

甲硝唑片制剂有关物质测定

孙燕, 李月, 赵海清, 秦友文*

北京春风药业有限公司, 北京
Email: *qinyouwen@126.com

收稿日期: 2020年12月9日; 录用日期: 2021年1月4日; 发布日期: 2021年1月11日

摘要

目的: 采用高效液相色谱法测定甲硝唑片制剂中的有关物质并进行杂质谱研究。方法: 以Welch Ultimate® XB-C18 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm)色谱柱为分析柱; 结果: 甲硝唑与有关物质具有良好的分离度, 分离度均大于2, 并对3批自制甲硝唑片有关物质进行考察, 与原研市售品相当, 均满足质量控制标准。结论: 本方法简便、快速、灵敏、准确, 可作为甲硝唑片有关物质的检测方法, 同时杂质谱研究有助于保证甲硝唑片质量标准性。

关键词

甲硝唑片, 有关物质, 高效液相色谱法

Determination of Related Substances in Metronidazole Tablets

Yan Sun, Yue Li, Haiqing Zhao, Youwen Qin*

Beijing Chunfeng Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing
Email: *qinyouwen@126.com

Received: Dec. 9th, 2020; accepted: Jan. 4th, 2021; published: Jan. 11th, 2021

Abstract

Objective: To determine the related substances in metronidazole tablets preparation by high performance liquid chromatography and to study the impurity profile. **Method:** Welch Ultimate® XB-C18 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) chromatographic column was used as the analytical column; the results showed that metronidazole and related substances had a good resolution, and the resolution was greater than 2. The related substances of azole tablets were investigated, and they were equivalent to the original commercial products, and all met the quality control standards. **Conclusion:**

*通讯作者。

This method is simple, rapid, sensitive and accurate. It can be used as a detection method for related substances in metronidazole tablets. At the same time, the study of impurity profile can help ensure the quality standard of metronidazole tablets.

Keywords

Metronidazole Tablets, Related Substances, High Performance Liquid Chromatography

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲硝唑片是目前用于治疗或预防厌氧菌引起的系统或局部感染的首选药,临床常用于腹腔、消化道、女性生殖系、下呼吸道、皮肤及软组织、骨和关节等部位的厌氧菌感染,效果显著[1]-[6]。其中原料药甲硝唑为2-甲基-5-硝基咪唑与环氧乙烷羟乙基化所得的产物。

2. 仪器与试药

2.1. 仪器

LC-20AT 型高效液相色谱仪(日本岛津公司),包括紫外检测器,在线脱气机,四元梯度泵,化学工作站;Ultimate XB-C18 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm)型色谱柱(上海月旭科技股份有限公司)。AB135-S 型十万分之一电子分析天平(德国梅特勒-托利多公司);R200D 型万分之一电子分析天平(德国赛多利斯公司);Labonco500TPS 型强光稳定性试验箱(北京兰贝石恒温技术有限公司);SHH-150SD 型恒温恒湿箱(重庆永生实验仪器厂);PHG-9030A 型烘箱(上海精宏实验设备有限公司);TGL-16C 型离心机(上海安亭科学仪器有限公司);KQ600 型超声波(昆山市超声仪器有限公司)。

2.2. 药品与试剂

甲硝唑工作对照品(武汉武药制药有限公司,批号:DZC04-190187,含量:99.69%)。空白辅料(北京春风药业有限公司自制,批号:190903)。杂质A对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100512-201804,含量:100%),杂质B对照品(LGC Labor GTmbH,批号:G173013,含量:99.92%),杂质C对照品(QUALITY CONTROL CHEMICALS INC.,批号:21-APR-17-03,含量:88.18%),杂质D对照品(Toronto Research Chemicals,批号:21-APR-17-03,含量:99.26%),杂质E对照品(Toronto Research Chemicals,批号:5-CHG-94-3,含量:99.40%),杂质F对照品(QUALITY CONTROL CHEMICALS INC.,批号:06-APR-17-06,含量:99.07%),杂质G对照品(Toronto Research Chemicals,批号:2-PYL-32-1,含量:98.40%);其化学结构分别为2-甲基-5-硝基咪唑、4-硝基咪唑、2-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)乙醇、2-(5-硝基-1H-咪唑-1-基)乙醇、2-(2-甲基-4-硝基-1H-咪唑-1-基)乙醇、2-[2-(2-甲基-5-硝基-1H-咪唑-1-基)乙氧基]乙醇、2-(2-甲基-5-硝基-1H-咪唑-1-基)乙酸。甲硝唑片工艺验证批样品(北京春风药业有限公司,批号:201912007,202001004,202001005)。甲硝唑片参比制剂(Sanofi,批号:124080B,135790C,142860D)。甲醇为色谱级,购自MREDA;磷酸二氢钾为分析纯,购自国药集团;氢氧化钠为分析纯,购自北京化工厂;盐酸为分析纯,购自北京化工厂;过氧化氢为分析纯,购自天津大茂;纯净水(屈臣氏,批准号:GB 19298)。微孔滤头,型号 PTFE (0.45 μm, 25 mm)与尼龙(0.45 μm, 25mm),均购自上海安谱[7] [8]。

3. 方法与结果

3.1. 色谱条件

Welch Ultimate[®] XB-C18 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 色谱柱为分析柱; 甲醇-1.36 g/L 磷酸二氢钾缓冲液 (20:80) 为流动相; 流速为 1 mL/min; 柱温为 40℃; 检测波长为 315 nm; 进样体积为 10 μL。

3.2. 溶液的配制

空白溶剂: 甲醇 - 水(20:80)。

空白辅料溶液: 精密称取空白辅料约 100 mg, 置 200 ml 量瓶中, 加甲醇适量, 超声 20 分钟(40 kHz, 500 W, 每 5 分钟振摇 30 秒), 放冷后, 用溶剂稀释至刻度, 摇匀, 离心 10 min (室温, 转速: 5000 转/min), 取上清液作为空白辅料溶液。

杂质定位溶液: 取杂质 A、杂质 B、杂质 C、杂质 D、杂质 E、杂质 F、杂质 G 适量, 用溶剂各稀释成 10 μg/ml 的定位溶液, 作为杂质定位溶液, 结果见图 1。

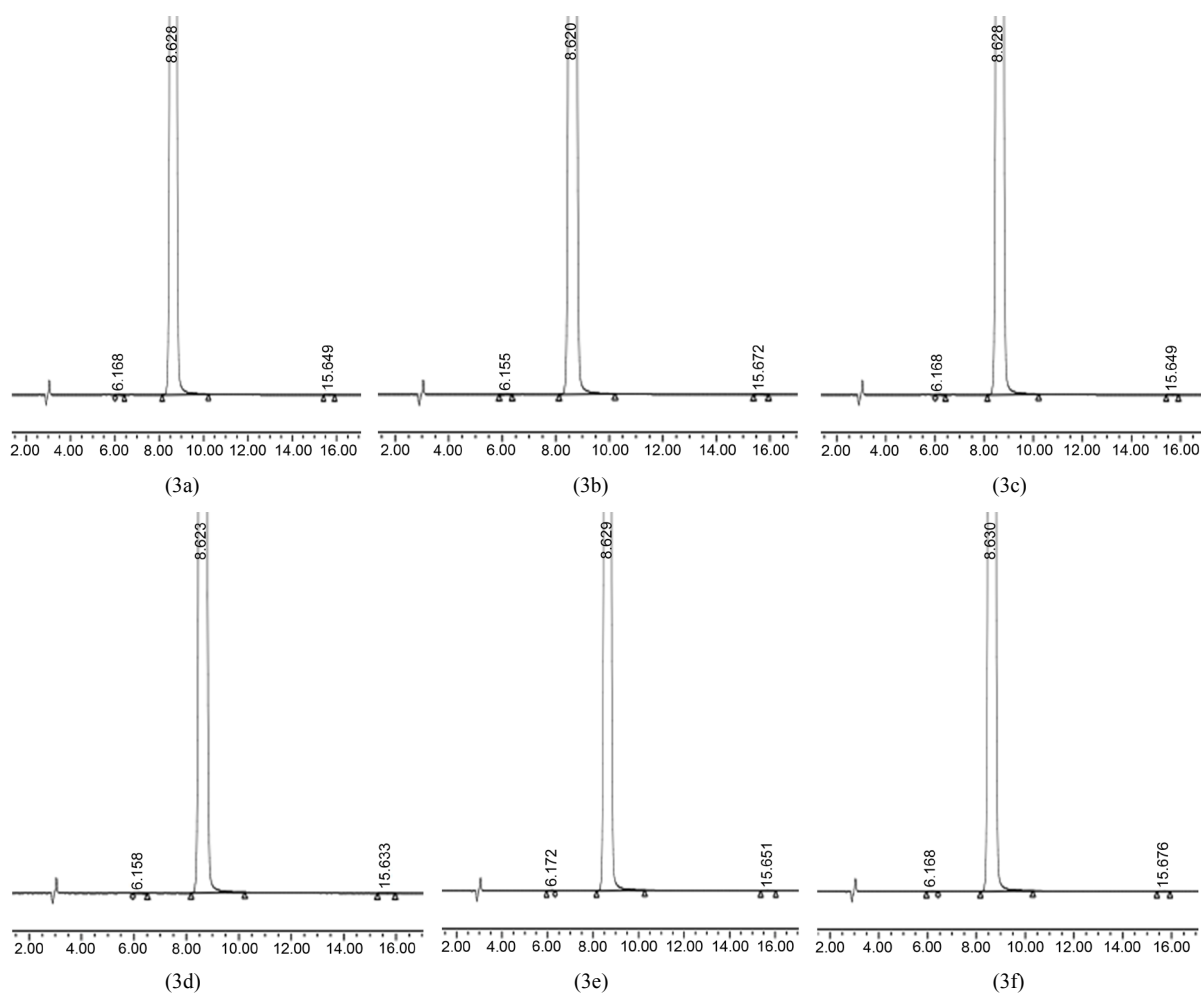


Figure 1. Discard 1 mL (3a), 3 mL (3b), 5 mL (3c) of the PTFE filter membrane and 1 mL (3d), 3 mL (3e) and 5 mL (3f) of the nylon filter membrane. High performance liquid chromatogram of sample solution

图 1. 聚四氟乙烯 PTFE 滤膜弃去 1 mL (3a)、3 mL (3b)、5 mL (3c) 和尼龙滤膜弃去 1 mL (3d)、3 mL (3e)、5 mL (3f) 供试品溶液高效液相色谱图

3.3. 样品中有关物质的测定

对本品三批样品及三批原研市售品有关物质进行测定,同时取各杂质混合溶液进行定位,确定样品中各杂质情况。结果显示,验证三批甲硝唑片样品有关物质中均检测出已知杂质 A,原研市售品检出已知杂质 A,且样品杂质检出含量均很小;样品的有关物质水平与市售品的相当;任何单一杂质(包括已知杂质)的量均小于本品的鉴定阈值 0.10%,杂质总量也远低于 0.5%;而且 3 批工艺验证样品的杂质含量水平相当。表明了样品质量安全,工艺稳定,同时也说明了此方法有助于保证甲硝唑片生产过程中有关物质的考察研究。具体见表 1。

Table 1. Test results of related substances in metronidazole tablets samples

表 1. 甲硝唑片样品中有关物质检测结果

样品	自制品			原研市售品		
批号	201912007	202001004	202001005	124080B	135790C	142860D
生产商	北京春风	北京春风	北京春风	阳光诺和	阳光诺和	阳光诺和
杂质 A ≤ 0.5%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
杂质 B ≤ 0.1%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
杂质 C ≤ 0.1%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
杂质 D ≤ 0.1%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
杂质 E ≤ 0.1%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
杂质 F ≤ 0.1%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
杂质 G ≤ 0.1%	0.006%	0.007%	0.008%	未检出	0.006%	0.009%
未知杂质 ≤ 0.1%	0.014%	0.015%	0.015%	0.002%	0.009%	0.011%

4. 结论

本研究建立的高效液相色谱(HPLC)法,将甲硝唑片及制剂生产过程中可能产生的 7 种有关物质进行了有效分离,方法简便、灵敏,对甲硝唑片单个杂质和总杂质进行了有效地控制。并通过甲硝唑片强降解实验进行分析,了解杂质的产生原因,杂质的变化情况,为制剂中杂质的定性、定量研究提供实验准备。

本实验通过对比自制品和原研市售品甲硝唑片中杂质的种类和数量,了解到自制品与原研品在杂质控制水平上相当,可推测到自制品质量安全,工艺稳定,对甲硝唑片的质量考察研究具有重要意义。

基金项目

北京市怀柔区科技计划资助项目。

参考文献

- [1] 蒙丽琼,金其扬,蓝媯容. 高效液相色谱-串联质谱法测定罗非鱼中甲硝唑残留量的不确定度评定[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(22): 8298-8302.
- [2] 王艳,王淼,刘菊才,吴艳云,徐艺芮,罗培林. 超高效液相色谱-串联质谱法同时检测鸡蛋中甲硝唑与地美硝唑及其代谢物残留[J]. 现代农业科技, 2020(22): 191-193.
- [3] 王斌,牛记者,董丹丹,郭柏坤,王莲芳,上官苗苗. 猪肉中硝基咪唑类药物残留快速测定方法[J]. 食品工业, 2020, 41(9): 321-325.

-
- [4] 郭宣利, 王文廉. 基于金-铜纳米复合粒子修饰的甲硝唑分子印迹传感器的研究[J]. 分析科学学报, 2020(6): 815-820.
- [5] 田海娇, 张府君, 武婷. UPLC-MS/MS 法测定饲料级兽药中甲硝唑和地美硝唑的含量[J]. 广州化工, 2020, 48(12): 82-83+133.
- [6] 马秋冉, 杨星, 杨秀玉, 张秀英, 于晓辉. 顶空气相色谱法检测羟基甲硝唑对照品中的残留溶剂[J]. 中国兽志, 2020, 54(6): 56-60.
- [7] 李桂琳, 邓琥, 刘泉澄, 郭志成, 张祺, 尚丽平. 甲硝唑的太赫兹特征吸收光谱分析[J]. 激光与光电子学进展, 2020, 57(17): 291-296.
- [8] 孙育欢, 杨铭. 高效液相色谱法测定化妆品中甲硝唑及 10 种抗生素[J]. 化工时刊, 2019, 33(11): 13-16.