

气相色谱-质谱联用测定 复方口腔溃疡贴膜剂中甲硝唑含量*

陈琴华^{1,2}, 张进锋¹, 李鹏^{1,2}, 朱军^{1,2}

(湖北医药学院 1. 附属东风医院药学部; 2. 药物分析与筛选研究所, 湖北十堰 442008)

摘要 目的 建立测定复方口腔溃疡贴膜剂中甲硝唑含量的气相色谱-质谱联用法。方法 选择离子模式检测, 以 DB-5 (30 m×0.32 mm, 0.25 μm) 石英毛细管为色谱柱, 高纯氮气为载气, 程序升温。结果 复方口腔溃疡贴膜剂中甲硝唑线性范围为 5~400 μg·mL⁻¹ ($r=0.9994$), 平均回收率 96.0% (RSD=2.08%, $n=6$), 检测限为 1 ng·mL⁻¹。结论 该方法简便, 快速, 灵敏度高, 结果准确可靠。

关键词 口腔溃疡贴膜剂, 复方; 甲硝唑; 气相色谱-质谱

中图分类号 R978.1; R927.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)08-1065-02

Determination of Metronidazole in Complex Oral Ulcer Paster by Gas Chromatography-Mass Spectrometry

CHEN Qin-hua^{1,2}, ZHANG Jin-feng¹, LI Peng^{1,2}, Zhu Jun^{1,2} (1. Department of Pharmacy, Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China; 2. Institute of Pharmaceutical Analysis and Drug Screening, Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China)

ABSTRACT Objective To develop a method for the determination of metronidazole in complex oral ulcer paster by gas chromatography-mass spectrometry in selective ion monitoring. **Methods** The metronidazole was analyzed quantitatively on the DB-5 quartz capillary chromatographic column by selective ion monitoring. The sample was extracted in ethanol. **Results** The linear range of metronidazole was 5~400 μg·mL⁻¹ ($r=0.9994$), the average recovery was 96.0% (RSD=2.08%, $n=6$) and the detection limit was 1 ng·mL⁻¹. **Conclusion** The method is convenient, of good sensibility and accuracy; it can determine metronidazole in complex oral ulcer paster.

KEY WORDS Complex oral ulcer paster; Metronidazole; Gas chromatography-mass spectrometry

复方口腔溃疡贴膜剂(批准文号:医院制剂批准文号 H20111332)为我院使用多年的口控制剂,其主要成分为甲硝唑、洛美沙星、丁卡因和地塞米松等,具有抗炎、镇痛功效,临床上主要用于促进口腔溃疡愈合等^[1-3]。在本实验中采用气相色谱-质谱联用(GC-MS-SIM)法对甲硝唑含量进行检测,该方法灵敏度高、方法简单快速,为甲硝唑的含量测定提供了一种新方法。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 GCMS-QP2010 型气相-质谱联用仪(日本岛津公司), AS3120 超声震荡仪(Auto Science 公司), SK-I 型快速混匀器(江苏国华仪器厂), KDC-16H 高速离心机(科大创新股份有限公司中佳分公司), Anke TDL80-2B 离心机, WM-5 无油气体压缩机(天津)。

1.2 试剂 甲硝唑对照品(中国生物制品有限公司, 批号:100191-200305, 含量: >98.0%), 复方口腔溃疡贴膜剂(湖北医药学院附属东风医院制剂室, 批号:100902, 101211, 110125), 其他辅料均符合《中华人民共和国药典》2010 年版规定, 高纯氮气(昆山普克莱斯实用气体有限公司, 纯度 ≥99.999%), 无水乙醇(西安化学试剂厂, 分析纯)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 分析柱为 DB-5 (30 m×0.32 mm, 0.25 μm) 毛细管气相色谱柱(Agilent); 载气为高纯氮气, 流速 2.0 mL·min⁻¹; 进样口温度: 280 °C, 进样方式: 分流进样, 分流比 10:1; 程序升温: 初始温度 120 °C, 保持 2 min, 再以 10 °C·min⁻¹ 速率升温至 280 °C, 保持 6 min; 进样量为 1 μL。接口温度 280 °C, EI 源温度 200 °C, 电子轰击能量 70 eV, 选择离子监测(选择离子 m/z 为 171), 采集延时 2.5 min。

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品溶液 精密称取甲硝唑对照品 100 mg, 置 10 mL 量瓶, 无水乙醇溶解并稀释至刻度, 配制成 10 mg·mL⁻¹ 贮备液, 再精密吸取 1 mL 置 10 mL 量瓶,

收稿日期 2011-12-30 修回日期 2012-01-17

基金项目 * 湖北省自然科学基金资助项目(2010CDB09104); 湖北省教育厅资助项目(D20122401)

作者简介 陈琴华(1976-), 男, 湖北荆门人, 主管药师, 博士, 研究方向: 药物分析学。电话: 0719-8272348, E-mail: cqh77@163.com。

通讯作者 朱军(1970-), 男, 副主任药师。电话: 0719-8272348, E-mail: zjzj5996518@163.com。

用无水乙醇稀释使成 $1\ 000\ \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 备用。

2.2.2 供试品溶液 准确称取本品 0.5 g(相当于甲硝唑 25 mg), 无水乙醇 20 mL 超声溶解, 提取 3 次, 过滤, 续滤液置 250 mL 量瓶, 无水乙醇稀释至刻度, 经 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 备用。

2.3 方法专属性实验 在上述色谱条件下, 空白辅料对测定无干扰。从图 1 中可以看出, 甲硝唑主要碎片离子峰 m/z : 171(分子离子峰), 154, 124, 96, 81(基峰), 54 和 45, 为了提高灵敏度, 选择 m/z : 171 为监测离子。

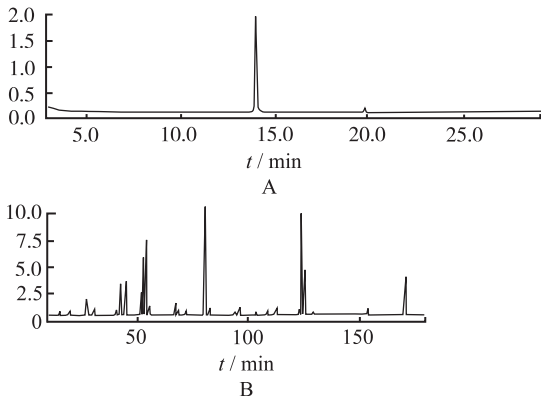


图 1 甲硝唑对照品全离子扫描色谱图 (A) 与质谱图 (B)

Fig. 1 Total ion current chromatogram of metronidazole (A), mass-spectrogram of metronidazole (B)

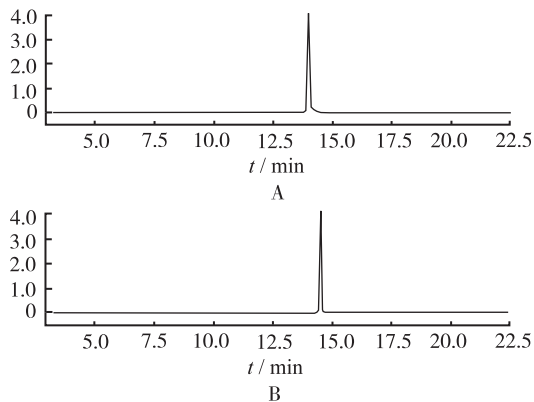


图 2 甲硝唑对照品 (A) 与复方口腔溃疡贴膜剂 (B) 选择离子色谱图

Fig. 2 Selected ion monitoring chromatograms of metronidazole (A) and complex dental ulcer pasted pellicle (B)

2.4 线性关系考察 配制 5, 10, 50, 100, 200, 400 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 甲硝唑对照品溶液, 进样 $1\ \mu\text{L}$ 。结果以甲硝唑浓度 ($C, \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 为横坐标, 样品峰面积 (A) 为纵坐标, 得线性回归方程为: $Y = 20\ 382.7X - 3\ 354$ 。结果表明其在 $5 \sim 400\ \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时线性关系良好, $r = 0.999\ 4$ 。

$S/N = 3$ 时测得甲硝唑的检测限为 $1\ \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.5 回收率实验 准确称取已知浓度复方口腔溃疡贴膜剂 100 mg(约含甲硝唑 5 mg), 于 100 mL 量瓶分别加入 $5\ 000\ \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 甲硝唑对照品溶液 1.0 mL, 共 6 份, 分别加入乙醇补充至刻度, 混匀, 按供试品溶液处理方法制备, 进样测定, 按外标法以峰面积计算平均回收率, 结果见表 1。平均回收率 96.0%, $RSD = 2.08\%$, 符合复方口腔溃疡贴膜剂甲硝唑含量测定要求。

表 1 甲硝唑加样回收率实验结果

Tab. 1 The recovery of metronidazole

供试品	加入量	测得量	回收率/
	mg		%
4.86	5.00	9.77	98.2
4.86	5.00	9.74	97.6
4.86	5.00	9.73	97.4
4.86	5.00	9.57	94.2
4.86	5.00	9.62	95.2
4.86	5.00	9.53	93.4

2.5 精密度、重复性和稳定性实验 取甲硝唑对照品溶液, 连续进样 6 次, 计算峰面积, RSD 为 1.32%。表明该方法精密度良好。取同一批样品 6 份, 分别制成供试品溶液, 进样测定, 计算得 RSD 为 1.96%。表明该方法重复性良好。取供试品溶液, 分别于 0, 1, 2, 4, 6, 8 h 进样测定, 计算得 RSD 为 2.09%。说明供试品溶液在 8 h 内稳定。

2.6 样品测定 取复方口腔溃疡贴膜剂 3 批, 按供试品溶液制备方法制备, 按上述色谱条件测定方法测定。按外标法以峰面积计算得 3 批样品中的甲硝唑含量分别为每片 24.3, 24.8, 25.6 mg。

3 讨论

笔者采用 GC-MS-SIM 法测定复方口腔溃疡贴膜中甲硝唑的含量, 在选择溶剂时, 曾考虑过用乙酸乙酯、乙醚和无水乙醇, 但乙醚容易挥发, 重复性不好, 乙酸乙酯提取率不如无水乙醇, 所以选择无水乙醇。在处理样品时, 只采用无水乙醇直接超声萃取, 过滤, 直接吸取无水乙醇层进样, 处理样品更简单、快速。

参考文献

[1] 郑利光, 冯燕平, 翟所迪. 门诊口腔黏膜病临床用药调研 [J]. 中国药房, 2006, 17(19): 1510-1511.
 [2] 张石革. 复发性口疮和口臭与药物治疗 [J]. 中国药房, 2005, 16(20): 1600.
 [3] 陈琴华, 李鹏. 复方口腔溃疡贴膜剂的制备及质量控制 [J]. 中国药业, 2010, 19(3): 32-33.