

HPLC测定盐酸度洛西汀的含量

张根元, 陶伟博, 徐永梅(南京工业大学江苏省药物研究所有限公司, 南京 210009)

摘要: 目的 建立高效液相色谱法测定盐酸度洛西汀含量的方法。方法 采用 Kromasil C₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-0.01 mol·L⁻¹ 磷酸氢二钠溶液(pH 6.0)(45 : 55), 流速为 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长为 290 nm。结果 盐酸度洛西汀的线性范围为 8.104~12.156 μg·mL⁻¹($r=0.9999$)。盐酸度洛西汀平均含量为 99.72%, RSD 为 0.66%。结论 该方法简便、准确、专属, 可用于盐酸度洛西汀的含量测定。

关键词: 高效液相色谱法; 盐酸度洛西汀; 含量

中图分类号: R917.101; R927.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)05-0429-03

HPLC Determination of Duloxetine Hydrochloride

ZHANG Genyuan, TAO Weibo, XU Yongmei(Jiangsu Provincial Institute of Material Medica Co. Ltd., Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HPLC method for the determination of duloxetine hydrochloride. **METHODS** The Kromasil C₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm) was used. The mobile phase was acetonitrile-0.02 mol·L⁻¹ disodium hydrogen phosphate solution (pH 6.0) (45 : 55). The flow rate was 1.0 mL·min⁻¹. The detection wavelength was 290 nm. **RESULTS** The calibration curve was linear in the range of 8.104–12.156 μg·mL⁻¹($r=0.9999$). The average content of duloxetine hydrochloride was 99.72% and RSD was 0.66%. **CONCLUSION** The method is sample, accurate, specify and can be used for the determination of duloxetine hydrochloride.

KEY WORDS: HPLC; duloxetine hydrochloride; content

盐酸度洛西汀(duloxetine hydrochloride)为5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 由美国礼来公司开发研制, 2002年8月美国FDA批准上市, 商品名: 欣百达(Cymbalta), 最先用于抑郁症的治疗, 2004年8月12日获得欧盟批准, 商品名是 Yentreve, 用于妇女中至重度应激性尿失禁症, 2004年9月美国FDA补充了适应症, 用于目前唯一治疗糖尿病周围神经痛的药物。盐酸度洛西汀化学名为(+)-(S)-N-甲基-γ-(1-萘氧基)-2-噻吩丙胺盐酸盐, 其结构式见图1。盐酸度洛西汀的测定主要是高效液相色谱法^[1-7], 本试验建立的HPLC定量方法为盐酸度洛西汀的质量评价提供了科学依据。

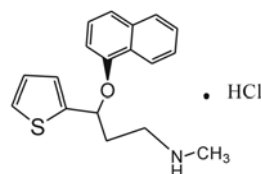


图1 盐酸度洛西汀的化学结构式

Fig 1 Chemical structure of duloxetine hydrochloride

1 仪器与试剂

Waters 高效液相色谱仪, 包括 Waters510 泵, SPD-10Avp 紫外检测器(日本岛津), 7125 进样阀(RHEDYNE), HW 色谱工作站。盐酸度洛西汀样品(江苏省药物研究所合成室, 批号: 040220, 040224, 040226), 盐酸度洛西汀对照品(江苏省药

作者简介: 张根元, 男, 副研究员 Tel: (025)83274012 E-mail: zhanggenyuan63@126.com

物研究所合成室,批号:030306,含量:99.65%;有关物质:0.19%);乙腈为色谱纯,磷酸氢二钠及磷酸均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:Kromasil C₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.01 mol·L⁻¹磷酸氢二钠溶液(45:55,用磷酸调pH至6.0);流速:1.0 mL·min⁻¹;检测波长:290 nm;柱温:室温;理论板数按盐酸度洛西汀峰计算为12 717。在该色谱条件下盐酸度洛西汀的保留时间约为9 min,见图2。

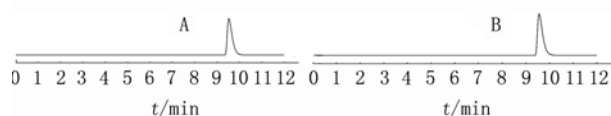


图2 盐酸度洛西汀对照品(A)及样品(B)的高效液相色谱图
Fig 2 HPLC chromatograms of the reference substance (A) and sample of duloxetine hydrochloride (B)

2.2 对照品溶液的配制

取盐酸度洛西汀对照品 10 mg,精密称定,置 100 mL 量瓶中,加流动相溶解并加至刻度,摇匀,精密量取 5 mL,置 50 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,即得。

2.3 供试品溶液的配制

取盐酸度洛西汀 10 mg,精密称定,置 100 mL 量瓶中,加流动相溶解并加至刻度,摇匀,精密量取 5 mL,置 50 mL 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,即得。

2.4 线性关系考察

取盐酸度洛西汀对照品 10 mg,精密称定,置 100 mL 量瓶中,加流动相适量使溶解,并加至刻度,摇匀,精密量取 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0 mL,置 50 mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,取上述各溶液 20 μL,分别注入色谱仪,记录色谱图,并以浓度为横坐标,峰面积为纵坐标进行线性回归,计算得到回归方程: $Y=1.5317 \times 10^3 + 4.07 \times 10^4 X$ ($r=0.9999$),盐酸度洛西汀在 8.104~12.156 μg·mL⁻¹ 内线性关系良好。

2.5 仪器精密度试验

取 10.0 μg·mL⁻¹ 对照品溶液 20 μL,重复进样 6 次,记录峰面积,结果 RSD 为 0.83%,说明仪器精密度较好。

2.6 重复性试验

精密称取同批样品 6 份,按“2.3”项下方法操作,进样 20 μL,在上述色谱条件下,分别测定各份样品的含量,结果平均含量为 99.72%,RSD 为 0.66%,说明重复性较好。

2.7 稳定性试验

取供试品溶液 1 份,分别在 0, 2, 4, 6, 8 h 进样 20 μL,记录峰面积,结果 RSD 为 0.67%,表明供试品溶液在 8 h 内稳定。

2.8 样品的含量测定

取供试品溶液及对照品溶液各 20 μL,分别注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法以峰面积计算样品的含量,每批样品平行测定 3 份,结果见表 1。

表1 样品含量测定结果($n=3$)

Tab 1 Results of sample determination ($n=3$)

批号	含量/%	RSD/%
040220	99.75	0.53
040224	99.54	0.60
040226	99.37	0.39

3 讨论

文献[1]采用梯度洗脱法检查盐酸度洛西汀的有关物质,该方法不简便,不适合快速分析;文献[2]采用二极管阵列检测器测定盐酸度洛西汀原料有关物质,但该检测器不普及;文献[3]采用乙腈-0.05 mol·L⁻¹醋酸铵溶液(55:45,用三乙胺调pH 9.0),该流动相的pH值较高,对色谱柱要求高,不利于色谱柱的保护。本试验的流动相系统,参考了盐酸度洛西汀主要中间体检查的色谱条件^[8],在此基础上,对组成进行了优化调整,最终采用乙腈-0.01 mol·L⁻¹磷酸氢二钠溶液(45:55,用磷酸调pH至6.0)为流动相,该色谱条件通过盐酸度洛西汀与各合成原料及中间体的分离度试验和破坏性试验等方法学研究,表明方法简便、专属性强、灵敏度高,该条件同时也可用于盐酸度洛西汀的有关物质检查。

REFERENCES

- [1] OLSEN B A, ARGENTINE M D. HPLC method development for duloxetine hydrochloride using a combination of computer-based solvent strength optimization and solvent selectivity mixture design [J]. J Liq Chromatogr Relat Technol, 1996, 19(12): 1993-2007.
- [2] LIANG W, WANG R W, XIA Y J, et al. RP-HPLC diode array detector for determining of related substances of duloxetine hydrochloride [J]. China Pharm (中国药业), 2006, 15(15): 36-37.

- [3] SHI Y L, SHA J D. Assay and test for related substances of duloxetine hydrochloride enteric-coated tablets by HPLC [J]. Chin Pharm Aff (中国药事), 2007, 21(9): 720-722.
- [4] JASON T, JOHNSON, SAMUEL W, et al. High performance liquid chromatographic method for the determination of duloxetine and desmethyl duloxetine in human plasma [J]. J Liq Chromatogr Relat Technol, 1996, 19(10): 1631-1641.
- [5] ZHUO Z, WANG Q. Determination of contents of duloxetine hydrochloride and its related substances with HPLC [J]. J Pediatric Pharm (儿科药学杂志), 2007, 13(1): 34-36.
- [6] YANG X Y, LI J J, QU L B. RP-HPLC determination of duloxetine hydrochloride tablets and its related substances [J]. J Zhengzhou Univ Light Ind: Nat Sci (郑州轻工业学院学报自然科学版), 2008, 23(5): 21-23.
- [7] ZHANG Z G, YU Y F, XU F. Determination of duloxetine hydrochloride tablets by HPLC [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2007, 38(1): 43-45.
- [8] BERGLUND RICHARD A. Asymmetric synthesis: USA, 5362886 [P]. 1994-08-11.

收稿日期: 2009-11-03