

# HPLC 法测定苹果酸阿莫曲坦含量的研究

周唯兰, 吴品江, 周芯宇, 颜欢, 李元波 (扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司, 四川成都 611830)

**摘要** [目的] 建立一种高效液相色谱法, 测定苹果酸阿莫曲坦片的含量。[方法] 采用高效液相色谱法(HPLC), 色谱柱为 Agilent Zobax SB C8 column (250×4.6 mm, 5 μm); 以缓冲液(取 0.5 g 辛烷磺酸钠与 5 ml 磷酸溶液, 加水至 1 000 ml, 用 5 mol/L 氢氧化钠调节 pH 至 3.0) - 乙腈作为流动相, 等度洗脱, 流速 1.0 ml/min, 柱温 30 ℃, 检测波长 230 nm, 进样量 10 μl。[结果] 苹果酸阿莫曲坦的浓度在 17.49~209.88 μg/ml 范围内线性关系良好( $Y=27.534X+9.693$ ,  $r=0.9999$ ), 高、中、低 3 种浓度的平均回收率( $n=3$ )为 99.23% ( $RSD=0.95%$ ); 中间精密性  $RSD=0.98%$  ( $n=6$ ), 重复性和耐用性良好。[结论] 该方法简便、灵敏、准确, 可作为苹果酸阿莫曲坦片含量的检验方法。

**关键词** 苹果酸阿莫曲坦; 含量测定; HPLC

中图分类号 S854.5<sup>+</sup>3 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2015)08-007-02

## Determination of Almotriptan Malate Tablets by HPLC

ZHOU Wei-lan, WU Pin-jiang, ZHOU Xin-yu et al (Yangtze River Pharmaceutical Group Sichuan Eron Pharmaceutical Company Limited, Chengdu, Sichuan 611830)

**Abstract** [Objective] To establish a HPLC method for the determination of almotriptan malate tablets. [Method] Using high-performance liquid chromatography, chromatographic column of Agilent zobax SB C8 column (250×4.6 mm, 5 μm); With a mixture of octane sulfonate buffer (adjusted pH to 3.0 with phosphoric acid) and acetonitrile as mobile phase, isocratic elution method, flow rate 1.0 ml/min, temperature 30℃, detection wavelength 230 nm, injection 10 μl. [Result] Almotriptan malate concentration in the range of 17.49 to 209.88 μg/ml has a good linear relationship ( $Y=27.534X+9.693$ ,  $r=0.9999$ ), the average recovery of high, middle, low, 3 kinds of concentration ratio ( $n=3$ ) 99.23% ( $RSD=0.95%$ ); intermediate precision  $RSD=0.98%$  ( $n=6$ ), Repeatability and durability is good. [Conclusion] The method is simple, sensitive, accurate, reproducible, which is suitable for the determination of almotriptan malate.

**Key words** Almotriptan malate; Content determination; HPLC

苹果酸阿莫曲坦片由西班牙 Almirall Prodesfarma 公司原研, Almirall 与 Johnson & Johnson 和 Abbott 等公司合作开发, 于 2000 年 9 月首次在西班牙上市, 2001 年在美国、丹麦、芬兰、德国、新西兰等国家上市。适应症为有偏头痛病史的患者有或无先兆的偏头痛发作的急性治疗, 耐受性好, 不良反应轻微且短暂。该药物有望成为曲坦类药物的后起之秀, 有着较广阔的市场前景<sup>[1]</sup>。为了临床安全和合理用药, 笔者建立了 HPLC 法测定苹果酸阿莫曲坦含量, 对其质量进行控制, 方法可靠, 结果准确。

## 1 材料与与方法

**1.1 仪器与试剂** 1100 高效液相色谱仪(美国安捷伦, VWD 紫外检测器); BP61 型 Sartorius 电子分析天平(上海精科仪器厂); 苹果酸阿莫曲坦对照品(批号: FOJ054, USP); 苹果酸阿莫曲坦片(自制: 14110101, 14110601, 14110901); 乙腈为色谱纯; 水为重蒸馏水, 其余试剂为分析纯。

**1.2 色谱条件** 色谱柱: Agilent Zobax SB C8 色谱柱(250×4.6 mm, 5 μm); 流速 1.0 ml/min, 柱温 30 ℃, 检测波长 230 nm, 柱温 30 ℃, 进样量 10 μl。以缓冲液(取 0.5 g 辛烷磺酸钠与 5 ml 磷酸溶液, 加水至 1 000 ml, 用 5 mol/L 氢氧化钠调节 pH 至 3.0) - 乙腈(70:30)作为流动相, 按等度进行洗脱。

**1.3 测定方法** 取本品适量(约相当于苹果酸阿莫曲坦 17.5 mg), 精密称定, 置 50 ml 棕色量瓶中, 加流动相溶液溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 2 ml, 置 10 ml 棕色量瓶中, 用流动相溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。精密

量取供试品溶液 10 μl, 注入液相色谱仪, 记录色谱图。另取苹果酸阿莫曲坦对照品, 精密称定, 加流动相溶液溶解, 并定量稀释制成约含苹果酸阿莫曲坦 70 μg/ml 的溶液, 同法测定。按外标法以峰面积计算, 即得。

## 2 结果与分析

**2.1 系统适用性试验** 取本品粉末, 精密称定, 加流动相溶液溶解, 并定量稀释制成约含苹果酸阿莫曲坦 70 μg/ml 的溶液, 作为系统适用性试验溶液。精密量取系统适用性试验溶液 10 μl, 注入高效液相色谱仪, 连续进样 6 次, 记录色谱图, 峰面积和保留时间的  $RSD$  应小于 2.0%, 结果表明本品色谱条件下连续进样重复性良好。

**2.2 空白干扰专属试验** 取混合均匀的空白辅料适量(约相当于苹果酸阿莫曲坦 17.5 mg), 精密称定, 置 250 ml 量瓶中, 加流动相溶液适量, 超声使主药溶解, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 作为空白辅料溶液。精密量取 10 μl 注入液相色谱仪, 记录色谱图。结果表明, 辅料在与供试品主峰保留时间相同处无色谱峰出现, 不干扰本品的含量的测定。

**2.3 线性与范围** 取苹果酸阿莫曲坦对照品约 17.5 mg, 精密称定, 置 50 ml 棕色量瓶中, 加流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为贮备液; 精密量取贮备液 0.5、1.0、2.0、4.0、6.0 ml, 分别置于 10 ml 棕色量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。精密量取上述溶液各 10 μl, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图, 以峰面积为纵坐标进行线性回归, 回归方程为  $Y=27.534X+9.693$  ( $r=0.9999$ )。苹果酸阿莫曲坦浓度在 17.49~209.88 μg/ml 范围内, 呈良好的线性关系。

**2.4 重复性试验** 取苹果酸阿莫曲坦样品, 精密称定, 加流

**作者简介** 周唯兰(1973-), 女, 重庆人, 工程师, 从事药物制剂与分析方面的研究。

**收稿日期** 2015-01-26

动相溶液溶解,并且定量稀释制成约含苹果酸阿莫曲坦 70  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的溶液,平行配制 6 份样品进行含量测定,考察该方法的重复性。研究表明,平行试验 6 份样品的含量测定结果 RSD 小于 2%,方法重复性良好,适合含量测定。

**2.5 中间精密度试验** 取本品,按上述方法,分别于不同时间、不同实验员、不同仪器试验按照上述测定方法测定,平行配制 6 份样品进行含量测定,将 6 次的测定结果与重复性试验结果做统计分析。由表 1 可知,2 次测定结果基本一致,无明显不同,表明方法的精密度良好。

表 1 苹果酸阿莫曲坦中间精密度试验 %

测定次数	苹果酸阿莫曲坦含量	
	Agilent1260	Waters2695
1	99.23	101.01
2	101.32	99.32
3	101.56	100.91
4	99.56	99.11
5	100.61	99.25
6	98.11	99.86
均值	100.06	99.91
日内 RSD	1.22	0.78
日间 RSD	0.98	

**2.6 回收率试验** 取苹果酸阿莫曲坦对照品约 17.5 mg,精密称定,置 50 ml 棕色量瓶中,加流动相溶液溶解,并且稀释至刻度,摇匀;精密量取 2 ml,置 10 ml 棕色量瓶中,用流动相溶液稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。分别称取苹果酸阿莫曲坦原料药约 280、350、420 mg,各 3 份,按 20 片处方配比,分别加适量辅料压片,各取 1 片按照含量测定项下检查法制备供试品溶液。精密量取上述溶液各 10  $\mu\text{l}$ ,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。由表 2 可知,回收率良好。

表 2 回收率试验

样品溶液	加入量//mg	回收量//mg	回收率//%
80% - 1	14.10	13.86	98.29
80% - 2	14.10	14.04	99.62
80% - 3	14.01	13.97	99.69
100% - 1	17.51	17.16	98.00
100% - 2	17.52	17.67	100.86
100% - 3	17.53	17.20	98.08
120% - 1	21.03	20.87	99.22
120% - 2	21.06	21.00	99.72
120% - 3	21.33	21.24	99.59

(上接第 6 页)

[17] 贺亚. 水合物在反胶束体系中的生成特性及反胶束含水量的影响机制, 2005:1-62.

[18] NGUYEN H, PHILLIPS J B, JOHN V J. Clathrate Hydrate Formation in Reversed Micellar Solutions[J]. The Journal of Physical Chemistry, 1989, 93(25):8123-8126.

**2.7 溶液稳定性试验** 取供试品溶液,于棕色量瓶中室温放置 10 h,分别在 0、1、2、4、6、8 和 10 h 精密量取 10  $\mu\text{l}$  注入液相色谱仪,记录色谱图,考察含量的变化。研究表明,含量测定溶液于棕色量瓶中室温放置 10 h,峰面积无明显变化,可知该溶液稳定良好。

**2.8 耐用性试验** 通过将色谱条件的流动相初始比例、pH、流速、柱温及色谱柱更换进行微小的变动,考察该色谱条件的耐用性。由表 3 可知,对色谱条件进行微小变动,各变异条件下对本品含量检测无明显影响,可知该方法耐用性良好。

表 3 含量测定耐用性考察综合结果

条件	变化参数	含量	均值	RSD
		%	%	%
流动相初始比例	缓冲液 - 乙腈 (65:35)	101.32		
	缓冲液 - 乙腈 (70:30)	99.67		
	缓冲液 - 乙腈 (75:25)	99.68		
pH	2.8	99.92		
	3.0	100.32		
	3.2	99.16		
柱温	25 $^{\circ}\text{C}$	99.87		
	30 $^{\circ}\text{C}$	100.11	99.95	0.46
	35 $^{\circ}\text{C}$	99.68		
流速	0.8 ml/min	99.66		
	1.0 ml/min	100.11		
	1.2 ml/min	99.86		
更换色谱柱	色谱柱 1#	100.21		
	色谱柱 2#	100.02		
	色谱柱 3#	99.65		

**2.9 样品测定** 按照“1.3”项下测定方法测定苹果酸阿莫曲坦片 14110101、14110601、14110901 批的含量结果分别为 99.23%、99.96%、100.23%。

### 3 讨论

目前国内尚无苹果酸阿莫曲坦含量测定的相关报道,笔者建立了一种采用 HPLC 法测定苹果酸阿莫曲坦含量的方法,其准备度高,方便快捷,能有效控制苹果酸阿莫曲坦的质量。

### 参考文献

[1] 王鹏,高永鑫,廖福广. 抗偏头痛新药阿莫曲坦[J]. 中国新药杂志, 2006 (2):152-154.

[19] NORITOMI H, HIDAKA Y, KATO S, et al. Recovery of protein from reverse micelles through gas hydrate formation[J]. Biotechnology Techniques, 1999, 13:181-183.

[20] 丁皓,裴俊红. 反胶束水合萃取藻蓝蛋白研究[J]. 浙江工业大学学报, 2011, 39(4):372-375.