

文章编号 1006-8147(2015)01-0087-03

论 著

4-氨基安替比林分光光度法测定苯酚滴耳液中苯酚含量

潘 杰¹, 戴学文², 李 晗², 房志仲²

(1.天津市中心妇产科医院药剂科, 天津 300100; 2.天津医科大学药学院药剂学教研室, 天津市临床药物关键技术重点实验室, 天津 300070)

摘要 目的:探讨一种更为简便、快速的测定苯酚滴耳液中苯酚含量的方法。方法:苯酚与4-氨基安替比林在铁氰化钾的作用下,溶液显橙红色,在520 nm处呈最大吸收,可直接用分光光度法测定苯酚的含量。结果:在520 nm测定波长下,苯酚浓度在1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0和4.5 $\mu\text{g/mL}$ 范围内呈良好的线性关系。回归方程: $Y=0.1408X-4.4762\times 10^{-3}$ ($r=0.999\ 9$, $n=3$),测定方法的平均回收率为99.72%,平均日内差和日间差RSD分别为0.44%和0.63%;3批样品的含量较为均匀,平均含量为0.196 g/mL,平均RSD为0.63%。结论:该方法较为简便,灵敏,结果准确可靠。

关键词 苯酚;滴耳液;4-氨基安替比林;分光光度法;含量测定

中图分类号 R927.2

文献标志码 A

Determination of phenol in phenol ear drops by 4-amino-antipyrine spectrophotometry

PAN Jie¹, DAI Xue-wen², LI Han², FANG Zhi-zhong²

(1. Department of Pharmacy, Tianjin Center Hospital of Obstetrics and Gynecology, Tianjin 300100, China; 2. Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics (Theranostics), Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To develop a simple, effective method for content determination of phenol in phenol ear drops. **Methods:** Under the effect of potassium ferricyanide, the solution containing phenol and 4-aminoantipyrine showed orange red and the maximum absorption wavelength was 520 nm. The contents was directly determined by spectrophotometric method. **Results:** With the maximum absorption wavelength being 520 nm, the linear range of phenol was 1.0~4.5 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.999\ 9$, $n=3$), and the regression equation was $Y=0.1408X-4.4762\times 10^{-3}$. The average recovery rate was 99.72%, and RSD of intra-day and inter-day precision were 0.44% and 0.63%, respectively. No significant difference was found in the contents of the samples determined by established method, with the average content being 0.196 g/mL and RSD 0.63%. **Conclusion:** The established method is simple, efficient and accurate.

Key words phenol; ear drops; 4-amino-antipyrine; spectrophotometry; content determination

苯酚滴耳液有消炎、止痛作用,临床主要用于中耳炎及外耳道炎的治疗。苯酚滴耳液作为医院制剂收载于《中国医院制剂规范》^[1],该规范和《中国药典》2010年版(二部)^[2]均采用溴量滴定法测定其含量,溴量滴定法操作较繁琐,且溴有挥发性及一定的毒性,给分析测定带来不便,不适宜医院制剂快速分析的需要。另据文献报道,也可采用紫外分光光度法^[3-5]及高效液相色谱法^[6]测定苯酚的含量。苯酚于pH10.0 \pm 0.7介质中,在铁氰化钾存在下,与4-氨基安替比林反应,生成橙红色的叫喹啉氨基安替比林染料^[7],其水溶液在520 nm波长处有最大吸收,本文采用4-氨基安替比林分光光度法测定苯酚滴耳液中苯酚含量。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

1.1.1 仪器 紫外可见分光光度计(U3310,日本岛津公司);紫外可见分光光度计(T6-新世纪,北京普析通用仪器有限公司);电子分析天平(BP210S,北京赛多利斯天平有限公司)。

1.1.2 试剂 苯酚对照品(中国药品生物制品检定所,批号:100509200401);苯酚(江门市恒健药业有限公司,批号:081001);甘油(北京燕京药业有限公司提供,批号:20090111);苯酚滴耳液(由天津医科大学药剂学教研室制备,批号:20130916;20130918;20130925);4-氨基安替比林、铁氰化钾、氯化铵和氨水为市售分析纯,重蒸水自制。

1.2 方法

1.2.1 试剂配制

作者简介 潘杰(1969-),男,主管药师,研究方向:临床药学;通信作者,房志仲, E-mail:fangzhizhong@tjmu.edu.cn。

1.2.1.1 苯酚标准液的配制: 称取 1.00 g 苯酚($\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$)溶于重蒸水, 定量移入 1 000 mL 量瓶中并定容, 得到苯酚储备液。精密量取储备液 1.0 mL, 置 100 mL 量瓶中, 用重蒸水定容, 得到 10 $\mu\text{g/mL}$ 苯酚标准液。

1.2.1.2 缓冲溶液的配制: 称取 20 g 氯化铵(NH_4Cl)溶于 100 mL 氨水中, 密塞, 置冰箱中保存。

1.2.1.3 4-氨基安替比林溶液的配制: 称取 2 g 4-氨基安替比林($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$)溶于水中, 稀释至 100 mL 置冰箱中保存。

1.2.1.4 铁氰化钾溶液的配制: 称取 8 g 铁氰化钾($\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$)溶于重蒸水稀释至 100 mL。

1.2.2 样品溶液的配制 取苯酚滴耳液至 5 mL 量瓶中定容, 将其定量转移至 100 mL 量瓶中, 以重蒸水定容; 再精密量取该稀释液 1.0 mL 至 100 mL 量瓶中以重蒸水定容, 得到待测样品溶液; 平行配制空白对照溶液(去除苯酚)。

1.2.3 苯酚滴耳液及空白对照溶液吸收图谱的测定 分别精密量取“1.2.2 项下”待测样品溶液 5.0 mL 置 50 mL 量瓶中, 加入 2.0 mL 缓冲溶液, 混匀, 再依次加入 4-氨基安替比林溶液 1.0 mL, 铁氰化钾溶液 1.0 mL, 重蒸水定容。精密量取空白溶液 5 mL, 加入 2.0 mL 缓冲溶液, 混匀, 再依次加入 4-氨基安替比林溶液 1.0 mL, 铁氰化钾溶液 1.0 mL, 重蒸水定容, 作空白对照。分别在 520 nm 波长下测定其吸光度。

1.2.4 标准曲线的制备 分别精密量取“1.2.1.1 项下”苯酚标液 5.0、7.5、10.0、12.5、15.0、17.5、20.0 mL 置 50 mL 量瓶中, 分别加入 2.0 mL 缓冲溶液, 混匀, 以下操作同“1.2.3 项下”。在 520 nm 波长下测定其吸光度。以吸光度 A 为纵坐标, 浓度 C 为横坐标做线性回归, 计算回归方程。

1.2.5 稳定性试验 随机抽取苯酚滴耳液样品(批号: 20130918), 操作同“1.2.3 项下”, 测定吸光度值, 室温下放置, 分别在 0、1、2、4、6 h 测定吸光度, 计算 RSD。

1.2.6 精密度试验 照“1.2.3 项下”操作, 分别对 3 批样品进行测定, 计算 RSD。

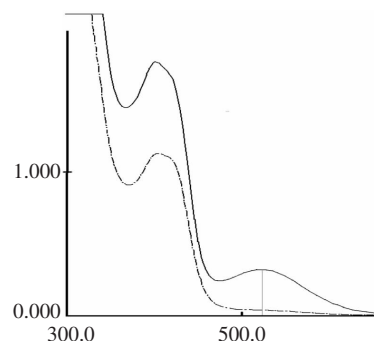
1.2.7 回收率试验 精密量取已知含量的苯酚滴耳液样品(批号: 20130918), 精密加入不同量的苯酚标准液, 照“1.2.2 项下”和“1.2.3 项下”操作方法制得待测液, 测定含量, 计算回收率。

1.2.8 含量测定 照“1.2.2 项下”分别配制 3 批待测样品溶液, 以下操作同“1.2.3 项下”, 遂行空白对照。在 520 nm 波长下测定其吸光度 A 值, 代入回归

方程计算各样品中苯酚的含量。

2 结果

2.1 最大吸收波长确定 在 300~700 nm 波长范围内分别进行光谱扫描。苯酚滴耳液样品在 520.8 nm 处有最大吸收, 而空白对照溶液在该波长下吸光度 <0.01 , 故选 520 nm 为测定波长, 见图 1。



——样品(苯酚+甘油+4-氨基安替比林+铁氰化钾)
---空白(甘油+4-氨基安替比林+铁氰化钾)

图1 样品与空白对照液的扫描图

Fig 1 Scanning chromatograms of the sample and blank

2.2 标准曲线 不同浓度的标准溶液的吸光度值如表 1 所示, 回归方程: $Y=0.1408X-4.4762\times 10^{-3}$, $r=0.9999(n=3)$ 。

表1 不同浓度的标准溶液的吸光度值

Tab 1 Absorbance values of different standard concentrations

浓度/ $\mu\text{g/mL}$	1.001	1.5015	2.002	2.5025	3.003	3.5035	4.004	4.5045
吸光度 A	0.135	0.206	0.277	0.350	0.418	0.489	0.562	0.625

2.3 稳定性试验 吸光度在 6 h 内稳定, $RSD=0.44\%$ 。

2.4 精密度试验 每批配制 3 份样品进行测定, 平均日内差和日间差 RSD 分别为 0.44% 和 0.63%。

2.5 回收率试验 按照 80%、100% 和 120% 3 种添加量, 精密量取苯酚标液 1.6、2.0 和 2.4 mL(相当于含苯酚 16 μg 、20 μg 和 24 μg), 平均回收率为 99.72%, RSD 为 0.33%, 见表 2。

表2 样品回收率测定结果

Tab 2 Recovery tests of samples

样品中含量/ μg	加入量/ μg	测定量/ μg	检出量/ μg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
19.99	16.016	35.98	19.964	99.87	99.72	0.33
19.99	16.016	35.89	19.874	99.41		
19.99	16.016	35.85	19.834	99.22		
19.99	20.02	39.99	19.97	99.95		
19.99	20.02	39.98	19.96	99.85		
19.99	20.02	39.86	19.84	99.24		
19.99	24.024	44.03	20.006	100.08		
19.99	24.024	44.08	20.056	100.03		
19.99	24.024	43.98	19.956	99.83		

2.6 含量测定 3 批样品的含量较为均匀,分别为 0.197 5 g/mL、0.199 9 g/mL 和 0.190 6 g/mL, 平均 *RSD* 为 0.63%,结果见表 3。

表 3 样品含量测定结果

Tab 3 Content determination of samples

批号	含量/(g/mL)	平均含量/(g/mL)	<i>RSD</i> /%	平均 <i>RSD</i> /%
201300916	0.198 3	0.197 5	0.37	0.63
	0.196 9			
	0.197 3			
20130918	0.201 1	0.199 9	0.69	
	0.198 4			
	0.200 2			
20130925	0.192 4	0.190 6	0.84	
	0.190 1			
	0.189 3			

3 讨论

配制样品溶液时,苯酚滴耳液为甘油剂,药液黏稠度较大,无法用移液管量取,且苯酚浓度较大,以 5 mL 量瓶定量量取后转移至 100 mL 量瓶中再稀释,可以消除取样时造成的误差。

文献报道曾在 270 nm 处测定苯酚的含量^[5],但本试验中苯酚滴耳液中的甘油在 270 nm 处也有吸

收,而甘油+4-氨基安替比林+铁氰化钾反应后,在 520 nm 处甘油的吸光度<0.01,以甘油做空白对照,可以消除干扰。

与溴量法测定含量结果比较(3 个批号的测定结果分别为 0.196 5、0.198 9 和 0.191 0 g/mL),经 *t* 检验(均 *P*>0.05),两种测定方法一致,无差异,该方法可以作为医院制剂室对该制剂的快速检验方法。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部药政局.《中国医院制剂规范》[M]. 北京:中国医药科技出版社,1995: 155-155
- [2] 药典委员会.《中国药典》2010 年版(二部)[M]. 北京:化学工业出版社,2010: 325-326
- [3] 卢今,程钢,屈建,等. 炉甘石洗剂的质量控制[J]. 中国药师, 2013, 16(7): 1012
- [4] 朱红旗,薛子坤. 紫外分光光度法测定苯酚甘油滴耳液中苯酚的含量[J]. 齐鲁药事, 2006, 25(6): 344
- [5] 朱铁梁,杨波,郝素云. 紫外分光光度法测定苯酚滴耳液的含量[J]. 武警医学院学报, 2010, 19(8): 605
- [6] 陈晓峰,沈花. 高效液相色谱法测定消炎止痛酯中苯酚的含量[J]. 抗感染药学, 2011, 8(4): 268
- [7] 国家环境保护局. 水质挥发酚的测定-蒸馏后 4-氨基安替比林分光光度法[S]. 《中华人民共和国国家标准》, GB 7409-87, 1987: 130-138

(2014-05-09 收稿)

(上接第 67 页)

患者具体病情、手术室客观条件及自身经验严格术前评估,不能盲目应用缩小额外侧入路。

参考文献:

- [1] Caplan J M, Papadimitriou K, Yang W, et al. The minipterional craniotomy for anterior circulation aneurysms: initial experience with 72 patients[J]. Neurosurgery, 2014, 10(Suppl 2): 200
- [2] Kang H J, Lee Y S, Suh S J, et al. Comparative analysis of the mini-pterional and supraorbital keyhole craniotomies for unruptured aneurysms with numeric measurements of their geometric configurations[J]. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg, 2013, 15(1): 5
- [3] Hernesniemi J, Ishii K, Niemela M, et al. Lateral supraorbital approach as an alternative to the classical pterional approach[J]. Acta Neurochir, 2005, 94(Suppl): 17
- [4] Figueiredo E G, Deshmukh P, Nakaji P, et al. The minipterional craniotomy: technical description and anatomic assessment[J]. Neurosurgery, 2007, 61(5 Suppl 2): 256
- [5] Paladino J, Mrak G, Miklic P, et al. The key hole concept in aneurysm surgery -- a comparative study: keyhole versus standard craniotomy[J]. Minim Invasive Neurosurg, 2005, 48(5): 251
- [6] Lee K. NeuroICU book[M]. New York: McGraw-Hill, 2012: 385-285
- [7] Lan Q, Gong Z, Kang D, et al. Microsurgical experience with keyhole operations on intracranial aneurysms[J]. Surg Neurol, 2006, 66(Suppl 1): S2
- [8] Park S K, Shin Y S, Lim Y C, et al. Preoperative predictive value of

the necessity for anterior clinoidectomy in posterior communicating artery aneurysm clipping[J]. Neurosurgery, 2009, 65(2): 281

- [9] Mizoi K, Suzuki J, Yoshimoto T. Surgical treatment of multiple aneurysms. Review of experience with 372 cases[J]. Acta Neurochir (Wien), 1989, 96(1/2): 8
- [10] Mclaughlin N, Cutler A, Martin N A. Technical nuances of temporal muscle dissection and Reconstruction for the pterional keyhole craniotomy[J]. J Neurosurg, 2013, 118(2): 309
- [11] Shin D, Park J. Unruptured supraclinoid internal carotid artery aneurysm surgery : superciliary keyhole approach versus pterional approach[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2012, 52(4): 306
- [12] Yeremeyeva E, Salma A, Chow A, et al. Microscopic and endoscopic anterior communicating artery complex anatomy as seen through keyhole approaches[J]. J Clin Neurosci, 2012, 19(10): 1422
- [13] Hernesniemi J, Dashti R, Lehecka M, et al. Microneurosurgical management of anterior communicating artery aneurysms[J]. Surg Neurol, 2008, 70(1): 8
- [14] Borkon M J, Hoang H, Rockman C, et al. Concomitant unruptured intracranial aneurysms and carotid artery stenosis: an institutional review of patients undergoing carotid revascularization[J]. Ann Vasc Surg, 2014, 28(1): 102
- [15] Kappelle L J, Eliasziw M, Fox A J, et al. Small, unruptured intracranial aneurysms and management of symptomatic carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group[J]. Neurology, 2000, 55(2): 307

(2014-07-14 收稿)