

茴拉西坦有关物质测定方法的改进

郭志渊, 傅萍, 谢华, 张悦杨(四川省食品药品检验所, 成都 610097)

摘要:目的 改进茴拉西坦的有关物质测定方法。方法 采用高效液相色谱法,以C₁₈为色谱柱,流动相为乙腈-水(35:65),检测波长为254 nm。结果 茴拉西坦与其降解产物在该色谱条件下能够有效分离。结论 该方法准确可靠,可用于测定茴拉西坦的有关物质测定。

关键词: 高效液相色谱法; 茴拉西坦; 有关物质

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)01-0084-03

Improved HPLC Method for Determination of Related Substances in Aniracetam

GUO Zhiyuan, FU Ping, XIE Hua, ZHANG Yueyang(Sichuan Institute for Food and Drug Control, Chengdu 610097, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve an HPLC method for determination of the related substances in aniracetam.

METHODS The column was C₁₈ column. Mobile phase was acetonitrile-water(35:65). The detection wavelength was 254 nm.

RESULTS Aniracetam and its related substances can be separated effectively by this method. **CONCLUSION** The method is accurate and reliable. It can be used for the related substances determination in aniracetam.

KEY WORDS: HPLC; aniracetam; related substances

茴拉西坦为脑功能改善药,曾用名阿尼西坦。茴拉西坦现行标准^[1-2]中有关物质均采用以甲醇-水为流动相的HPLC测定。但在检测中发现,茴拉西坦在甲醇及流动相中的稳定性差,影响最后的检测结果。现采用以乙腈-水(35:65)为流动相的HPLC对茴拉西坦的有关物质进行测定,大大提高了样品溶液的稳定性,使测定结果更准确、可靠。

1 仪器与试剂

Waters2695-2487高效液相色谱仪(美国Waters公司)、Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国Agilent公司),茴拉西坦原料[分别由晋城海斯制药有限公司、太阳石(唐山)药业有限公司等提供,批号:091102、091201、100506、100704、100606,含量>98.5%];茴拉西坦对照品(中国药品生物制品检定所,批号:100365-200401,供含量测定用);对甲氧基苯甲酸(国药集团化学试剂有限公司,批号:T2011019,含量≥99.0%);乙腈为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为 Altima C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), Agilent Eclipse×DB-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-水(35:65);检测波长为

254 nm。

2.2 溶液的制备

取本品适量,精密称定,加流动相使溶解并稀释制成每1 mL中含茴拉西坦1 mg的溶液,作为供试品溶液。

精密量取上述供试品溶液1 mL置100 mL量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液。

取茴拉西坦50 mg,加甲醇5 mL,密塞,置70℃水浴中加热1 h,放冷,用流动相稀释制成每1 mL中含茴拉西坦1 mg的溶液,作为系统适应性溶液。

取茴拉西坦及其中间体(对甲氧基苯甲酸)各10 mg,加流动相使溶解并稀释制成每1 mL中含茴拉西坦及中间体各0.08 mg的溶液,作为茴拉西坦与中间体的混合溶液。

2.3 空白试验及系统适用性试验

精密量取空白溶剂、供试品溶液及对照溶液各10 μL,注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分保留时间的3倍。空白溶剂无干扰,系统适用性溶液各相邻杂质峰与供试品主峰分离度良好,最近杂质与主峰分离度为2.0。茴拉西坦与中间体的分离度为20.5。色谱图见图1。

作者简介: 郭志渊,女,主管药师 Tel: 18980600602 E-mail: gejiwan@sina.com

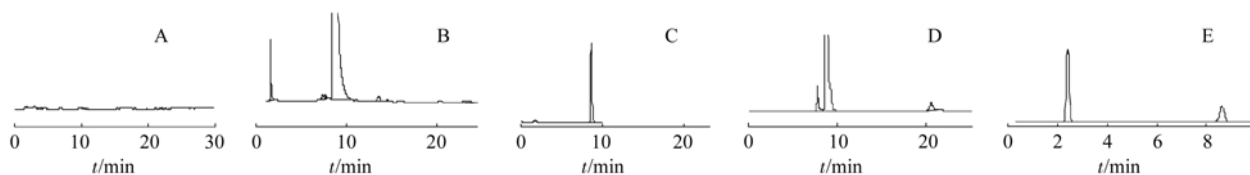


图1 高效液相色谱图

A-空白溶剂; B-供试品溶液; C-对照溶液; D-系统适应性溶液; E-茴拉西坦-中间体混合溶液

Fig 1 HPLC chromatograph

A-diluent solvent; B-sample solution; C-control solution; D-system applicability solution; E-aniracetam and it's intermediates

2.4 破坏性试验

①光照破坏: 取本品 10 mg, 置强光下照射 10 d, 加流动相溶解并稀释至 10 mL, 摇匀; ②酸破坏: 取本品 10 mg, 加入 1 mol·L⁻¹ 的盐酸溶液 2 mL, 加热 5 min, 用 1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液中和后, 加乙腈稀释至 10 mL, 摇匀; ③碱破坏: 取本品 10 mg, 加入 1 mol·L⁻¹ 的氢氧化钠溶液 2 mL, 加热 5 min, 用 1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液中和后, 加乙腈

稀释至 10 mL, 摇匀; ④氧化破坏: 取本品 10 mg, 加入 30%过氧化氢溶液 2 mL 使溶解, 加流动相稀释至 10 mL, 摇匀; ⑤热破坏: 取本品 10 mg, 加流动相溶解并稀释至 10 mL, 摇匀, 煮沸 15 min, 10 μL 进样。色谱图见图 2。

结果表明, 本品经光照、酸、碱、氧化及热破坏后, 产生的杂质峰均能与主峰基线分离, 说明该色谱系统能有效检测本品中的相关杂质。

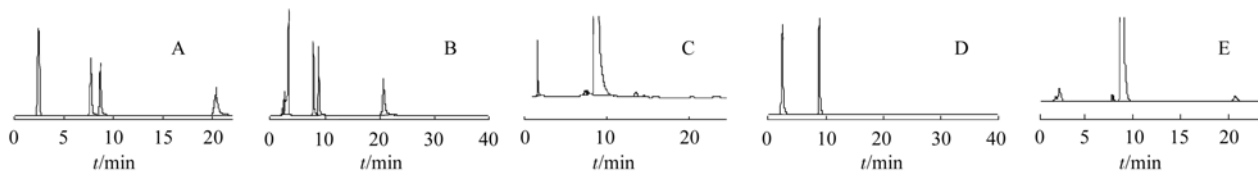


图2 破坏性试验色谱图

A-光照破坏; B-酸破坏; C-碱破坏; D-氧化破坏; E-热破坏

Fig 2 HPLC chromatograph of stressing test

A-sample treated with strong light; B-sample treated with 1 mol·L⁻¹ HCl; C-sample treated with 1 mol·L⁻¹ NaOH; D-sample treated with 30% H₂O₂; E-sample treated with heat

2.5 检测限

取茴拉西坦对照品溶液(0.5 μg·mL⁻¹)进样 1 μL 时, S/N 约为 3, 计算最低检出限为 0.5 ng。

2.6 稳定性试验

以乙腈-水为流动相, 取供试品溶液, 分别在 0, 1, 2, 4 h 测定, 主峰面积无明显变化, 杂质含量分别为 0.06%, 0.08%, 0.06%, 0.08%, 无明显增加, 测定溶液 4 h 内较稳定。

以甲醇-水(60:40)为流动相及溶剂时, 取供试品溶液, 分别在 0, 1, 2, 4 h 测定, 杂质含量分别为 0.12%, 0.48%, 0.64%, 0.97%, 明显增加。

2.7 耐用性试验

本试验采用 3 种色谱柱[Agilent Eclipse×DB-C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm)、Altima C₁₈柱(250 mm×4.6mm, 5 μm)、Agilent Extend-C₁₈柱(150 mm×4.6mm, 5 μm)]对破坏试验的样品进行测定, 杂质与主峰间均能良好分离, 且峰形和

柱效均良好。各样品测定结果基本一致。

2.8 样品测定

取本品, 按“2.1”及“2.2”项下方法测定。结果见表 1。

表1 茴拉西坦有关物质测定结果

Tab 1 Results of related substance of aniracetam

批号	单个最大杂质/%	总杂质/%	杂质数/个
091102	0.12	0.12	3
091201	0.11	0.24	6
100506	0.10	0.20	5
100809	0.08	0.09	2
100704	0.11	0.24	4
100606	0.13	0.21	4

3 讨论

3.1 检测波长的选择

文献[3-4]报道, 茴拉西坦的有关物质检测波长为 280 nm 及 285 nm。取本品经强力试验破坏后的溶液在二极管阵列检测器上检测各色谱成分在

195~400 nm 光谱区的所有色谱光谱信息,发现主要杂质峰(2.4, 7.7, 20.3 min)均在 254 nm 附近有最大吸收,且在 254 nm 波长处检测到的杂质峰个数最多。故选择 254 nm 为检测波长。

3.2 苄拉西坦稳定性

参考文献[3-4]报道的有关物质测定方法以甲醇-水为流动相,稳定性均较差,需临用新配。经试验发现,当以甲醇-水(60:40)为流动相及溶剂时,4 h 内杂质总量由 0.12%上升至 0.97%,不能满足试验需要,且试验结果不可靠。用乙腈-水(35:65)为流动相及溶剂时,样品稳定性较好,4 h 内杂质个

数及杂质总量稳定,测定精密度较高,试验结果可靠。

REFERENCES

- [1] WS₁-(X-027)-2001Z(国家药品监督管理局国家药品标准)[S]. 2001: 965-966.
- [2] YBH01292006(国家食品药品监督管理局标准)[S]. 2006.
- [3] XU J X. Determination of related substances in aniracetam dispersible tablets by HPLC [J]. Acad J Guangdong Coll Pharm(广东药学院学报), 2009, 25(4): 373-375.
- [4] LI F L, CAO X Q, LI D J, et al. Determination of aniracetam granules and its related substances by HPLC [J]. Shangdong Pharm Ind(山东医药工业), 2002, 21(5): 9.

收稿日期: 2012-03-07

HPLC 测定盐酸拉贝洛尔的含量及有关物质

郑金琪¹, 付莉娜², 刘超², 郑国钢¹(1.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004; 2.浙江工业大学, 杭州 310014)

摘要:目的 建立盐酸拉贝洛尔的含量测定及有关物质的检查方法。方法 采用高效液相色谱法,色谱柱为 Agilent TC-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),以甲醇-0.1 mol·L⁻¹磷酸二氢钠溶液(55:45)为流动相,柱温为 50 ℃,流速为 1.0 mL·min⁻¹,检测波长为 230 nm。结果 盐酸拉贝洛尔峰与盐酸拉贝洛尔酮峰及强制破坏产生的降解产物峰均分离良好;盐酸拉贝洛尔在 43.39~390.5 μg·mL⁻¹ 内与峰面积呈良好线性关系, $r=1.000$;回收率为 99.8%(RSD=0.50%, $n=9$);最低检出限为 0.853 6 ng;供试品溶液在 24 h 内稳定。结论 该方法专属性强,准确、灵敏,可用于盐酸拉贝洛尔的含量测定和有关物质检查。

关键词: 盐酸拉贝洛尔; 含量测定; 有关物质; 高效液相色谱法

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)01-0086-05

Determination of Content and Related Substances of Labetalol Hydrochloride by HPLC

ZHENG Jinqi¹, FU Lina², LIU Chao², ZHENG Guogang¹(1.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China; 2.Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method to determine the content and related substances of labetalol hydrochloride. **METHODS** HPLC was adopted on an Agilent TC-C₁₈ column(250 mm×4.6 mm, 5 μm) using an isocratic mobile phase consisting of methanol-0.1 mol·L⁻¹ monosodium phosphate (55:45) with a flow rate of 1.0 mL·min⁻¹. The column temperature was kept at 50 ℃ and the detection wavelength was set at 230 nm. **RESULTS** The resolution between the peaks of labetalol hydrochloride and labetalone hydrochloride and other peaks was good. The concentration-response relationship was linear over the range of 43.39~390.5 μg·mL⁻¹ ($r=1.000$). The average recovery was 99.8%(RSD=0.50%, $n=9$) and the limit of detection was 0.853 6 ng. The solution was stable for 24 h. **CONCLUSION** The method is specific, accurate, sensitive and can be used for the determination of content and related substances of labetalol hydrochloride.

KEY WORDS: labetalol hydrochloride; content determination; related substances; HPLC

盐酸拉贝洛尔(5-[1-羟基-2-(1-甲基-3-苯丙胺基)-乙基]水杨酰胺盐酸盐)是一种兼具 α、β 受体阻滞作用的抗高血压药物^[1-2],主要用于治疗各种类型高血压。盐酸拉贝洛尔分子结构中含有酚羟基

和酰胺基,易被氧化和水解,在生产和贮藏过程中亦可能产生降解物。经查阅,USP34 版^[3]和国家标准^[4]均采用 TLC 检查盐酸拉贝洛尔有关物质,且 USP34 版^[3]标准采用双展开剂法进行检查,TLC

作者简介: 郑金琪,男,硕士,主管药师 Tel: (0571)86459422

E-mail: jingqizheng@hotmail.com