

RP-HPLC法测定盐酸曲美他嗪缓释片的含量

王红梅^{1*}, 刘晓岚¹, 张轶华^{2#}(1.四川省交通运输厅公路局医院, 成都 611731; 2.河北省食品药品检验院, 石家庄 050011)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)20-1912-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.20.30

摘要 目的: 建立测定盐酸曲美他嗪缓释片含量的方法。方法: 采用反相高效液相色谱法。色谱柱为 Diamonsil[®] C₁₈, 流动相为庚烷磺酸钠溶液(取无水庚烷磺酸钠5.05 g, 加磷酸3 ml, 加水稀释至2 000 ml)-甲醇-乙腈(55:36:9, V/V/V), 流速为1.0 ml/min, 柱温为30 ℃, 检测波长为210 nm, 进样量为20 μl。结果: 盐酸曲美他嗪检测质量浓度在0.02~2.0 mg/ml范围内与峰面积积分值呈良好的线性良好($r=0.999\ 9$); 精密性、稳定性、重复性试验的RSD≤0.2%; 平均加样回收率为100.08%, RSD=0.2% ($n=9$)。结论: 该方法操作简单、重复性好、专属性强, 可用于控制盐酸曲美他嗪缓释片的质量。

关键词 盐酸曲美他嗪缓释片; 反相高效液相色谱法; 含量测定

Content Determination of Trimetazidine Dihydrochloride Sustained-release Tablets by RP-HPLC

WANG Hong-mei¹, LIU Xiao-lan¹, ZHANG Yi-hua²(1.Highway Bureau Hospital, Sichuan Province Transportation Department, Chengdu 611731, China; 2.Hebei Institute for Food and Drug Control, Shijiangzhuang 050011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of Trimetazidine dihydrochloride sustained-release tablets. METHODS: RP-HPLC method was adopted. The separation was performed on a Diamonsil[®] C₁₈ column with mobile phase consisted of Heptanesulfonic acid sodium solution (anhydrous heptanesulfonic acid sodium 5.05 g added into phosphoric acid 3 ml and diluted into 2 000 ml)-methanol-acetonitrile (55:36:9, V/V/V) at flow rate of 1.0 ml/min. The column temperature was 30 ℃, and detection wavelength was set at 210 nm. The sample size was 20 μl. RESULTS: The linear range of trimetazidine dihydrochloride were 0.02-2.0 mg/ml ($r=0.9\ 999$). RSDs of precision, stability and reproducibility tests were lower than 0.2%. Average recoveries were 100.08% (RSD=0.2%, $n=9$). CONCLUSIONS: The method is simple, reproducible and specific, and can be used for the quality control of Trimetazidine dihydrochloride sustained-release tablets.

KEYWORDS Trimetazidine dihydrochloride sustained-release tablet; RP-HPLC; Content determination

3.3 本研究的价值

本试验参考《中国药典》2010年版第一增补本中的氯霉素含量测定方法, 借助HPLC法建立了一种操作简便、结果准确、专属性强、重复性好的分析方法, 为复方氯霉素洗剂和氯柳酊中氯霉素含量测定提供了理论依据。另一方面, 本实验充分考虑了氯霉素、氯霉素二醇物、对硝基苯甲醛和水杨酸之间的分离度, 因此本法不但可以准确地测定氯霉素的含量, 还可以进一步考察制剂中其他成分的含量, 对加强医院制剂的质量控制、保障用药安全具有重要价值。

参考文献

[1] 米宁, 陈焕英, 邓微. 一清胶囊联合复方氯霉素洗剂治疗寻常型痤疮的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2010, 8(31): 16.

[2] 梁远兵, 邹军. 外用氯柳酊治疗寻常性痤疮疗效观察[J]. 人民军医, 2011, 54(8): 894.

[3] 何芳芳, 郑梓扬, 洪心珠. HPLC法测定复方氯霉素洗剂的含量考察[J]. 海峡药学, 2010, 22(12): 87.

[4] 左惠芳, 张金成, 赵静. HPLC法测定氯柳酊中氯霉素和水杨酸的含量[J]. 中国药师, 2008, 11(7): 869.

[5] 李季静, 杨小孟, 胡凤婷. RP-HPLC法测定氯霉素水杨酸酊中氯霉素和水杨酸的含量[J]. 首都医药, 2009(10): 62.

[6] 石继和, 刘武斌, 许斌. 氯柳酊的制备与质量控制[J]. 制剂技术, 2011, 20(16): 50.

[7] 廖瑜, 雷柳冰. HPLC同时测定氯柳酊中水杨酸、甲硝唑和氯霉素的含量[J]. 现代食品医药杂志, 2011, 17(1): 41.

[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 第一增补本[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 497.

(收稿日期: 2013-12-23 修回日期: 2014-03-29)

* 主管药师。研究方向: 药物分析。E-mail: 49567976@qq.com

通信作者: 主管药师, 硕士。研究方向: 药品质量标准和药物分析。E-mail: zhangyihua0915@163.com

盐酸曲美他嗪是一种抗心肌缺血的新药,化学名为1-[(2,3,4-三甲基苯基)甲基]-哌嗪二盐酸盐,相对分子质量为339.3。2001年,法国施维雅公司生产的盐酸曲美他嗪片剂在我国上市,至今该药在众多省市已进入了医保药物目录,表明其良好的治疗效果已被相关的管理机构及专家认可,具有良好的市场前景。目前,高效液相色谱(HPLC)法已广泛用于药品含量测定^[1-8],且已有测定盐酸曲美他嗪原料及制剂含量的相关文献报道^[9-10],但尚未发现测定盐酸曲美他嗪缓释片含量的相关报道。因此,笔者采用反相高效液相色谱(RP-HPLC)法测定盐酸曲美他嗪缓释片的含量,并考察了放置时间对样品含量测定的影响。

1 材料

Dionex Ultimate 3000型HPLC仪,配有四元低压梯度泵、全自动进样器、柱温箱和紫外检测器(美国戴安公司);XS-105型电子天平(瑞士Mettler-Toledo公司);1-15型离心机(德国Sartorius-Sigma公司)。

盐酸曲美他嗪对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100889-200901,质量分数:99.8%);盐酸曲美他嗪缓释片(某厂生产,规格:35 mg,批号:131101、131102、131103、120901、120902、120903、100611、100612、100613);乙腈、甲醇(色谱纯,美国Fisher公司);其余试剂均为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件与系统适用性

色谱柱:Diamonsil[®] C₁₈(4.6 mm×250 mm,5 μm);流动相:庚烷磺酸钠溶液(取无水庚烷磺酸钠5.05 g,加磷酸3 ml,加水稀释至2 000 ml)-甲醇-乙腈(55:36:9,V/V/V);流速:1.0 ml/min;柱温:30℃;检测波长:210 nm;进样量:20 μl。在上述色谱条件下,理论板数按盐酸曲美他嗪峰计算应不低于3 000。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取盐酸曲美他嗪对照品10 mg,置于10 ml量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,作为对照品贮备液。另精密称取盐酸曲美他嗪对照品10 mg,置于50 ml量瓶中,加流动相溶解并定量稀释至刻度,作为对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 取盐酸曲美他嗪缓释片20片,精密称定,研细,精密称取适量,加流动相溶解并定量稀释制成每1 ml中约含盐酸曲美他嗪1.0 mg的溶液,以离心半径4 cm、5 000 r/min离心15 min,取上清液滤过,精密量取续滤液5 ml,置于25 ml量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。

2.2.3 阴性对照溶液的制备 按企业提供处方,制备阴性对照溶液。

2.3 阴性干扰试验

取“2.2”项下对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液适量,按“2.1”项下色谱条件进样,记录色谱,详见图1。由图1可知,辅料对主成分含量测定无干扰。

2.4 线性关系考察

取“2.1.1”项下的对照品贮备液适量,用流动相逐级稀释,

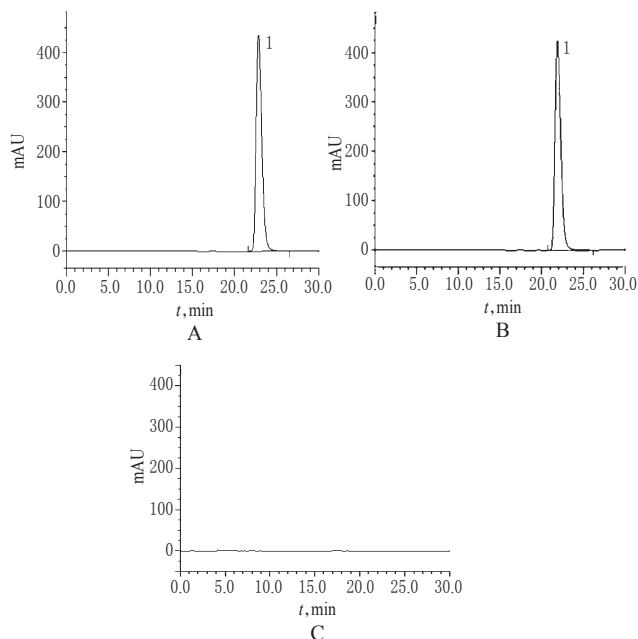


图1 高效液相色谱图

A.对照品;B.供试品;C.阴性对照

Fig 1 HPLC chromatograms

A. substance control; B. test samples; C. negative control

配制盐酸曲美他嗪质量浓度分别为1.0、0.5、0.2、0.1、0.05 mg/ml的系列溶液,分别取20 μl注入HPLC仪,记录色谱。以浓度 x (mg/ml)为横坐标,峰面积(y)为纵坐标,进行线性回归,得盐酸曲美他嗪回归方程 $y=5\ 839.1x-0.451\ 3$ ($r=0.999\ 9$)。结果表明,盐酸曲美他嗪检测质量浓度在0.02~2.0 mg/ml范围内与峰面积积分值呈良好的线性关系。

2.5 检测限和定量限

取“2.2.1”项下的对照品贮备液适量,用流动相逐步稀释成不同的浓度,按“2.1”项下色谱条件分别进样20 μl,按信噪比 $S/N=3$ 测定其检测限,按信噪比 $S/N=10$ 测定其定量限。结果,盐酸曲美他嗪检测限为10.2 ng,定量限为30 ng。

2.6 精密度试验

取“2.2.1”项下的对照品溶液(0.2 mg/ml)适量,连续进样6次,记录色谱。结果,盐酸曲美他嗪峰面积的 $RSD=0.1\%$,表明仪器的精密度良好。

2.7 稳定性试验

取“2.2.2”项下的供试品溶液(0.2 mg/ml)适量,分别于放置0、2、4、8、12 h时取20 μl进样,记录色谱。结果,盐酸曲美他嗪峰面积的 $RSD=0.2\%$,表明供试品溶液在12 h内稳定。

2.8 重复性试验

取样品(批号:131101)适量,共6份,按“2.2.2”项下方法平行制备6份供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件分别进样测定并计算含量。结果,含盐酸曲美他嗪的量平均为99.32%, $RSD=0.2\%$,表明本方法的重复性较好。

2.9 加样回收率试验

取样品(批号:131101)适量,约含盐酸曲美他嗪25 mg,置于50 ml量瓶中,平行操作9份,分别加入盐酸曲美他嗪对照品20、25、30 mg,加流动相溶解并稀释至刻度,按“2.1”项下色谱

条件进样测定,计算加样回收率及RSD,结果见表1。

表1 加样回收率试验结果($n=9$)

Tab 1 Results of recovery tests($n=9$)

样品量,mg	加入量,mg	测得量,mg	回收率,%	平均回收率/%	RSD,%
25.02	20.04	45.01	99.75		
25.05	20.08	45.10	99.85		
25.03	20.02	45.11	100.29		
25.11	25.21	50.37	100.19		
25.13	25.05	50.21	100.29	100.08	0.2
25.08	25.06	50.15	100.11		
25.06	30.13	55.22	100.09		
25.11	30.06	55.20	100.09		
25.05	30.04	55.11	100.06		

2.10 样品含量测定

取样品适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液;另取对照品适量,按“2.2.1”项下方法制备对照品溶液,各精密量取20 μ l注入HPLC仪,记录色谱,测定峰面积,并按外标法以峰面积计算含量。对9批分别生产于2013、2012和2010年,在同样条件下贮藏的样品进行含量比较,结果见表2。

表2 样品含量测定结果($n=3$)

Tab 2 Results of content determination of samples($n=3$)

生产年份	批号	含量,%
2013	131101	99.32
	131102	99.36
	131101	99.30
2012	120901	99.29
	120902	99.31
	120903	99.30
2010	100611	95.82
	100612	95.88
	100613	95.78

3 讨论

3.1 流动相的选择

有文献^[10]采用甲醇-0.03mol/L磷酸二氢钾溶液为流动相测定盐酸曲美他嗪片的有关物质及含量,笔者发现该条件下很难将杂质完全分离。故笔者尝试以庚烷磺酸钠溶液-甲醇-乙腈为流动相进行试验,发现增大乙腈比例,出峰时间明显缩短,但杂质的分离效果会越来越差,因此最终确定流动相体积比为55:36:9。

3.2 检测波长的确定

取盐酸曲美他嗪对照品适量,用流动相为溶剂分别配制成一定质量浓度的对照品溶液,在200~400 nm波长范围内进

行紫外光谱扫描,发现在210 nm附近有较大吸收,故选择检测波长为210 nm。

3.3 方法的耐用性

取不同品牌的色谱柱(Waters和Agilent)对同一批(批号:131101)样品进行含量测定。结果,RSD=0.32%($n=5$),说明本方法的耐用性良好。

3.4 建议有效期

从表2可以看出,按同样处方投料的9批样品,2012年和2013年生产的样品含量均在99%以上,而2010年生产的样品含量低于96%,推测样品在放置过程中主成分降解明显。故建议本品有效期为两年。

综上所述,本方法操作简单、重复性好、专属性强,可用于控制盐酸曲美他嗪缓释片的质量。

参考文献

- [1] 张轶华,韩学静,田兰.HPLC法测定甘草酸二铵胶囊含量及有关物质[J].中国药房,2011,22(20):1903.
- [2] 周跃.HPLC法测定二羟丙茶碱片中主药的含量[J].中国药房,2008,19(7):542.
- [3] 李文莉,钟庆元,文庆.HPLC法测定阿托伐他汀钙胶囊的含量及有关物质[J].药物分析杂志,2007,27(2):267.
- [4] 徐柏颐.HPLC法测定甘草酸二铵制剂的含量[J].江苏药学与临床研究,2005,13(4):15.
- [5] 孙莲,孟磊,马合木提,等.GC-MS法及柱前衍生HPLC法测定芫菁子中油脂的组成和含量[J].华西药理学杂志,2011,26(1):62.
- [6] 修锐,王小虹,王震红,等.HPLC法测定氨咖黄那敏胶囊中对乙酰氨基酚、咖啡因、马来酸氯苯那敏的含量[J].中国药师,2007,11(10):1103.
- [7] 董丽,孙祥德,李琴.高效液相色谱双波长检测法测定维C银翘片中4种组分的含量[J].色谱,2010,28(2):204.
- [8] 李菁,季怀萍.HPLC法测定甘草酸二铵肠溶胶囊的含量[J].实用预防医学,2007,14(4):1221.
- [9] 周健鹏,田勇.RP-HPLC法测定盐酸曲美他嗪的含量和有关物质[J].药物分析杂志,2009,29(3):464.
- [10] 王知斌,孙进,孙英华,等.RP-HPLC法测定盐酸曲美他嗪片的含量和有关物质[J].沈阳药科大学学报,2006,23(8):514.

(收稿日期:2013-12-06 修回日期:2014-04-02)

国家卫生和计划生育委员会副主任徐科会见丹麦卫生副大臣

本刊讯 2014年4月25日,国家卫生和计划生育委员会副主任徐科在京会见了陪同丹麦女王来访的卫生副大臣佩尔·奥凯尔斯(Per Okkels),双方就中丹卫生合作交换了意见。

徐科表示,中丹两国在卫生领域有着良好的合作基础。双方在卫生合作谅解备忘录的指导下,在疾病防控、食品安全等领域开展了富有成效的合作。中方愿延续两国卫生合作的

良好势头,与丹方共同签署新的年度卫生合作执行计划,进一步推动双方的务实卫生合作。奥凯尔斯表示,丹麦重视两国卫生合作,双方在卫生领域有很多共同关切,丹方愿同中方共同努力,促进两国卫生合作的发展。

会见前,徐科和奥凯尔斯共同出席了中丹“可持续发展的生命健康事业”研讨会并致辞。