

# HPLC法测定氟哌利多注射液的有关物质及含量

姚华, 柳小秦, 张秉华, 徐长根

(陕西省食品药品检验所, 西安 710061)

**摘要** 目的: 建立 RP-HPLC 法测定氟哌利多注射液的有关物质及含量的检测方法。方法: 采用 Diamonsil C<sub>18</sub> (150 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱, 流动相为乙腈 - 0.1% 三乙胺, 醋酸调 pH 至 5.9, 梯度洗脱流速: 1.0 mL · min<sup>-1</sup>, 检测波长: 275 nm, 柱温: 35 °C。结果: 氟哌利多的线性范围为 50~150 μg · mL<sup>-1</sup>, 相关系数为: 0.9996, 回收率 (n=9) 为 100.8%。结论: 该方法简便准确, 重复性好, 可为控制氟哌利多注射液的含量和有关物质的质量标准提供参考。

**关键词:** RP-HPLC; 氟哌利多注射液; 有关物质; 含量测定

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)04-0669-03

## RP-HPLC determination of droperidol injection and its related substances

YAO Hua, LU Xiao-qin, ZHANG Bing-hua, XU Chang-gen

(Shaanxi Institute for Food and Drug Control Xi'an 710061 China)

**Abstract Objective** To establish an RP-HPLC method for determination the contents of droperidol injection and its related substances **Methods** The contents of injectio droperidoli was measured by RP-HPLC with a column of Diamonsil C<sub>18</sub> (150 mm × 4.6 mm, 5 μm), acetonitrile - 0.1% triethylamine (adjusted to pH 5.9 with acetic acid), the mobile phase with linear gradient, the flow rate was 1.0 mL · min<sup>-1</sup>, the detection wavelengths was 275 nm, the column temperature was 35 °C. **Results** The calibration curves showed good linearity in the range of 50 - 150 μg · mL<sup>-1</sup>, correlation coefficients was 0.9996 The average recoveries (n=9) was 100.8%. **Conclusion** An accurate and reproducible method can be used for the quality control of injectio droperidoli

**Key words** RP-HPLC; droperidol injection; related substances; determination

氟哌利多注射液是一种常见抗精神病药。原质量标准<sup>[1]</sup>采用紫外分光光度法测定其含量, 且无有关物质检查。本文采用 HPLC 法测定其含量及有关物质, 方法操作简便, 快速准确, 重复性好, 可为制定氟哌利多注射液含量和有关物质的质量标准提供参考。

### 1 仪器及试剂

美国 Waters 公司 Alliance HT 色谱系统 (包括 2695 液相系统和 2487 紫外检测器); Empower 色谱管理软件; Sartorius ME 235S 型全自动电子天平。

氟哌利多精制品由西安力邦药业有限公司提供, 经标化含量为 99.4%。氟哌啶醇精制品为市售, 乙腈为色谱纯, 水为高纯水; 3 批样品由西安力邦药业有限公司生产, 批号为 050809, 050810, 050811, 规格为 2.5 mg · mL<sup>-1</sup>。

### 2 方法与结果

#### 2.1 色谱分析条件

色谱柱为 Diamonsil C<sub>18</sub> (150 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈 - 0.1% 三乙胺, 醋酸调 pH 至 5.9, 梯度洗脱见表 1, 流速: 1.0 mL · min<sup>-1</sup>, 柱温: 35 °C, 检测波长为 275 nm, 进样量: 20 μL。

表 1 流动相梯度洗脱方式

Tab 1 The linear gradient of mobile phase

时间 (time/min)	乙腈 (acetonitrile)	0.1% 三乙胺 (0.1% triethylamine)
0	20	80
14	50	50
17	50	50
19	20	80
21	20	80

分离度考察:精密称取氟哌啶醇对照品 15 mg, 氟哌利多对照品 5 mg 置 100 mL 量瓶中,用乳酸溶液(取乳酸 1.0 g加水至 100 mL) 20 mL 充分振摇使溶解,并用水稀释至刻度,得分离度测试溶液。同法测定,分离度不得小于 5。色谱图见图 1。

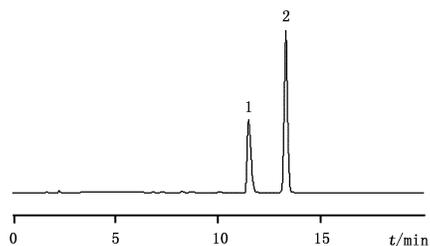


图 1 分离度色谱图

Fig 1 Chromatograms of separation

1 氟哌啶醇(haloperidol) 2 氟哌利多(droperidol)

## 2.2 测定方法

**2.2.1 含量测定** 精密量取本品适量,用水稀释制成浓度为  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液,得供试品溶液。精密称取氟哌利多对照品 40 mg 置 200 mL 量瓶中,用乳酸溶液(取乳酸 1.0 g加水至 100 mL) 20 mL 充分振摇使溶解,并用水稀释至刻度,摇匀,得对照品储备液。精密量取对照品储备液 5 mL,置 10 mL 量瓶中,用水溶解,并稀释至刻度,摇匀,得对照品溶液。精密量取对照品溶液、供试品溶液各 20  $\mu\text{L}$ ,在 275 nm 波长下测定,色谱图见图 2。

**2.2.2 有关物质测定** 精密量取本品适量,用水稀释制成浓度为  $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液,得供试品溶液。精密量取 1 mL,置 100 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液。精密量取对照溶液 20  $\mu\text{L}$ ,注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分色谱峰的峰高为满量程的 10% ~ 20%,再精密量取对照溶液和供试品溶液各 20  $\mu\text{L}$ ,注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍。

**2.3 专属性试验** 量取“2.2.2”项下供试品溶液 2 mL,在 4500 lx 左右的强光下照射 10 d,量取供试品溶液 2 mL,在 100  $^{\circ}\text{C}$  水浴上加热破坏 60 min 取出,放冷;另取 3 份 2 mL 的供试品溶液,分别加入  $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的盐酸、 $4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的氢氧化钠溶液、3% 的过氧化氢溶液各 2 mL 为强破坏条件,置水浴上加热破坏 30 min 取出,放冷,用水稀释至 50 mL。将上述经破坏后的供试品溶液按照上述色谱条件进行降解产物检出试验,结果表明:经过光照、高温、酸、碱、氧化条件破坏的供试品溶液均有不同程度的杂质生成。色谱图中杂质峰与主成分峰的分离度良好,色

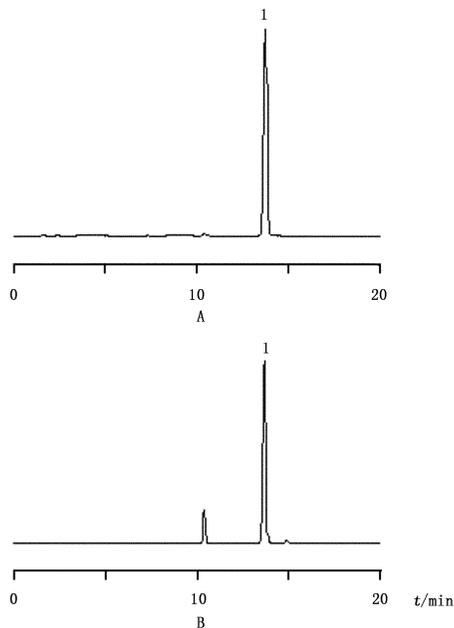


图 2 氟哌利多对照品(A)及样品(B)色谱图

Fig 2 Chromatograms of droperidol reference substance(A) and sample (B)

1. 氟哌利多(droperidol)

谱图见图 3。可见,不同的破坏方式均有不同的杂质生成。

**2.4 线性关系考察** 分别精密量取“2.2.1”项下对照品储备液 5.0 7.5 10.0 12.5 15 mL 于 20 mL 量瓶中,用水稀释至刻度,按上述色谱条件将以上对照品溶液分别进样 20  $\mu\text{L}$ ,以峰面积(A)为横坐标,浓度(C,  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )为纵坐标进行线性回归,得回归方程:

$$C = 2.344 \times 10^{-5} A - 0.229 \quad r = 0.9996$$

表明氟哌利多在  $50 \sim 150 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的范围内具有良好的线性关系。

**2.5 稳定性试验** 制备  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  供试品溶液,按上述色谱条件在 8 h 测定,测得氟哌利多面积的 RSD 为 0.69%。结果表明,供试品溶液在配制 8 h 内稳定。

**2.6 进样精密度试验** 取“2.2.1”项下的对照品溶液,分别重复进样 6 次,记录色谱图,测得氟哌利多峰面积的 RSD 为 0.2%。结果表明,此方法精密度良好。

**2.7 重复性试验** 取样品制备浓度为  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的供试品溶液各 3 份,按上述条件进行测定,并对结果进行统计,得氟哌利多含量为 86.3%, RSD 为 0.6%。结果表明,此方法的重复性良好。

**2.8 加样回收率试验** 精密量取已知含量的样品

各 9 份 (每份含氟哌利多 2.5 mg), 均分为 3 组, 置 50 mL 量瓶中, 分别精密加入对照品储备液 10、12.5、15 mL, 按“2.2”项下方法操作, 以外标法计算

低、中、高 3 个浓度的回收率 ( $n = 3$ ) 分别为 100.4% (RSD = 1.5%), 100.1% (RSD = 1.9%), 102.0% (RSD = 0.8%); 平均回收率 ( $n = 9$ ) 为 100.8%。

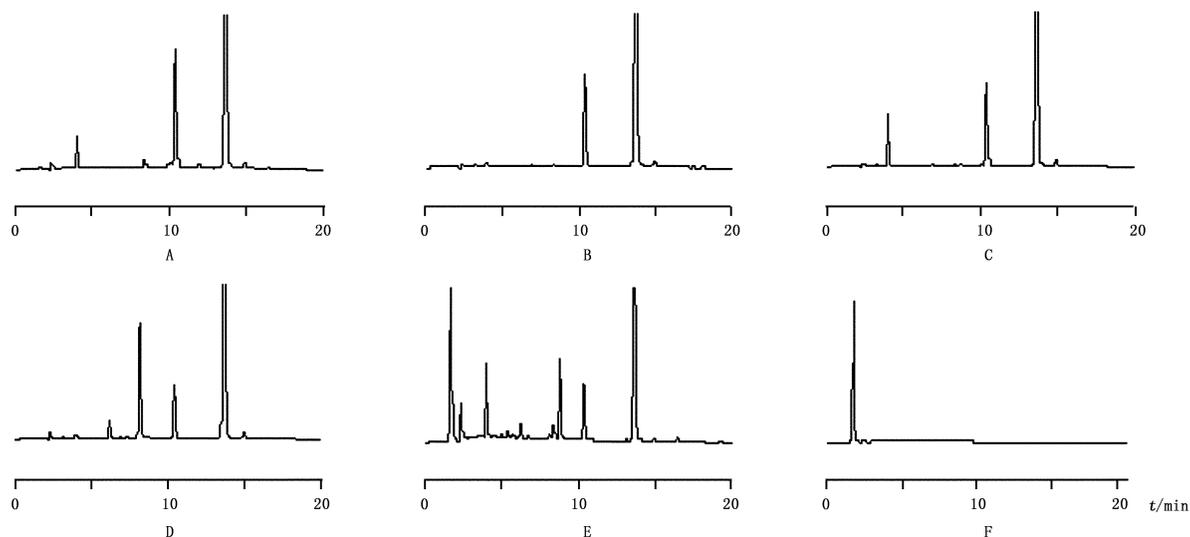


图 3 氟哌利多的专属性试验色谱图

Fig 3 Chromatograms of droperidol specificity test

A. 光照破坏 (decomposed by strong light irradiation) B. 高温破坏 (decomposed by heating at about 100 °C) C. 强酸破坏 (decomposed by 2 mol·L<sup>-1</sup> hydrochloric acid solution) D. 强碱破坏 (decomposed by 4 mol·L<sup>-1</sup> sodium hydroxide solution) E. 氧化破坏 (decomposed by 3% hydrogen peroxide solution) F. 氧化空白 (blank of 3% hydrogen peroxide solution)

**2.9 定量限的考察** 取对照品溶液加水稀释制成一系列浓度的溶液, 在相应的波长下测定。当信噪比约为 10:1 时, 注入仪器的样品量即为定量限。结果氟哌利多的定量限为 20 ng。

**2.10 样品测定** 取样品 3 批, 按“2.2”项下方法处理并测定, 含量测定结果见表 2。可见由于杂质在该波长下有吸收, 紫外法测定的确存在较大干扰。

但国外药典的流动相为乙腈和高浓度离子对试剂 (10 g·L<sup>-1</sup>) 的水溶液梯度洗脱, 测定结果主峰与杂质峰的分离度小于本文方法。用国外药典方法对 3 批样品的有关物质进行检查, 测定结果见表 3。本法的流动相不需使用离子对试剂, 减少了对柱子的损伤。

表 3 氟哌利多注射液有关物质测定结果

Tab 3 related substances results of droperidol injection

药典比较 (compare of pharmaceutical)	杂质个数 (numbers of impurities)	最大单个杂 质量 (max of impurity)	杂质总量 (total impurities)
原标准 (official method)	8	13.5%	15.4%
英国药典 (BP)	8	13.4%	15.3%

表 2 氟哌利多注射液含量测定结果 (% ,  $n = 3$ )

Tab 2 Assay results of droperidol injection

批号 (Lot No)	原标准方法 (official method)	RSD %	本法 (this method)	RSD %
050809	99.2	0.7	87.0	0.8
050810	98.8	0.5	86.3	0.6
050811	101.5	0.6	86.1	0.4

3 讨论

**3.1 检测波长的选择** 通过 PDA 检测器对有关物质样品进行测定, 在 275 nm 波长处杂质峰的峰面积和杂质峰的个数均为最多, 故选择 275 nm 为检测波长。

**3.2 查阅国外药典<sup>[2]</sup>**, 该品种的原料和制剂都对有关物质进行了控制, 且对其限度有严格的要求。

**3.3 本法操作简便, 测定结果准确、可靠, 可用于氟哌利多注射液的含量和有关物质的测定。**

参考文献

1 Drug Specification Promulgated by the ministry of Public Health PR China Part 2, Vol 4 (卫生部药品标准二部第四册): 1996 70, 71  
2 BP. 2007. 749, 2539

(本文于 2008 年 2 月 15 日收到)