

HPLC 法测定枸橼酸铋雷尼替丁及其片剂中雷尼替丁的含量

严全鸿, 罗卓雅

(广东省药品检验所, 广州 510180)

摘要 目的: 建立 HPLC 测定枸橼酸铋雷尼替丁及其片剂中雷尼替丁含量的方法。方法: 色谱柱为 Inertsil[®] ODS-3 (4.6 mm × 150 mm 5 μm); 磷酸盐缓冲液(取磷酸 6.8 mL 置 1900 mL 水中, 加入 50% 氢氧化钠溶液 8.6 mL, 加水至 2000 mL, 用磷酸或 50% 氢氧化钠溶液调节 pH 至 7.10 ± 0.05) – 乙腈(98:2) 及磷酸盐缓冲液 – 乙腈(78:22) 分别为流动相 A、B, 梯度洗脱; 流速为 1.2 mL · min⁻¹, 检测波长为 230 nm, 柱温为 35 °C; 外标法。结果: 本方法在 2.5 ~ 200.4 μg · mL⁻¹ 范围内线性良好($r = 0.9998$), 定量限为 5 ng(以雷尼替丁计)。结论: 本方法简便、灵敏、专属性好、结果准确, 适用于枸橼酸铋雷尼替丁及其片剂中雷尼替丁含量的测定。

关键词: 高效液相色谱法; 枸橼酸铋雷尼替丁; 原料; 片剂; 含量测定

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2011)12-2249-03

HPLC determination of ranitidine in ranitidine bismuth citrate and its tablets

YAN Quan-hong, LUO Zhuo-ya

(Guangdong Institute of Drug Control, Guangzhou 510180, China)

Abstract Objective: To establish an HPLC method for the determination of ranitidine in ranitidine bismuth citrate and its tablets. **Methods:** Inertsil[®] ODS-3 column (4.6 mm × 150 mm 5 μm) was adopted with gradient elution, phosphate buffer (accurately add phosphoric acid 6.8 mL and 50% sodium hydroxide solution 8.6 mL into approximately 1900 mL of water, and mix. Dilute with water to 2000 mL. Adjust pH 7.10 ± 0.05 with 50% sodium hydroxide solution or phosphoric acid) – acetonitrile (98:2) as the mobile phase A and phosphate buffer – acetonitrile (78:22) as the mobile phase B at the flow rate of 1.2 mL · min⁻¹, the detective wavelength was 230 nm and the temperature of column was 35 °C. **Results:** The linear range of ranitidine was 2.5 – 200.4 μg · mL⁻¹ ($r = 0.9998$). The limit of quantification was 5 ng. **Conclusion:** The method is simple, sensitive, selective, accurate and can be used for the determination of ranitidine in ranitidine bismuth citrate and its tablets.

Key words: HPLC; ranitidine bismuth citrate(RBC); raw material; tablet; assay

枸橼酸铋雷尼替丁(ranitidine bismuth citrate, RBC) 是雷尼替丁和枸橼酸铋在特定条件下反应所形成的盐, 是一种新的化合物, 具有独特的理化特性及卓越的抗溃疡机制^[1,2]。RBC 及其片剂的质量标准均收载于国家药品标准新药转正标准第 56 册^[3,4], 原料和制剂雷尼替丁的含量测定分别采用等度洗脱高效液相色谱法^[3]和紫外吸收系数法^[4]。本文参考 USP 32 – NF 27 盐酸雷尼替丁含量测定方法^[5]建立梯度洗脱高效液相色谱法测定枸橼酸铋雷尼替丁及其片剂中雷尼替丁的含量。

1 仪器与试药

日本岛津 LC-20AT 高效液相色谱系统; SPD-20A 检测器; SPD-M10A 二极管阵列检测器; LC-Solution 工作站。

盐酸雷尼替丁对照品(中国药品生物制品检定所 批号 100163-200405, 供含量测定用); 枸橼酸铋雷尼替丁 3 批(常州兰陵制药有限公司; 批号: 081203, 100517, 100518; 规格: 雷尼替丁与枸橼酸铋量为 1:1.1); 枸橼酸铋雷尼替丁片(丽珠集团丽珠制药厂; 批号: 100401, 100402; 规格: 0.2 g)。乙腈

为色谱纯,其余试剂为分析纯。

2 色谱条件与系统适用性试验^[5]

采用 Inertsil[®] ODS-3 柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm) 色谱柱,以磷酸盐缓冲液(取磷酸6.8 mL置1900 mL水中,加入50%氢氧化钠溶液8.6 mL,加水至2000 mL,用磷酸或50%氢氧化钠溶液调节pH至7.10±0.05)–乙腈(98:2)及磷酸盐缓冲液–乙腈(78:22)分别为流动相A、B,按表1梯度洗脱;流速为1.2 mL·min⁻¹检测波长为230 nm,柱温为35 °C,进样量为10 μL 。

取盐酸雷尼替丁约0.1 g置100 mL量瓶中,加50%氢氧化钠溶液1 mL,加水约60 mL,振摇使溶解,并定容至刻度,摇匀,放置1 h,即得系统适用性

表1 梯度洗脱程序

Tab 1 Program of gradient elution

时间 (time) /min	流动相 A (mobile phase A) /%	流动相 B (mobile phase B) /%
0	100	0
15	0	100
23	0	100
24	100	0
30	100	0

试验溶液,取10 μL 注入液相色谱仪,雷尼替丁的保留时间为12.83 min,理论板数按雷尼替丁峰计算大于5000,与碱破坏产生的主要杂质(相对保留时间0.85)的分离度为9.1(见图1)。

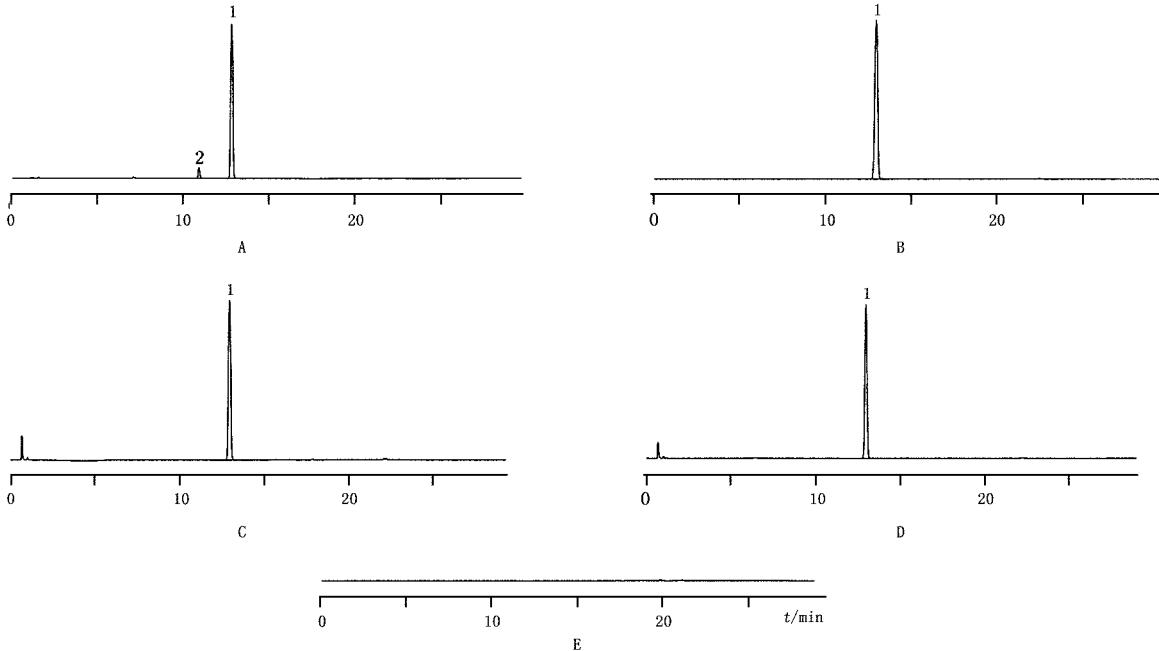


图1 柚橼酸铋雷尼替丁及其片剂含量测定图谱

Fig 1 Chromatograms of determination of ranitidine in ranitidine bismuth citrate and its tablets

A. 系统适用性(system suitability) B. 盐酸雷尼替丁对照品(reference substance of ranitidine hydrochloride) C. 柚橼酸铋雷尼替丁(RBC) D. 柚橼酸铋雷尼替丁片(RBC tablets) E. 片剂空白辅料(excipient of tablets)

1. 雷尼替丁(ranitidine) 2. 碱破坏杂质(impurity of RBC destroyed by alkali)

3 线性关系考察

精密量取盐酸雷尼替丁对照品0.1118 g置100 mL量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,摇匀,即得对照品储备液(按雷尼替丁计,浓度为1.002 mg·mL⁻¹)。精密量取对照品储备液10,10,5,2,1,1 mL分别稀释5,10,20,50,100,400倍作为对照品溶液,分别取上述稀释后的对照品溶液10 μL 注入液相色谱仪,以峰面积Y为纵坐标,以浓度X($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)

为横坐标绘制标准曲线,得回归方程($n=6$):

$$Y = 1.557 \times 10^4 X + 8.555 \quad r = 0.9998$$

结果表明雷尼替丁浓度在2.5~200.4 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内,与色谱峰面积呈良好线性关系。

4 精密度及溶液稳定性

取“9”项下枸橼酸铋雷尼替丁供试品溶液和枸橼酸铋雷尼替丁片供试品溶液分别连续进样6次,其峰面积的RSD分别为0.4%和0.6%,表明精密

度良好; 取上述 2 份溶液分别在配制后 0, 2, 4, 6, 8, 10 h 进样, 其雷尼替丁峰峰面积的 RSD 分别为 0.3% 和 0.6%, 表明溶液稳定性良好。

5 重复性试验

取同一批号样品 6 份(原料批号: 100518; 片剂批号: 100402), 分别照“9”项下方法制备供试品溶液, 进行含量测定, 其原料和片剂含量平均值和 RSD 分别为 41.2% 0.7% 和 78 mg·片⁻¹ 1.0%。

6 定量限

取“3”项下对照品溶液逐级稀释并取 10 μL 进样, 当信噪比 S/N 约为 10 时, 溶液浓度为 0.5 μg·mL⁻¹, 故定量限为 5 ng(以雷尼替丁计)。

7 专属性

取按处方量配制相应浓度的无枸橼酸铋雷尼替丁的片剂空白辅料溶液注入液相色谱仪, 表明辅料无干扰, 图谱见图 1。

8 回收率

取枸橼酸铋雷尼替丁片空白辅料约 50 mg(约相当于雷尼替丁 20 mg 所需的辅料量) 9 份, 置 200 mL 量瓶中, 每 3 份为 1 组, 分别加入枸橼酸铋雷尼替丁(常州兰陵制药有限公司, 批号 100518, 含雷尼替丁 41.2%, 干燥失重 1.5%) 约 60, 50, 40 mg, 按“9”项下供试品溶液制备方法制备成相当于测试浓度的 120%, 100%, 80% 的溶液, 按“2”项色谱条件测定, 高、中、低 3 个浓度的平均回收率(n = 3) 分别为 101.7%, 101.6%, 101.4%; RSD 分别为 0.3%, 0.2% 0.5%。

9 含量测定

取本品适量(片剂: 取本品 20 片, 精密称定, 研细, 取细粉适量)(约相当于雷尼替丁 20 mg), 精密称定, 置 200 mL 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 摆匀(片剂: 滤过), 精密量取 10 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图; 另取盐酸雷尼替丁对照品约 22 mg, 精密称定, 同法测定。按外标法以峰面积计算, 并将结果乘以 0.8961, 即得。含量测定结果见表 2。

10 讨论

10.1 用二极管阵列检测器扫描, 结果雷尼替丁在 230 nm 和 316 nm 处有最大吸收峰, 降解产物的最大吸收也在 230 nm 附近, 兼顾雷尼替丁及降解产物的最大吸收, 因此选择 230 nm 为检测波长。

10.2 对照品盐酸雷尼替丁的分子式为 C₁₃H₂₂N₄O₃S·HCl, 相对分子质量为 350.87; 雷尼替丁的分子式

表 2 含量测定结果

Tab 2 Results of content in samples

样品 (sample)	批号 (Lot No.)	含量(content) /% or mg per tablet		
		本法 (this method)	UV [2]	HPLC [2]
原料(material)	081203	41.3	40.3	40.6
	100517	41.4	40.7	41.1
	100518	41.2	40.2	41.0
片剂(tablets)	100401	81	80	81
	100402	78	79	79

为 C₁₃H₂₂N₄O₃S, 相对分子质量为 314.41。当含量折算为雷尼替丁时应乘以系数 0.8961。

10.3 按原料的含量测定色谱条件^[3] 试验时色谱峰较宽, 理论板数很低, 标准中仅规定理论板数应不小于 1400。采用本法雷尼替丁峰较窄, 理论板数大大提高, 应不小于 5000。陈杰等^[6] 通过对盐酸雷尼替丁胶囊的质量分析发现 TLC 法测定盐酸雷尼替丁胶囊有关物质采用自身对照或盐酸雷尼替丁对照品作为 TLC 对照测定结果有较大差异。本法的梯度洗脱可以使枸橼酸铋雷尼替丁的主成分与相邻杂质、各个杂质之间得到较好的分离, 使测定结果准确度更高, 也有利于有关物质的检查。本文含量测定采用的梯度法色谱条件也可用于有关物质的检查。

10.4 本文采用碱破坏溶液作为系统适用性试验溶液, 相比 USP 32-NF 27^[5] 有效节省了杂质对照品的使用。

参考文献

- ZUO Xiu-li(左秀丽), XIE Yi-kui(谢宜奎), CHEN Shi-bao(陈士葆). The new anti-ulcer drug—Ranitidine Bismuth Citrate(抗溃疡病新药——雷尼替丁枸橼酸铋). *Chin J New Drugs Clin Remed*(中国新药与临床杂志), 1995, 18(3): 169
- WANG You-min(王友敏). The treatment of peptic ulcer(消化性溃疡的治疗). *China Pract Med*(中国实用医药), 2010, 5(14): 69
- Drug Specifications Promulgated by State Drug Administration(国家药品标准). WS₁-(X-193)-2004Z
- Drug Specifications Promulgated by State Drug Administration(国家药品标准). WS₁-(X-192)-2004Z
- USP 32-NF 27. 2009. 3475
- CHEN Jie(陈杰), ZHENG Zi-dong(郑子栋), LI Jie(李洁), et al. The quality analysis for the ranitidine hydrochloride capsules(盐酸雷尼替丁胶囊的质量分析). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 2010, 30(11): 2160

(本文于 2010 年 12 月 27 日收到)