

富马酸酮替芬气雾剂有关物质测定方法研究

王 巍

(黑龙江天龙药业有限公司,黑龙江 哈尔滨 150060)

摘要:目的:建立一种高效液相色谱法测定富马酸酮替芬气雾剂的有关物质。方法:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以水-三乙胺(500:0.175)为流动相A,以甲醇-三乙胺(500:0.175)为流动相B,梯度洗脱;检测波长为297nm。结果:由专属性试验可知,杂质峰能与主峰分离。富马酸酮替芬主峰与其它成分分离良好,专属性良好。溶液在19小时内稳定,主峰面积变化RSD值为0.65%。检测限约为7ng。结论:该方法简便、快速、准确,系统适用性好,可以作为富马酸酮替芬鼻吸入气雾剂有关物质的检测方法。

关键词:富马酸酮替芬气雾剂;富马酸酮替芬;有关物质;HPLC

Abstract: Objective: To establish a high performance liquid chromatography determination of fumaric acid ketotifen nasal suction aerosol related material. Methods: using octadecyl silane bonded silica gel as the filling agent; Water - triethylamine (500:0.175) as mobile phase A, with methanol - triethylamine (500:0.175) as mobile phase B, gradient elution; Detection wavelength of 297 nm. Results: the specificity test, it is known that the impurity peak to peak of separation. Fumaric acid ketotifen main peak and other components of the separation is good, good specificity. Solution in 19 hours stability, main peak area change RSD value is 0.65%. Detection limit of about seven ng. Conclusion: this method is simple, rapid and accurate, the system applicability is good, can be used as fumaric acid ketotifen nasal suction aerosol relevant material test methods.

Key words: Ketotifen Fumarate aerosol; Ketotifen Fumarate; Related substances; HPLC

富马酸酮替芬鼻吸入气雾剂为收载于《化学药品地方标准上升国家标准》第十二册的品种。富马酸酮替芬鼻吸入气雾剂常用于过敏性鼻炎的治疗。原标准中并没有有关物质检查项目,为提高标准要求,我们对有关物质检查方法重新进行了研究,确定了有关物质的检测方法。

1 仪器与试剂

1.1 仪器:Agilent 高效液相色谱仪,紫外检测器,工作站,原装色谱工作站。色谱柱为 Diamounil C₁₈(5 μm, 4.6mm × 250mm)。

1.2 试剂:甲醇为色谱纯,水为纯化水,三乙胺为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以水-三乙胺(500:0.175)为流动相A,以甲醇-三乙胺(500:0.175)为流动相B,按表1进行梯度洗脱,检测波长为297nm。

2.2 检测波长选择:取专属性试验制备的阴性样品溶液、对照品溶液及含量测定项下的供试品溶液,在190~400nm波长范围内进行紫外扫描,结果阴性样品溶液在301nm波长处无吸收,供试品及对照品均在301nm波长处有最大吸收,说明空白辅料不干扰测定。同时参考中国药典2010年版中的检测波长为297nm,因此确定检测波长为297nm。

2.3 试验方法:取本品含量测定项下的供试品溶液母液作为供试品溶液;精密量取适量,用水稀释制成每1ml中含0.56 μg的溶液,作为对照溶液;另取10-甲氧基-4-(1-甲基-4-哌啶基)-4H-苯并[4,5]环庚[1,2-b]噻吩-4-醇对照品适量,用甲醇溶解并稀释制成每1ml中约含0.3mg的溶液,作为对照品溶液;分别精密量取供试品溶液和对照品溶液1ml,置同一10ml量瓶中,用甲醇:水(50:50)稀释至刻度,作为系统适用性溶液。按2.1项下色谱条件,取系统适用性溶液20 μl注入液相色谱仪,记录色谱图,主成分色谱峰与10-甲氧基-4-(1-甲基-4-哌啶基)-4H-苯并[4,5]环庚[1,2-b]噻吩-4-醇色谱峰间的分离度不得低于2.5,理论板数以富马酸酮替芬峰计不低于2500;取对照溶液20 μl注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使富马酸酮替芬色谱峰的峰高约为满量程的20%。精密量取供试品溶液和对照溶液各20 μl,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。

2.4 系统性试验:对照品溶液,精密称取富马酸酮替芬对照品适量,用水溶解并定量稀释制成每1ml含0.28mg的溶液。

原料样品溶液制备:精密称取富马酸酮替芬原料适量,用水溶解并定量稀释制成每1ml含0.28mg的溶液。

供试品溶液:取样品1瓶,在铝听的侧壁上沿处钻一小孔,插进连有干燥橡皮管的注射针头(勿与液面接触),将气化的抛射剂通入盛有50ml水的100ml量瓶中,待抛射剂除尽后,除去铝盖,空瓶及铝盖阀门零件再用水洗涤3次,每次10ml,洗液并入上述量瓶中,并用水稀释至刻度,摇匀,即得。

测定:精密量取供试品溶液和对照溶液各20 μl,分别注入液相

表 1

时间(分钟)	流动相 A	流动相 B
0	40%	60%
12	40%	60%
20	10%	90%
25	10%	90%
26	40%	60%
31	40%	60%

表 2 供试品溶液稳定性试验

时间	主峰面积	供试品杂质峰面积和	主峰面积变化率%	杂质面积和变化率%
0 小时	13600	67.35	0	0
19 小时	13688	65.87	0.65	2.20

色谱仪,记录色谱图。

结果:供试品及对照品中主峰的峰形良好,且供试品中主峰与其它各杂质的分离度良好,可初步确定该色谱方法。

2.5 检测限试验:取富马酸酮替芬对照品溶液,用水逐级稀释后,精密量取适量注入液相色谱仪,记录色谱图,以信噪比3:1的相应浓度为检测限。结果:检测限为7ng。

2.6 溶液稳定性试验:取系统性试验项下的供试品溶液,分别于下表中各时间点,精密量取供试品溶液各20 μl注入液相色谱仪,记录色谱图,测定主峰面积及杂质峰面积和,计算主峰面积及杂质面积和的变化率(计算公式为(S_t-S₀)/S₀ × 100%)。测定结果见表2。

结论:说明本品供试品溶液在19小时内稳定。

2.7 专属性试验:采用强光、强碱、强酸、高温、强氧化方法对本品进行酸、碱、氧、热、光破坏性试验,使其产生降解产物,以考察本检查方法对富马酸酮替芬鼻吸入气雾剂主成分及有关物质的分离效果。

结果:样品经酸、碱、氧、热、光破坏后,除氧、光未产生其它杂质峰外,其它产生的杂质峰均与主峰能够完全分离,且各杂质峰间的分离度也良好。本方法能使富马酸酮替芬及有关物质有效分离,专属性良好。

3 讨论

该法能够准确而有效的测定富马酸酮替芬气雾剂中的有关物质,能够有效的控制产品质量。

参考文献

[1] 中华人民共和国药典2010年版二部。