

HPLC校正因子法测定尼可地尔片的有关物质

朱莉娜^{1,2}, 吴兆伟², 吴斌², 王琳², 杜凯², 孙毅², 张喆², 胡琴², 高晓燕^{1*}
(1. 北京中医药大学中药学院, 北京102488; 2. 北京市药品检验研究院, 国家药品监督管理局仿制药研究与评价重点实验室, 中药成分分析与生物评价北京市重点实验室, 北京102206)

摘要 目的: 建立HPLC校正因子法测定尼可地尔片的有关物质。方法: 采用HPLC方法, 色谱柱: Atlantis T3 C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 以三氟乙酸-三乙胺-四氢呋喃-水 (3:5:3:989) 为流动相A, 三氟乙酸-三乙胺-四氢呋喃-水 (3:5:20:972) 为流动相B梯度洗脱; 流速: 1.2 mL·min⁻¹; 柱温: 25 °C; 检测波长: 262 nm。结果: 各杂质分离良好, 且在2~50 μg·mL⁻¹浓度范围内, $r=1.0000$, 线性良好。测定了杂质A~F的校正因子分别为0.67、0.76、1.40、1.45、0.82、1.26。高、中、低3个浓度的平均回收率为97.5%~103.0%, 回收率相对标准偏差 (RSD) 小于3.3%。结论: 本方法简便快速准确, 可用于尼可地尔片的质量控制。

关键词: 尼可地尔; 有关物质; 校正因子; 高效液相色谱法; 质量控制

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)07-0808-09

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.07.010

Determination of Related Substances in Nicorandil Tablets by HPLC Calibration Factor Method

Zhu Lina^{1,2}, Wu Zhaowei², Wu Bin², Wang Lin², Du Kai², Sun Yi², Zhang Zhe², Hu Qin², Gao Xiaoyan^{1*}
(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China; 2. Beijing Institute for Drug Control, NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Generic Drugs, Beijing Key Laboratory of Analysis and Evaluation on Chinese Medicine, Beijing 102206, China)

Abstract Objective: To establish HPLC calibration factor method for the determination of related substances in Nicorandil tablets. **Methods:** HPLC method was used with chromatographic column of Atlantis T3 C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm). Trifluoroacetic acid-triethylamine-tetrahydrofuran-water (3:5:3:989) was used as mobile phase A, and trifluoroacetic acid-triethylamine-tetrahydrofuran-water (3:5:20:972) was used as mobile phase B for gradient elution. The flow rate was 1.2 mL·min⁻¹ with column temperature at 25 °C. The detection wavelength was 262 nm. **Results:** Nicorandil and its impurities were well separated by the method. Good linearity was obtained with correlation coefficients of 1.0000 for all the impurities in the range of 2-50 μg·mL⁻¹. The calibration factors of nicorandil related substances A, B, C, D, E and F were 0.67, 0.76, 1.40, 1.45, 0.82 and 1.26, respectively. The average recoveries among the low, middle and high concentrations were from 97.5% to 103.0% and the relative standard deviations (RSD) were lower than 3.3%. **Conclusion:** The method is simple, rapid and accurate, and can be used for the quality control of nicorandil tablets.

Keywords: nicorandil; related substances; calibration factor; HPLC; quality control

作者简介: 朱莉娜 Tel: (010) 52779622; E-mail: zhulina159@126.com

通信作者: 高晓燕 Tel: (010) 84738618; E-mail: gaomiaoyan@bucm.edu.cn

尼可地尔 (Nicorandil), 化学名为 N -(2-羟乙基)-烟酰胺硝酸酯, 属硝酸酯类化合物, 是一种ATP敏感性钾通道开放剂, 临床上主要用于冠心病、心绞痛的治疗^[1-3]。国内尼可地尔片现行标准为地标升国标WS-10001-(HD-0151)-2002^[4], 未收载有关物质检查项, 且其含量测定方法为紫外E值法, 专属性较差, 造成国内长期对尼可地尔片的有关物质情况了解不深入。英国药典收载的尼可地尔片质量标准中, 采用HPLC法测定有关物质, 采用此方法测定进口的尼可地尔片样品, 发现尼可地尔与相关杂质峰分离度均大于1.5, 分离度良好。但采用该方法对国内的尼可地尔片样品进行检测后发现, 样品溶液中尼可地尔与杂质峰的分度以及未知杂质峰之间的分离度均小于1.5, 证明英国药典的方法无法有效分离国内尼可地尔片的有关物质^[5-9]。为有效控制尼可地尔片质量, 本文建立了一个能够对国内样品中杂质进行有效分离并准确定量的有关物质检查方法。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

LC-20A高效液相色谱仪 (岛津公司); 1200高效液相色谱仪 (Agilent公司); 2690高效液相色谱仪 (Waters公司); Milli-Q 纯水机 (Merck Millipore公司); 电子天平 (Mettler Toledo公司, XA205); Seven Compact 型 pH 计。

1.2 试剂

三氟乙酸、三乙胺、四氢呋喃均为色谱纯, 水为自制纯化水, 尼可地尔对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 101079-201001), 杂质A对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 100434-201603), 杂质B对照品 (Chugai Pharm Manufacturing Co. Ltd, 批号: S2014K1), 杂质C对照品 (Chugai Pharm Manufacturing Co. Ltd, 批号: S2013G1), 杂质D对照品 (Chugai Pharm Manufacturing Co. Ltd, 批号: S201101), 杂质E对照品 (Chugai Pharm Manufacturing Co. Ltd, 批号: S2014K1), 杂质F对照品 (TLC公司, 批号: 1934-052A1), 尼可地尔片样品 (2家生产企业共88批次, 规格均为5 mg) 均来源于国家评价性抽验

及辅料 (企业提供, 批号: 201610087)。

2 方法与结果

2.1 溶液制备

2.1.1 对照品溶液

取尼可地尔对照品20 mg, 精密称定, 置10 mL量瓶中, 用稀释液[用三乙胺调节pH至5.0的三氟乙酸-三乙胺-四氢呋喃-水 (3:5:3:989)]溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取1 mL, 置100 mL量瓶中, 用稀释液稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液

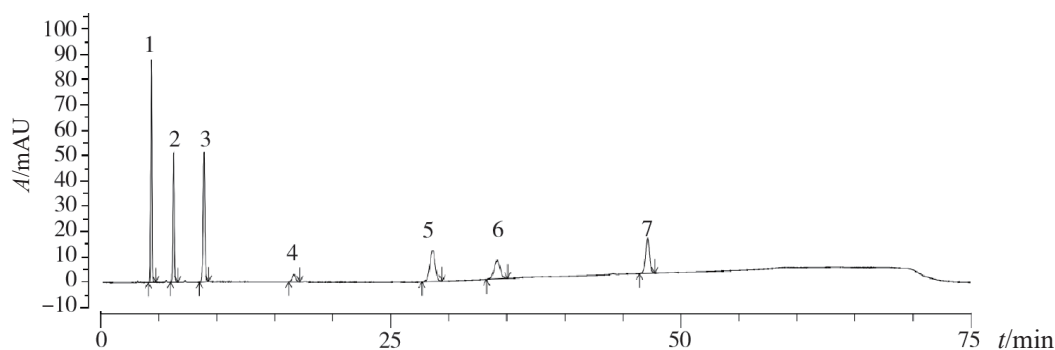
取本品细粉适量 (约相当于尼可地尔20 mg), 精密称定, 置10 mL量瓶中, 用稀释液振荡溶解并稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液。

2.2 色谱条件与测定方法

采用Atlantis T3 C₁₈色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 以三氟乙酸-三乙胺-四氢呋喃-水 (3:5:3:989) 为流动相A, 以三氟乙酸-三乙胺-四氢呋喃-水 (3:5:20:972) 为流动相B, 按表1进行梯度洗脱, 流速1.2 mL · min⁻¹, 柱温25 °C, 检测波长262 nm。精密量取供试品溶液、对照品溶液各10 μL, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图 (尼可地尔与杂质典型分离色谱图见图1)。供试品溶液色谱图中如有已知杂质峰, 以对照品溶液中尼可地尔峰面积为对照, 杂质峰面积乘以相应校正因子后按外标法计算。

表1 尼可地尔片有关物质测定梯度洗脱条件

时间 /min	流动相 A /%	流动相 B /%
0.0	100	0
22	100	0
54	0	100
65	0	100
66	100	0
75	100	0



1. 杂质 A; 2. 杂质 B; 3. 杂质 C; 4. 杂质 D; 5. 杂质 E; 6. 尼古地尔; 7. 杂质 F。

图 1 尼古地尔与杂质典型分离色谱图

2.3 方法学验证

2.3.1 专属性考察

取尼古地尔片细粉适量6份(各约相当于尼古地尔20 mg),置10 mL量瓶中,分别进行酸破坏(加 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液2 mL,室温放置2 h,用 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液调节pH至中性,加稀释液稀释至刻度,摇匀,滤过),碱破坏(加 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液2 mL,室温放置15 min,用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液调节pH至中性,加稀释液稀释至刻度,摇匀,滤过),氧化破坏(加30%过氧化氢溶液2 mL,室温放置2 h,加稀释液稀释至刻度,摇匀,滤过),高温破坏(60 °C加热3 h,加稀释液稀释至刻度,摇匀,滤过),高湿破坏(置相对湿度92.5%的恒湿密闭容器中,放置5 d,加稀释液稀释至刻度,摇匀,滤过),光照破坏(置4500 lx的光照强度下光照5 d,加稀释液稀释至刻

度,摇匀,滤过)。另取稀释液作为空白溶液。分别取上述溶液,按“2.2”项下色谱条件进样。结果显示,尼古地尔片经酸、碱、氧化、高温、高湿、光照破坏后,均有降解产物峰,但降解产物均能和主峰良好分离,不影响测定,空白溶剂对检测无干扰,说明系统具有良好的专属性。

2.3.2 校正因子测定及线性

取尼古地尔和杂质A~杂质F对照品,加稀释液分别配制成 $2 \sim 50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (相当于供试品溶液浓度的0.1%~2.5%)7个浓度的标准曲线溶液。各取10 μL ,注入液相色谱仪,在262 nm波长下,分别对尼古地尔和杂质A~杂质F以浓度对峰面积进行线性回归,以尼古地尔线性斜率与各杂质线性斜率的比值计算杂质的校正因子,取不同批号的3根Atlantis T3(250 mm \times 4.6 mm, 5 μm)色谱柱的平均值,详见表2。

表 2 杂质校正因子结果

杂质名称	尼古地尔线性方程	杂质线性方程	校正因子	平均值
杂质 A	$y=11314x-2858.7$ $r=1.0000$	$y=16619x+1499.9$ $r=1.0000$	0.681	0.67 \pm 0.007
	$y=11006x-116.92$ $r=1.0000$	$y=16265x+1629.2$ $r=1.0000$	0.677	
	$y=10911x+2842.4$ $r=1.0000$	$y=16354x+785.40$ $r=1.0000$	0.667	
杂质 B	$y=11314x-2858.7$ $r=1.0000$	$y=14860x+1327.5$ $r=1.0000$	0.761	0.76 \pm 0.004
	$y=11006x-116.92$ $r=1.0000$	$y=14580x+1136.3$ $r=1.0000$	0.755	
	$y=10911x+2842.4$ $r=1.0000$	$y=14480x+522.33$ $r=1.0000$	0.754	

续表 2

杂质名称	尼可地尔线性方程	杂质线性方程	校正因子	平均值
杂质 C	$y=11314x-2858.7$ $r=1.0000$	$y=8087.1x+440.76$ $r=1.0000$	1.399	1.40 ± 0.011
	$y=11006x-116.92$ $r=1.0000$	$y=7837.0x+345.26$ $r=1.0000$	1.404	
	$y=10911x+2842.4$ $r=1.0000$	$y=7884.7x+6.9300$ $r=1.0000$	1.384	
杂质 D	$y=11314x-2858.7$ $r=1.0000$	$y=7657.2x-1177.8$ $r=1.0000$	1.478	1.45 ± 0.022
	$y=11006x-116.92$ $r=1.0000$	$y=7680.7x-1463.1$ $r=1.0000$	1.433	
	$y=10911x+2842.4$ $r=1.0000$	$y=7517.8x-1352.4$ $r=1.0000$	1.451	
杂质 E	$y=11314x-2858.7$ $r=1.0000$	$y=13767x-1977.4$ $r=1.0000$	0.822	0.82 ± 0.001
	$y=11006x-116.92$ $r=1.0000$	$y=13411x-1644.8$ $r=1.0000$	0.821	
	$y=10911x+2842.4$ $r=1.0000$	$y=13293x-1889.5$ $r=1.0000$	0.821	
杂质 F	$y=11314x-2858.7$ $r=1.0000$	$y=8938.7x-593.10$ $r=1.0000$	1.266	1.26 ± 0.017
	$y=11006x-116.92$ $r=1.0000$	$y=8825.8x-1298.8$ $r=1.0000$	1.247	
	$y=10911x+2842.4$ $r=1.0000$	$y=8511.7x-1713.1$ $r=1.0000$	1.282	

2.3.3 精密度试验

精密吸取“2.1.1”项下对照品溶液10 μL, 按“2.2”项下色谱条件连续进样6次, 记录色谱峰面积, 计算RSD值为0.7% ($n=6$), 表明方法的精密度良好。

2.3.4 稳定性试验

取“2.1.2”项下供试品溶液, 分别于溶液制备后的0、2、4、8 h, 按“2.2”项下色谱条件进样, 测定杂质峰面积, 其总杂质峰面积, 尤其是杂质D峰面积有显著增大趋势, 说明供试品溶液在8 h内不稳定, 需临用新制。

2.3.5 检测限与定量限

精密称取尼可地尔对照品适量, 用稀释液溶解并逐步稀释至0.6和2 μg · mL⁻¹, 作为检测限和定量限溶液, 按“2.2”项下色谱条件进行测定,

记录色谱图, 计算各色谱峰信噪比 (S/N), $S/N > 3$ 时测得尼可地尔检测限为6 ng; $S/N > 10$ 时测得尼可地尔定量限为20 ng。

2.3.6 回收率试验

精密称取杂质A~F适量, 加稀释液稀释成0.2 mg · mL⁻¹的杂质回收率储备液。取尼可地尔片辅料细粉适量 (约相当于尼可地尔20 mg) 9份, 精密称定, 置10 mL量瓶中, 分别精密加入杂质回收率储备液2、1、0.5 mL, 各3份, 加稀释液稀释至刻度, 摇匀, 配制成回收率测定溶液。按“2.2”项下色谱条件进样, 测定各杂质峰面积, 计算平均回收率和RSD结果。杂质A~F平均回收率结果分别为102.9% (RSD=0.83%)、103.0% (RSD=3.2%)、97.5% (RSD=1.1%)、102.9% (RSD=1.9%)、101.6% (RSD=1.2%)、98.3% (RSD=0.72%)。

结果显示,各杂质的回收率均在95.0%~105.0%,表明方法的准确度良好。

2.3.7 耐用性试验

采用3个不同批号的色谱柱及3台不同品牌的色谱仪(岛津、Agilent、Waters)对供试品溶液进行了测定,杂质峰与主峰最小分离度为14.3,杂质峰之间最小分离度为2.9,符合要求。

2.4 样品测定

取2家国内企业共计88批次尼可地尔片样品,分别按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.2”项下色谱条件进样,测定杂质峰面积,以对照品溶液中尼可地尔峰面积为对照,杂质峰面积乘以相应校正因子后按外标法计算,结果见表3,供试品溶液典型图谱见图2。

表3 尼可地尔片有关物质结果

%

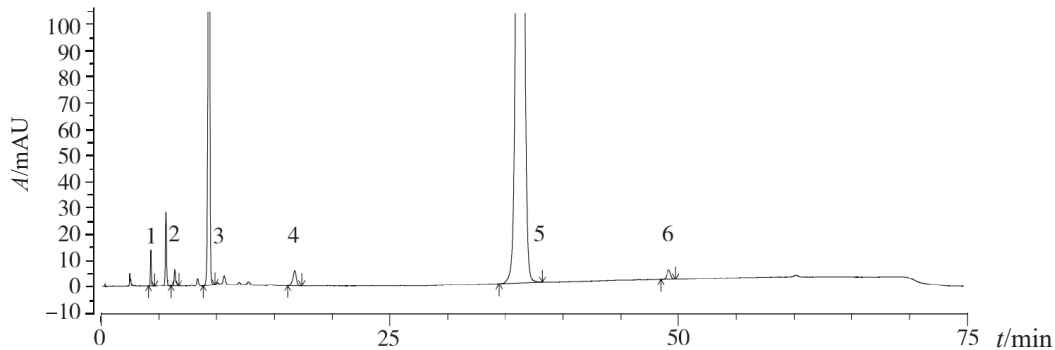
序号	杂质 A 含量	杂质 B 含量	杂质 C 含量	杂质 D 含量	杂质 E 含量	杂质 F 含量	杂质总含量
1	0.04	0.1	2.3	0.2	ND	0.2	3.0
2	0.1	0.1	2.2	0.3	ND	0.3	3.4
3	0.04	0.1	1.8	0.2	ND	0.3	2.9
4	0.0	0.0	0.6	0.5	ND	0.4	1.9
5	0.0	0.3	2.3	0.8	ND	0.4	5.2
6	0.1	0.2	3.2	0.2	ND	0.2	4.3
7	0.04	0.1	2.4	0.2	ND	0.2	3.4
8	0.04	0.04	2.1	0.3	ND	0.3	3.3
9	0.04	0.04	1.6	0.4	ND	0.3	2.8
10	0.04	0.1	2.0	0.2	ND	0.3	3.1
11	0.04	0.1	2.0	0.3	ND	0.3	3.2
12	0.0	0.0	0.6	0.5	ND	0.6	1.9
13	0.0	0.0	1.3	0.3	ND	0.3	2.0
14	0.0	0.0	1.7	0.4	ND	0.3	2.7
15	0.04	0.1	1.7	0.3	ND	0.3	2.7
16	0.0	0.2	2.3	0.2	ND	0.2	3.3
17	0.04	0.1	1.5	0.3	ND	0.3	2.5
18	0.0	0.3	0.9	0.4	ND	0.2	2.1
19	0.0	0.3	1.4	0.2	ND	0.2	2.4
20	0.04	0.1	1.6	0.3	ND	0.3	2.6
21	0.1	0.1	2.9	0.3	ND	0.3	4.3
22	0.0	0.0	0.9	0.4	ND	0.4	1.8
23	0.0	0.04	1.3	0.4	ND	0.4	2.2
24	0.1	0.3	2.3	0.2	ND	0.2	3.4
25	0.0	0.04	1.3	0.3	ND	0.3	2.1

续表 3

序号	杂质 A 含量	杂质 B 含量	杂质 C 含量	杂质 D 含量	杂质 E 含量	杂质 F 含量	杂质总含量
26	0.0	0.1	1.9	0.4	ND	0.4	3.4
27	0.04	0.1	1.8	0.4	ND	0.3	2.9
28	0.0	0.1	1.4	0.3	ND	0.3	2.4
29	0.0	0.0	0.9	0.4	ND	0.3	1.8
30	0.0	0.0	0.7	0.3	ND	0.3	1.4
31	0.0	0.04	0.6	0.4	ND	0.3	1.4
32	0.0	0.0	0.7	0.3	ND	0.3	1.4
33	0.0	0.0	0.5	0.5	ND	0.4	1.4
34	0.0	0.0	0.4	0.4	ND	0.3	1.2
35	0.0	0.0	0.5	0.5	ND	0.4	1.4
36	0.0	0.04	0.7	0.4	ND	0.3	1.6
37	0.04	0.0	1.6	0.5	ND	0.4	2.9
38	0.03	0.1	1.3	0.3	ND	0.3	2.2
39	0.0	0.0	0.3	0.4	ND	0.3	1.0
40	0.3	0.2	13.6	0.3	ND	0.4	17.9
41	0.4	0.2	17.2	0.3	ND	0.4	21.9
42	0.1	0.1	7.4	0.6	ND	0.5	12.3
43	0.1	0.1	8.4	0.7	ND	0.6	9.9
44	0.1	0.1	7.3	0.8	ND	0.6	10.3
45	1.5	0.5	31.6	0.1	ND	0.3	40.4
46	0.2	0.1	12.2	0.6	ND	0.6	11.6
47	0.1	0.2	11.0	0.8	ND	0.8	15.0
48	0.1	0.1	8.7	0.8	ND	0.6	15.8
49	0.1	0.1	7.5	0.7	ND	0.6	10.4
50	0.1	0.2	11.1	0.9	ND	0.9	15.1
51	0.1	0.1	8.9	0.8	ND	0.6	12.1
52	0.1	0.1	10.8	0.8	ND	0.7	14.1
53	0.1	0.1	8.0	0.8	ND	0.6	11.9
54	0.1	0.1	7.1	0.7	ND	0.6	10.0
55	0.1	0.2	9.8	1.0	ND	0.8	14.0
56	0.1	0.1	9.1	0.9	ND	0.6	12.3

续表 3

序号	杂质 A 含量	杂质 B 含量	杂质 C 含量	杂质 D 含量	杂质 E 含量	杂质 F 含量	杂质总含量
57	0.2	0.2	15.4	0.6	ND	0.8	19.6
58	0.1	0.2	10.0	0.9	ND	0.8	14.1
59	0.1	0.1	7.6	0.8	ND	0.6	10.7
60	0.1	0.2	10.2	0.9	ND	0.8	14.2
61	0.2	0.1	14.8	0.8	ND	0.7	18.7
62	0.6	0.3	22.3	0.3	ND	0.4	28.4
63	0.1	0.1	7.5	0.8	ND	0.6	10.5
64	0.7	0.4	26.6	0.2	ND	0.3	33.3
65	0.1	0.2	10.8	1.0	ND	0.9	14.6
66	0.1	0.2	10.3	1.0	ND	0.8	14.0
67	0.1	0.1	8.8	0.8	ND	0.5	11.2
68	0.2	0.1	14.1	0.8	ND	0.7	18.0
69	0.1	0.2	11.0	1.0	ND	0.8	15.3
70	0.1	0.1	9.4	0.9	ND	0.5	11.9
71	0.4	0.2	21.1	0.4	ND	0.5	25.4
72	0.2	0.2	10.0	0.5	ND	0.4	13.9
73	0.1	0.1	8.6	0.9	ND	0.5	11.0
74	0.1	0.1	8.6	0.9	ND	0.6	11.7
75	0.2	0.1	11.3	0.9	ND	0.5	14.1
76	0.4	0.2	20.8	0.4	ND	0.6	25.7
77	0.1	0.1	8.0	0.8	ND	0.6	11.2
78	1.2	0.5	32.5	0.1	ND	0.5	47.1
79	0.1	0.1	8.5	0.7	ND	0.5	10.7
80	0.2	0.1	10.1	0.8	ND	0.4	12.7
81	0.1	0.1	8.0	0.8	ND	0.5	10.3
82	0.2	0.2	13.5	0.8	ND	0.5	16.7
83	0.2	0.1	11.5	0.8	ND	0.5	14.2
84	0.1	0.1	9.0	0.8	ND	0.7	11.0
85	0.1	0.1	9.3	0.5	ND	0.6	12.4
86	0.1	0.1	5.6	0.8	ND	0.4	7.3
87	0.2	0.1	11.9	0.8	ND	0.6	14.9
88	0.1	0.1	9.0	1.0	ND	0.7	12.0



1. 杂质 A; 2. 杂质 B; 3. 杂质 C; 4. 杂质 D; 5. 尼可地尔; 6. 杂质 F。

图2 尼可地尔片供试品溶液典型色谱图

3 讨论

3.1 色谱系统与波长选择

尼可地尔为弱碱性药物, 首先尝试不加入离子对试剂, 其在pH为7附近的缓冲液体系中以化合物状态存在有利于其在色谱系统中的保留, 经试验降低有机相的比例, 虽可显著增加尼可地尔在色谱系统中的保留, 但无法改善尼可地尔极性杂质的分离。加入离子对试剂可以改善极性化合物在 C_{18} 色谱系统中的保留, 通过对不同pH及不同流动相比例的摸索, 最终确定在三氟乙酸-三乙胺-四氢呋喃-水(3:5:3:989)的流动相条件下配合高碳载量的色谱柱, 尼可地尔的极性杂质可以得到良好的分离。因为在该色谱系统中, 尼可地尔保留过强, 所以采取梯度洗脱的方式加快尼可地尔及其极性小的杂质的洗脱。为降低基线的波动对杂质检出的影响并兼顾杂质的洗脱时间限制, 经反复试验, 确定本色谱条件。本色谱条件中, 尼可地尔及其大部分降解杂质均在 (262 ± 2) nm波长处有最大吸收, 所以选定262 nm为方法的检测波长。

3.2 供试品溶液稀释溶剂的选择

为使溶剂对色谱系统影响最小, 初步选定流动相A (pH约为2.5) 为供试品溶液稀释溶剂, 另取三乙胺分别调节溶剂的pH为5.0、8.0的流动相A为备选。经试验, 在流动相A (pH约为2.5) 中, 供试品溶液中的杂质D会逐渐转化为杂质C, 在pH 8.0的流动相A中, 供试品溶液中的杂质C会迅速转化为杂质B, 供试品溶液在pH为5.0的流动相A组成的溶剂中较为稳定, 所以最终确定供试品的稀释溶剂为三

氟乙酸-三乙胺-四氢呋喃-水(3:5:3:989), 用三乙胺调节溶剂的pH为5.0。

3.3 色谱柱的选择

因流动相中水相比比例较高, 接近99%, 所以色谱柱优先选择各主流厂商的耐100%水相的色谱柱。在方法优化过程中, 先后分别采用5个厂商共8种耐100%水相的色谱柱, 结果显示Waters Atlantis T3 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 对杂质的分离效果最好, 同时只有与其同公司填料相近的色谱柱X-select HSS T3 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 及Thermo公司的Synchronis AQ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱有与其相近的分离效果, 其余色谱柱均无法将所有杂质有效分离, 故将Waters Atlantis T3 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 作为本方法色谱柱型号。

3.4 尼可地尔片杂质产生原因与控制建议

对抽验的国产88批次样品, 按照建立的有关物质方法进行检验, 结果显示, 样品杂质总量在1.0%~47.1%; 不同工艺杂质含量不同, 采用湿法制粒的样品杂质总量在7.3%~47.1%, 采用干法制粒的样品杂质总量在1.0%~5.2%, 采用湿法制粒的样品杂质含量明显高于采用干法制粒的样品。参考进口注册标准JX20150161的色谱条件对样品含量进行测定, 结果显示, 主成分含量在51.4%~101.8%。

为了探索杂质生成的原因, 判定制剂中杂质是由原料药带入的还是制剂生产过程中产生的, 笔者对国内企业及原研制剂的原料药进行有关物

质检验。结果显示,国内企业的原料药杂质含量均较低(单个杂质含量均小于0.1%,杂质总量均小于0.1%),且原研原料药未检出杂质。另取8批次原研制剂,按照建立的有关物质方法进行检验,结果显示,杂质A、杂质B、杂质E均未检出,杂质C平均含量为0.16%,杂质D平均含量为0.12%,杂质F平均含量为0.44%,其他单个杂质平均含量为0.15%,平均杂质总量为0.93%。原研制剂采用干法制粒工艺,其杂质含量明显低于采用湿法制粒的国内企业样品,说明杂质主要为制剂工艺中引入。

制剂生产工艺是影响尼可地尔降解的主要原因之一,2家国内生产企业中,采用粉末直接压片样品的杂质含量明显低于湿法制粒压片样品,推测湿法制粒中水分控制是影响杂质产生的关键因素。在稳定性试验中也发现,在高湿条件下,制剂吸湿明显,至10天时国内各生产厂家片剂已有明显潮解现象,制剂中所有杂质均有不同程度增加,其中杂质总量的增加量约为原料药的30倍,显著高于原料药中杂质,说明湿度对尼可地尔片的稳定性造成显著负面影响。以上结果表明:尼可地尔片不适用于湿法制粒,建议国内企业采用粉末直接压片工艺生产该品种,同时加强工艺过程中水分、温度的控

制,以降低杂质产生量。

参考文献:

- [1] Uchida Y, Yoshinoto N, Murao S. Effect of 2-nicotinamidethyl Nitrate (SG 75) on Coronary Circulation[J]. Japanese Heart Journal, 1978, 19: 112-124.
- [2] Matsumoto T, Takahashi M, Omura T, et al. Heterogeneity in the Vasorelaxing Effect of Nicorandil on Dog Epicardial Coronary Arteries: Comparison with Other No Donors[J]. Journal Cardiovascular Pharmacology, 1997, 29 (6): 772.
- [3] 徐敏,姜丽丽. 尼可地尔在心脏病治疗中的作用[J]. 中国新药杂志, 1999 (9): 590-592.
- [4] 国家药品监督管理局. WS-10001-(HD-0151)-2002 尼可地尔片[S]/国家药品标准 化学药品地方标准上升国家标准: 第二册, 2002: 61.
- [5] BP2016 Vol III: Nicorandil Tablets[S]. 2016: 905-907.
- [6] BP2017 Vol III: Nicorandil Tablets[S]. 2017: 937-939.
- [7] BP2018 Vol III: Nicorandil Tablets[S]. 2018: 967-968.
- [8] BP2019 Vol III: Nicorandil Tablets[S]. 2019: 995-996.
- [9] BP2021 Vol III: Nicorandil Tablets[S]. 2021: 1070-1072.

(收稿日期 2022年5月17日 编辑 王雅雯)