

硝呋特尔中杂质 5- 硝基呋喃醛二乙酸酯和 5- 硝基呋喃醛连氮的测定

魏伯平¹, 刘仲义², 李章万^{1*}

(1. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041; 2. 四川省食品药品检验所, 四川 成都 610036)

摘要: 目的 建立同时测定硝呋特尔中主要杂质 5- 硝基呋喃醛二乙酸酯(A)和 5- 硝基呋喃醛连氮(B)的方法。方法 采用 ODS C₁₈ 色谱柱(150 mm × 4. 6 mm, 5 μm), 以乙腈- 0. 02 % 碳酸铵(60: 40)为流动相, 流速 1. 0 ml • min⁻¹, 240 nm 测定。结果 A 在 2. 5~ 20 mg • L⁻¹, B 在 2. 5~ 40 mg • L⁻¹ 浓度范围内, 峰面积与浓度呈良好的线性关系($r \geq 0. 9990$), 平均回收率分别为 97. 9% 和 98. 0%。结论 所建方法简便, 结果准确可靠。

关键词: 硝呋特尔; 5- 硝基呋喃醛二乙酸酯; 5- 硝基呋喃醛连氮; 高效液相色谱法

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 1006- 0103(2006) 03- 0282- 02

Determination of nitrofurfural diacetate and 5- nitrofuraldazine impurities in Nifuratel

WEI Bo- ping¹, LIU Zhong- yi², LI Zhang- wan^{1*}

(1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Sichuan Provincial Institute for Food & Drug Control, Chengdu 610036, China)

Abstract: **OBJECTIVE** To determine the main impurities, nitrofurfural diacetate (A) and 5- nitrofuraldazine(B), in Nifuratel simultaneously. **METHODS** The separation was achieved on a C₁₈ column (150 mm × 4. 6 mm, 5 μm) using a mobile phase composed of acetonitrile- 0. 02% ammonium carbonate (60: 40). The flow rate was 1. 0 ml • min⁻¹ and the column eluent was monitored using UV detection at 240 nm. **RESULTS** Linear relationships between peak area and analyte concentrations were demonstrated for A in the range of 2. 5- 20 mg • L⁻¹, and for impurity B from 2. 5 to 40 mg • L⁻¹ ($r = 0. 9990$). The average recoveries were 97. 9% and 98. 0% for A and B, respectively. **CONCLUSION** This assay was fast and simple which allowed adequate sensitivity, accuracy and precision.

Key words: Nifuratel; Nitrofurfural diacetate; 5- Nitrofuraldazine; HPLC

CLC number: R917

Document code: A

Article ID: 1006- 0103(2006) 03- 0282- 02

硝呋特尔(Nifuratel) 是意大利 Poli 公司研制的新型抗感染药物, 对毛滴虫、念珠菌以及混合阴道感染有特效。其合成中极易产生 5- 硝基呋喃醛二乙酸酯(nitrofurfural diacetate) (A) 和 5- 硝基呋喃醛连氮(5- nitrofuraldazine) (B) 两种杂质(图 1)。已有文献用 HPLC 自身对照检查方法^[1]测定硝呋特尔中的有关物质。现采用 HPLC 杂质对照品法同时测定硝呋特尔中主要杂质 A 和 B, 并对方法进行了系统研究, 国内文献未见报道。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

2695 高效液相色谱仪, 包括 2487 紫外检测器、Millennium32 色谱工作站(美国 Waters 公司)。硝呋特尔(德阳华康制药有限公司); 杂质 A、B(USP 对照品, 百灵威化学公司); 碳酸铵为分析纯; 水为超纯水; 其余试剂均为色谱纯。

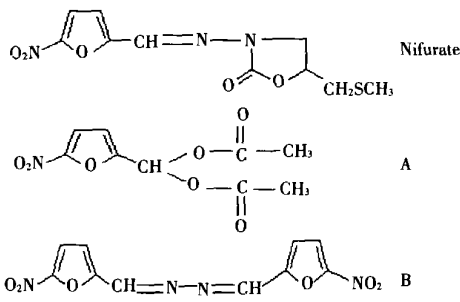


图 1 硝呋特尔和杂质(A、B)的结构式

Fig 1 The structures of Nifuratel and impurities(A, B)

1.2 色谱条件

色谱柱为 Alltima C₁₈(150 mm × 4. 6 mm, 5 μm, 美国 Alltech 公司); 流动相为乙腈- 0. 02% 碳酸铵(60: 40); 流速 1. 0 ml • min⁻¹; 检测波长 240 nm; 进样量 20 μl。

1.3 溶液的制备

取硝呋特尔样品 50. 0 mg, 精密称定, 置 25 ml 棕色量瓶中, 加乙腈溶解并定容, 摇匀作为供试品溶

作者简介: 魏伯平, 男, 药师, 正攻读药物分析专业的硕士学位。

* 通讯作者(Correspondent author)

液。精密量取供试品溶液 20 μl 进样, 记录峰面积; 另取杂质 A、B 对照品适量, 加乙腈制成 10 mg·L⁻¹ 的对照品溶液后测定, 以峰面积按外标法计算样品中杂质 A、B 的含量。

1.4 方法可行性研究

1.4.1 方法专属性 通过对硝呋特尔、杂质 A、B 进行的 HPLC 检测, 表明方法的专属性良好(图 2)。

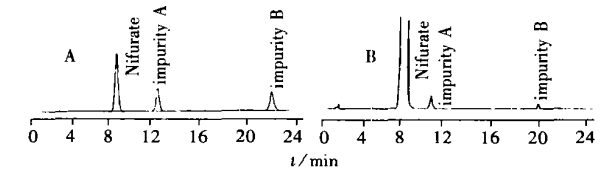


图2 对照品溶液(A)和供试品溶液(B)的HPLC图谱
Fig 2 Chromatograms of standard solution(A) and sample solution(B)

1.4.2 线性关系 分别精密吸取浓度为 2.5、5.0、7.5、10.0、15.0、20.0 mg·L⁻¹ 杂质 A 对照品溶液和浓度为 2.5、5.0、10.0、20.0、30.0、40.0 mg·L⁻¹ 杂质 B 对照品溶液, 依“1.2”色谱条件各进样 20 μl, 以进样浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标进行线性回归, 分别得回归方程为: $Y_A = 1.041 \times 10^4 X + 2.394 \times 10^4$ ($r = 0.9990$); $Y_B = 5.394 \times 10^4 X + 6.265 \times 10^4$ ($r = 0.9991$)。结果表明: 杂质 A 在 2.5~20.0 mg·L⁻¹、B 在 2.5~40.0 mg·L⁻¹ 的范围内线性关系良好。

1.4.3 最低检测限 在“1.2”项色谱条件下, 以信噪比为 3 计, 确定最低检测限。杂质 A 的最低检测限为 7.0 ng, 杂质 B 的为 8.1 ng。

1.4.4 进样精密性 分别取“1.3”项下杂质 A、B 的对照品溶液, 连续进样 5 次, 记录峰面积, 结果杂质 A、B 的 RSD 分别为 1.93% 和 1.95%, 表明进样精密性良好。

1.4.5 重复性实验 取同一批硝呋特尔样品 6 份, 按“1.2”项条件测定, 结果 A 的平均含量为 0.7%, RSD=1.90%, 杂质 B 的平均含量为 0.3%, RSD=1.82%, 表明方法的重复性良好。

1.4.6 回收率试验 取“1.3”项下的硝呋特尔供试品溶液 25 ml, 置 50 ml 量瓶中, 分别加入杂质 A、B 的对照品适量, 用乙腈稀释制成浓度为 80%、100%、120% 的供试品溶液, 每个浓度配制 3 份, 按“1.2”项方法测定。杂质 A 的平均回收率分别为 98.5% (RSD=1.70%)、97.2% (RSD=1.67%) 和 98.0% (RSD=1.89%), 平均为 97.9%。杂质 B 的平均回收率分别为 97.9% (RSD=2.12%)、97.7% (RSD=2.42%) 和 98.5% (RSD=2.31%), 平均为 98.0%。

1.4.7 稳定性实验 分别取“1.3”项下杂质 A、B 的对照品溶液, 在 0、2、4、6、8 h 分别进样分析。结

果杂质 A、B 的 RSD 分别为 1.92% 和 2.11%, 说明两种杂质对照品溶液至少在 8 h 内稳定。

1.4.8 样品的测定 按“1.3”项下方法测定 3 批样品中杂质的含量, 杂质 A 的含量分别为 0.73%、0.80%、0.74%; B 的含量分别为 0.37%、0.41%、0.36%。

2 讨论

硝呋特尔用流动相乙腈稀释后, 在 190~500 nm 扫描, 最大吸收峰在 366 nm 和 259 nm 处, 而 366 nm 处的峰强度更大; 杂质 A、B 的最大吸收波长分别在 303 nm 和 378 nm。两种杂质在硝呋特尔中含量均约为 0.5%, 故选择相同浓度杂质 A、B 吸光度比较接近的波长 240 nm 作为测定波长(图 3)。

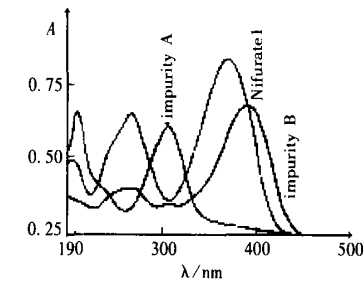


图3 硝呋特尔及其杂质的紫外光谱图
Fig 3 UV spectrum of Nifuratel and impurities

相关溶解度实验表明, 硝呋特尔、杂质 A、B 在甲醇和水等常用溶剂中均不溶, 而在乙腈、N,N-二甲基甲酰胺中溶解。因乙腈与流动相匹配较好, 且光谱干扰小, 故选其作为溶剂。

杂质 A 是硝呋特尔和呋喃唑酮等呋喃类药物合成的中间体, 英国药典采用薄层色谱法控制其含量^[2] (应小于 1.0%)。文中采用 HPLC 杂质对照品法同时测定硝呋特尔中的 A、B, 结果 3 批样品中杂质 A 的含量均低于 0.8%, 达到英国同类产品(呋喃唑酮)中相同杂质的控制限度。

采用杂质对照品法, 可考察杂质的分离度, 保证色谱系统对杂质的有效分离与检测, 排除其他色谱峰干扰, 测定专属性较高。与常用的主成分自身对照法相比较, 杂质对照品法对杂质测定的准确性更高, 并可排除杂质与主成分校正因子差异的影响, 方法准确可靠。

参考文献:

[1] 刘津爱, 王明新, 孟颖. HPLC 法测定硝呋拉唑的含量及有关物质的方法学研究[J]. 药物分析杂志, 2003, 23(7): 28-30.
[2] British Pharmacopoeia[S]. Volume II. 1993. 299.

收稿日期: 2005-10