doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.02.001

· 论著 ·

络合滴定法测定复方乳酸依沙吖啶软膏中氧化锌的含量

张建[1],王晓玲[1],魏京海[1],刘宗洋[1],李云晴[2],王海伦[1],王文莉[1],安芳[1](1.首都医科大学附属北京儿童医院,北京 100045;2.首都医科大学中医药临床医学院,北京 100069)

[摘要]**目的**:建立复方乳酸依沙吖啶软膏中氧化锌含量的测定方法。**方法**:采用络合滴定法对同一批次复方乳酸依沙吖啶软膏供试品进行氧化锌含量测定,对其专属性、线性范围、精密度、准确度实验结果进行数据分析,以判断方法的适用性。**结果**:本实验方法专属性良好,氧化锌在 6.0~56.5 mg 质量范围内线性关系良好,线性方程 $Y=0.245\ 196X+0.050\ 564$($r=0.999\ 4$);氧化锌检出限为 0.13 mg,定量限为 0.43 mg;精密度实验氧化锌重复性实验相对标准偏差(RSD)为 1.5%($n=6$),氧化锌中间精密度 RSD 为 1.3%($n=12$);所有加标水平氧化锌平均回收率为 100.3%(RSD=2.7%)。**结论**:该方法简单、快速,测定结果均符合《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 9101 要求,适用于复方乳酸依沙吖啶软膏中氧化锌的含量测定。

[关键词]复方乳酸依沙吖啶软膏;氧化锌;含量测定;络合滴定法
[中图分类号]R917 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2024)02-0001-03

Determination of Zinc Oxide in Compound Ethacridine Lactate Ointment by Complexometric Titration

Zhang Jian[1], Wang Xiaoling[1], Wei Jinghai[1], Liu Zongyang[1], Li Yunqing[2], Wang Hailun[1], Wang Wenli[1], An Fang[1](1. *Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100045, *China*; 2. *Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital, Beijing Capital Medical University, Beijing* 100069, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To establish a determination method of zinc oxide in compound ethacridine lactate ointment. **Methods**: Content of zinc oxide in the same batch of compound ethacridine lactate ointment was determined by complexometric titration, and the specificity, linear range, precision and accuracy were analyzed to judge the applicability of the method. **Results**: The method was specialized. Zinc oxide was linear related in the mass range from 6.0 to 56.5 mg. The linear equation was $Y=0.245,196X+0.050,564$ ($R=0.999,4$). The limit of zinc oxide detection was 0.13 mg, and the quantitative limit was 0.43 mg. The repetitive relative standard deviation (RSD) of zinc oxide in precision experiment was 1.5% ($n=6$), with intermediate precision of 1.3% ($n=12$). The average recycle rate of each additive amount of zinc oxide in accuracy test was 100.3% (RSD=2.7%). **Conclusion**: The method is simple, rapid, and the results are in accordance with the requirements of general rule 9101 in Pharmacopoeia of People's Republic of China (2020 Edition), which is suitable for the determination of zinc oxide in compound ethacridine lactate ointment.

[**Keywords**]compound ethacridine lactate ointment; zinc oxide; content determination; complexometric tritration

复方乳酸依沙吖啶软膏是首都医科大学附属北京儿童医院的自制制剂,批准文号“京药制字 H20063873”,处方由乳酸依沙吖啶、硼酸、氧化锌、羊毛脂、凡士林组成。采用熔合搅拌法制备,制备方法为取乳酸依沙吖啶、氧化锌、硼酸过筛(80~100 目),加入适量熔融的凡士林、羊毛脂混合基质,调成糊状,混匀后再逐渐加入剩余基质,研匀,即得。该制剂现行标准只对乳酸依沙吖啶进行含量测定,对硼酸、氧化锌尚未进行含量测定,这三种成分具有消毒、收敛和吸湿作用,其含量对保证药效至关重要。根据北京市药品监督管理局下发的《医疗机构制剂再注册批件》(批件号“再 20190061”)中提出的“此制剂应按照医疗机构制剂管理现行技术要求完成质量标准提升,提交补充申请并取得补充批件”的要求,我院同时进行了硼酸和氧化锌含量测定方法学研究,按照药品监督管理部门要求在原乳酸依沙吖啶含量测定基础上增加硼酸和氧化锌两种有效成分的含量测定限度以完成该制剂质量标准提升工作。本文主要阐述复方乳酸依沙吖啶软膏中氧化锌的含量测定方法,实验参考《中华人民共和国药典》2020 年版二部及相关文献[1-3],采用络合滴定法对氧化锌进行含量测定分析,以建立复方乳酸依沙吖啶软膏中氧化锌含量的检测方法。按照药品监督管理局要求提交补充申请并取得相应的补充批件后,该制剂质量标准得以全面提升,有效控制了药品质量。

1 仪器与试剂

SX-8-10 型箱式电阻炉(天津市泰斯特仪器有限公司);SX-10-12P 型箱式电阻炉(天津市泰斯特仪器有限公司);BSA323S-CW 电子天平[精确度 0.1 mg,塞多利斯科学仪器(北京)有限公司];电子万用炉(2 kW,沪兴

基金项目:首都医科大学附属北京儿童医院研究平台专项,编号 YPT202101。
作者简介:张建(1971.05-),女,大学专科,主管药师,主要从事医院制剂工作,E-mail: zhangjian9081@sina.com。
通信作者:王晓玲(1966.06-),女,硕士,主任药师,主要从事儿科临床药学、医院药学研究,E-mail: wangxiaoling@bch.com.cn;
魏京海(1972.06-),男,大学本科,副主任药师,主要从事药事管理、医院药学研究,E-mail: weijinghai@bch.com.cn。

电热器厂)；PY-500 软膏搅拌机(上海普仰电子通信设备实业有限公司)。复方乳酸依沙吖啶软膏(首都医科大学附属北京儿童医院，批号 20201004，每 100 g 含乳酸依沙吖啶 1 g、氧化锌 10 g、硼酸 10 g)；乙二胺四乙酸二钠(EDTA)溶液(北京海岸鸿蒙标准物质技术有限责任公司，批号 M5W1)；硝酸、盐酸、甲基红、氨水、铬黑 T、氯化铵、氯化钠、95.0% 乙醇、无水乙酸钠(国药集团化学试剂有限公司)。

2　方法与结果

2.1　测定方法[3]

称取供试品(复方乳酸依沙吖啶软膏)0.3 g 置坩埚中，在电炉上小火缓慢碳化，再在马弗炉中(550 ℃)灰化 2 小时，取出加少量硝酸，于电炉上蒸干，再放置于马弗炉中继续灰化 1 小时，放至室温，加盐酸 5 mL 使氧化锌充分溶解，转移至锥形瓶中，坩埚用 20 mL 水分次洗涤，洗液与溶液合并，加 0.025% 甲基红乙醇溶液 3 滴，用氨试液调至黄色，加氨-氯化铵缓冲液(pH = 10.0) 10 mL，加铬黑 T 指示剂少许，用 EDTA 滴定液(0.05 mol/L)滴定至溶液呈纯蓝色。每 1 mL EDTA 滴定液(0.05 mol/L)相当于 4.1 mg 的氧化锌。

氧化锌含量(%) = (V×T×F)/(M×1 000×规格)×100%。M 为供试品取样量(g)；V 为滴定供试品消耗 EDTA 体积(mL)；T 为滴定度，每 1 mL 的 EDTA 滴定液(0.05 mol/L)相当于 4.1 mg 的氧化锌；F 为校正系数，实际滴定液浓度与标准滴定液浓度的比值；规格为每 100 g 含氧化锌 10 g。

2.2　方法适用性验证[4-5]

2.2.1　*滴定液的配制*　氨-氯化铵缓冲液(pH = 10.0)：取氯化铵 5 400 mg，加水 20 mL 溶解后，加氨水 35 mL，再加水稀释至 100 mL，即得。

2.2.2　*氧化锌(原料药)含量测定*　精密称取氧化锌原料 100 mg，加稀盐酸 2 mL 溶解，加水 25 mL，加 0.025% 甲基红乙醇溶液 1 滴，滴加氨试液至溶液显微黄色，加水 25 mL 氨-氯化铵缓冲液(pH = 10.0) 10 mL 与铬黑 T 指示剂少许，用 EDTA 滴定液(0.05 mol/L)滴定至溶液由紫色转变为纯蓝色。每 1 mL EDTA 滴定液(0.05 mol/L)相当于 4.1 mg 的氧化锌，结果表明氧化锌原料药中氧化锌含量为 100%。见表 1。

表 1　氧化锌含量测定

样品	取样量/mg	滴定液浓度/(mol/L)	滴定体积/mL	滴定度/mg	实测含量/%	平均含量/%
原料药 1	100.0	0.05	28.63	4.1	99.4	100.0
原料药 2	100.0	0.05	26.76	4.1	100.6	

注："原料药 1、原料约 2"均为氧化锌原料，称样 2 次，滴定 2 次，其结果取平均值

2.2.3　*线性范围*　称取氧化锌原料 0、5、10、20、35、55 mg 于 500 mL 锥形瓶中，加盐酸 5 mL 使氧化锌充分溶解，加水 25 mL，加 0.025% 甲基红乙醇溶液 3 滴，用氨试液调至黄色，加氨-氯化铵缓冲液(pH = 10.0) 10 mL，加铬黑 T 指示剂少许，用 EDTA 滴定液(0.05 mol/L)，滴定至溶液呈纯蓝色。以氧化锌质量(X)作为横坐标，滴定体积为纵坐标(Y)绘制标准曲线，线性方程为 Y = 0.245 196 X + 0.050 564 (r = 0.999 35)。结果表明，氧化锌在 6.0~56.5 mg 质量范围内线性关系良好，相关系数(r)>0.99，符合相关要求[2]。

2.2.4　*专属性实验*　(1)空白实验：取一空坩埚；(2)阴性实验：称取阴性供试品(不含氧化锌的复方乳酸依沙吖啶软膏)300 mg；(3)供试品：称取复方乳酸依沙吖啶软膏 300 mg；(4)氧化锌对照品：称取氧化锌 100 mg；(5)加标供试品：精密称取供试品 200 mg，加氧化锌原料 100 mg。实验样品分别置于坩埚中，在电炉上小火缓缓碳化，再在马弗炉中(550 ℃)灰化 2 小时，取出加少量硝酸，于电炉上蒸干，再放置于马弗炉继续灰化 1 小时，放至室温，加盐酸 5 mL 使氧化锌充分溶解，转移至锥形瓶中，坩埚用 20 mL 水分次洗涤，洗液与溶液合并，加 0.025% 甲基红乙醇溶液 3 滴，用氨-氯化铵缓冲液(pH = 10.0) 10 mL 加铬黑 T 指示剂少许，用 EDTA 滴定液(0.05 mol/L)滴定至溶液呈纯蓝色。按本研究方法测定。结果表明，空白试剂和阴性供试品对本方法无干扰，专属性良好[1]，符合相关规定[2]。专属性实验结果见表 2。

表 2　专属性实验结果

样品名称	取样量/mg	滴定体积/mL	结论
空白实验	0	0.02	符合规定
阴性实验	298.0	0.03	
供试品	292.8	7.04	
氧化锌对照品	31.3	7.63	
加标供试供试品	151.9	7.31	

2.2.5　*检出限与定量限*　取一空坩埚，按本研究方法测定，平行实验 12 次，记录 EDTA 滴定液体积，以 3 倍空白溶液滴定体积的标准偏差与斜率的比值为氧化锌的检测限，以 10 倍空白溶液滴定体积的标准偏差与上斜率的比值为氧化锌的定量限[2]，结果显示氧化锌检出限为 0.1 mg，定量限为 0.4 mg。

2.2.6　*重复性与精密度实验*　平行称取 6 份供试品(300 mg)置于坩埚中，分别按本研究方法测定，结果相对标准偏差(RSD) = 1.5%。保持其他条件不变，更换检测人员，考察方法精密度，结果 RSD = 1.3%(n = 12)，符合要求[2]。见表 3。

2.2.7　*加样回收率实验*　称取供试品 200 mg 置于坩埚中，分别加入氧化锌原料 7.5、15.0、22.5 mg，按本研究测定方法处理，制成 50%、100%、150% 加标供试品溶液，每个加标水平平行制备 3 份，测得氧化锌平均回收率分别为 99.0%(RSD = 3.1%)、102.0%(RSD = 3.1%)、100.0%(RSD = 1.4%)，测得所有加标水平的平均回收率为 100.3%(RSD = 2.7%)，由于供试品前处理涉及干法消解等过程，导致供试品加标回收率未能满足《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 9101 中推荐的回

收率 95%～102%的要求。根据《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 9101 中提出的在基质复杂等情况下，回收率可适当放宽要求，适当放宽回收率 1%对应范围后，能满足准确度要求[2]。见表 4。

表 3 重复性与精密度实验结果

人员	样品编号	取样量/mg	滴定体积/mL	*T*	*F*	含量/%	平均含量/%	结果(按标示量计)/%	重复性 RSD/%
A	JM1	303.9	7.25	4.069	1.011	9.814	10.02	98.14	1.5
	JM2	301.7	7.26			9.899		98.99	
	JM3	303.2	7.45			10.108		101.08	
	JM4	302.2	7.42			10.101		101.01	
	JM5	304.8	7.58			10.230		102.30	
	JM6	310.4	7.54			9.993		99.93	
B	B-JM1	299.0	7.21	4.069	1.011	9.920	10.03	99.20	1.3
	B-JM2	298.6	7.13			9.823		98.23	
	B-JM3	295.2	7.28			10.145		101.45	
	B-JM4	313.1	7.65			10.051		100.51	
	B-JM5	294.3	7.24			10.120		101.20	
	B-JM6	307.4	7.55			10.104		101.04	
中间精密度 RSD/%	-	-	-	-	-	-	-	1.3	-

表 4 加样回收率实验

编号	原含量/%	加标质量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%	平均值/%	RSD/%
LQC1	10.02	8.3	96.91	99.0	3.1		
LQC2		8.0	102.59				
LQC3		7.8	97.60				
MQC1	10.02	15.5	103.38	102.0	3.1	100.3	2.7
MQC2		15.0	104.30				
MQC3		15.4	98.45				
HQC1	10.02	22.5	99.07	100.0	1.4		
HQC2		22.5	101.59				
HQC3		23.5	99.23				

3 讨论

我院自制制剂复方乳酸依沙吖啶软膏在临床使用多年，用于治疗化脓性皮肤病、湿疹和皮炎的继发感染，效果显著。为进一步加强对儿科用药的规范管理，保障儿童用药质量[6]，本研究遵照《保障儿童用药理论政策及基础数据研究 YPT202101》课题的宗旨，进行该制剂质量标准提升研究。院内制剂根据现行版《中华人民共和国药典》相关要求建立质量标准和确定含量测定合格范围。本实验参照《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 9101 要求，在对批号为 20190812、20190909、20191031 三个批次的复方乳酸依沙吖啶软膏含量测定基础上，对批号为 20201004 供试品进行方法专属性、线性范围、精密度以及方法准确度验证，并对验证结果进行分析，以判断其方法对供试品测定的适用性，结果表明本实验结果专属性良好，氧化锌在 6.0～56.5 mg 质量范围内线性关系良好；氧化锌检出限为 0.1 mg，定量限为 0.4 mg；精密度实验氧化锌重复性实验 RSD 为 1.5%（$n=6$），氧化锌中间精密度 RSD 为 1.3%（$n=12$）均符合规定[2]。所有加标水平氧化锌平均回收率为 100.3%（RSD=2.7%），加样回收率实验由于供试品前处理涉及干法消解等过程，导致供试品加标回收率未能满足《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 9101 中推荐的回收率 95%～102%的要求。根据《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 9101 中提出的在基质复杂等情况下[2]，回收率可适当放宽的要求，适当放宽回收率 1%对应范围后，能满足准确度要求。本实验结果表明该含量测定方法简单、快速，测定结果符合要求，可适用于医院制剂复方乳酸依沙吖啶软膏中氧化锌的含量测定。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 2020 年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：860.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 2020 年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：通则 9101.

[3] 国家卫生部药政局. 中国医院制剂规范(西药制剂第二版)[M]. 北京：中国医药科技出版社，1995：132.

[4] 谭征，张建民. 关于复方乳酸依沙吖啶软膏中氧化锌含量测定的探讨[C]. 第二十届全国儿科药学学术会议论文集，2009：524-528.

[5] 孙鸿 . 氧化锌主含量测定方法的改进[J]. 化学工业与工程术，2005，26(1)：54-55.

[6] 韩琳，史勤怡. 高效液相色谱-二极管阵列法定量分析小儿咳喘灵口服液中的主要成分含量[J]. 儿科药学杂志，2020，26(10)：51-55.

(编辑：杨丹)

(收稿日期：2023-03-07 修回日期：2023-08-21)

《儿科药学杂志》投稿网址：http://www.ekyxzz.com.cn。