

高效液相色谱法研究氟康唑注射液的稳定性

汤朝晖 王洁云(黄岩 318020 浙江济民制药有限公司)

摘要 目的:研究氟康唑注射液的稳定性。方法:高效液相色谱法测定其含量及分解产物的量,并对其光、热、湿的稳定性进行考察。结果:样品对光、热、湿稳定。结论:产品质量稳定。

关键词 氟康唑;含量测定;高效液相色谱法

Study of stability on fluconazole in injection by HPLC

Tang Chaohui(Tang CH), Wang Jieyun(Wang JY)(Zhejiang Chimin Pharmaceutical CO., Huangyan 318020)

ABSTRACT OBJECTIVE:To study of stability on fluconazole in injection.**METHOD:**A HPLC method was established for the determination of fluconazole and studied of stability on light,heat and wet.**RESULTS:**Sample is stable on light,heat and wet.**CONCLUSION:**It provides the stableness for the quality of the fluconazole in injection.

KEY WORDS fluconazole,HPLC,assay

氟康唑(Fluconazole)是新的三唑类抗真菌药,目前属二类新药,为强效选择性酶抑制剂,抗菌谱广,疗效好。本文对氟康唑注射液进行光、热、湿等影响因素试验,观察其含量及分解产物等各项理化指标的变化情况来确定其产品的稳定性。

1 仪器与试剂

日本岛津 LC-10AT 泵;SPD-10A 紫外检测器,检测波长:261nm;浙江大学智能信息工程研究所 Upper 色谱数据工作站;甲醇为色谱纯(黄岩化工实验厂),其它试剂均为分析纯。

氟康唑原料及对照品(杭州民生药厂),对照品纯度为 99.7%;样品(100ml:0.2g)由本公司产品开发部提供。

2 实验

2.1 测定方法

2.1.1 HPLC 法检测氟康唑的杂质:取本品作为供试液,另取本品加水制成每 1ml 含氟康唑 0.4mg 的溶液作预试液。取预试液 10 μ l 注入高效液相色谱仪,调节仪器灵敏度,使氟康唑峰的峰高为满屏幕的 20%~25%;另取等量供试液注入色谱仪,记录色谱图至主峰保留时间的 2 倍,按峰面积归一化法计算有关杂质的百分含量。

2.1.2 色谱图及标准曲线:取氟康唑对照品,配成浓度为 0.5,1.0,1.5,2.0,2.5 和 3.0mg/L 的溶液,进样 10 μ l,得回归方程 $c = 9.086 \times 10^{-4} A + 0.00145$, $r = 0.9999$ 。可见浓度在 0.15~3.0 范围内线性关系良好,最低检出限为 0.01 μ g。

2.1.3 回收率试验:精密量取不同量的氟康唑注射液,分别置 25ml 的容器中,加 0.9%氯化钠溶液并稀释至刻度,摇匀,取 10 μ l 进入色谱仪,另称取对照品适量,用流动相制成每 1ml 含 2mg 的溶液,按外标法的峰面积计算其含量,结果见表 1。

2.2 影响因素试验

2.2.1 光照试验:分别取 3 个批号的样品揭去标签,置注射剂澄明度灯检测仪下调节距离,使光强度为 3500Lx,光照 10d,分别于 1,3,5 和 10d 取样检测结果,并与 0d 样品作对照。

2.2.2 高温试验:同前法取样,分别于 40,60 和 80 $^{\circ}$ C 恒温箱中放置 10d,同前法进行考察。

表 1 不同浓度时回收率测定结果(n=6)

编号	加入量(mg)	回收量(mg)	回收率(%)	平均回收率(%)
1	16.32	16.47	100.9	
2	20.40	20.41	100.0	
3	21.50	21.45	99.8	99.85 $\pm$ 0.60
4	22.20	22.04	99.1	
5	24.00	23.95	99.8	
6	25.30	25.17	99.5	

2.2.3 低温试验:将样品置于冰箱中(2 $^{\circ}$ C 左右)放置 10d,同前法进行考察。

2.2.4 室温试验:取样品 3 批,置于 25~30 $^{\circ}$ C 室温空气中,放置 1,3,5 和 10d 后取样检测,试验结果表明本品在室温空气中稳定。

2.3 加速试验

取 3 个批号的样品,模拟上市包装放在 40 $^{\circ}$ C,相对湿度 75%的恒温恒湿箱内放置 3 个月,并分别于 0,1,2 和 3 个月取样检测,考察各项质量指标并与 0 月进行比较。

2.4 室温留样试验

取样品 3 批模拟上市包装,室温自然状态下贮藏,定期取样检测并与 0 月结果进行比较。

表 2 稳定性结果(80 $^{\circ}$ C 恒温试验,n=3)

时间(d)	外观	pH	澄明度	无菌	有关物质(%)	含量(%)
0	无色澄明液体	4.70	合格	无菌生长	0.50	101.5
1	无色澄明液体	4.68	合格	无菌生长	0.48	100.7
3	无色澄明液体	4.67	合格	无菌生长	0.51	100.5
5	无色澄明液体	4.68	合格	无菌生长	0.50	101.2
10	无色澄明液体	4.72	合格	无菌生长	0.52	100.8

3 结果

3.1 氟康唑注射液经高温试验,分别在 40,60 和 80 $^{\circ}$ C 加热 10d,低温考察 10d,加速试验 40 $^{\circ}$ C 放置 3 个月,外观色泽、pH 值澄明度、含量、无菌检验均未发生明显变化,经 HPLC 检查也无分解产物产生。

3.2 本品经过加速实验及室温留样实验,结果表明:产品的含量及分解产物没有很大变化,说明该产品质量稳定,预计有效期在 2 年以上。