

HPLC法测定艾瑞昔布片的含量

卢彦芳*, 李飞高, 张志清*(河北医科大学第二医院药剂科, 石家庄 050000)

中图分类号 R927.2;R971*.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)45-4301-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.45.28

摘要 目的:建立测定艾瑞昔布片含量的方法。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为 Diamonsil C₁₈,流动相为甲醇-水(80:20),流速为1.0 ml/min,检测波长为220 nm,柱温为25℃,进样量为20 μl。结果:艾瑞昔布检测质量浓度线性范围为6.544~209.4 μg/ml($r=0.9999$),低、中、高质量浓度样品的平均回收率分别为100.6%、98.9%、99.4%(RSD=0.9%, $n=9$)。结论:建立的方法专属性好,结果准确可靠,可用于艾瑞昔布片的质量控制。

关键词 艾瑞昔布片;高效液相色谱法;含量测定;质量控制

Content Determination of Imrecoxib Tablets by HPLC

LU Yan-fang, LI Fei-gao, ZHANG Zhi-qing(Dept. of Pharmacy, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of Imrecoxib tablets. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on Diamonsil C₁₈ column with methanol-water (80:20) as mobile phase at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 220 nm and the column temperature was 25℃. The injection volume was 20 μl. RESULTS: The linear range of imrecoxib were 6.544-209.4 μg/ml ($r=0.9999$) with average recovery rates of 100.6%, 98.9% and 99.4% (RSD=0.9%, $n=9$) at low, medium and high concentrations, respectively. CONCLUSIONS: The method is specific, accurate, reliable and suitable for quality control of Imrecoxib tablets.

KEY WORDS Imrecoxib tablets; HPLC; Content determination; Quality control

艾瑞昔布(Imrecoxib),化学名为1-正丙基-3-(4-甲基苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2,5-二氢-1*H*-2-吡咯酮,为我国自主研发的中等强度的选择性环氧酶2(COX-2)抑制剂^[1],于2011年5月获国家食品药品监督管理局(SFDA)批准上市,为化学药品的第1.1类新药。该药通过抑制COX-2的mRNA表达而发挥抗炎作用,对急性和慢性炎症具有潜在的治疗作用^[2],可显著改善骨关节炎患者总体疼痛症状和生活质量,同时具有较轻的胃肠道不良反应和较高的安全性。

由于艾瑞昔布为一新化合物,故目前国内外尚未见其制剂含量测定方法的文献报道。为有效控制该制剂质量,笔者建立了快速、灵敏的高效液相色谱(HPLC)法用于艾瑞昔布片的含量测定,结果表明方法简便、准确、重复性好。

艾瑞昔布化学结构式见图1。

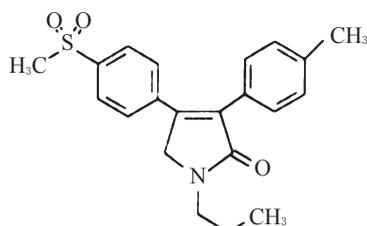


图1 艾瑞昔布化学结构式

Fig 1 The structure of imrecoxib

*药师。研究方向:临床药学。电话:0311-66002771。E-mail: luyanfang2007@126.com

#通信作者:主任药师,硕士研究生导师,博士。研究方向:临床药学、临床药理学、药物新制剂。电话:0311-66002771。E-mail: 777yyy@sina.cn

1 材料

1.1 仪器

Waters 515 HPLC仪、515型高压梯度泵、486型紫外检测器、Empower色谱工作站(美国Waters公司);CPA225D型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);KQ-300B型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

艾瑞昔布对照品(批号:66311003,纯度:99.6%);艾瑞昔布片(批号:11102551、12070351、12100351,规格:每片0.1g)均来源于江苏恒瑞医药股份有限公司;甲醇为色谱纯,水为去离子水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Diamonsil C₁₈(250 mm×4.6 mm,5.0 μm);流动相:甲醇-水(80:20),流速:1.0 ml/min;检测波长:220 nm;柱温:25℃;进样量:20 μl。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备。取艾瑞昔布对照品约10 mg,精密称定,置于50 ml量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.2 供试品溶液的制备。取艾瑞昔布片20片,精密称定,研细,精密称取适量(约0.5 g),置于50 ml量瓶中,加水10 ml,振摇,加甲醇适量,超声提取15 min,放冷至室温,用甲醇稀释至刻度,摇匀,滤过。精密量取续滤液1 ml,置于50 ml量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.3 空白溶液的制备。按处方比例称取一定量的不含艾瑞昔布的辅料,按照“2.2.2”项下方法制备,即得。

2.3 专属性试验

分别吸取空白溶液、艾瑞昔布对照品溶液、供试品溶液各20 μl,分别注入色谱仪,结果在艾瑞昔布的出峰位置上未见辅料干扰,故辅料对艾瑞昔布测定无干扰。色谱图见图2。

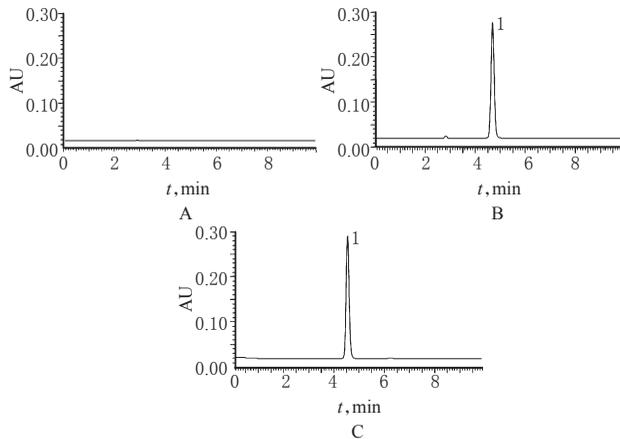


图2 高效液相色谱图

A.空白溶液;B.对照品溶液;C.供试品溶液;1.艾瑞昔布

Fig 2 HPLC chromatograms

A. blank solution; B. control solution; C. test sample solution; 1. imrecoxib

2.4 线性关系考察

精密称取艾瑞昔布对照品10.47 mg,置于50 ml量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,作为1号工作液;精密量取1号工作液5.0 ml,置于10 ml量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,配制2号工作液;依次采用倍比稀释法制备3~6号工作液,使工作液质量浓度分别为209.4、104.7、52.35、26.18、13.09、6.544 μg/ml。由低到高质量浓度依次进样测定。以艾瑞昔布质量浓度(x)为横坐标、峰面积分值(y)为纵坐标,绘制标准曲线,得回归方程 $y=41\ 583x-26\ 490$ ($r=0.999\ 9$)。结果表明,艾瑞昔布检测质量浓度线性范围为6.544~209.4 μg/ml。

2.5 检测限和定量限试验

取线性6号工作液进一步稀释,以信噪比为10计,得定量限为32.72 ng/ml;以信噪比为3计,得检测限为10.91 ng/ml。

2.6 重复性试验

取艾瑞昔布片适量,按“2.2.2”项下方法制备6份供试品溶液进样测定。结果艾瑞昔布含量的RSD=1.1%($n=6$),表明方法的重复性良好。

2.7 精密度试验

取同一批供试品溶液(批号:11102551),连续进样5次,结果艾瑞昔布峰面积的RSD=0.5%($n=5$),表明方法的精密度良好。

2.8 稳定性试验

取同一批供试品溶液(批号:11102551)在0、2、4、8、12 h分别进样,结果艾瑞昔布峰面积的RSD=0.7%($n=5$),表明供试品溶液的稳定性良好。

2.9 加样回收率试验

取同一批样品(批号:11102551)细粉适量(约相当于艾瑞昔布50 mg),共9份,置于50 ml量瓶中,分别按测试浓度为80%、100%、120%各加入艾瑞昔布对照品适量,照“2.2.2”项下方法操作,测定含量,计算加样回收率,结果详见表1。

2.10 样品含量测定

表1 回收率试验结果($n=9$)

Tab 1 Results of recovery tests($n=9$)

编号	样品含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
1	51.02	41.03	91.67	99.1	100.6	
2	51.29	40.89	93.23	102.6		
3	51.33	41.26	92.68	100.2		
4	50.99	49.68	99.97	98.6	98.9	
5	51.18	51.68	101.75	97.9		0.9
6	50.91	50.37	101.34	100.1		
7	51.39	61.97	112.45	98.5	99.4	
8	51.23	60.28	111.65	100.2		
9	50.97	60.69	111.31	99.4		

取3批艾瑞昔布片按照“2.2.2”项下方法制备成供试品溶液,再吸取对照品溶液注入色谱仪,按外标法进行含量测定。3批样品的含量测定结果见表2。

表2 样品含量测定结果($n=3$)

Tab 2 Results of content determination of samples($n=3$)

批号	艾瑞昔布含量, g/片	标示百分量, %	RSD, %
11102551	0.512	102.4	0.9
12070351	0.516	103.2	1.3
12100351	0.508	101.6	1.1

3 讨论

(1)艾瑞昔布是国家一类新药,目前关于制剂中艾瑞昔布的含量测定方法国内外至今未见文献报道。文献^[3-4]建立了液相色谱-质谱(LC-MS)法用于生物样品中艾瑞昔布及其代谢物测定的方法,虽然该法灵敏度高、专属性好,但成本高、仪器的普及性差,从而限制了其应用。而相对于LC-MS法,HPLC法更为简便、重复性好,应用范围更广泛,更加适合于制剂中艾瑞昔布的含量测定。

(2)在选择检测波长时,笔者前期试验中取适量艾瑞昔布对照品溶液,在200~400 nm波长处进行紫外扫描,结果艾瑞昔布在220 nm波长处有最大吸收,因此选择该波长作为检测波长。笔者通过对流动相的优选,最终采用甲醇-水(80:20)为流动相。在该流动相下,艾瑞昔布保留时间适宜,峰形较好,主成分与其他组分可完全分离,不受辅料干扰。

综上所述,笔者建立的方法专属性好、结果准确可靠,可用于艾瑞昔布片的质量控制。

参考文献

- [1] Bai AP, Guo ZR, Hu WH, *et al.* Design, synthesis and in vitro evaluation of a new class of novel cyclooxygenase-2 inhibitors: 3, 4-diaryl-3-pyrrolin-2-ones[J]. *Chin Chem Lett*, 2001, 12(9): 775.
- [2] Chen XH, Bai JY, Shen F, *et al.* Imrecoxib: a novel and selective cyclooxygenase 2 inhibitor with anti-inflammatory effect[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(7): 927.
- [3] 李强, 黄海华, 钟大放, 等. 采用重组人源CYP酶研究艾瑞昔布的体外羟基化代谢[J]. *药学学报*, 2005, 40(10): 912.
- [4] Xu H, Zhang Y, Zhong D, *et al.* Metabolism and excretion of imrecoxib in rat[J]. *Xenobiotica*, 2006, 36(5): 441.

(收稿日期:2013-02-07 修回日期:2013-03-01)