

# HPLC 法测定阿司匹林经皮给药贴剂中阿司匹林的含量

杜洪光<sup>1</sup> 侯志芬<sup>1</sup> 柯光明<sup>1</sup> 张 爽<sup>2</sup> 王树明<sup>2</sup>

(1. 北京化工大学理学院, 北京 100029; 2. 北京康倍得医药技术开发有限公司, 北京 100089)

**摘 要:** 建立阿司匹林贴剂含量的测定方法。乙腈为阿司匹林贴剂的萃取溶剂, 用 Waters 公司 Symmetry Shield<sup>TM</sup> RP<sub>18</sub> 柱 (3.9 mm × 150 mm, 5 μm), 流动相: 乙腈-0.01 mol L<sup>-1</sup> 的磷酸氢二钠 (磷酸调 pH 值至 2.50); 体积比为 25 75; 检测波长 234 nm; 流速 1.0 mL · min<sup>-1</sup>。阿司匹林在 3 ~ 96 μg · mL<sup>-1</sup> 范围内呈现良好的线性关系,  $r = 0.9993$ 。阿司匹林回收率为 100.3%, RSD 为 0.42%。本方法简单、灵敏、准确, 可作为该制剂内在质量的控制方法。

**关键词:** 阿司匹林; 高效液相色谱法 (HPLC); 经皮给药贴剂

**中图分类号:** TQ460.72; O657.72

## 引言

阿司匹林 (aspirin), 即乙酰水杨酸 (acetylsalicylic acid), 具有解热、镇痛、抗风湿作用。关于阿司匹林在口服制剂中含量的测定已有很多报道<sup>[1-3]</sup>, 但国内还未见到有关测定经皮给药贴剂中阿司匹林含量的方法。药典采用滴定法<sup>[4]</sup>, 通过测定水杨酸的量来反推阿司匹林含量, 这种方法存在结果不够精确及无法考察制剂稳定性的缺点。高效液相色谱法 (HPLC 法) 是药物含量分析的一个重要方法<sup>[5-6]</sup>。阿司匹林在乙腈溶剂中很稳定, 本文以乙腈作为阿司匹林贴剂的萃取溶剂, 同时以乙腈-0.01 mol L<sup>-1</sup> 磷酸氢二钠缓冲液作为流动相、HPLC 法测定阿司匹林含量, 避免了阿司匹林的水解, 保证了实验结果的准确性, 同时可以评价阿司匹林贴剂的稳定性。实验结果显示, 所建立的方法准确、重现性好、结果满意。

## 1 仪器、试剂与试药

美国 Waters Alliance 2690 高效液相色谱系统; Waters 996 二极管阵列紫外检测器; Waters 公司 Symmetry Shield<sup>TM</sup> RP<sub>18</sub> 柱 (3.9 mm × 150 mm, 5 μm)。

收稿日期: 2004-07-02

第一作者: 男, 1967 年生, 教授

E-mail: dhg@mail.buct.edu.cn

阿司匹林对照品 (中国药品生物制品检定所); 阿司匹林贴剂 (自制); 甲醇 (色谱纯); 乙腈 (色谱纯); 磷酸和磷酸氢二钠 (优级纯, 北京化工厂); 水为 MILLIPORE 超纯水处理器处理的超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱: Symmetry Shield<sup>TM</sup> RP<sub>18</sub> (3.9 mm × 150 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.01 mol L<sup>-1</sup> 的磷酸氢二钠 (磷酸调 pH 值至 2.50); 体积比为 25 75; 检测波长: 234 nm; 流速: 1.0 mL · min<sup>-1</sup>; 柱温: 30 °C; 进样量: 10 μL。理论塔板数高于 2000。

### 2.2 辅料的影响

将规格为 5 cm<sup>2</sup> 的阿司匹林贴剂 (含阿司匹林 30 mg) 和 5 cm<sup>2</sup> 的空白贴剂分别浸泡于 100 mL 乙腈中, 常温下浸泡 24 h, 然后用 0.2 μm 滤膜过滤乙腈浸出液, 取 1 mL 的滤液用乙腈稀释到 10 mL, 进行分析。由色谱图可知, 辅料对样品的测定没有影响。色谱图见图 1。

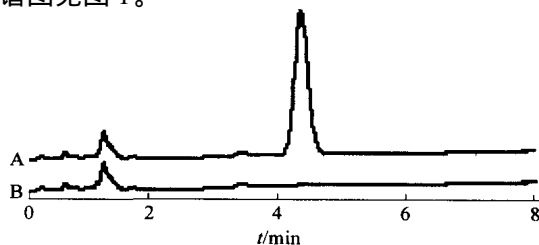


图 1 样品(A)和空白(B)色谱图

Fig. 1 HPLC of sample (A) and blank sample (B)

2.3 萃取溶剂的选择

将阿司匹林分别溶解在甲醇和乙腈中,配制成一定浓度的溶液,室温下放置。分别于 0,0.25,0.5,1,3,6,9,12,24,36 h 进样分析,测定阿司匹林的水解率,结果见表 1。

表 1 阿司匹林在不同溶剂中的水解率  
Table 1 Hydrolysis of aspirin in different solvents

溶剂	水解率/ %												
	0 h	0.25 h	0.5 h	1 h	3 h	6 h	9 h	12 h	24 h	36 h	72 h	96 h	
甲醇	0.50	1.03	1.61	2.24	5.24	8.76	12.21	15.39	52.51	87.65	100	100	
乙腈	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.13	0.35	0.56	

2.4 线性关系考察

精密称取阿司匹林对照品 75 mg,置 50 mL 容量瓶中,加乙腈溶解并稀释至刻度,摇匀。分别精密量取上述溶液 0.2,0.4,0.8,1.6,3.2,6.4 mL 置于 100 mL 容量瓶中,用乙腈稀释至刻度,摇匀。溶度梯度依次为 3,6,12,24,48,96 μg · mL<sup>-1</sup>。将上述液分别取 10 μL 进样,记录色谱图。以阿司匹林的峰面积( Y )为纵坐标,浓度( X )为横坐标,进行线性回归,得回归方程为:  $Y = 1.76 \times 10^4 X + 5.98 \times 10^2$  (  $r = 0.999\ 3$  )。结果表明阿司匹林在 3 ~ 96 μg · mL<sup>-1</sup> 范围内线性良好。

2.5 回收率试验

将空白贴剂浸泡于 100 mL 乙腈中,常温浸泡 24 h。分别精密称取阿司匹林对照品 10,40,60 mg 加入浸泡液中,振荡使溶解。将上述溶液用 0.2 μm 滤膜滤过,取滤液 1 mL 用乙腈稀释到 10 mL,取 10 μL 进样分析,由回归方程求得投入量,计算平均回收率( R ),相对标准偏差( RSD,缩写 S ),(配制低、中、高 3 个不同的质量浓度)。结果见表 2。

表 2 回收率实验结果 \*  
Table 2 Experimental results of recovery

质量浓度/ (μg/ mL)	平均测量值/ (μg/ mL)	R/ %	S/ %
10	9.87	99.4	0.33
40	40.11	100.3	0.42
60	59.95	99.9	0.38

\*注: n = 6。

2.6 精密度试验

精密称取阿司匹林的对照品,用乙腈配置标准曲线下低(3 μg · mL<sup>-1</sup>)、中(48 μg · mL<sup>-1</sup>)、高(96 μg · mL<sup>-1</sup>) 3 种质量浓度,每个浓度进样 6 次,连续进样

2 d。通过外标法计算测得浓度,与配置浓度比较,求得样品精密度,结果见表 3。

表 3 精密度实验结果  
Table 3 Experimental results of precision

质量浓度/(μg/ mL)	日内精密度/ %	日间精密度/ %
3	0.20	0.41
48	0.35	0.77
96	0.33	1.01

2.7 含量测定

将 3 种规格(面积均为 5 cm<sup>2</sup>,但含量不同)的阿司匹林贴剂浸泡于 100 mL 乙腈中,常温下浸泡 24 h,用 0.2 μm 滤膜过滤浸出液,分别取 1 mL 滤液用乙腈稀释到 10 mL,进样 10 μL,用外标法进行定量,实验结果见表 4。

表 4 阿司匹林贴剂含量测定结果 \*  
Table 4 Measured results of the content in aspirin patch

规格	质量分数/ %	S/ %
30 mg	99.89	0.31
40 mg	99.92	0.42
60 mg	99.83	0.29

\*注: n = 3。

2.8 阿司匹林贴剂稳定性考察

将阿司匹林贴剂(面积 5 cm<sup>2</sup>,阿司匹林质量为 30 mg)在室温下放置 30 d,按含量测定项下的步骤操作,测得阿司匹林的水解率为 1.7 %,说明此贴剂在常温存放下比较稳定。

3 讨论

1) 有文献报道<sup>[1,4]</sup>,用甲醇和乙醇作为阿司匹林的溶剂。但阿司匹林在醇溶剂中不稳定。新配置的阿司匹林乙醇溶液中立即可检出水杨酸,而且其含量随时间延长明显增加<sup>[3]</sup>,这是因为在甲醇和乙醇中,不可避免的含有少量水;醇解也会影响阿司匹林的稳定性。因此,如果以甲醇或乙醇作为阿司匹林贴剂的萃取溶液,势必会影响测定阿司匹林含量的准确性。选用乙腈作为萃取溶液<sup>[7]</sup>,经 HPLC 测定,阿司匹林于 36 h 后检出水杨酸的量很小,所以选择乙腈作为阿司匹林贴剂的萃取溶液,保证了阿司匹林含量测定的精确性和重现性。

2) 阿司匹林为水杨酸乙酰化物( pka 2.95 ),很容易水解为水杨酸。为了保证测定结果的准确性,防止高效液相色谱测定过程中阿司匹林的水解,实

验选择 pH 值为 2.50 (高于阿司匹林的  $pK_a$  值) 的  $0.01 \text{ mol L}^{-1}$  的磷酸氢二钠缓冲液与乙腈 (体积比为 75 : 25) 作为流动相。采用此流动相未检出水杨酸, 且理论塔板数高 (4 500)、对称性好 (1.033)。

3) 上述方法简单、准确, 可作为该制剂内在质量的控制方法。

### 参 考 文 献

- [1] 冯文学, 任红心, 郑子栋. HPLC 测定阿司匹林肠溶片含量[J]. 国际医药卫生导报, 2001, 10(1): 80 - 81
- [2] 池秀珍. 双波长紫外分光光度法测定阿司匹林肠溶片含量[J]. 海峡药学, 2002, 14(1): 28 - 29
- [3] 张 涛, 严 复, 赵一枚, 等. HPLC 用于复方单硝酸异山梨酯 - 阿司匹林缓释片的质量分析[J]. 中国药学杂志, 2003, 38(7): 530 - 532
- [4] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典二部[S]. 北京: 化学工业出版社, 2002, 329
- [5] 杜洪光, 赖宇宏, 王 丽, 等. HPLC 法测定苯甲酸雌二醇贴片中药物的含量及其体外透皮释放量[J]. 北京化工大学学报, 2004, 31(2): 110 - 112
- [6] 杜洪光, 张恩宏, 王 丽, 等. 可乐定透皮贴剂体外透皮性能研究[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(8): 712 - 715
- [7] 王鹤尧, 张金平, 屈桂秋, 等. 阿司匹林和游离水杨酸高效液相色谱检定新方法的研究[J]. 中国新药杂志, 2001, 10(1): 37

## Determination of Aspirin in transdermal delivery patch by HPLC

DU Hong-guang<sup>1</sup> HOU Zhi-fen<sup>1</sup> KE Guang-ming<sup>1</sup> ZHANG Shuang<sup>2</sup> WANG Shu-ming<sup>2</sup>

(1. College of Science, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029;

2. Beijing KBD Pharmaceutical Technology Development Co. Ltd., Beijing 100089, China)

**Abstract:** A method for measurement of aspirin in the patch was developed with the high performance liquid chromatography (HPLC). Acetonitrile was used as extracted solution. Symmetry Shield<sup>TM</sup> RP<sub>18</sub> column was adopted and the mobile phase was composed of acetonitrile- $0.01 \text{ mol L}^{-1}$  di-sodium hydrogen phosphate (adjusting pH to 2.50 with phosphoric acid). A linearity with a good correlation coefficient was yielded from 3 to  $96 \mu\text{g mL}^{-1}$  for aspirin ( $r = 0.9993$ ). The average recovery was 100.3 % and RSD was 0.42 %. This method is simple, sensitive and accurate, and can be used for the quality control of the patch.

**Key words:** aspirin; high performance liquid chromatography (HPLC); transdermal drug delivery patch

(责任编辑 曾宪玉)

## 北京化工大学北方学院举行揭牌仪式

5月12日,北京化工大学北方学院在石家庄白楼宾馆举行揭牌仪式,宣布北京化工大学北方学院正式成立。全国人大常委会、财经委员会主任郭树言、河北省政协副主席刘健生、河北省教育厅厅长靳宝栓、廊坊市委书记、三河市委书记吴立方等领导同志和北京化工大学校长王子镐、党委副书记盛维勇、副校长王贵等学校领导及北京北方投资集团有限公司董事长杨炜长等出席了仪式并致辞。在揭牌仪式上,学院院长赵素贞就大会做了主题发言,讲述了北方学院的创办历程、办学理念、办学模式及发展规划。北京化工大学的知名教授还就北京化工大学北方学院的教学、人才培养特色等进行了发言,并得到与会同志的好评。

北京化工大学北方学院位于河北省燕郊经济技术开发区,学院规划占地1000亩,规划建筑面积40万平方米,总投资约7亿,是北京化工大学与北京北方投资集团有限公司联合举办的本科层次的普通高等学校。

2005年,投资1.1亿元,建设了7万平方米的校舍及相应基础设施的一期工程,各项教学准备工作已经就绪,招生工作也已拉开了序幕。学院今年开设了理工、信息、经管、人文4个系19个专业,主要面向河北省招生。