

三氯甲烷检测灵敏度和限度低, 因此增大供试品的取样量, 经过试验, 供试品的取样量为 0.4 g 较为适宜, 阿那曲唑可完全溶解, 三氯甲烷检测的灵敏度符合要求。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 二部[S]. 2010: VIII P 61-65.
- [2] ZOU L C, BAI G, XU L P, et al. Determination of residual solvents in clindamycin phosphate by head space GC method [J]. *Anti Infect Pharm(抗感染药理学)*, 2009, 6(3): 162-164.
- [3] LI H T, HUANG N T. Determination of residual organic

solvent in cefonicid sodium by capillary gas chromatography [J]. *Her Med(医药导报)*, 2007, 26(8): 946.

- [4] WEI L. CGC Determination of residual solvents in azithromycin [J]. *Chin J Pharm(药物分析杂志)*, 2005, 25(11): 1357-1359.
- [5] ZHANG Y J. GC determination of 10 kinds of residual solvents in adefovir dipivoxil [J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2005, 25(6): 660-662.
- [6] MENDES G D, HAMAMOTO D, ILHA J, et al. Anastrozole quantification in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled to photospray tandem mass spectrometry applied to pharmacokinetic studies [J]. *J Chromatogr B*, 2007, 850(1/2): 553-559.

收稿日期: 2014-10-19

HPLC 测定瑞舒伐他汀钙片中的有关物质

张轶华, 郭永辉, 韩彬, 姜建国* (河北省药品检验研究院, 石家庄 050011)

摘要: 目的 建立瑞舒伐他汀钙片有关物质的高效液相色谱测定方法。方法 采用 Diamonsil C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm) 色谱柱, 以乙腈-0.02 mol·L⁻¹ 醋酸铵缓冲液(冰醋酸调节 pH 至 4.0±0.05)(50:50) 为流动相, 流速为 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长为 242 nm。结果 瑞舒伐他汀在 0.05~0.5 mg·mL⁻¹ 内线性关系良好($r=1.0000$), 有关物质与主药分离良好, 瑞舒伐他汀、非对映体、氧化降解产物、光降解产物和内酯的检出限分别为 4, 20, 300, 200 和 15 ng。结论 该方法操作简单, 重复性好, 专属性强, 可用于瑞舒伐他汀的有关物质检查。

关键词: 瑞舒伐他汀; 高效液相色谱法; 有关物质

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)05-0582-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.05.016

Determination of the Related Substances of Rosuvastatin Calcium Tablets by HPLC

ZHANG Yihua, GUO Yonghui, HAN Bin, JIANG Jianguo* (*Hebei Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050011, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for determination of the related substances of Rosuvastatin Calcium tablets by HPLC. **METHODS** A Diamonsil C₁₈ column (4.6 mm×250 mm, 5 μm) was used. The mobile phase was acetonitrile-0.02 mol·L⁻¹ ammonium acetate (50:50, adjust pH to 4.0±0.05 with glacial acetic acid) at a flow rate of 1.0 mL·min⁻¹, and the detection wavelength was 242 nm. **RESULTS** The resolutions of rosuvastatin and other related substances were good, and the linear range of rosuvastatin was 0.05~0.5 mg·mL⁻¹ ($r=1.0000$). The limit quantitation of rosuvastatin, diastereomer, oxidative breakdown product, photodegradation product and inner ester were 4, 20, 300, 200, 15 ng. **CONCLUSION** The method is convenient, accurate and exclusive for the determination of related substances of rosuvastatin.

KEY WORDS: rosuvastatin; HPLC; related substances

瑞舒伐他汀钙是第 2 代他汀类强效降脂药物瑞舒伐他汀的钙盐, 是一种新型的 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 在临床上主要用于原发性高胆固醇血症、家族性高胆固醇血症及其他原因引起的脂质紊乱等的治疗, 具有疗效确切、

耐受性良好、不良反应轻微及与其他药物相互作用小的特点。已有文献报道用 HPLC 对瑞舒伐他汀钙非对映异构体或含量进行检测^[1-3], 但未见报道其他相关杂质的测定。本实验采用 HPLC 对瑞舒伐他汀钙片中的有关物质(氧化降解产物、光降

作者简介: 张轶华, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0311)85212004-8038
硕士, 主任药师 Tel: (0311)85212004-8037 E-mail: 49567976@qq.com

E-mail: zhangyihua0915@163.com *通信作者: 姜建国, 男,

解产物、非对映体和内酯等)进行测定,灵敏度高,分离度好,结果准确,可一次性完成瑞舒伐他汀钙片中有关物质的测定。

1 仪器与试剂

U3000 高效液相色谱仪(美国戴安公司, LPG-3400A 泵, VWD-3100 检测器及色谱数据处理仪); 乙腈为色谱纯(Fisher chemical); 其他试剂均为分析纯。

瑞舒伐他汀钙对照品(批号: HBHX2010011; 面积归一化法标定, 纯度: 99.6%)、瑞舒伐他汀钙片(规格: 5 mg, 批号: 101101, 101102, 101103; 规格 10 mg, 批号: 101104, 101105, 101106; 规格: 20 mg, 批号: 101107, 101108, 101109)、氧化降解产物对照品(批号: HBHX2010031; 面积归一化法标定, 纯度: 90.2%)、光降解产物对照品(批号: HBHX2010032; 面积归一化法标定, 纯度: 90.1%)、非对映体对照品(批号: HBHX2010033; 面积归一化法标定, 纯度: 95.3%)、内酯对照品(批号: HBHX2010034; 面积归一化法标定, 纯度: 99.2%)均由河北省药品检验研究院制备。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

避光操作(因瑞舒伐他汀钙对光不稳定, 本试验过程避光操作)。色谱柱: Diamonsil C₁₈(4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.02 mol·L⁻¹ 醋酸铵缓冲液(取醋酸铵 1.54 g, 溶于 1 000 mL 水中, 用冰醋酸调节 pH 4.0±0.05)(50 : 50); 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 柱温: 30 °C; 检测波长: 242 nm; 进样量: 20 μL。理论板数按瑞舒伐他汀峰计算应≥3 000, 瑞舒伐他汀峰与瑞舒伐他汀非对映体峰的分度应>1.5, 瑞舒伐他汀光降解产物 II 峰与瑞舒伐他汀内酯峰的分度应≥4.0。

2.2 专属性试验

光降解产物的制备: 称取瑞舒伐他汀钙对照品 25 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加乙腈 15 mL, 超声使溶解, 加水稀释至刻度, 摇匀; 量取此溶液 10 mL 置洁净的小玻璃瓶中, 将小瓶置光照装置下[光照度约为 15 000~25 000 lx·h(见光区 380~650 nm)/12~22 W·h·m⁻²(近紫外区 350~380 nm)]于 20 °C 照射约 2 h, 必要时可调节光照时间以获得等量的光降解产物 I 和 II。将光照后的溶液转移至 25 mL 量瓶中, 加乙腈 5 mL 振荡, 加水稀释至刻度, 摇匀。此溶液为光降解产物储备溶液。

氧化降解产物的制备: 取瑞舒伐他汀钙对照品 250 mg, 置称量瓶中, 于 50 °C 加热 7 d, 放冷, 得到约含 0.5% 氧化降解产物的对照品。

非对映体的制备: 取瑞舒伐他汀钙对照品 15 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加 1% 三氟乙酸的乙腈溶液 10 mL, 超声使溶解, 密塞, 于 60 °C 水浴中加热 60 min。

称取瑞舒伐他汀钙对照品 12.5 mg、约含 0.5% 氧化降解产物对照品 25 mg、瑞舒伐他汀非对映体 10 mg、瑞舒伐他汀内酯 10 mg, 置同一 25 mL 量瓶中, 加乙腈 15 mL, 超声使溶解, 加光降解产物储备液 2 mL, 用水稀释至刻度, 摇匀, 作为贮备液, 取上述贮备液 5 mL, 置 10 mL 量瓶中, 用乙腈-水(30 : 70) 稀释至刻度, 作为系统适用性试验溶液。

取系统适用性试验溶液, 进样 20 μL, 记录色谱图。瑞舒伐他汀峰与瑞舒伐他汀非对映体峰的分度为 2.1, 瑞舒伐他汀光降解产物 II 与瑞舒伐他汀内酯的分度为 5.0。瑞舒伐他汀与相邻杂质, 各杂质之间均有良好的分度。见图 1。

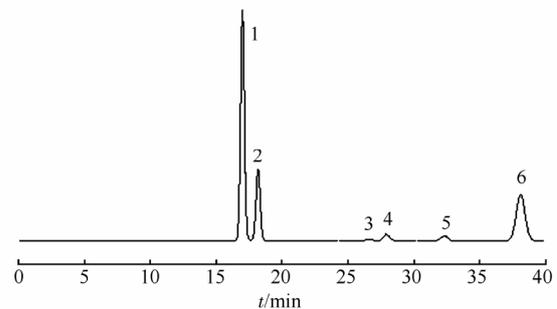


图 1 系统适用性试验分离度色谱图

1-瑞舒伐他汀; 2-非对映体; 3-氧化降解产物; 4-光降解产物 I; 5-光降解产物 II; 6-内酯

Fig. 1 Chromatogram of system suitability test solution

1-rosuvastatin; 2-diastereomer; 3-oxidative breakdown product; 4-photodegradation product I; 5-photodegradation product II; 6-inner ester

2.3 检出限和定量限

取贮备液适量, 用乙腈-水(30 : 70)逐步稀释成不同的浓度, 在上述色谱条件下, 分别进样 20 μL。按信噪比 S/N=3 测定其检出限, 按信噪比 S/N=10 测定其定量限。主成分瑞舒伐他汀、非对映体、氧化降解产物、光降解产物、内酯的检出限分别为 4, 20, 300, 200, 15 ng; 定量限分别为 12, 60 ng, 1 μg, 600, 45 ng(n=3), RSD 依次为 0.3%, 0.2%, 0.4%, 0.4%和 0.3%。

2.4 线性关系考察

取贮备液, 用乙腈-水(30 : 70)逐级稀释, 以瑞舒伐他汀钙浓度计, 依次为 0.5, 0.3, 0.2, 0.1, 0.05 mg·mL⁻¹。分别取上述溶液 20 μL, 注入液相色谱仪, 记录色谱图。以浓度 C(mg·mL⁻¹)为横坐

标, 峰面积 A 为纵坐标进行线性回归。瑞舒伐他汀、非对映体、氧化降解产物、光降解产物、内酯回归方程分别为: $A=17.999C+0.7798, r=1.0000$; $A=6.8056C+0.3331, r=0.9998$; $A=0.1978C+0.4487, r=0.9895$; $A=1.5979C+0.5660, r=0.9997$; $A=6.8056C+0.3331, r=0.9998$; $A=9.4097+0.4561, r=0.9998$ 。结果显示: 在 $0.05\sim 0.5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内, 各组分与峰面积呈良好的线性关系。

2.5 仪器精密度的试验

取“2.4”项下 $0.1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ (以瑞舒伐他汀钙计)溶液, 分别进样 $20\ \mu\text{L}$, 连续进样 6 次, 记录色谱图, 瑞舒伐他汀、非对映体、氧化降解产物、光降解产物、内酯峰面积 RSD 依次为 0.1%, 0.5%, 0.2%, 0.5% 和 0.3%。

2.6 溶液的稳定性

取“2.4”项下 $0.1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ (以瑞舒伐他汀钙计)溶液, 分别在室温下放置, 于 0, 2, 4, 8, 12 h, 取 $20\ \mu\text{L}$ 进样, 重复 2 次, 记录色谱图, 瑞舒伐他汀、非对映体、氧化降解产物、光降解产物、内酯峰面积 RSD 依次为 0.2%, 0.7%, 0.5%, 0.3% 和 0.6%。说明上述 5 种物质在 12 h 内均稳定。

2.7 回收率试验

取瑞舒伐他汀钙对照品及片剂空白辅料, 按处方比例制备空白溶液, 分别在空白溶液里添加瑞舒伐他汀、非对映体、氧化降解产物、光降解产物和内酯对照品, 注入液相色谱仪, 用外标法分别计算回收率, 回收率均在 99.0% 以上, 结果见表 2。

表 2 回收率测定结果

Tab. 2 Results of recovery test

名称	加入量/ mg	测得量/ mg	回收率/ %	平均值/ %	RSD/ %
瑞舒伐他汀钙	8.04	8.01	99.62	100.3	0.7
	10.02	10.10	100.79		
	12.04	12.11	100.58		
氧化降解产物	8.21	8.17	99.51	99.8	0.5
	10.05	10.01	99.60		
	12.06	12.11	100.41		
光降解产物	8.13	8.12	99.87	100.2	0.4
	10.06	10.09	100.29		
	12.04	12.11	100.58		
非对映体	8.04	8.02	99.75	99.6	0.5
	10.32	10.22	99.03		
	12.24	12.23	99.91		
内酯	8.11	8.09	99.75	99.5	0.3
	10.37	10.29	99.22		
	12.62	12.57	99.60		

2.8 有关物质测定

取本品 20 片, 精密称定, 研细, 精密称取适量, 加乙腈-水(30:70)溶解并定量稀释制成每 1 mL 中约含瑞舒伐他汀 0.5 mg 的溶液, 作为供试品溶液; 再精密量取上述溶液 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加乙腈-水(30:70)稀释至刻度, 作为对照溶液。取对照溶液 $20\ \mu\text{L}$ 注入液相色谱仪, 调节检测灵敏度, 使主成分色谱峰的峰高约为满量程的 20%; 再精密量取供试品溶液、对照溶液和系统适用性试验溶液各 $20\ \mu\text{L}$, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图至主成分峰保留时间的 3 倍, 结果见图 2。已知杂质按外标法以峰面积计算含量, 未知杂质按自身对照法计算含量, 结果见表 3。

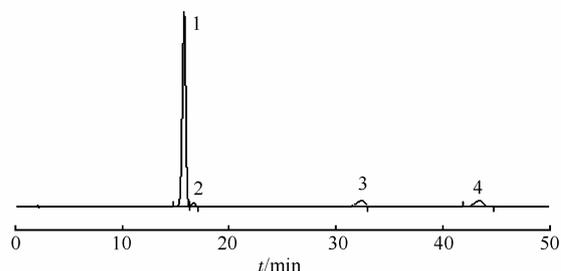


图 2 样品测定图谱

1-瑞舒伐他汀; 2-非对映体; 3-光降解产物 II; 4-内酯

Fig. 2 Chromatogram of sample

1-rosuvastatin; 2-diastereomer; 3-photodegradation product II; 4-inner ester

表 3 有关物质测定结果

Tab. 3 Results of related substances

批号	非对映体 /%	氧化降解 产物/%	光降解 产物 (I+II)%	内酯/ %	其他单个 杂质/%	杂质 总和/%
101101	0.32	-	0.11	0.05	-	0.48
101102	0.30	-	0.10	0.06	-	0.46
101103	0.30	-	0.12	0.04	-	0.46
101104	0.28	-	0.15	0.06	-	0.49
101105	0.35	-	0.13	0.08	-	0.56
101106	0.34	-	0.12	0.05	-	0.51
101107	0.36	-	0.21	0.03	-	0.60
101108	0.42	-	0.18	0.02	-	0.62
101109	0.40	-	0.15	0.06	-	0.61

注: “-” - 未检出。

Note: “-” - Not detected.

3 讨论

3.1 流动相的选择

有文献采用 0.03% 枸橼酸溶液(三乙胺调节 pH 至 4.0)-乙腈(60:40)^[2] 测定瑞舒伐他汀钙片中的含量, 试验发现该条件下, 很难将瑞舒伐他汀与其非对映体完全分离。而以乙腈-0.02 mol·L⁻¹ 醋酸

铵缓冲液(用冰醋酸调节 pH 至 4.0 ± 0.05)(50 : 50) 为流动相时, 瑞舒伐他汀可与其非对映体完全分离, 其他各杂质也有良好的分离效果。pH 值太小, 瑞舒伐他汀非对映体峰面积会随着样品溶液的放置变大; pH 值增大, 瑞舒伐他汀内酯的保留时间会增长, 因此规定 pH 值为 4.0 ± 0.05 。

3.2 检测波长的确定

取瑞舒伐他汀钙对照品适量, 加流动相稀释成 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液, 以流动相为参比溶液, 在 200~400 nm 内扫描, 结果表明, 以流动相为溶剂, 瑞舒伐他汀钙在 242 nm 处有明显特征吸收, 在该

波长下, 各杂质均有较好的检出, 因此作为检测波长。

REFERENCES

- [1] LI G Q, MI C J, ZHAO L Y, et al. Analysis of rosuvastatin calcium's diastereomer [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2006, 26(11): 1551-1554.
- [2] SUN J. Content and dissolution rate determination of rosuvastatin calcium tablets [J]. China Pharm(中国药业), 2010, 19(3): 30-31.
- [3] CAI W, ZHAO W J, LUO Y H. Determination of rosuvastatin calcium by HPLC [J]. Jiangsu Pharm Clin Res(江苏药学与临床研究), 2006, 14(2): 97-100.

收稿日期: 2014-08-20

暴马丁香花挥发油成分的 GC-MS 分析

孔令瑶, 张克勤, 薛晓丽(长白山动植物资源利用与保护吉林省高校重点实验室, 吉林 吉林 132000)

摘要: 目的 探究暴马丁香花挥发油中组分, 揭示其研究和利用价值, 以便更好的保护和利用长白山暴马丁香资源。方法 用 CO_2 超临界萃取方法提取暴马丁香花挥发油, 用 GC-MS 对挥发油中组分进行定性并用面积归一化法确定各组分及相对含量。结果 用 GC-MS 可分离出 45 个组分, 占总含量 97.84%, 定性鉴定了其中 39 种组分。含量较高的成分有环庚三烯(17.16%)、2-(苯基甲氧基)丙酸甲酯(17.27%)、2R-4-(4-羟基苯基)-2-丁醇(11.74%)和苯乙醇(6.86%)。结论 用超临界 CO_2 流体萃取暴马丁香挥发油成分并用 GC-MS 对其成分进行检测, 方法快速, 高效并且可避免溶剂残留, 为暴马丁香开发提供理论依据。

关键词: 暴马丁香花; 挥发油; 超临界萃取; 气相色谱-质谱

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)05-0585-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.05.017

Components Analysis of Volatile Oil from the Flowers of *Syringa Reticulata* by GC-MS

KONG Lingyao, ZHANG Keqin, XUE Xiaoli(Key Laboratory of Jilin Universities for Protection and Utilization of Animal and Plant Resources in Changbai Mountain, Jilin 132000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the components of volatile oil from flowers of *Syringa reticulata*, and reveal its use and research value to make better protection and utilization of *Syringa reticulata* resources on Changbai Mountain. **METHODS** The volatile oil of *Syringa reticulata* was extracted by supercritical CO_2 extraction technology, and the components of the oil were qualitatively by GC-MS and relative content of each component was determined by area normalization method. **RESULTS** The 45 chemical components were separated by GC-MS, which were 97.84% of the total oil, and 39 compounds of them were also identified. The main ingredients were: 1,3,5-cycloheptatriene(17.16%), 2-(phenylmethoxy)-, methyl ester (17.27%), benzenepropanol, 4-hydroxy-.alpha.-methyl-, (R)- (11.74%), phenylethyl alcohol (6.86%). **CONCLUSION** This method, using supercritical CO_2 extraction *Syringa reticulata* volatile oil and analysis by GC-MS, is characterized by efficient and rapid as well as avoiding residual solvent. The experiment provides a theoretic basis for *Syringa reticulata* exploitation.

KEY WORDS: flowers of *Syringa reticulata*; volatile oil; supercritical CO_2 extraction; GC-MS

暴马丁香(*Syringa reticulata*)又名暴马子, 为木樨科丁香属的植物, 主要分布在黑龙江东南部、

吉林东部山区、内蒙古和西北部分地区。暴马丁香全株可入药, 味苦, 性微寒; 树皮、树干及枝

作者简介: 孔令瑶, 女, 硕士, 讲师

Tel: (0432) 63509035

E-mail: lena_kong11@163.com