

HPLC 法检查氯雷他定及其制剂的有关物质

赵亚萍(湖北省药品检验所 武汉 430064)

摘要 目的:采用 HPLC 法检查氯雷他定及其制剂(片剂、胶囊、颗粒剂)的有关物质。方法:采用 Diamonsil C_{18} ($5\mu\text{m}$, $200\text{mm} \times 4.6\text{mm}$) 色谱柱,流动相:乙腈— $0.05\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢铵(用磷酸调 pH 为 2.5) (50 : 50),检测波长 245nm,柱温:40℃,流速:1.0mL·min⁻¹。结果:在 $0.125\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1} \sim 1.25\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内呈良好的线性关系,回归方程 $Y=1751C+50$,相关系数 $r=0.99998$,最低检测浓度 $80\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,最低检测量 1.6ng。结论:方法简便,快速,准确;可同时分离和测定氯雷他定原料及其制剂的有关物质。

关键词 HPLC 法;氯雷他定及其制剂的有关物质

Determination of Related Substances in Loratadine and its Preparations by HPLC

Zhao Yaping (Hubei Institute for Drug Control, Wuhan 430064)

Abstract Objective: To establish HPLC method for testing the related substance of Loratadine and its Preparation (tablets, capsule, granules). **Methods:** Diamonsil C_{18} column was used ($5\mu\text{m}$, $200\text{mm} \times 4.0\text{mm}$), acetonitrile- 0.55mol/L ammonia dihydrogen phosphate (adjusted to pH=3.0 by phosphoric acid) (50 : 50) as mobile phase, the detection wavelength was 245nm, column temperature was 40℃, the flow rate was 1.0ml/min. **Results:** The calibration curves was linear in the concentration range of 0.125 mg/ml ~ 1.25mg/ml for Loratadine. The regression equation: $Y=1751 C+50$, $r=0.99998$. **Conclusion:** This method was found to be simple, quick and accurate for testing the related substances of Loratadine and its preparations.

Key words: HPLC Loratadine and its preparations related substances.

氯雷他定(Loratadine)是抗组织胺药,化学名为:4-(8-氯-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶-11-亚基)-1-哌啶羧酸乙酯^[1]主要用于治疗过敏性皮肤病。已开发出的该品种的制剂有片剂、胶囊、颗粒剂和糖浆剂。有关氯雷他定分析检测的文献资料,主要以 PR- C_{18} 柱为色谱柱,以乙腈、甲醇与磷酸盐缓冲溶液或二乙胺组成流动相(调 pH 值为 2.5 或 3),紫外检测(247nm 或 249nm)或荧光检测。本文在文献资料的基础上,建立了 HPLC 法检查氯雷他定及其制剂的有关物质的方法。试验结果表明:所建立的 HPLC 法可以有效分离各有关物质及降解产物,方法专属性较强。

一、仪器与试剂

岛津 LC-10AD 泵,SPD-10Avp 紫外检测器,CTO-10ASvp 柱温箱,浙江大学 N2000 色谱工作站。氯雷他定原料(批号 2000804、2000809、2000814)、片剂(批号 2000719、2000720、2000721)、胶囊(批号 2000901、2000902、2000903)、颗粒(批号 20001212、20001213、20001214)及氯雷他定对照品(99.78%)均由湖北省医药工业研究院提供,乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

二、色谱条件

色谱柱: Diamonsil C_{18} ($5\mu\text{m}$, $200\text{mm} \times 4.6\text{mm}$),流动相:乙腈— $0.05\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢铵(磷酸调 pH 为 2.5) (50 : 50),检测波长 245nm,柱温 40℃,流速 1.0mL·min⁻¹。

三、实验方法及结果

1. 检测波长的选择 取氯雷他定对照品,用流动相溶解并定量稀释制成每 1mL 中约含 $20\mu\text{g}$ 的溶液,以流动相为空白,在 400~200nm 的波长范围内扫描,在 281nm 和 245nm 波长处分别有最大吸收,由于 281nm 波长处吸收峰较平坦且灵敏度较 245nm 波长处低,故选择 245nm 为检测波长。

2. 流动相的选择

(1)有机相种类及所占比例的影响:在水相及所占比例同等条件下,选用乙腈比甲醇有较好的洗脱能力,主峰保留时间明显提前,因此有机相种类选用乙腈。固定水相 $0.05\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢铵水溶液及其酸度(pH=2.5),调节乙腈与其的比例,考察主峰保留时间及与中间体分离效果。结果表明:当乙腈比例为 50%时,主峰有恰当的保留时间(4.882 分钟)且与各中间体能够基线分离(见图 1)。故确定乙腈比

例为 50%。

(2) 水相酸度的影响: 用磷酸或氨水调节 0.05mol. L⁻¹ 磷酸二氢铵水溶液不同的 pH 值, 与乙腈等体积(1:1)组成流动相, 考察对色谱图的影响。结果表明: 当 pH ≥ 3.5 时, 洗脱能力差, 主峰与起始原料不能分离; 当 pH ≤ 2.0 时, 主峰与中间体 I、IV 及起始原料不能较好分离, 且易造成键合相流失; 当 pH 值为 2.5 时, 分离效果较好。

(3) 离子浓度的影响: 取不同浓度的磷酸二氢铵水溶液(用磷酸调节 pH=2.5)与乙腈按 1:1 组成流动相, 考察离子浓度对分离效果的影响。结果表明: 当离子浓度超过 0.4mol. L⁻¹ 时, 流动相为非均相; 当离子浓度在 0.02~0.2mol. L⁻¹ 范围内, 色谱行为无明显差异。故选择离子浓度为 0.05mol. L⁻¹。

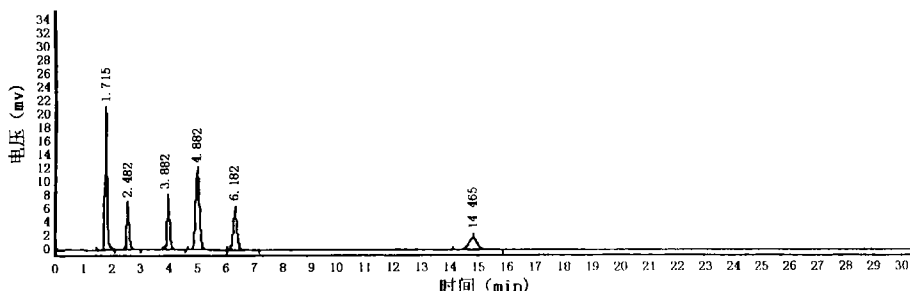


图 1 氯雷他定与各中间体混合溶液(其中 1.715 分钟峰为中间体 V, 2.482 分钟峰为中间体 IV, 3.882 分钟峰为起始原料, 4.882 分钟峰为氯雷他定, 6.182 分钟峰为中间体 I, 14.465 分钟峰为中间体 II, 中间体 III 在合成过程中存在时间很短暂, 无法单独分离。

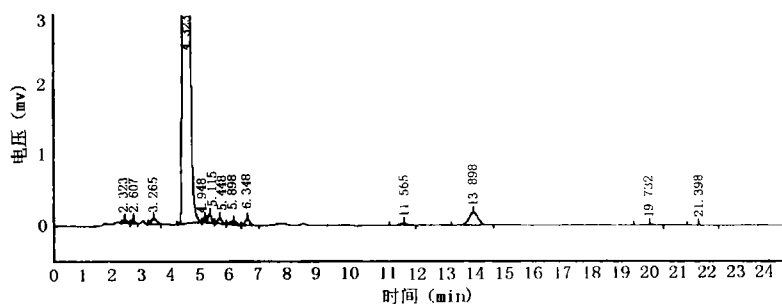


图 2 氯雷他定粗品

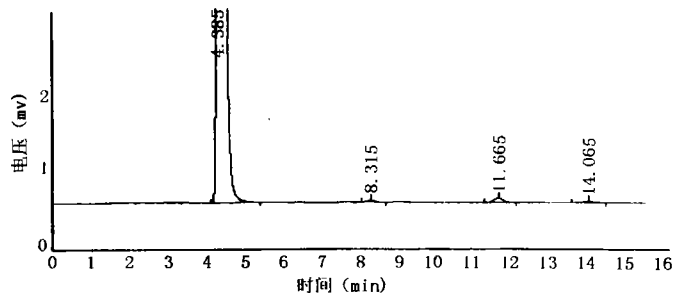


图 3 氯雷他定样品(批号 20000804)及样品光照 48 小时色谱图(14.065 分钟峰为中间体 II, 8.315 分钟和 11.665 分钟峰为未知杂质

物。

4. 线性试验 精密称取氯雷他定对照品 0.0625g, 置 50mL 量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀; 分别精密量取 1、3、5、7、9、10mL, 分置 6 个

由以上单因素轮换法优选活动相组成为: 乙腈—0.05mol. L⁻¹ 磷酸二氢铵(磷酸调 pH 为 2.5)(50:50); 在该色谱条件下, 氯雷他定与各中间体的分离色谱图见图 1。

3. 方法专属性考察

取 a. 氯雷他定与各中间体; b. 氯雷他定粗品; c. 氯雷他定对照品; d. 氯雷他定样品(批号 20000804); e. 氯雷他定原料、片剂、胶囊、颗粒光照 48 小时(光源: 日光灯, 照度 4000IX); f. 氯雷他定原料、片剂、胶囊 120℃ 48 小时热破坏样品; 分别用流动相制成每 1mL 中约含 400μg 的溶液, 分别取 20μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图(见图 1、2、3、4、5、6、7、8), 由上述色谱图可知: 该流动相系统可以有效分离氯雷他定原料及制剂的有关物质及降解产

10mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀; 各取 20μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图。将峰面积与浓度进行线性回归。在 0.125mg · mL⁻¹~1.25mg · mL⁻¹ 浓度范围内呈良好的线性关系, 回归方程 Y=

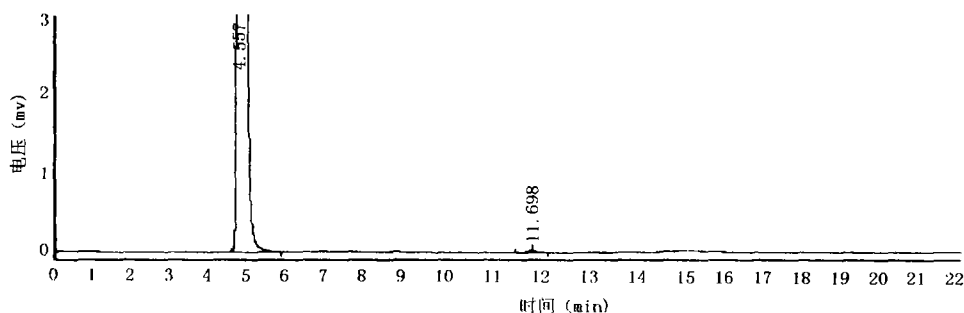


图 4 氯雷他定对照品

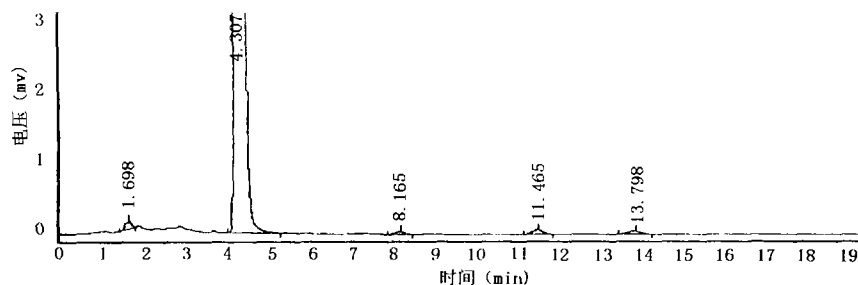


图 5 氯雷他定片及胶囊光照 48 小时 (1.698 分钟峰为中间体 V, 13.798 可能为中间体 II)

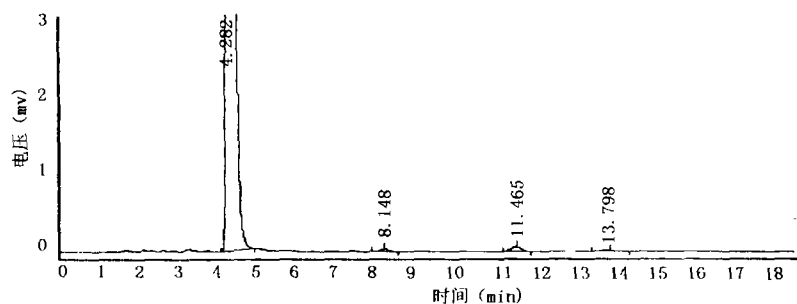


图 6 氯雷他定颗粒光照 48 小时

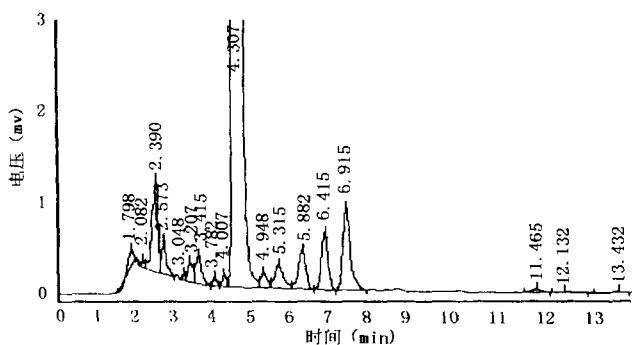


图 7 氯雷他定原料 120°C 加热 48 小时

1751C+50, 相关系数 $r=0.99998$ 。

5. 最低检测量的测定 取氯雷他定对照品, 调节主峰峰高为噪音的 3 倍, 测得最低检测量为 1.6 ng (最低检测浓度为 $80 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 进样量为 $20 \mu\text{L}$)。

6. 供试品溶液及对照品溶液的配制 精密称取氯雷他定原料及制剂各适量, 加流动相溶解并定量稀释制成每 1 mL 中约含 $400 \mu\text{g}$ 的溶液作为供试品溶液; 取供试品溶液适量, 用流动相稀释制成每 1 mL

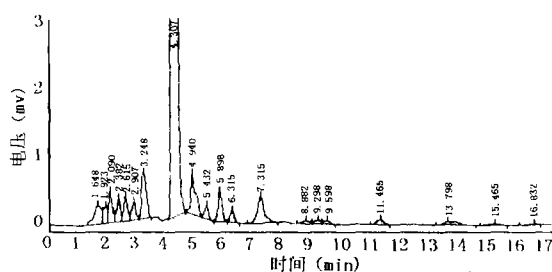


图 8 氯雷他定片及胶囊 120°C 加热 48 小时

中约含 $4 \mu\text{g}$ 的溶液作为对照溶液; 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峰高约为满量程的 20%~25%, 记录色谱图。另取供试品溶液 $20 \mu\text{L}$ 注入液相色谱仪, 记录供试品溶液色谱图至主成分峰保留时间的 4 倍 (因中间体 II 色谱峰保留时间为主峰保留时间的 3 倍多), 供试品溶液色谱图中如显杂质峰, 各杂质峰面积之和不得大于对照溶液主峰峰面积。12 批样品测定结果见表 1。由

实验可知,样品中有关物质的总量均小于主成分的 1%。

表 1 氯雷他定有关物质的测定(n=12)

样品批号	有关物质
原料(20000804)	0.3%
原料(20000809)	0.3%
原料(20000814)	0.3%
片剂(2000719)	0.5%
片剂(2000720)	0.6%
片剂(2000721)	0.5%
胶囊剂(2000901)	0.5%
胶囊剂(2000902)	0.6%
胶囊剂(2000903)	0.4%
颗粒剂(20001212)	0.5%
颗粒剂(20001213)	0.5%
颗粒剂(20001214)	0.5%

四、讨论

1. 曾试着在 281nm 波长处检查氯雷他定的有关物质,实验发现,该波长处检测灵敏度较 245nm 波长处低,有些杂质在 281nm 波长处检查不出来,而在 245nm 波长处却可以检测出来,故选择 245nm 为检测波长。

2. 本方法所能检出的氯雷他定最低量为 1.6ng。

3. 由色谱图可知,氯雷他定对热较对光要敏感,加热可增加降解产物,其光降解及热降解机理尚不明确。

4. 本品常温条件下对酸碱较稳定,加热回流 2 小时即有降解是由于氯雷他定对热不稳定所致。

参考文献

[1] Merck Index(1996)

一阶导数光谱法测定卡托普利片溶出度

黄冠文 祝业光 申兰萍 申林莉 薛伟萍(山东省潍坊市药品检验所 潍坊 261041)

摘要 目的:建立卡托普利片溶出度实验方法;方法:小杯法^[1],60r·min;介质:水,用一阶导数光谱法测定卡托普利的溶出度;结果:30min 时的溶出度量不少于 75%;结论:本方法准确可用于卡托普利片溶出度的测定。

关键词:一阶导数分光光度法;卡托普利片;溶出度测定

Determination of the Dissolution of Captopril Tablet by the First Derivative Spectrophotometry

Huang Guanwen Zhu Yeguang Shen Lianping Shen Lingli Xue ciping(WEIFANG Municipal Institute for Drug Control,WEIFANG 261041)

Abstract **Objective**:To establish a method to determine the dissolution of captopril tablet. **Method**:Sieve small cup method was used with a speed at 60r. min. Used distilled water as medium and determined the dissolution of captopril tablet by the first derivative spectrophotometry; **Result**:The dissolution was no less than 75% in 30minutes; **Conclusion**:This method can determine the dissolution of captopril tablet accurately.

Key words:The first derivative spectrophotometry captopril tablet the determination of dissolution

卡托普利为抗高血压药物^[2],由于不同厂家工艺不同,片剂溶出情况也不尽相同^[3]。为保证服药后机体能有效的吸收,测定本品的溶出度很有必要。本文建立用一阶导数分光光度法测定卡托普利片的溶出度,方法快捷,准确,实用。

一、仪器和试剂

UV-2501PC 分光光度计(日本岛津)、卡托普利对照品(中国药品生物制品检定所列出含量)试剂均为分析纯。

二、方法与结果

1. 溶出条件的选择:由于卡托普利在水中溶解^[4],故选用水为介质,另外本品的一阶导数光谱吸收较小,故选用中国药典 2000 年二部溶出度测定第三法(小杯法)测定溶出度,经分别用 50、60、75r. min 转速的测定试验证明,转速为 60r. min 为适宜的测定条件。

2. 检测波长的选择:精密称取 80℃真空干燥至恒重的卡托普利对照品 129.3mg,置 50ml 瓶中,用水稀释至刻度,制成浓度为 2.586mg/ml 的对照品溶液,取对照溶液 2ml,用水稀释至 25ml,在 250~200nm