

# HPLC 法测定注射用法莫替丁的有关物质

冀宛丽, 赵家太<sup>1</sup>, 吴冬宏 (山西省长治市药品检验所, 长治 046000; <sup>1</sup> 山西太行药业股份有限公司)

**摘要:** 目的用 HPLC 法测定注射用法莫替丁有关物质的含量。方法采用 Diamonsil C<sub>18</sub> 色谱柱; 以 0.01 mol · L<sup>-1</sup> 庚烷磺酸钠溶液-乙腈-甲醇 (25: 6: 1) 为流动相, 用冰醋酸调节 pH 至 3.9; 流速为 1.0 mL · min<sup>-1</sup>, 检测波长为 267 nm。结果有关物质的浓度在 106~317 μg · mL<sup>-1</sup> 范围内均与峰面积呈良好的线性关系,  $r=0.9712$ , 法莫替丁有关物质能有效分离, 有关物质的最低检测限 (S/N=3) 为 0.02 ng · mL<sup>-1</sup>。结论此方法简便、快速、准确, 可用于该药有关物质的检查。

**关键词:** HPLC; 法莫替丁有关物质

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777 (2010) 06-0576-02

## Determination of Related Substances in Famotidine for Injection by HPLC

Ji Wanli, Zhao Jiatai and Wu Donghong (Shanxi Changzhi Institute for Drug Control, Changzhi 046000; <sup>1</sup> Shanxi Taihang Pharmaceutical Co. Ltd.)

**ABSTRACT:** **Objective** An HPLC method for the determination of related substances in famotidine for injection was established. **Methods** Diamonsil C<sub>18</sub> column was used; the mobile phases consisted of 0.01 mol · L<sup>-1</sup> sodium heptanesulfonate solution-acetonitrile-methanol (25: 6: 1) (adjust pH to 3.9 with acetic acid). The flow rate was 1.0 mL · min<sup>-1</sup>; detecting wavelength was 267 nm. **Results** The linear range of related substances was 106~317 μg · mL<sup>-1</sup>,  $r=0.9712$ . Famotidine and related substances can be effectively separated. The lowest detection limit of related substances (S/N=3) was 0.02 ng · mL<sup>-1</sup>. **Conclusion** The method is simple, fast and accurate. It may be adopted for the examination of the impurities of the drug.

**KEY WORDS:** HPLC; famotidine; related substances

法莫替丁 (Famotidine) 是组胺-H<sub>2</sub> 受体阻滞药。原质量标准<sup>[2]</sup> 样品用量大, 有关物质不易检出。本文尝试 HPLC 法, 采用自身对照法测定其有关物质, 不需用杂质对照品, 色谱系统能较好地分离主成分及有关物质, 可用于注射用法莫替丁有关物质的测定。

### 1 仪器与试剂

LC 2010-AHT 液相色谱仪 (日本岛津公司); 二元泵, 紫外检测器, 脱气机, 自动进样器; 法莫替丁对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号: 100305-200502, 含量: 100%); 样品 (山西康宝药业集团股份有限公司, 批号: 071004, 071204, 规格: 20 mg); 甲醇、乙腈为色谱纯, 庚烷磺酸钠

为分析纯; 试验用水为重蒸馏水。

### 2 方法与结果

#### 2.1 对照品溶液及样品溶液的制备

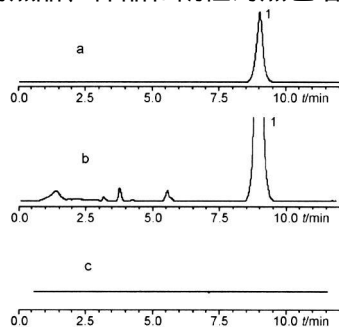
**2.1.1 法莫替丁对照品溶液** 精密称取法莫替丁对照品 25.02 mg, 置 25 mL 量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀即得。

**2.1.2 样品溶液制备** 精密称取样品细粉约 1.25 片量, 置 50 mL 量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液即得。

**2.1.3 阴性对照品溶液的制备** 按处方制备不含法莫替丁的样品, 按样品溶液制备方法制成相应的阴性样品溶液, 精密量取溶液 20 μL, 注入色谱仪。色谱图中无吸收峰。

## 2.2 色谱条件及系统适用性试验

色谱柱: Diamonsil C<sub>18</sub> (4.6mm × 150mm), 流动相: 0.01mol·L<sup>-1</sup>庚烷磺酸钠溶液 (用冰醋酸调节 pH 至 3.9) - 乙腈 - 甲醇 (25:6:1), 流速: 1.0mL·min<sup>-1</sup>, 检测波长: 267nm, 进样量 20μL, 柱温: 40℃。法莫替丁峰理论塔板数: 6420, 法莫替丁与相邻杂质峰分离度大于 1.5。在此条件下, 法莫替丁对照品、样品和阴性对照色谱图见图 1。



a. 对照品; b. 样品; c. 阴性对照; 1. 法莫替丁。

图 1 法莫替丁 HPLC 色谱图

## 2.3 线性关系考察

分别精密量取上述法莫替丁对照品溶液 1、2、5、10、15mL 置 25mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 20μL, 注入液相色谱仪。测得峰面积分别为 152、306、760、1543、2313。以峰面积为纵坐标, 以进样量为横坐标, 求得直线方程

$$Y = 5.559 \times 10^3 X - 6.529 \times 10^2 \quad r = 0.9712$$

结果表明, 有关物质的浓度在 106~317μg·mL<sup>-1</sup> 范围内均与峰面积呈良好的线性关系。

## 2.4 专属性试验

称取法莫替丁约 25mg 5 份, 分别在碱溶液、酸溶液、30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液, 高温 (80℃) 及光照条件下室温放置 24h, 按样品测定方法项下方法稀释, 取 20μL 注入色谱仪, 记录色谱图至法莫替丁峰保留时间的 2 倍。破坏条件下所产生的降解产物均能与主峰很好分离。

## 2.5 最低检测限测定

按信噪比等于 3 (S/N=3) 作为最低检测限, 测得注射用法莫替丁的有关物质的最低检测限为 0.02ng·mL<sup>-1</sup>。

## 2.6 样品的有关物质测定

取上述样品溶液作为有关物质供试品溶液; 同时精密量取该液 1.0mL, 置 100mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为有关物质的对照溶液; 分别进样 20μL 测定, 记录色谱图至主峰保留时间的 2 倍, 计算样品溶液各杂质峰面积的和, 不

得大于对照溶液主峰的面积 (1%)。

## 2.7 稳定性试验

精密量取同一样品溶液, 间隔 0、4、8h, 进样 10μL, 法莫替丁峰面积基本不变, RSD 为 0.5%; 法莫替丁的有关物质峰面积也基本不变, RSD 为 1.0%。结果表明法莫替丁和法莫替丁的有关物质溶液在 8h 内稳定。

## 2.8 重复性试验

精密称取样品细粉约 1 片量, 5 份, 按样品溶液制备, 测得每片平均含量为 20.01mg, RSD 为 0.08%; 测得每片含法莫替丁的有关物质平均含量为 0.10mg, RSD 为 4.47%。

## 3 讨论

法莫替丁的有关物质的对照品不易获得, 据有关文献<sup>[3]</sup>介绍, 当无法获得杂质对照品时, 可采用不加校正因子的主成分自身对照法。此法是国内目前使用最多的杂质测定方法。本文采用该法来测定注射用法莫替丁的有关物质, 实验表明样品主成分与杂质能达到较好的分离; 方法灵敏度高、专属性、重复性、稳定性均较好。

采用 HPLC 法来测定有关物质的含量, 其色谱条件与含量测定项下的色谱条件相同, 在含量测定的同时, 即可对有关物质进行测定。方法方便可行。

## 参考文献:

- [1] 中国药典 [S]. 二部, 2005: 364-362
- [2] 国家食品药品监督管理局标准 (试行) [S]. WS1-(X-040)-2004Z
- [3] 凌大奎. 有关物质及其高效液相色谱测定法 [J]. 中国药理学杂志, 2000, 35 (8): 567-569
- [4] 吴爱琴, 林曼, 吴昭怡, 等. HPLC 法测定盐酸非索非那定片的有关物质 [J]. 广东医学院学报, 2004, 22 (5): 478-479
- [5] 岳志华, 黄海伟, 李慧义. 用 HPLC 法检查法莫替丁氯化钠注射液有关物质时的问题和讨论 [J]. 中国药品标准, 2008, 9 (2): 130-133
- [6] 吕娟丽, 孙燕芳, 李国辉, 等. 高效液相色谱法测定法莫替丁及其制剂的含量 [J]. 解放军药学报, 2000, 16 (3): 154-156
- [7] 王海荣, 张丽萍, 杜进. 高效液相色谱法测定注射用法莫替丁的含量 [J]. 中国药业, 2002, 11 (9): 47-47
- [8] 邹桂欣, 王光函, 杜佳林, 等. 高效液相色谱法测定人血清中法莫替丁的含量 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9 (2): 121-123
- [9] 李超英. HPLC 法测定复方法莫替丁咀嚼片的含量 [J]. 药学进展, 2003, 27 (3): 166-168
- [10] 岳志华, 牛秀华, 张启明. 关于法莫替丁氯化钠注射液含量测定标准统一中的问题讨论 [J]. 中国药品标准, 2007, 8 (2): 30-32