

盐酸氟桂利嗪原料及其胶囊有关物质检查方法研究

李青翠¹, 解钰¹, 高平²

(1. 山西省食品药品检验所, 太原 030001; 2. 山西医科大学, 太原 030001)

摘要 目的: 建立高效液相色谱方法对盐酸氟桂利嗪原料及其胶囊中的杂质进行有效分离, 并对已知杂质 A、B、C、D, 未知杂质及杂质总量进行定量分析。方法: 使用迪马 Platisil ODS (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 色谱柱, 以 0.04 mol · L⁻¹ 四丁基硫酸氢铵 (用三乙胺调节 pH 至 3.3) 为流动相 A, 乙腈为流动相 B, 梯度洗脱, 流速 1.5 mL · min⁻¹, 检测波长 230 nm, 柱温 30 °C, 进样量 10 μL; 采用线性斜率法计算杂质校正因子。结果: 在拟定的色谱条件下, 盐酸氟桂利嗪主成分色谱峰与相关的杂质完全分离, 制剂中的辅料对主成分及有关物质测定无干扰; 已知杂质 A、C 的相对校正因子分别为 1.27、1.06; 1 家企业 2 批原料的单杂小于 0.16%, 杂质总量约为 0.26%, 5 家企业 5 批制剂的单杂小于 0.17%, 杂质总量为 0.20%~0.74%。结论: 该方法专属性强, 重复性好, 可用于盐酸氟桂利嗪原料及其胶囊有关物质的检查。

关键词: 盐酸氟桂利嗪; 相对校正因子; 有关物质; 胶囊剂; 自身对照; 高效液相色谱

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793 (2019) 09-1635-08

doi: 10.16155/j.0254-1793.2019.09.13

Study on the determination method of related substances in flunarizine hydrochloride and its capsules

LI Qing-cui¹, XIE Yu¹, GAO Ping²

(1. Shanxi Institute for Food and Drug Control, Taiyuan 030001, China; 2. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract Objective: To establish an HPLC method for the effective separation of flunarizine hydrochloride and its impurities in raw material and capsules, and to carry out the quantitative analysis for analyzing known impurities A, B, C, D, unknown impurities as well as total impurity. **Methods:** Platisil ODS (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) was adopted as chromatographic column, and using 0.04 mol · L⁻¹ tetrabutyl ammonium hydrogen sulfate (adjust pH 3.3 by triethylamine) as mobile phase A, acetonitrile as mobile phase B, with a gradient elution. The flow rate was 1.5 mL · min⁻¹, the detection wavelength was 230 nm, the column temperature was 30 °C and the injection volume was 10 μL. **Results:** Under the proposed chromatographic conditions, the principal component chromatographic peak of flunarizine hydrochloride and the related substances were separated completely, and the auxiliary material in the capsules did not interfere in the determination of principal component and raw material. The relative correction factors of specified impurities A and C were measured by standard curve method as 1.27 and 1.06 respectively. The individual impurity of two batches

第一作者 Tel: (0351) 2029722; E-mail: lqc8819@sina.com

of API from one pharmaceutical company was less than 0.16%, and the total amount of impurity was about 0.26%. The individual impurity of five batches of API from five pharmaceutical companies was less than 0.17% and the total amount of impurity ranged from 0.20% to 0.74%. **Conclusion:** This method has strong specificity and good reproducibility, and it can be applied in the examination of the related substances of flunarizine hydrochloride and its capsules.

Keywords: flunarizine hydrochloride; relative correction factor; related substances; capsules; self-control; HPLC

随着经济的快速发展以及人们生活水平的极大改善,脑血管疾病的发病率呈逐年上升趋势,目前已成为严重的社会公共卫生问题^[1]。脑血管病是由各种血管源性脑病变引起的脑功能障碍,临床上属于较为棘手的一种慢性疾病,其特点是病发率高、致残率高和死亡率高^[2]。许多研究发现,钙在心脏的兴奋、收缩、耦合和程序性细胞死亡中起主要作用,所以调节钙稳态是治疗的一个切入点^[3]。

盐酸氟桂利嗪于1968年由Janssen^[4]首次合成,目前在欧洲上市的有胶囊剂和片剂(商品名均为Sibelium),尚未在美国和日本市场上市,国内有片剂、胶囊剂、滴丸剂和口服溶液4种剂型,以胶囊剂应用最为广泛。盐酸氟桂利嗪为选择性钙拮抗剂,可阻滞过量的钙离子跨膜进入细胞内,防止细胞内钙负荷过量;也可防止缺血缺氧时大量钙进入神经元,改善脑微循环及神经元代谢,抑制脑血管痉挛、血小板凝聚及血液粘滞度增高等,此外还有细胞膜稳定作用^[5-8]。盐酸氟桂利嗪脂溶性高,易透过血脑屏障^[9],对心脏收缩和传导无影响^[10],所以对该药物的研究越来越广泛。

盐酸氟桂利嗪原料目前被《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)2015年版^[11]、《欧洲药典》(EP 9.0)^[12]、《英国药典》(BP 2017)^[13]收载,盐酸氟桂利嗪胶囊在《中国药典》2015年版中已收载,但尚未被国外药典收录。查阅文献发现:盐酸氟桂利嗪原料的含量测定均采用经典的电位滴定法,方法准确可靠,但对于有关物质测定,《中国药典》2015年版只规定了总杂质的限度,并未关注合成过程中引入及贮存过程降解的各种杂质;EP 9.0与BP 2017虽然对每种已知杂质进行了有效分离和分析,但是色谱条件苛刻,流动相中盐浓度太大,对色谱柱和仪器的损害严重。而对于盐酸氟桂利嗪胶囊,国内外药典均未设立有关物质检查方法,所以有必要建立一套专属性强,重复性好的有关物质检查法,有效控制盐酸氟桂利嗪

原料及其胶囊的质量。

本文参考《中国药典》2015年版、EP 9.0、BP 2017对盐酸氟桂利嗪原料有关物质的检查方法,采用强制破坏试验,使主成分与4种已知杂质及相邻的未知杂质之间达到基线分离,并对已知杂质进行定量分析,测定其相对校正因子,最终建立加校正因子和不加校正因子的主成分自身对照法,对盐酸氟桂利嗪原料及其胶囊进行有关物质检查。

1 仪器及试剂

Ultimate 3000 高效液相色谱仪(戴安公司); SCQ-9200B 超声波清洗仪; SevenMulti S40K pH 计; DHG-9070A 电热鼓风干燥箱; XS-105 十万分之一电子天平。

盐酸氟桂利嗪系统适用性对照品, European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare, 批号 Y0000266; 盐酸氟桂利嗪对照品, 中国食品药品检定研究院, 批号 100844-200802, 含量按 $C_{26}H_{26}F_2N_2 \cdot 2HCl$ 计为 100.0%; 盐酸氟桂利嗪杂质 A 对照品(批号 38443, 含量 99.6%) 和盐酸氟桂利嗪杂质 C 对照品(批号 175.03.09.01, 含量 96.7%), LGC GmbH, Im Biotechnologiepark, TGZ II, 14943 Luckenwalde Germany。盐酸氟桂利嗪原料 2 批(A、B 企业, 批号分别为 20170305、FL151005) 和盐酸氟桂利嗪胶囊 5 批(C、D、E、F、G 5 个企业, 批号分别为 161236、161003、20151201、170313372、170310), 均购自国大药房(山西太原); 乙腈、甲醇均为色谱纯; 四丁基硫酸氢铵(天津市光复精细化工研究所)、三乙胺(天津市精细化工研究所)及其余试剂均为分析纯; 实验用水为超纯水。

2 溶液的制备

2.1 系统适用性溶液

取盐酸氟桂利嗪系统适用性对照品适量, 精密称定, 加甲醇溶解并定量稀释成 $10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液, 作为系统适用性溶液。

2.2 供试品溶液

取盐酸氟桂利嗪原料适量,精密称定,加甲醇溶解并定量稀释成 $10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液,作为盐酸氟桂利嗪原料供试品溶液;取盐酸氟桂利嗪胶囊 20 粒,精密称定,计算平均装量,取内容物,混合均匀,精密称取适量,加甲醇溶解并定量稀释成含氟桂利嗪约 $10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液,滤过,取续滤液,作为盐酸氟桂利嗪胶囊供试品溶液。

2.3 对照溶液

精密量取供试品溶液 1 mL,置 100 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,再精密量取该溶液 5 mL,置 20 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液。

2.4 对照品储备液

取盐酸氟桂利嗪杂质 A 对照品 10 mg,精密称定,置 100 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,作为杂质 A 对照品储备液。取盐酸氟桂利嗪、盐酸氟桂利嗪杂质 A、盐酸氟桂利嗪杂质 C 的对照品各 10 mg,精密称定,置 100 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,作为混合对照品储备液。

3 方法学考察

3.1 色谱条件与系统适用性试验

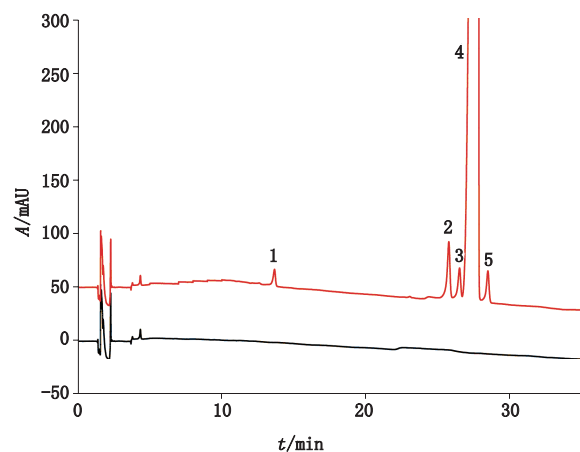
采用迪马 Platisil ODS ($4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$) 色谱柱;以 $0.04 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 四丁基硫酸氢铵(用三乙胺调节 pH 至 3.3)为流动相 A,乙腈为流动相 B,按表 1 运行梯度洗脱,流速为 $1.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$;检测波长为 230 nm;柱温为 $30 \text{ }^\circ\text{C}$ 。精密量取“2.1”项下盐酸氟桂利嗪系统适用性溶液 $10 \mu\text{L}$,注入液相色谱仪,记录色谱图

(图 1)。色谱数据结果见表 2,结果表明,采用盐酸氟桂利嗪系统适用性对照品所附图谱进行定位,4 种杂质峰以及盐酸氟桂利嗪峰之间的分离度均大于 1.5。理论板数按氟桂利嗪峰计算不低于 30 000。

表 1 梯度洗脱程序

Tab. 1 Process of gradient elution

时间 (time)/min	流动相比例 (ratio of mobile phase)/%	
	A	B
0	80	20
30	55	45
35	55	45
35.1	80	20
45	80	20



1. 杂质 A (impurity A) 2. 杂质 B (impurity B) 3. 杂质 C (impurity C) 4. 盐酸氟桂利嗪 (fluorotriazine dihydrochloride) 5. 杂质 D (impurity D)
图 1 空白溶剂 (a) 与盐酸氟桂利嗪 (b) 系统适用性色谱图

Fig. 1 The chromatogram of the blank solvent (a) and fluorotriazine dihydrochloride (b) for system suitability

表 2 盐酸氟桂利嗪系统适用性色谱数据结果

Tab. 2 The results of the chromatographic data of fluorotriazine dihydrochloride for system suitability

序号 (number)	分析物 (analyte)	保留时间 (retention time)/min	分离度 (resolution)	理论塔板数 (plates)
1	杂质 A (impurity A)	13.653	/	35 415
2	杂质 B (impurity B)	25.753	38.56	92 332
3	杂质 C (impurity C)	26.500	2.18	93 111
4	盐酸氟桂利嗪 (fluorotriazine dihydrochloride)	27.740	2.57	32 100
5	杂质 D (impurity D)	28.467	1.54	119 955

3.2 专属性试验

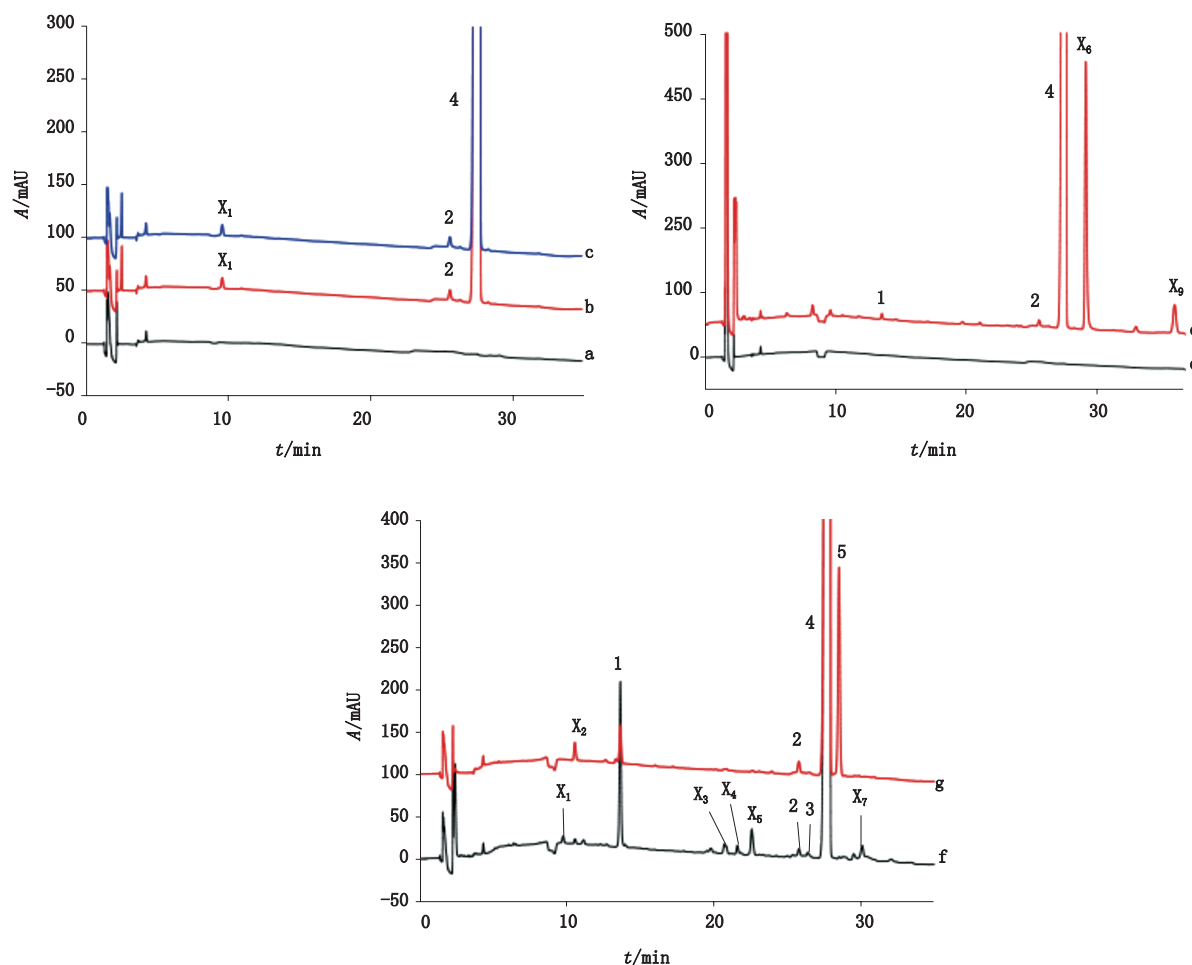
精密称取盐酸氟桂利嗪原料 0.25 g,共 3 份,分别置 25 mL 量瓶中,加适量甲醇溶解,分别进行

酸、碱、氧化破坏性试验。试验条件如下:(1)酸破坏:加入浓盐酸 0.5 mL, $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴加热 10 h,取出,静置至室温,用饱和的氢氧化钠溶液调节 pH 至中

性,用甲醇稀释至刻度;(2)碱破坏:加入饱和氢氧化钠 0.5 mL, 60 °C 水浴加热 10 h, 取出, 静置至室温, 用浓盐酸调节 pH 至中性, 用甲醇稀释至刻度;(3)氧化破坏:加入 30% 的过氧化氢溶液 1 mL, 水浴加热 2 min, 取出, 静置至室温, 用甲醇稀释至刻度。称取适量盐酸氟桂利嗪原料于称量瓶中, 共 2 份, 分别进行高温和光照破坏, 试验条件分别为:(4)高温破坏:150 °C 烘箱中加热 3 h, 精密量

取 0.25 g, 置于 25 mL 量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度;(5)光照破坏:4 500 lx 下照射 20 d, 精密量取 0.25 g, 置 25 mL 量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度。

分别取上述 5 种溶液 10 μL 注入液相色谱仪, 按“3.1”项下方法测定, 色谱图见图 2。由图可知, 破坏产生的杂质之间及与主成分盐酸氟桂利嗪分离效果良好, 表明该方法专属性强。



1. 杂质 A (impurity A) 2. 杂质 B (impurity B) 3. 杂质 C (impurity C) 4. 盐酸氟桂利嗪 (flunarizine dihydrochloride) 5. 杂质 D (impurity D)
X₁-X₉, 未知杂质 (unknown impurity)

a. 酸碱空白 (the blank of acid and alkali) b. 酸破坏 (acid damage) c. 碱破坏 (alkali damage) d. 氧化空白 (the blank of oxidant) e. 氧化破坏 (oxidant damage) f. 高温破坏 (high temperature damage) g. 光照破坏 (light damage)

图 2 盐酸氟桂利嗪原料的专属性试验色谱图

Fig. 2 The chromatograms of the specific properties of flunarizine hydrochloride

3.3 线性关系考察及相对校正因子的测定

精密量取“2.4”项下的混合对照品储备溶液 1、2、4、5、7.5 和 15 mL, 分别置 50 mL 量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得系列浓度的混合对照品溶

液。分别精密吸取上述溶液各 10 μL 注入液相色谱仪, 按“3.1”项下色谱条件测定保留时间和峰面积。以溶液浓度 (*C*) 为横坐标, 峰面积 (*A*) 为纵坐标, 进行线性回归, 结果见表 3。以盐酸氟桂利嗪为

参照物,用标准曲线法计算得杂质 A、C 的相对校正因子分别为 1.25 和 1.05。根据《中国药典》2015 年版四部杂质研究相关技术指导原则,杂质 A 采用加

校正因子的主成分自身对照法进行定量测定,杂质 C 采用不加校正因子的主成分自身对照法进行定量测定。

表 3 盐酸氟桂利嗪与杂质 A、C 的相对保留时间 (RRT) 及相对校正因子 (f)

Tab. 3 Relative retention time (RRT) and relative correction factor (f) of flunarizine hydrochloride and impurity A, C

系统 (system)	分析物 (analyte)	t_R /min	RRT	线性方程 (linear equation)	r	f	f_A 均值 (f_A average)	f_C 均值 (f_C average)
I	盐酸氟桂利嗪 (flunarizine dihydrochloride)	27.74	1	$Y=0.128\ 9X+0.236\ 4$	0.999 7	/		
	杂质 A (impurity A)	13.65	0.492	$Y=0.102\ 9X-0.021\ 8$	0.999 6	1.25		
	杂质 C (impurity C)	26.50	0.955	$Y=0.123\ 3X-0.057\ 0$	0.999 4	1.05	1.27	1.06
II	盐酸氟桂利嗪 (flunarizine dihydrochloride)	26.45	1	$Y=0.128\ 0X+0.128\ 1$	0.999 0	/		
	杂质 A (impurity A)	25.09	0.476	$Y=0.100\ 0X-0.007\ 5$	0.999 9	1.28		
	杂质 C (impurity C)	12.59	0.949	$Y=0.119\ 7X-0.008\ 7$	0.999 9	1.07		

采用资生堂 Capcell PAK C₁₈ (5 μm, 250 mm × 4.6 mm) 色谱柱再次测得盐酸氟桂利嗪杂质 A、C 的相对校正因子分别为 1.28 和 1.07。2 个系统所测的相对校正因子很接近,表明该方法耐用性好。

3.4 检测下限及定量下限测定

取已知杂质 A、C 以及盐酸氟桂利嗪适量,精密称定,加甲醇溶解并逐级稀释后进样 10 μL,按信噪比 S/N=3 确立检测下限, S/N=10 确立定量下限,结果盐酸氟桂利嗪以及杂质 A、C 的检测下限分别为 0.209 0、0.208 9、0.325 5 μg · mL⁻¹,其定量下限分别为 0.832 0、0.839 2、0.859 2 μg · mL⁻¹。

3.5 精密度试验

精密量取混合对照品储备液 5 mL 于 20mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀。精密量取 10 μL,注入液相色谱仪,平行进样 6 次,记录峰面积,结果盐酸氟桂利嗪及已知杂质 A、C 峰面积的 RSD 分别为 0.85%、0.32%、0.32%,均小于 2%,表明仪器精密度良好。

3.6 重复性考察

3.6.1 盐酸氟桂利嗪原料 取盐酸氟桂利嗪原料 (批号 20170305),按“2.2”和“2.3”项下方法平行制备供试品溶液和对照溶液各 6 份,采用加校正因子的主成分自身对照法计算杂质 A 的含量,不加校正因子的主成分自身对照法计算其他杂质及总杂质的含量,测定结果见表 4。

表 4 盐酸氟桂利嗪原料的重复性考察结果

Tab. 4 The repeatability test results of fluridiazine dihydrochloride

样品 (sample)	杂质含量 (the content of impurity) / %					
	A	B	C	D	最大单杂 (the biggest single impurity)	总杂质 (the total impurity)
1	-	0.110	0.016	0.014	0.100	0.255
2	-	0.108	0.016	0.014	0.101	0.254
3	-	0.108	0.016	0.014	0.099	0.251
4	-	0.109	0.016	0.014	0.100	0.256
5	-	0.110	0.016	0.014	0.101	0.255
6	-	0.109	0.016	0.014	0.099	0.253
均值 (average)	-	0.109	0.016	0.014	0.100	0.254
RSD/%	-	0.75	0	0	0.82	0.65

注 (note):“-”表示未检出 (the symbol “-” showed that the contents were not detected)

3.6.2 盐酸氟桂利嗪胶囊 取盐酸氟桂利嗪胶囊 (批号 161003),按“2.6.1”项步骤进行试验。测定

结果见表 5。

表 5 盐酸氟桂利嗪胶囊的重复性考察结果

Tab. 5 The repeatability test results of fluridiazine dihydrochloride capsules

样品 (sample)	杂质含量 (the content of impurity) /%					
	A	B	C	D	最大单杂 (the biggest single impurity)	总杂质 (the total impurity)
1	0.018	0.139	0.005	0.010	0.017	0.208
2	0.018	0.139	0.005	0.011	0.017	0.210
3	0.019	0.139	0.005	0.010	0.019	0.211
4	0.018	0.139	0.004	0.010	0.018	0.209
5	0.018	0.139	0.005	0.011	0.017	0.210
6	0.018	0.139	0.005	0.010	0.019	0.209
均值 (average)	0.018	0.139	0.005	0.010	0.018	0.210
RSD/%	2.0	0.15	5.1	7.5	3.4	0.51

3.7 盐酸氟桂利嗪胶囊的辅料干扰试验

依照企业提供的处方工艺,按处方比例称取相应辅料,用甲醇配制空白辅料溶液,照“3.1”项下方法测定,考察各辅料对有关物质检查的影响。色谱图见图 3。试验证明,辅料对有关物质检查无干扰。

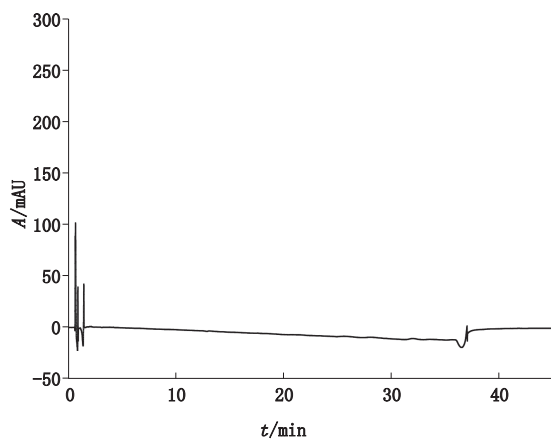


图 3 空白辅料溶液色谱图

Fig. 3 The chromatogram of blank auxiliary solution

3.8 回收率试验

3.8.1 盐酸氟桂利嗪原料 分别精密量取盐酸氟桂利嗪杂质 A 对照品储备液和已知杂质含量的同一批盐酸氟桂利嗪原料适量,加甲醇制成含盐酸氟桂利嗪杂质 A 和盐酸氟桂利嗪分别约为 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $10 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的供试溶液,再按“2.3”项下方法制备对照溶液,均平行制备 6 份,按“3.1”项下色谱方法进行。结果杂质 A 的平均回收率为 98.0%, RSD 为

0.60%,表明可以采用该方法对已知杂质 A 进行定量分析且准确度好。

3.8.2 盐酸氟桂利嗪胶囊 分别精密量取盐酸氟桂利嗪杂质 A 对照品储备液和已知杂质含量的同一批盐酸氟桂利嗪胶囊内容物适量,加甲醇制成含杂质 A 和盐酸氟桂利嗪分别约为 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $10 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的供试溶液,滤过,取续滤液,再按“2.3”项下方法制备对照溶液,均平行制备 6 份,照“3.1”项下色谱方法进行。结果杂质 A 的平均回收率为 99.3%, RSD 为 0.86%,表明可以采用新建立的方法对已知杂质 A 进行定量分析且准确度良好。

3.9 稳定性试验

3.9.1 盐酸氟桂利嗪原料 按照“2.2”项下方法配制供试品溶液,在室温下放置,分别于 0、2、4、6、8、12 h 进样分析,结果见表 6。12 h 内 4 种已知杂质和杂质总量均没有明显变化,该供试品溶液稳定。

3.9.2 盐酸氟桂利嗪胶囊 试验步骤同“3.9.1”项,试验结果(表 7)表明,12 h 内 4 种已知杂质和杂质总量均没有明显变化,表示该溶液稳定。

4 盐酸氟桂利嗪原料及其胶囊有关物质测定

精密称取盐酸氟桂利嗪原料及其胶囊内容物,按照“2.2”和“2.3”项下方法分别配制供试品溶液和对照溶液,按照“3.1”项下方法进行。采用加校正因子(1.27)的主成分自身对照法计算杂质 A 的含量,不加校正因子的主成分自身对照法计算其他杂质及总杂质的含量,结果见表 8、9。

表 6 盐酸氟桂利嗪原料杂质的稳定性结果

Tab. 6 The stability of the impurities in flunarizine hydrochloride

放置时间 (storage time)/h	峰面积 (peak area)				总杂质 (the total impurity)
	A	B	C	D	
0	-	1.738 5	0.239 5	0.200 1	3.922 8
2	-	1.737 0	0.239 6	0.200 2	3.929 6
4	-	1.736 7	0.239 1	0.200 1	3.919 1
6	-	1.736 9	0.238 4	0.199 1	3.901 8
8	-	1.735 0	0.237 5	0.198 3	3.874 8
12	-	1.732 5	0.234 3	0.198 9	3.863 5
RSD/%	-	0.12	0.85	0.29	0.70

注 (note): “-” 表示未检出 (The symbol “-” showed that the contents were not detected)

表 7 盐酸氟桂利嗪胶囊杂质的稳定性结果

Tab. 7 The stability of the impurities in flunarizine hydrochloride capsules

放置时间 (storage time)/h	峰面积 (peak area)				总杂质 (the total impurity)
	A	B	C	D	
0	0.234 9	2.239 8	0.076 9	0.155 6	3.598 5
2	0.228 6	2.250 6	0.059 7	0.161 8	3.455 2
4	0.226 7	2.220 3	0.065 6	0.164 1	3.458
6	0.243 7	2.209 3	0.065	0.138 2	3.412 6
8	0.221 9	2.097 9	0.066 7	0.141 1	3.482 7
12	0.215 8	2.182 7	0.066 2	0.148 5	3.519 7
RSD/%	4.3	2.5	8.4	7.1	1.8

表 8 2 批盐酸氟桂利嗪原料的杂质含量测定结果

Tab. 8 Contents of impurities in two batches of fluridiazine dihydrochloride

批次 (batches)	杂质含量 (the content of impurity) /%					总杂质 (the total impurity)
	A	B	C	D	最大单杂 (the biggest single impurity)	
1	-	0.109	0.016	0.014	0.100	0.255
2	-	0.161	0.017	0.028	0.033	0.268

注 (note): “-” 表示未检出 (the symbol “-” showed that the contents were not detected)

表 9 5 批盐酸氟桂利嗪胶囊的杂质含量测定结果

Tab. 9 Contents of impurities in five batches of fluridiazine dihydrochloride capsules

批次 (batches)	杂质含量 (the content of impurity) /%					总杂质 (the total impurity)
	A	B	C	D	最大单杂 (the biggest single impurity)	
1	0.095	0.123	0.010	0.019	0.149	0.735
2	0.018	0.139	0.005	0.010	0.018	0.210
3	0.063	0.173	0.011	0.018	0.033	0.370
4	0.016	0.098	0.002	0.047	0.022	0.202
5	0.033	0.042	-	0.036	0.045	0.320

注 (note): “-” 表示未检出 (The symbol “-” showed that the contents were not detected)

5 讨论

本方法可以检出盐酸氟桂利嗪原料及其胶囊的已知杂质,并与其他未知杂质有效分离,检测了已知杂质 A 和 C 的相对校正因子,最终采用加校正因子的自身对照法控制已知杂质 A,不加校正因子的自身对照法控制已知杂质 B、C、D。相比于《中国药典》2015 年版,该方法采用梯度洗脱,检出杂质更完全;相比于 EP 9.0 和 BP 2017,该方法流动相中盐浓度小,对色谱柱没有太高的要求,延长了色谱柱使用寿命,降低了试验成本,大大提高了检查方法的耐用性,是一种专属性强、重复性好、简单又快速的有关物质检查方法。

参照 EP 9.0^[9] 规定:杂质 A 的峰面积(乘以校正因子 1.27)不得大于对照溶液主峰面积的 0.4 倍(0.1%),杂质 B 的峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 2 倍(0.5%),杂质 C 的峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 1 倍(0.25%),杂质 D 的峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 0.4 倍(0.1%);其他未知杂质的峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 0.4 倍(0.1%);各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的 4 倍(1.0%)。以此标准进行判断,本试验中 2 批原料有关物质均符合规定;盐酸氟桂利嗪胶囊除 1 批的最大单个杂质不符合规定外,其余均符合规定。

参考文献

- [1] CIVELEK E, SOLMAZ I, ONAL MB, *et al.* Comparison of intrathecal flunarizine and nimodipine treatments in cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits [J]. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 2011, 110(Pt 2): 69
- [2] 李桂英. 盐酸氟桂利嗪治疗脑动脉硬化症的疗效和安全性分析 [J]. *中国临床新医学*, 2015, 8(9): 839
- LI GY. Analysis of the efficacy and safety of flunarizine

hydrochloride in the treatment of cerebral arteriosclerosis [J]. *Chin J New Clin Med*, 2015, 8(9): 839

- [3] 蒋赞. 复方丹参滴丸联合盐酸氟桂利嗪治疗慢性脑供血不足临床观察 [J]. *中医药临床杂志*, 2016, 28(1): 41
- JIANG Y. To observe the clinical curative effect of compound Danshen dropping pills combined flunarizine hydrochloride capsules in the treatment of chronic cerebral circulatory insufficiency [J]. *Clin J Tradit Chin Med*, 2016, 28(1): 41
- [4] 王泽民. 当代结构药物全集 [M]. 北京: 科学技术出版社, 1991: 4520
- WANG ZM. Complete Works of Structural Drugs [M]. Beijing: Scientific and Technological Publishers, 1991: 4520
- [5] ORRENIUS S, McCABE JrMJ, NICOTERA P. Ca²⁺-dependent mechanisms of cytotoxicity and programmed cell death [J]. *Toxicol Lett*, 1992, 64-65: 357
- [6] ORRENIUS S, NICOTERA P. The calcium ion and cell death [J]. *J Neural Transm*, 1994, 43: 1
- [7] KASS GE, ORRENIUS S. Calcium signaling and cytotoxicity [J]. *Environ Health Persp*, 1999, 107(Suppl 1): 25
- [8] 敖艳霞. 西比灵的药理作用及临床应用 [J]. *中国保健营养*, 2013, 3(下): 1427
- AO YX. The pharmacological function and clinical application of flunarizine [J]. *China Health Nutr*, 2013, 3(2nd Vol): 1427
- [9] 卢文琴, 尹航. 盐酸氟桂利嗪胶囊的临床研究与药理作用 [J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(19): 130
- LU WQ, YIN H. Clinical study and pharmacological action of flunarizine hydrochloride capsules [J]. *Chin J Mod Drug Appl*, 2012, 6(19): 130
- [10] 张卫军. 眩晕宁薄膜衣片与盐酸氟桂利嗪胶囊治疗系统性眩晕的临床对照 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(13): 1110
- ZHANG WJ. A clinical study of the effect of Xuanyunning filmlok and sebilium capsule on systemic dizziness disease [J]. *Chin Hosp Pharm*, 2011, 31(13): 1110
- [11] 中华人民共和国药典 2015 年版. 二部 [S]. 2015: 1038
- ChP 2015. Vol II [S]. 2015: 1038
- [12] EP 9.0 [S]. 2017: 2494
- [13] BP 2017 [S]. 2017: I -1010

(本文于 2018 年 5 月 24 日收到)