

# 复方醋酸地塞米松乳膏中的挥发性有关物质研究

左杰 汪家琳 石国明 彭绪旺 刘兰兰  
河南羚锐生物药业有限公司  
DOI:10.12238/fcmr.v2i4.3959

**[摘要]** 目的: 建立复方醋酸地塞米松乳膏中挥发性有关物质的检测方法。方法: 采用气相色谱法, 选用HJ-WAX(30m×0.25mm×0.25um)石英毛细管柱, 柱温为117℃(维持12min), 以20℃/min降至105℃(维持10min), 再以30℃/min升至200℃(维持30min); FID检测器, 检测温度为220℃, 进样口温度为200℃, 气化室温度为200℃, 柱前压为25KPa, 分流比为25: 1。结果: 杂质芳樟醇与乙酸龙脑酯之间的分离度良好, 芳樟醇在浓度5.36~53.61 μg/ml的范围内呈良好的线性关系, 线性方程为 $Y=676.8X-420.1$ ,  $r=0.9992$ , 乙酸龙脑酯在浓度5.37~53.70 μg/ml的范围内, 呈良好的线性关系, 线性方程为 $Y=622.5X-526.9$ ,  $r=0.9995$ 。结论: 该方法准确可靠, 可作为复方醋酸地塞米松乳膏中挥发性有关物质的测定方法。

**[关键词]** 复方醋酸地塞米松乳膏; 挥发性; 气相色谱法; 有关物质  
中图分类号: R2-03 文献标识码: A

## Research on Volatile-related Substances in Compound Dexamethasone Acetate Cream

Jie Zuo Jialin Wang Guoming Shi Xuwang Peng Lanlan Liu  
Henan Jingrui Biological Pharmaceutical Co., Ltd

**[Abstract]** Objective: To establish a detection method of volatile-related substances in compound dexamethasone acetate cream. Methods: Adopt gas chromatography method, select HJ-WAX (30m×0.25mm×0.25um) quartz capillary column of 117℃(keep 12min), from 20℃/min down to 105℃(keep 10 min), then from 30℃/min up to 200℃(keep 30min); FID detector with detection temperature of 220℃, inlet temperature of 200℃, gasification chamber temperature of 200℃ front column pressure of 25KPa, and shunt ratio of 25:1. Results: The separation degree between impurity linalool and bornyl acetate is well, linalool is in well linear with density range of 5.36~53.61 μg/ml, the linear equation is  $Y=676.8X-420.1$ ,  $r=0.9992$ , bornyl acetate is in well linear with density range of 5.37~53.70 μg/ml, the linear equation is  $Y=622.5X-526.9$ ,  $r=0.9995$ . Conclusion: The method is accurate and reliable and can be used as the determination method of volatile-related substances in compound dexamethasone acetate cream.

**[Key words]** compound dexamethasone acetate cream; volatile; gas chromatography method; related-substances

## 引言

复方醋酸地塞米松乳膏为肾上腺皮质激素常用非处方药, 用于局限性搔痒症、神经性皮炎、接触性皮炎、脂溢性皮炎以及慢性湿疹, 收载于2015年版《中国药典》二部<sup>[1]</sup>, 本品为复方制剂, 处方由醋酸地塞米松、樟脑、薄荷脑、尼泊金及适量基质组成<sup>[2]</sup>, 目前, 标准中多采用高效液相色谱法对醋酸地塞米松进行研究<sup>[3-4]</sup>, 鲜有对易挥发的主要辅助性成分樟脑和薄荷脑的研究<sup>[5]</sup>, 且尚未制定相关标准测定其有关物质, 为了更好的

提高产品质量, 完善其质量标准, 对此复方制剂中挥发性有关物质进行研究。

## 1 仪器与试剂

1.1 仪器FID检测器, GC-2014气相色谱仪, MS205DU双量程分析天平, TGL-15B高速台式离心机。

1.2 试剂, 芳樟醇(阿拉丁, 批号: 47813), 乙酸龙脑酯(中国药品生物制品检定所, 批号: 110759-200303), 樟脑(中国药品生物制品检定所, 批号: 110747-200507), 薄荷脑(中国药品生物制品检定所, 批号: 110728-200506), 复方醋酸

地塞米松乳膏(河南羚锐生物药业有限公司自制, 批号: 190401、190402、190403), 市售复方醋酸地塞米松乳膏(华润三九医药股份有限公司, 批号: 1912064H), 正己烷为分析纯。

## 2 方法与结果

2.1 色谱条件与系统适用性试验  
色谱柱为石英毛细管柱HJ-WAX(30m×0.25mm×0.25 μm); 柱温为117℃(维持12min), 以20℃/min降至105℃(维持10min), 再以30℃/min升至200℃(维持30min); FID检测器, 检测温度为220℃,

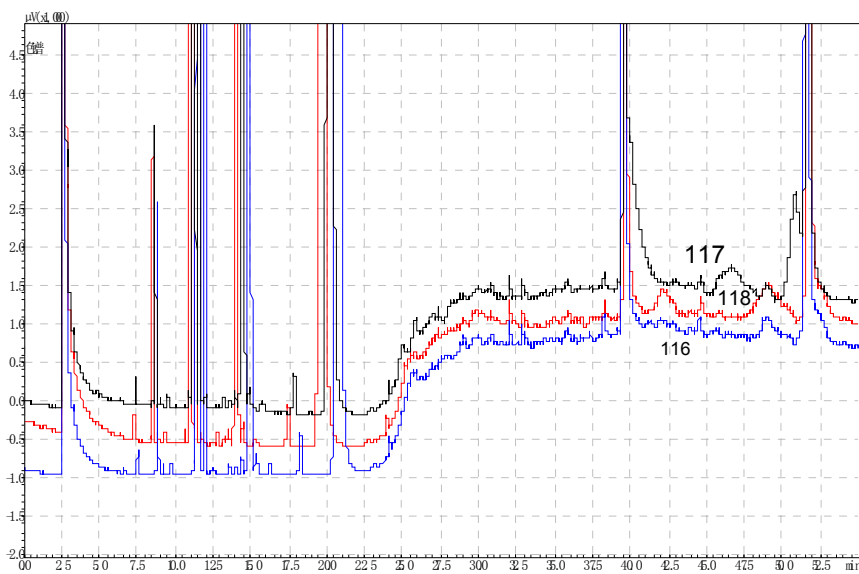


图1 改变起始温度的色谱图

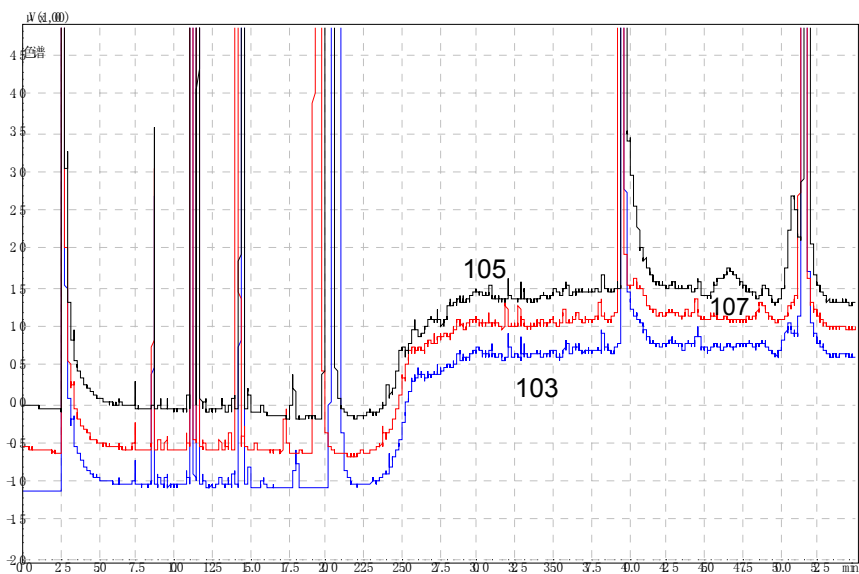


图2 改变中间温度的色谱图

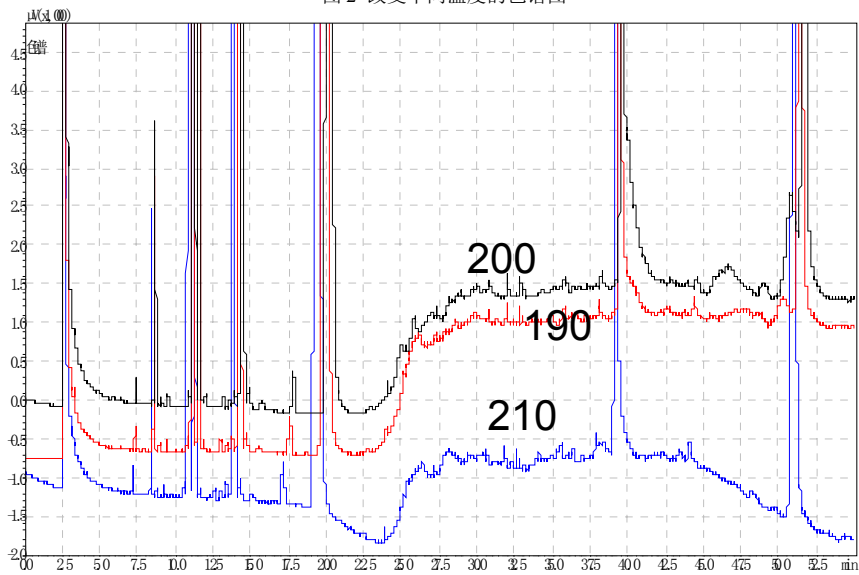


图3 改变进样口温度的色谱图

进样口温度为200℃, 气化室温度为200℃, 柱前压为25kPa, 分流比为25:1; 芳樟醇和乙酸龙脑酯的分离度应大于2.0。

### 2.2 溶液的制备

2.2.1 供试品溶液的制备 称取复方醋酸地塞米松乳膏样品约2.5g (约相当于含樟脑、薄荷脑各25mg), 置样品瓶中, 精密加入正己烷10ml, 密封, 置70℃水浴中加热振摇使其溶解, 再置冰浴中冷却1小时, 过滤, 取续滤液放置至室温, 即得。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取芳樟醇和乙酸龙脑酯适量, 用正己烷溶解并稀释成浓度分别为1mg/ml的对照品溶液。

2.2.3 空白基质溶液的制备 称取不含樟脑和薄荷脑的样品约2.5g, 按“2.2.1”项下方法处理即得。

2.2.4 系统适用性试验溶液的制备 取“2.2.2”项下芳樟醇和乙酸龙脑酯对照品溶液各1ml, 混匀, 即得。

2.2.5 原料溶液的制备 精密称取樟脑和薄荷脑适量, 用正己烷溶解并稀释成浓度分别为2.5mg/ml的原料溶液。

2.2.6 样品与杂质混合溶液的制备 取“2.2.1”项下供试品溶液1ml和“2.2.4”项下系统适用性溶液0.1ml, 混匀, 即得。

### 2.3 方法学考察

2.3.1 耐用性试验。精密量取“2.2.1”项下供试品溶液1μl, 参照“2.1”项下色谱条件, 微调起始温度、中间温度、升温速率、进样口温度、检测器温度、柱前压进行进样分析, 结果表明, 该产品均能耐用。见图1~6。

2.3.2 专属性试验。分别精密量取“2.2”项下溶液各1μl, 按“2.1”项下色谱条件, 测定, 记录色谱图。结果表明: 芳樟醇和乙酸龙脑酯的分离度为10.959, 大于2.0; 樟脑主峰与薄荷脑主峰之间、各杂质之间、各杂质与樟脑、薄荷脑主峰之间均能达到良好的分离; 溶剂、基质空白、各个辅料均无干扰; 本方法专属性良好。结果见图7。

2.3.3 破坏性试验。取“2.2.1”项下供试品溶液、“2.2.3”项下空白基质溶液及“2.2.5”项下原料溶液, 各5份, 分别进行光破坏 (置光照强度为4500lx的光照箱中照射2小时)、高温破坏 (置试

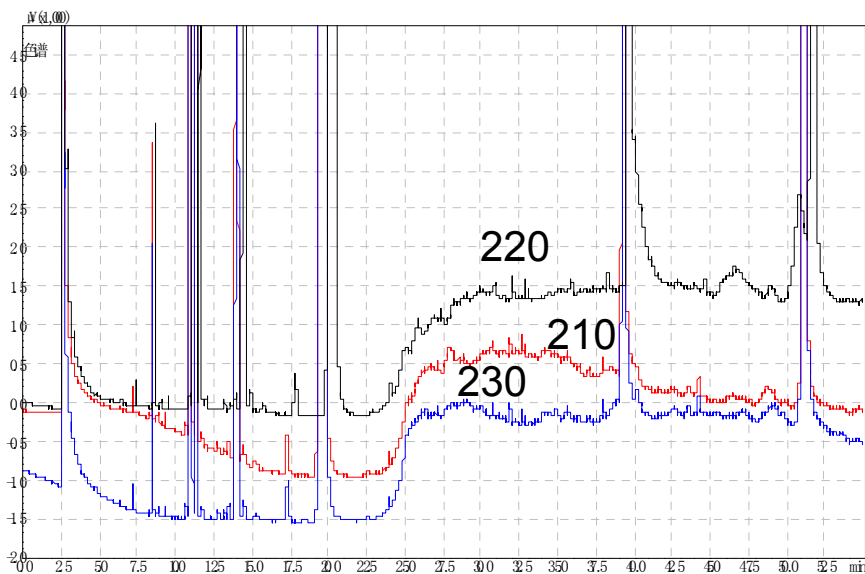


图4 改变检测器温度的色谱图

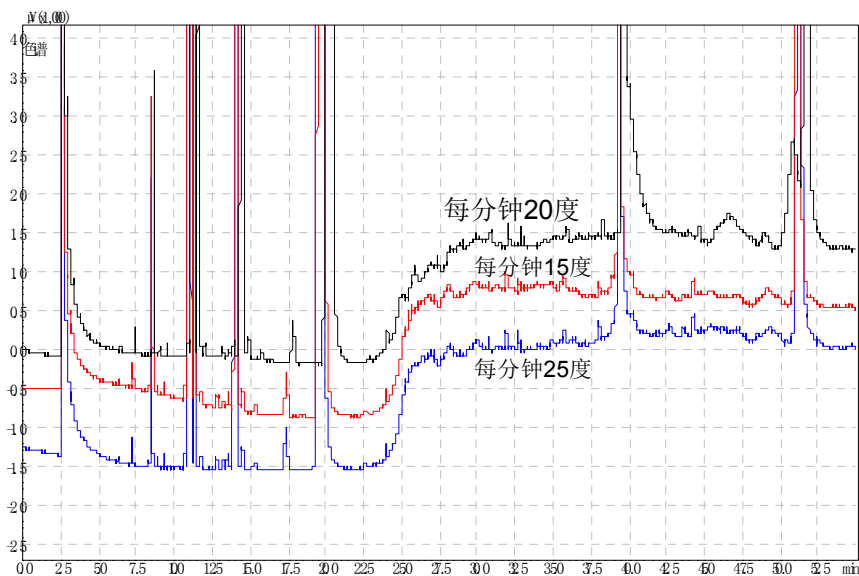


图5 改变升温速率的色谱图

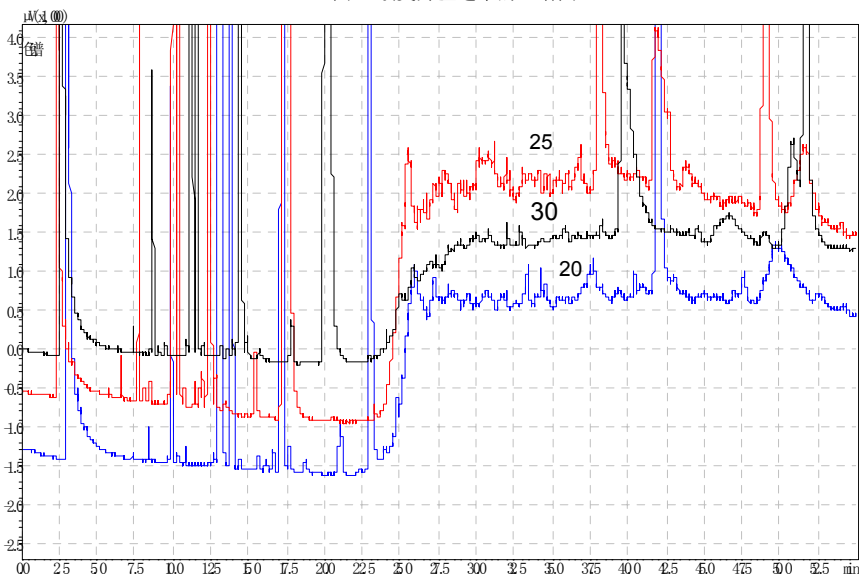
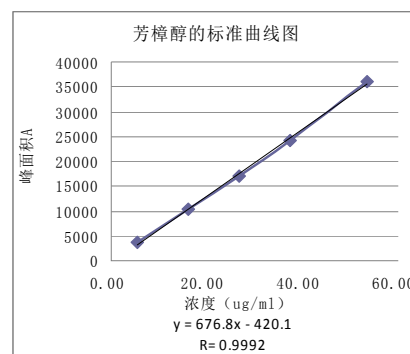
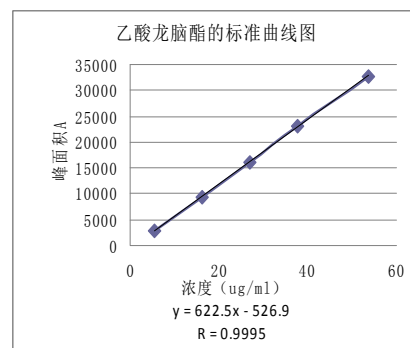


图6 改变柱前压的色谱图

管中, 100℃水浴条件下加热2小时, 待溶剂挥干后, 密封, 再加热2小时)、氧化破坏(加入30%双氧水5ml, 摇匀, 放置2小时)、酸破坏(加入1mol/L盐酸溶液5ml, 摇匀, 放置1小时, 再加入1mol/L氢氧化钠溶液5ml)、碱破坏(加入1mol/L氢氧化钠溶液5ml, 摇匀, 放置1小时, 再加入1mol/L盐酸溶液5ml)。取破坏后的溶液各1 μl, 按“2.1”项下色谱条件, 测定, 结果表明, 仅高温破坏条件下, 樟脑和薄荷脑受热易挥发导致峰面积减小, 其它条件下均较稳定。



a 芳樟醇线性图



b 乙酸龙脑酯线性图

图8 线性关系试验图

2.3.4 线性关系试验。精密量取“2.2.2”项下对照品溶液1ml, 置20ml容量瓶中, 加正己烷稀释至刻度, 摇匀; 再精密量取1ml、3ml、5ml、7ml、10ml 置10ml容量瓶中, 用正己烷稀释至刻度, 摇匀。取上述溶液各1 μl, 按“2.1”项下色谱条件, 测定, 以峰面积(A)为纵坐标(Y), 浓度(C)为横坐标(X), 进行线性回归分析, 结果表明, 杂质芳樟醇在浓度5.36~53.61 μg/ml的范围内, 浓度与峰面积呈良好的线性关系, 线性方程为

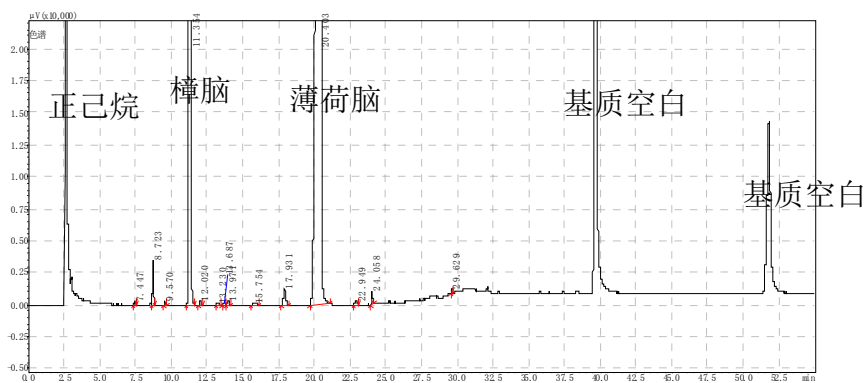


图7 专属性试验气相色谱图

表1 线性关系试验结果

化合物名称	编号	1	2	3	4	5
芳樟醇	浓度 C (μg/ml)	5.36	16.08	26.80	37.52	53.61
	峰面积 A	3597	10339	17040	24228	35992
	标准曲线方程	Y=676.8X-420.1 r=0.9992				
乙酸龙脑酯	浓度 C (μg/ml)	5.37	16.11	26.85	37.59	53.70
	峰面积 A	2817	9431	16090	23201	32745
	标准曲线方程	Y=622.5X-526.9 r=0.9995				

表2 精密性试验结果

成分	1	2	3	4	5	6	平均	RSD/%
芳樟醇	19312	19786	19488	19871	19092	19172	19453	1.65
乙酸龙脑酯	17819	18247	17674	17961	17682	17768	17859	1.22

表3 重复性试验数据

名称	1	2	3	4	5	6	平均	RSD/%
芳樟醇/%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	/	/
乙酸龙脑酯/%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	/	/
单个最大未知杂质/%	0.88	0.90	0.89	0.91	0.88	0.88	0.89	1.42
总杂/%	2.75	2.82	2.81	2.82	2.72	2.76	2.78	1.53

表4 稳定性试验数据

名称	0h	2h	4h	6h	8h	平均	RSD/%
樟脑面积	2110929	2123424	1974220	2015802	2042671	2053409	2.76
樟脑/(面积归一)	48.65	48.68	48.71	48.76	49.03	48.77	0.31
薄荷脑峰面积	2168076	2177892	2022156	2060326	2068951	2099480	2.96
薄荷脑/(面积归一)	49.97	49.92	49.89	49.84	49.66	49.86	0.24

Y=676.8X-420.1, r=0.9992。杂质乙酸龙脑酯在浓度5.37~53.70 μg/ml的范围内,浓度与峰面积呈良好的线性关系,线性方程为Y=622.5X-526.9, r=0.9995。结果见表1和色谱图8。

2.3.5精密性试验。取“2.3.4”项下的中间浓度溶液,精密量取1 μl,按

“2.1”项下色谱条件,连续重复进样6次,以芳樟醇和乙酸龙脑酯的峰面积计算RSD值,芳樟醇为1.65%,乙酸龙脑酯为1.22%,结果表明,该仪器的精密性良好。见表2。

2.3.6校正因子测定。取樟脑对照品约5mg,精密称定,置10ml量瓶中,加正己

烷溶解并稀释至刻度,摇匀,作为樟脑对照品溶液;再精密量取樟脑对照品溶液与系统适用性试验溶液各1ml,混匀,精密量取1 μl,按“2.1”项下色谱条件,连续重复进样6次,计算各个杂质的校正因子。结果表明,两个已知杂质的校正因子均在0.9~1.1之间,所以可采用不加校正因子的主成分自身对照法测定杂质的含量。

2.3.7重复性试验。取供试样品(批号:190401)6份,每份约2.5g,按“2.2.1”项下方法制备成供试品溶液,精密量取1 μl,按“2.1”项下色谱条件,进样分析,计算RSD值,结果表明,该方法重复性良好。见表3。

2.3.8稳定性试验。取“2.2.1”项下供试品溶液,分别于0h、2h、4h、6h、8h精密量取1 μl,按“2.1”项下色谱条件,进样分析,结果表明,供试品溶液在8h内稳定。见表4。

2.3.9回收率试验。精密量取“2.2.2”项下芳樟醇和乙酸龙脑酯对照品溶液2ml、2.5ml、3ml,分别置100ml容量瓶中,用正己烷稀释至刻度,摇匀,作为80%、100%、120%自身对照溶液。取供试样品(批号:190402)9份,每份约2.5g,其中3份各精密加入80%自身对照溶液10ml,3份各精密加入100%自身对照溶液10ml,3份各精密加入120%自身对照溶液10ml,密封,置70℃水浴中加热振荡使其溶解,再置冰浴中冷却1小时,过滤,取续滤液放置室温后,各精密量取1 μl,按“2.1”项下色谱条件,进样分析,计算回收率。结果表明,回收率良好。见表5。

2.3.10检测限和定量限考察。取“2.2.2”项下各对照品溶液,逐级稀释进样,当信噪比约为10时,定量限分别为:樟脑1.0ng/ml、薄荷脑2.6ng/ml、芳樟醇0.5ng/ml、乙酸龙脑酯2.2ng/ml;当信噪比约为3时,检测限分别为:樟脑0.3ng、薄荷脑1.3ng/ml、芳樟醇0.3ng/ml、乙酸龙脑酯1.1ng/ml。

2.4样品测定

取3批复方醋酸地塞米松乳膏样品及市售样品,按“2.2.1”项下方法制备

表5 回收率试验结果

名称	主药量	80%			100%			120%		
芳樟醇	加入量/mg	0.2160			0.2700			0.3240		
	测得量/mg	0.217 9	0.217 2	0.213 5	0.263 3	0.272 2	0.266 4	0.324 7	0.323 4	0.322 7
	回收率/%	100.8 8	100.5 3	98.83	97.53	100.8 3	98.66	100.2 3	99.82	99.60
	平均回收率/%	99.66								
	RSD/%	1.13								
乙酸龙脑酯	加入量/mg	0.2128			0.2660			0.3192		
	测得量/mg	0.215 3	0.211 0	0.217 8	0.262 0	0.270 0	0.265 4	0.324 1	0.319 4	0.321 6
	回收率/%	101.1 6	99.16	102.3 4	98.48	101.4 9	99.79	101.5 5	100.0 7	100.7 5
	平均回收率/%	100.53								
	RSD/%	1.24								

表6 样品测定结果

名称	190401	190402	190403	市售
芳樟醇/%	未检出	未检出	未检出	0.04
乙酸龙脑酯/%	未检出	未检出	未检出	未检出

成供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件,进样分析,结果见表6。

### 3 结语

#### 3.1 供试品溶液溶剂的选择

在前期试验中先后尝试了用无水乙醇和正己烷作为溶剂进行溶解,结果发现,用正己烷溶解的样品,冷却时溶剂与基质易分层,容易过滤,峰形较好,而用无水乙醇溶解的样品,冷却时溶剂与基质不易分层,较难过滤,峰形较差,故选择正己烷作为溶剂。

#### 3.2 杂质限度的确定

通过本实验的研究发现,采用气相色谱法测定芳樟醇和乙酸龙脑酯系统分离度较好,原料药破坏试验中无该物质生成,制剂稳定性试验中未发现有增加的趋势,保留时间分别为11.5min、14.5min,杂质限度均为2.0%。

#### 【参考文献】

[1]国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:826-827.

[2]王金观,傅应华,朱玲仙.气相色谱法同时测定复方醋酸地塞米松乳膏中樟脑和薄荷脑的含量[J].中成药,2008,30(5):685-687.

[3]赵青.复方醋酸地塞米松乳膏剂的质量研究[J].黑龙江科技信息,2015,(14):26.

[4]高晓慧,刘浩然.推荐一个色谱分析实验:高效液相色谱法测定复方醋酸地塞米松乳膏中醋酸地塞米松的含量[J].大学化学,2018,33(06):33-37.

[5]林琪珊,洪淑华,余良钟.复方醋酸地塞米松乳膏有关物质的测定及其杂质的确定[J].中国药房,2013,24(9):843-845.

#### 作者简介:

左杰(1976--),男,汉族,河南省信阳市新县人,本科,工程师,研究方向:药品、化妆品质量管理与研究。