

# RP-HPLC加校正因子的主成分自身对照法测定盐酸多奈哌齐口腔崩解片中有关物质的含量

刘小均\*, 罗军波, 李培海, 郑强#, 柯潇(康弘药业集团股份有限公司, 成都 610036)

中图分类号 R927.2;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)12-1702-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.12.42

**摘要** 目的:建立测定盐酸多奈哌齐口腔崩解片中有关物质的方法。方法:采用反相高效液相色谱(RP-HPLC)加校正因子的主成分自身对照法。色谱柱为Eternity-C<sub>18</sub>柱,流动相为3.85 mol/L癸烷磺酸钠溶液-乙腈(65:35, V/V)(高氯酸调pH=1.8),流速为1.4 ml/min,检测波长为271 nm,柱温为35 ℃,进样量为20 μl。测定盐酸多奈哌齐和杂质I、III、IV、V、VI、VII、VIII的线性方程,以斜率计算杂质相对于盐酸多奈哌齐的校正因子,用相对保留时间确定各杂质位置。结果:盐酸多奈哌齐杂质I、III、IV、V、VI、VII、VIII的相对保留时间分别为0.21、0.93、0.31、1.18、0.54、2.16、0.68,校正因子分别为0.51、0.93、0.87、1.17、1.05、1.31、1.39。测得3批供试品中杂质VIII的含量分别为0.041%、0.040%、0.043%,其他杂质均低于检测限;与杂质对照品法测定结果一致。结论:该方法专属性强、灵敏度高,可方便快捷、准确有效地测定盐酸多奈哌齐口腔崩解片中有关物质的含量。

**关键词** 盐酸多奈哌齐;反相高效液相色谱法;有关物质;校正因子;自身对照

## Determination of the Related Substances Content in Donepezil Hydrochloride Orally Disintegrating Tablets by RP-HPLC and Main Component Self-comparison with Correction Factor

LIU Xiao-jun, LUO Jun-bo, LI Pei-hai, ZHENG Qiang, KE Xiao (Kanghong Pharmaceutical Group, Chengdu 610036, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for the determination of related substances in Donepezil hydrochloride orally disintegrating tablets. METHODS: RP-HPLC and main component self-comparison with correction factor were adopted. The determination was performed on Eternity-C<sub>18</sub> column with a mobile phase of 3.85 mol/L decane sulfonate solution-acetonitrile (65:35, V/V) (perchloric acid adjusted pH=1.8) at the flow rate of 1.4 ml/min; the detection wavelength was 271 nm; the temperature was 35 ℃ and the volume was 20 μl. The linear equations of donepezil hydrochloride and impurities I, III, IV, V, VI, VII and VIII were determined, slope was used to calculate the correction factors of impurities to donepezil hydrochloride and relative retention time was used to determine the position of impurities. RESULTS: The relative retention time of donepezil hydrochloride and the impurity I, III, IV, V, VI, VII and VIII was respectively 0.21, 0.93, 0.31, 1.18, 0.54, 2.16 and 0.68, the correction factor was respectively 0.51, 0.93, 0.87, 1.17, 1.05, 1.31 and 1.39. The content of impurity VIII was respectively 0.041%, 0.040% and 0.043% in 3 batches of test samples, and other impurities were all lower than detection limitation. It is consistent with the determination result of impurity reference method. CONCLUSIONS: The method is simple, sensitive and can determine the content of related substances in Donepezil hydrochloride orally disintegrating tablets rapidly and accurately.

**KEYWORDS** Donepezil hydrochloride; RP-HPLC; Related substances; Correction factor; Self-comparison

盐酸多奈哌齐分子式为C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>Cl,化学名为(±)-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-2-[[1-(苯氨基)-4-哌啶基]甲基]-1H-茛-1-酮盐酸盐。盐酸多奈哌齐为第二代胆碱酯酶(ChE)抑制剂,能够可逆性地抑制乙酰胆碱酯酶对乙酰胆碱的水解,从而增加大脑乙酰胆碱含量,是治疗早、中期老年性痴呆的有效药<sup>[1-2]</sup>。

目前,我国药品质量标准检查有关物质的方法主要有杂质对照品法、不加校正因子的主成分自身对照法、加校正因子的主成分自身对照法和面积归一化法<sup>[3]</sup>。面积归一化法测定误差较大,一般不宜用于微量杂质的检查<sup>[4]</sup>。不加校正因子的主成分自身对照法由于不同物质检测的响应值有差异,杂质峰面积不经校正则难以准确定量<sup>[5-6]</sup>。杂质对照品法能准确测定杂质含量,但是杂质对照品价格昂贵,且需长期购买<sup>[7]</sup>。加

校正因子的主成分自身对照法既可消除各杂质相对于主成分响应值不一致而引入的误差,又可免于长期购买杂质对照品,因此,本方法更加准确、经济、高效。

为了更加准确、有效地控制盐酸多奈哌齐口腔崩解片中有关物质的含量,笔者参考《美国药典》<sup>[8]</sup>中盐酸多奈哌齐口腔崩解片有关物质的检测方法,采用反相高效液相色谱(RP-HPLC)加校正因子的主成分自身对照法对盐酸多奈哌齐口腔崩解片中有关物质的含量进行检测,并用杂质对照品法测定结果来验证本方法的准确性,以对盐酸多奈哌齐口腔崩解片进行更有效的内在质量控制。

## 1 材料

### 1.1 仪器

LC-2010型HPLC仪(日本岛津公司)及Eternity-C<sub>18</sub>色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm)组成仪器系统1;1260型HPLC仪(美国Agilent公司)及Eternity-C<sub>18</sub>色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm)

\* 研究员。研究方向:制剂研究、药物分析。电话:028-87500024。E-mail:yfliuxiaojun@cnkh.com

# 通信作者:高级工程师,博士。研究方向:新型药物制剂开发、药物质量控制。电话:028-87509966。E-mail:zhengqiang@cnkh.com

组成仪器系统2;戴安U-3000 HPLC仪(美国赛默飞世尔科技)及Eternity-C<sub>18</sub>色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm)组成仪器系统3。

## 1.2 药品与试剂

盐酸多奈哌齐对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100650-200301,纯度:100.0%);盐酸多奈哌齐杂质I对照品(化学名为5,6-二甲氧基-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮,批号:6GHZ-57-2,纯度:99.9%);盐酸多奈哌齐杂质III对照品(化学名为2-[(1-苄基-4-哌啶)亚甲基]-5,6-二甲氧基-2,3-二氢-1*H*-1-酮,批号:18-XJZ-139-3,纯度:98.1%);盐酸多奈哌齐杂质IV对照品[化学名为5,6-二甲氧基-2-(4-哌啶基甲基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮,批号:15-XJZ-139-1,纯度:98.0%];盐酸多奈哌齐杂质V对照品(化学名为1-苄基-4-[(5,6-二甲氧基-1-羰基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-)甲基]哌啶-1-氧化物,批号:20-AZC-119-1,纯度:95.0%);盐酸多奈哌齐杂质VI对照品(化学名为2-[(1-苄基-4-哌啶基)(羟基)甲基]-5,6-二甲氧基-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮,批号:4-YKZ-164-2,纯度:95.0%);盐酸多奈哌齐杂质VII对照品[化学名为1-苄基-4-(5,6-二甲氧基-1*H*-茛-2-甲基)哌啶,批号:1-FRU-26-1,纯度:98.0%];盐酸多奈哌齐杂质VIII对照品(化学名为2-[(1-苄基-4-羟基-4-哌啶基)甲基]-5,6-二甲氧基-2,3-二氢-1*H*-茛-1-酮盐酸盐,批号:DON-A625-44-01,纯度:97.8%);盐酸多奈哌齐口腔崩解片(自制,批号:140402、140403、140404,规格:5 mg/片);盐酸多奈哌齐口腔崩解片空白辅料(自制);癸烷磺酸钠(色谱纯,山东禹城市中美色谱产品厂,批号:20140405);乙腈(色谱纯,批号:N6QA1H)、甲醇(色谱纯,批号:N5AGIH)均来自美国Honeywell International公司;盐酸(分析纯,成都市科龙化工试剂厂,批号:2014030801);水为超纯水(自制)。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的制备

2.1.1 对照品溶液 精密称取盐酸多奈哌齐杂质I、III、IV、V、VI、VII、VIII对照品各20 mg,分别置于20 ml量瓶中,加稀释剂甲醇-0.1 mol/L盐酸(3:1, V/V)溶解并稀释至刻度,摇匀,得各杂质质量浓度为1.0 mg/ml的对照品一级贮备液。分别精密移取盐酸多奈哌齐杂质I、III、IV、V、VI、VII、VIII对照品一级贮备液各2 ml,置于同一20 ml量瓶中,加稀释剂稀释至刻度,摇匀,得杂质质量浓度均为100 μg/ml的二级贮备液。精密移取杂质二级贮备液0.2 ml置于10 ml量瓶中,加稀释剂稀释至刻度,得杂质质量浓度均为2 μg/ml的混合对照品溶液。

精密称取盐酸多奈哌齐对照品50 mg,置于25 ml量瓶中,加稀释剂溶解并稀释至刻度,摇匀,得盐酸多奈哌齐质量浓度为2.0 mg/ml的对照品贮备液。

2.1.2 供试品溶液 精密称取样品细粉适量(约相当于盐酸多奈哌齐20 mg),置于50 ml量瓶中,加入稀释剂适量,超声(功率:500 W,频率:45 kHz)10 min,冷却至室温,加稀释剂稀释至刻度,摇匀,0.45 μm滤膜过滤,弃初滤液,取续滤液得盐酸多奈哌齐质量浓度为400 μg/ml的供试品溶液。

2.1.3 自身对照溶液 精密移取供试品溶液1 ml,置于100 ml量瓶中,加稀释剂稀释至刻度,得盐酸多奈哌齐质量浓度为4 μg/ml的对照品溶液。

2.1.4 系统适用性溶液 精密称取样品细粉适量(约相当于

盐酸多奈哌齐20 mg),置于50 ml量瓶中,加稀释剂溶解并超声10 min,冷却至室温,精密加入各杂质对照品二级贮备液1 ml,加稀释剂稀释至刻度,摇匀,0.45 μm滤膜过滤,弃初滤液,取续滤液得杂质质量浓度为2 μg/ml的系统适用性溶液。

2.1.5 阴性对照溶液 精密称取除盐酸多奈哌齐以外的处方量混合辅料,同“2.1.2”项下方法制备得阴性对照溶液。

### 2.2 色谱条件与系统适用性

色谱柱:Eternity-C<sub>18</sub>(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:3.85 mol/L癸烷磺酸钠溶液-乙腈(65:35, V/V)(高氯酸调pH=1.80);流速:1.4 ml/min;检测波长:271 nm;柱温:35 ℃;进样量:20 μl。取系统适用性溶液注入仪器系统1,理论板数按盐酸多奈哌齐峰算均大于3 000,各色谱峰与相邻峰的分度均大于1.5。典型色谱见图1A。

### 2.3 定量限和检测限

将各杂质对照品一级贮备液逐级稀释,分别以3倍和10倍信噪比计算盐酸多奈哌齐杂质I、III、IV、V、VI、VII、VIII的检测限和定量限,于仪器系统1上进行测定,结果见表1。

### 2.4 校正因子测定

根据盐酸多奈哌齐及各杂质定量限测定结果,将各杂质定量限所对应进样浓度确定为在仪器系统1中线性系列对照溶液的最低浓度。分别精密量取盐酸多奈哌齐对照品贮备液0.5 ml及盐酸多奈哌齐杂质I、III、IV、V、VI、VII、VIII一级贮备液1 ml,置于同一50 ml量瓶中,加稀释剂稀释至刻度,得盐酸多奈哌齐及各杂质质量浓度均为20 μg/ml的校正因子贮备液。依次精密量取校正因子贮备液0.05、0.25、0.5、1.0、2.0 ml,分别置于10 ml量瓶中,加稀释剂稀释至刻度,即得盐酸多奈哌齐及各杂质质量浓度分别为0.1、0.5、1.0、2.0、4.0 μg/ml的校正因子系列浓度溶液。精密吸取系列浓度溶液各20 μl,注入仪器系统1、2、3,记录各峰保留时间和峰面积。以各浓度点色谱峰的平均保留时间( $t_R$ )计算各杂质相对于盐酸多奈哌齐的相对保留时间(RRT), $RRT = t_{R(i)} / t_{R(\text{盐酸多奈哌齐})}$  ( $i = \text{I、III、IV、V、VI、VII、VIII}$ )。以质量浓度( $x, \mu\text{g/ml}$ )为横坐标、峰面积( $y$ )为纵坐标进行线性回归,根据盐酸多奈哌齐和各杂质的线性方程计算各杂质相对于盐酸多奈哌齐的校正因子(RRF), $RRF = K_{(\text{盐酸多奈哌齐})} / K_{(i)}$  ( $i = \text{I、III、IV、V、VI、VII、VIII}$ )。其中, $K_{(\text{盐酸多奈哌齐})}$ 为盐酸多奈哌齐线性方程斜率, $K_{(i)}$ 为杂质*i*线性方程斜率。测定结果表明,可通过相对保留时间确定各杂质的位置;其中,盐酸多奈哌齐杂质III和盐酸多奈哌齐杂质VI校正因子在0.9~1.1范围内,可采用不加校正因子的主成分自身对照法测定;盐酸多奈哌齐杂质I、IV、V、VII、VIII应采用加校正因子的主成分自身对照法测定,其校正因子分别为0.51、0.87、1.17、1.31、1.39。试验结果详见表1、表2、表3、表4、表5。

### 2.5 专属性试验

取阴性对照溶液和供试品溶液各20 μl,注入仪器系统1,典型色谱见图1B、C。结果表明,阴性对照对样品测定不产生干扰。

### 2.6 回收率试验

取同一批盐酸多奈哌齐口腔崩解片(批号:140402),精密称取细粉适量(约相当于盐酸多奈哌齐20 mg),置于50 ml量

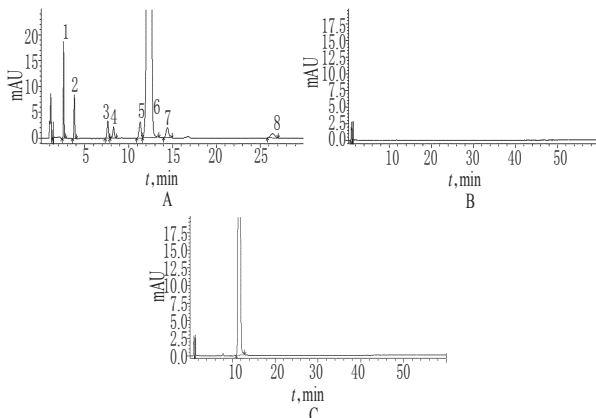


图1 高效液相色谱图

A. 系统适用性; B. 阴性对照; C. 供试品 (批号: 140402); 1. 杂质 I; 2. 杂质 IV; 3. 杂质 VI; 4. 杂质 VIII; 5. 杂质 III; 6. 盐酸多奈哌齐; 7. 杂质 V; 8. 杂质 VII

Fig 1 HPLC chromatograms

A. system suitability; B. negative sample; C. test sample (Lot No. 140402); 1. impurity I; 2. impurity IV; 3. impurity VI; 4. impurity VIII; 5. impurity III; 6. donepezil hydrochloride; 7. impurity V; 8. impurity VII

表1 色谱系统1测得的有关物质线性回归方程、线性范围、定量限及检测限 (n=6)

Tab 1 Linear regression equation, linear range, quantification limitation and detection limitation of related substances by HPLC system 1 (n=6)

组分	线性方程	r	线性范围, μg/ml	定量限, ng	检测限, ng
盐酸多奈哌齐	y=21 786x+4 599	0.999 9	0.081~4.000	1.62	0.49
杂质 I	y=43 231x+110	0.999 9	0.013~4.000	0.26	0.08
杂质 III	y=23 529x-633	0.999 9	0.071~4.000	1.42	0.41
杂质 IV	y=25 640x+175	0.999 9	0.026~4.000	0.52	0.16
杂质 V	y=18 945x+90	0.999 9	0.095~4.000	1.90	0.58
杂质 VI	y=21 004x-153	0.999 9	0.065~4.000	1.30	0.38
杂质 VII	y=17 106x-326	0.999 9	0.063~4.000	1.25	0.38
杂质 VIII	y=15 878x+99	0.999 9	0.028~4.000	0.56	0.17

表2 色谱系统2测得的有关物质线性回归方程及线性范围 (n=5)

Tab 2 Linear regression equation and linear range of related substances by HPLC system 2 (n=5)

组分	线性方程	r	线性范围, μg/ml
盐酸多奈哌齐	y=23.16x+3.73	0.999 9	0.1~4.0
杂质 I	y=46.46x-6.14	0.999 9	0.1~4.0
杂质 III	y=26.03x+2.38	0.999 9	0.1~4.0
杂质 IV	y=26.35x+3.01	0.999 9	0.1~4.0
杂质 V	y=19.27x+4.56	0.999 9	0.1~4.0
杂质 VI	y=22.71x-2.93	0.999 9	0.1~4.0
杂质 VII	y=17.23x+5.72	0.999 7	0.1~4.0
杂质 VIII	y=16.79x-4.33	0.999 9	0.1~4.0

瓶中,分别精密加入杂质对照品二级贮备液0.8、1.0、1.2 ml,配制各杂质浓度分别相当于供试品浓度0.4%、0.5%、0.6% (即质量浓度为1.6、2.0、2.4 μg/ml, USP35-NF30中本品已知杂质限量为0.5%)的混合溶液,每个浓度平行配制3份。精密吸取各溶液20 μl,注入仪器系统1,并同步连续3次进样“2.1.1”项下杂质质量浓度为2 μg/ml的混合对照品溶液。测定各杂质含

量,计算回收率和RSD,结果详见表6。由表6可知,各杂质的平均回收率均在98%~102%范围内,且RSD均<2.0%。

表3 色谱系统3测得的有关物质线性回归方程及线性范围 (n=5)

Tab 3 Linear regression equation and linear range of related substances by HPLC system 3 (n=5)

组分	线性方程	r	线性范围, μg/ml
盐酸多奈哌齐	y=1.42x+0.12	0.999 9	0.1~4.0
杂质 I	y=2.69x+0.36	0.999 9	0.1~4.0
杂质 III	y=1.48x+0.46	0.999 9	0.1~4.0
杂质 IV	y=1.59x-0.16	0.999 7	0.1~4.0
杂质 V	y=1.23x+0.22	0.999 9	0.1~4.0
杂质 VI	y=1.29x+0.41	0.999 9	0.1~4.0
杂质 VII	y=1.08x+0.34	0.999 7	0.1~4.0
杂质 VIII	y=0.99x-0.14	0.999 9	0.1~4.0

表4 7种有关物质相对保留时间(RRT)

Tab 4 Relative retention time of 7 related substances (RRT)

色谱系统	杂质 I	杂质 III	杂质 IV	杂质 V	杂质 VI	杂质 VII	杂质 VIII
1	0.20	0.95	0.29	1.15	0.52	2.14	0.66
2	0.19	0.91	0.31	1.18	0.56	2.18	0.67
3	0.23	0.93	0.34	1.21	0.54	2.17	0.70
平均值	0.21	0.93	0.31	1.18	0.54	2.16	0.68

表5 7种有关物质校正因子(RRF)

Tab 5 Relative correction factors of 7 related substances (RRF)

色谱系统	杂质 I	杂质 III	杂质 IV	杂质 V	杂质 VI	杂质 VII	杂质 VIII
1	0.50	0.93	0.85	1.15	1.04	1.27	1.37
2	0.50	0.89	0.88	1.20	1.02	1.34	1.38
3	0.53	0.96	0.89	1.15	1.10	1.31	1.43
平均值	0.51	0.93	0.87	1.17	1.05	1.31	1.39

表6 回收率试验结果 (n=9, %)

Tab 6 Results of recovery test (n=9, %)

编号	杂质 I	杂质 III	杂质 IV	杂质 V	杂质 VI	杂质 VII	杂质 VIII
1	101.48	97.85	101.17	99.65	98.84	99.76	100.75
2	100.76	98.29	101.35	100.61	100.01	97.99	99.16
3	101.40	98.42	101.52	98.15	100.45	98.85	99.71
4	100.39	99.54	101.13	101.52	100.34	101.46	99.91
5	101.42	99.39	101.43	100.24	100.01	101.45	100.80
6	101.02	99.33	101.11	99.60	99.87	101.44	100.49
7	100.86	100.16	101.85	99.12	101.70	99.65	99.25
8	101.05	99.21	101.39	98.70	101.63	100.81	98.98
9	101.54	100.16	101.18	100.64	100.58	98.13	98.80
平均值	101.40	99.15	101.35	99.80	100.38	99.95	99.76
RSD	0.62	0.82	0.24	1.06	0.88	1.41	0.77

## 2.7 稳定性试验

按“2.1.1”项下方法制备盐酸多奈哌齐杂质质量浓度约为2 μg/ml的混合对照品溶液,分别于室温下放置0、2、4、6、8、12 h后精密吸取20 μl,注入仪器系统1,以各杂质峰面积计算RSD。结果,测得的盐酸多奈哌齐杂质I、III、IV、V、VI、VII、VIII峰面积RSD分别为0.45%、0.21%、0.15%、0.32%、0.18%、0.26%、0.30%,表明各杂质对照品溶液在12 h内稳定。

## 2.8 耐用性试验

取系统适用性溶液适量,在“2.2”项色谱条件的基础上,对

流动相组成、流动相pH、检测波长、柱温、流速、同类型不同品牌色谱柱等进行耐用性考察:流动相体积比 $\pm 5\%$ ;流动相pH $\pm 0.2$ ;检测波长 $\pm 5$  nm;柱温 $\pm 5$  °C;流速 $\pm 0.1$  ml/min;色谱柱1: Eternity-C<sub>18</sub> (150 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m), 色谱柱2: Diamonsil-C<sub>18</sub> (150 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m), 色谱柱3: Alltima<sup>TM</sup>-C<sub>18</sub> (150 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m)。结果表明,当色谱条件发生微小变化时,各杂质与主峰之间分离度均大于1.5,表明本方法耐用性良好,符合测定要求,结果详见表7。

表7 耐用性试验测得的各杂质分离度(n=13)

Tab 7 Impurity separation degree by durability test (n=13)

色谱条件	盐酸多奈哌齐	杂质I	杂质III	杂质IV	杂质V	杂质VI	杂质VII	杂质VIII
标准条件	1.84	7.75	7.77	7.16	3.78	14.93	15.64	1.95
检测波长267 nm	1.84	7.74	7.94	7.14	3.78	15.16	15.72	2.02
检测波长276 nm	1.83	7.74	7.78	7.14	3.77	14.95	15.63	1.95
柱温30 °C	1.78	7.71	7.89	7.04	3.85	15.11	15.53	1.89
柱温40 °C	1.89	7.80	7.58	7.15	3.65	14.55	15.53	1.97
流速1.3 ml/min	1.86	7.76	7.94	7.34	3.84	15.31	15.91	1.99
流速1.5 ml/min	1.81	7.73	7.64	6.93	3.73	14.60	15.37	1.91
流动相pH1.6	1.78	7.78	6.81	3.99	3.29	12.97	14.63	1.75
流动相pH2.0	1.69	7.70	7.37	6.41	3.35	13.92	15.04	1.75
流动相比例70:30	1.58	7.68	6.19	2.17	2.65	11.16	13.54	1.51
流动相比例60:40	1.92	7.83	8.45	8.74	4.26	16.43	16.06	2.22
色谱柱2	1.87	7.75	8.02	7.33	3.92	15.49	15.61	2.10
色谱柱3	1.79	7.76	7.53	5.56	3.51	14.22	15.02	1.93

## 2.9 样品含量测定

取本品3批(批号:140402、140403、140404),按“2.1.1”“2.1.2”“2.1.3”项所示方法分别制备对照品溶液、供试品溶液和自身对照溶液。精密吸取各溶液20  $\mu$ l,注入仪器系统1,记录色谱至主成分峰保留时间的4倍,分别按加校正因子的主成分自身对照法和杂质对照品法计算有关物质含量,结果见表8。经统计分析,两种测定方法的结果比较差异无统计学意义。

表8 3批样品有关物测定结果(%)

Tab 8 Results of related substances determination in 3 batches of samples (%)

批号	杂质I		杂质III		杂质IV		杂质V		杂质VI		杂质VII		杂质VIII	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
140402	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.041	0.041
140403	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.042	0.040
140404	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.044	0.043

注:“1”表示采用杂质对照品法;“2”表示采用加校正因子的主成分自身对照法;“-”表示未检出

Note: “1” means impurity reference method; “2” means main component selfcompared with correction factor; “-” means not detected

## 3 讨论

本文建立的RP-HPLC加校正因子的主成分自身对照法可同时测定盐酸多奈哌齐口腔崩解片中7种特殊杂质的含量,无需长期购买杂质对照品,也消除了杂质相对于主成分响应因子不一致而引起的误差;且本法测定结果与杂质对照品法测定的结果高度一致,说明本方法可准确测定盐酸多奈哌齐口腔崩解片中有关物质的含量。

为了准确测定各杂质相对于主成分的相对保留时间和校正因子,本文采用标准曲线法测定杂质校正因子,很好地控制了求算校正因子过程中的各种误差因素。本文不仅考虑到了色谱条件的耐用性,还通过使用3套不同品牌的仪器系统来验证本方法的仪器系统耐用性。结果,不同仪器系统测得的相对保留时间和校正因子都具有较好的重现性。

综上所述,本文建立的RP-HPLC加校正因子的主成分自身对照法用于测定盐酸多奈哌齐口腔崩解片中有关物质的含量,专属性强、操作简便、重复性好,结果准确可靠。

## 参考文献

- [1] 吴娟,付朝晖,陈永.阿托伐他汀钙联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床观察[J].中国药房,2013,24(20):1855.
- [2] Giacobini E. Long-term stabilizing effect of cholinesterase inhibitors in the therapy of Alzheimer' disease[J]. *J Neural Transm Suppl*,2002(62):181.
- [3] 魏嘉陵,林畅伟.用加校正因子的主成分自身对照法测定苯扎贝特中杂质氯苯酰胺的含量[J].药物分析杂志,2006,26(12):1848.
- [4] 孙文俊,阎卉,王成港.加校正因子的主成分自身对照法测定雷贝拉唑钠中杂质过氧化物砒的含量[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(9):118.
- [5] 庄贺飞,孟夏,袁杨,等.加校正因子的主成分自身对照法测定复方奥美拉唑咀嚼片中有关物质的含量[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(9):131.
- [6] 赵永娟,付建,赵海桥,等.HPLC法测定盐酸多奈哌齐口腔崩解片有关物质[J].中国化工贸易,2013,6(9):234.
- [7] 丁锐,纪宏,陈思,等.用加校正因子的主成分自身对照法测定注射用前列地尔中有关物质的含量[J].中国药科大学学报,2010,41(5):462.
- [8] U. S. State Pharmacopoeia Commission. *USP35-NF30*[S]. Baltimore Maryland: United Book Press, 2012: 2970-2971.

(收稿日期:2014-07-22 修回日期:2014-08-12)

(编辑:余庆华)

《中国药房》杂志——中国生物医学期刊引文数据库(CMCI)收录期刊,欢迎投稿、订阅