 参考文献

[1] 何维友,高玉明. 吡啶美辛的临床新用(摘要)[J]. 青岛大

学医学院学报,2003,39(4):488.

- [2] 黄利江,王新旺. 1例吡啶美辛片致神经系统不良反应的病例报道[J]. 中国校医,2019,33(4):318-319.
- [3] 濮永杰,赵雨晋,吴逢波,等. 137例吡啶美辛口服制剂不良反应文献分析[J]. 中国药房,2010,21(36):3435-3436.
- [4] 盛静,闫应朝,孙瑜,等. 丁丙诺啡透皮贴剂在肩关节镜下肩袖修补术后的镇痛效果及安全性[J]. 中华全科医学,2021,19(3):398-401.
- [5] 张赛军,白晓静. 吡啶美辛巴布膏治疗产后关节痛的疗效观察[J]. 医学理论与实践,2021,34(9):1546-1548.
- [6] 陈朦,张智勉,丁清和,等. 吡啶美辛巴布膏治疗冻结肩的疗效观察[J]. 中医临床研究,2021,13(7):140-143.
- [7] 孙立荣. 吡啶美辛巴布膏治疗急性踝关节扭伤的临床效果观察[J]. 人人健康,2019,(24):218-219.
- [8] 金丹毅,赵慧芳,刘羽恩,等. 透皮贴剂特性质量研究方法与控制标准[J]. 中国药品标准,2024,25(2):126-133.
- [9] 黄婷,张靖,杨锐,等. 透皮贴剂的技术及质量控制进展[J]. 中国药事,2023,37(9):989-1000.
- [10] 由春娜,宋宗华,张启明,等. 透皮贴剂仿制药研发和监管考量[J]. 中国新药杂志,2020,29(24):2801-2808.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:593.
- [12] 张振波,周健鹏. RP-HPLC法测定吡啶美辛贴片中吡啶美辛的含量[J]. 天津药学,2011,23(4):9-10.
- [13] 刘孟斯,姜典卓,罗华菲,等. 压敏胶在透皮贴剂中的应用及其药学研究探讨[J]. 中国医药工业杂志,2021,52(7):863-870.
- [14] 张小红,王浩,侯惠民. 经皮给药系统中压敏胶的组成及性能的研究进展[J]. 中国医药工业杂志,2008,39(10):767-772.
- [15] PATIL OP, SHIRKE SN, MANJAPPA AS, et al. Pressure sensitive adhesives in transdermal drug delivery system[J]. Chemical and Environmental Science Archives, 2022, 2(3): 17-21.
- [16] 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,2020:21-22.

(收稿日期:2025-01-16;修回日期:2025-10-20)