

表 1 溶出度测定结果

Tab 1 Results of the dissolution

批号	溶出度/%											
	Ch.P 法					USP 法						
1303024	92	94	94	96	90	88	89	93	88	92	93	90
1306013	90	93	95	93	89	87	90	92	93	90	91	91
1306016	93	95	94	92	91	90	89	91	88	92	93	91
20130106	96	94	95	90	93	91	15	69	36	68	16	53
20130708	92	95	93	95	90	92	22	56	48	39	65	70
20130918	95	93	92	96	91	93	67	73	44	36	23	55

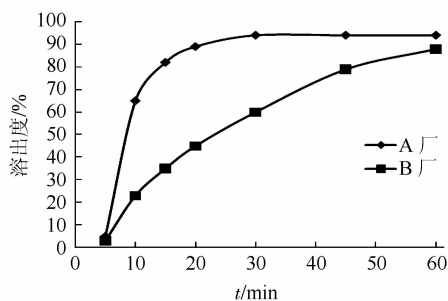


图 2 溶出曲线

Fig 2 Dissolution curves

3 讨论

在稳定性试验中, 考察卡托普利对照品室温下(25 °C)水溶液和酸性溶液的稳定性, 表明其在水中不稳定; 同时取对照品溶液①于(37±0.5)°C放置 45 min、对照品溶液②于(37±0.5)°C放置 20 min, 进行稳定性考察, 与 0 h 比较, 对照品溶液①的峰面积降低 5.06%, 而对照品溶液②的峰面积不变。按中国药典 2010 年版二部溶出度检查方法测定, 在取样时, 溶出量已经下降了 5%左右,

随着测定时间的延长, 其溶出量会降低更多。而按 USP36 溶出度检查方法测定, 至少在 8 h 内稳定, 从时间上, 保证了整个实验的完成。

由溶出度测定结果可以看出, 按中国药典 2010 年版二部溶出度检查方法测定, A、B 厂生产的卡托普利片的溶出量几乎不存在差异。按 USP36 溶出度检查方法测定, A、B 厂存在显著差异, 且 B 厂的批内均一性也存在很大差异。

由溶出曲线可以看出, A、B 厂的溶出行为为差异很大; 提示 B 厂在处方和生产工艺上可能存在问题, 而质量标准不完善可使企业有机可乘。因此有必要修订卡托普利片溶出度检查方法, 完善质量标准、规范处方和生产工艺, 以提高产品的质量。

REFERENCES

- [1] Ch.P(2010) Vol II (中国药典 2010 年版二部) [S]. 2010: 131.
- [2] USP36-NF31 [S]. 2013: 2784-2785.
- [3] BP2012 [S]. 2012: 2544.

收稿日期: 2013-12-17

HPLC 测定坎地沙坦酯氨氯地平片有关物质及降解产物

陈宁¹, 毛柯^{1,2}, 周卫^{1,2}, 徐斌¹ (1.南京工业大学江苏省药物研究所有限公司, 南京 210009; 2.南京工业大学药学院, 南京 210009)

摘要: 目的 建立测定坎地沙坦酯氨氯地平片有关物质的高效液相色谱法。方法 采用 Inertsil ODS-SP C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm)色谱柱, 以 0.035 mol·L⁻¹ KH₂PO₄(磷酸调 pH 3.0)-甲醇-乙腈为流动相, 梯度洗脱, 检测波长 238 nm, 流速 1.0 mL·min⁻¹。结果 特异性杂质和破坏条件下产生的降解产物与主药分离较好, 3 批样品最大单个杂质为坎地沙坦酯杂质 B, 总杂质均<0.5%。结论 本法专属性强, 灵敏度高, 重现性好, 能够有效控制产品质量。

关键词: 高效液相色谱法; 坎地沙坦酯氨氯地平片; 有关物质; 降解产物

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)04-0462-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.04.020

作者简介: 陈宁, 女, 硕士, 副研究员 Tel: (025)58139395

E-mail: chening9317@163.com

Determination of Related Substances in Candesartan Cilexetil and Amlodipine Tablets by HPLC

CHEN Ning¹, ZHOU Wei^{1,2}, MAO Ke^{1,2}, XU Bin¹ (1. Jiangsu Province Institute of Materia Medica, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HPLC method for determining the related substances and decomposition products in Candesartan Cilexetil and Amlodipine tablets. **METHODS** An Inertsil ODS-SP C₁₈ column was used with the mobile phase of 0.035 mol·L⁻¹ sodium dihydrogen phosphate (pH 3.0)-acetonitrile-methanol by gradient elution at the detection wavelength of 238 nm. **RESULTS** The impurities were well separated from candesartan cilexetil and amlodipine. Candesartan cilexetil impurity B is the biggest one. The total content of related substance were <0.5%. **CONCLUSION** The method is simple, selective, accurate and reproducible. It is suitable for determination of related compounds in Candesartan Cilexetil and Amlodipine tablets.

KEY WORDS: HPLC; Candesartan Cilexetil and Amlodipine tablet; related substance; decomposition product

坎地沙坦酯氨氯地平片是由日本武田公司开发的治疗高血压的复方制剂,其主要组分为坎地沙坦酯和苯磺酸氨氯地平。本品为血管紧张肽 II 受体阻断药和钙离子拮抗药的组合,2 个主要成分作用机制不同,联合用药能够大大提高降压达标率,降低临床不良反应发生率,长期接受治疗的安全性和耐受性显著提高^[1]。

坎地沙坦酯和苯磺酸氨氯地平各自的有关物质测定方法在 JP16、BP2013、USP35、EP7.8 中均有相关标准,也有相关文献发表^[2],但未见同时测定坎地沙坦酯和苯磺酸氨氯地平有关物质的报道。

1 仪器和试剂

岛津高效液相色谱仪(日本岛津,LC-20AT 泵、SPD-20A 检测器、SIL-20A 自动进样器、CTO-10AS vp 柱温箱)。

坎地沙坦酯(中国药品生物制品检定所,批号:100685-200401,含量:100.0%);苯磺酸氨氯地平(中国药品生物制品检定所,批号:100374-200903,含量:99.67%);坎地沙坦酯氨氯地平片(本单位制剂室提供,批号:110301,110302,110303);坎地沙坦酯杂质 A, B, C, D, E, F 均来自 Toronto Research Chemicals Inc;氨氯地平杂质 A 来自 USP ROCKVILLE;甲醇、乙腈(TEDIA,色谱纯);磷酸二氢钾(南京化学试剂厂,分析纯);重蒸水(实验室自制)。

2 方法与结果

2.1 溶液配制

精密称取坎地沙坦酯氨氯地平片粉末 260 mg,置 10 mL 量瓶中,用 0.035 mol·L⁻¹ KH₂PO₄(磷酸调

pH 3.0)-甲醇-乙腈(200:400:400)定容,超声使主药溶解,放至室温,过滤,制成含坎地沙坦酯 1.6 mg·mL⁻¹、苯磺酸氨氯地平 1.0 mg·mL⁻¹的供试品溶液。精密量取 1 mL 置 100 mL,用溶剂稀释,定容,作为自身对照溶液。

2.2 色谱条件

色谱柱: Inertsil ODS-SP C₁₈ 色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相:以 0.035 mol·L⁻¹ KH₂PO₄(磷酸调 pH 3.0)-甲醇-乙腈(800:100:100)为流动相 A;以 0.035 mol·L⁻¹ KH₂PO₄(磷酸调 pH 3.0)-甲醇-乙腈(200:400:400)为流动相 B,线性梯度洗脱:0 min(100%A)→45 min(0%A)→46 min(100%A)→50 min(100%A);流速:1.0 mL·min⁻¹;柱温 35 °C;波长 238 nm;进样体积 20 μL。

2.3 波长选择

分别用坎地沙坦酯和苯磺酸氨氯地平出峰时的流动相环境配制坎地沙坦酯溶液和苯磺酸氨氯地平溶液,在 200~400 nm 扫描,结果表明苯磺酸氨氯地平在 238 nm 处有最大吸收,坎地沙坦酯在 254 nm 有最大吸收。由于坎地沙坦酯在 238 nm 处吸光强度与在 254 nm 处吸光强度相当,因此选择 238 nm 作为测定波长。

2.4 专属性试验

2.4.1 特异性杂质分离 分别取坎地沙坦酯杂质 A, B, C, D, E, F 和氨氯地平杂质 A 适量与坎地沙坦酯和苯磺酸氨氯地平配制成混合溶液,各杂质浓度为各自原药浓度的 1%。结果表明,各杂质与坎地沙坦酯和苯磺酸氨氯地平完全分离。结果见图 1。

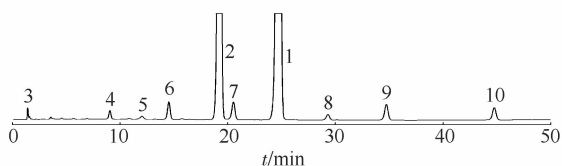


图1 特异性杂质分离图谱

1-坎地沙坦酯; 2-苯磺酸氨氯地平; 3-苯磺酸; 4-坎地沙坦酯杂质 A; 5-氨氯地平杂质 A; 6~10-坎地沙坦酯杂质 B, C, D, E, F

Fig 1 HPLC separation chromatograms of specificity impurities

1-candesartan cilexetil; 2-amlodipine; 3-benzenesulfonic acid; 4-candesartan cilexetil related compound A; 5-amlodipine related compound A; 6-10-candesartan cilexetil related compound B, C, D, E, F

2.4.2 破坏试验 精密称取坎地沙坦酯氨氯地平片粉末 260 mg, 各置 10 mL 量瓶中, 分别进行酸、碱、氧化破坏, 然后用溶剂定容, 摇匀, 分别进行测定。对坎地沙坦酯原料、苯磺酸氨氯地平原料、坎地沙坦酯和苯磺酸氨氯地平混合原料以及空白辅料进行同法破坏。

结果表明, 本品在酸破坏、碱破坏、氧化破坏条件下均产生降解。苯磺酸氨氯地平降解产物对坎地沙坦酯峰无干扰, 坎地沙坦酯降解产物对苯磺酸氨氯地平峰无干扰。空白辅料未产生降解。结果见图 2。

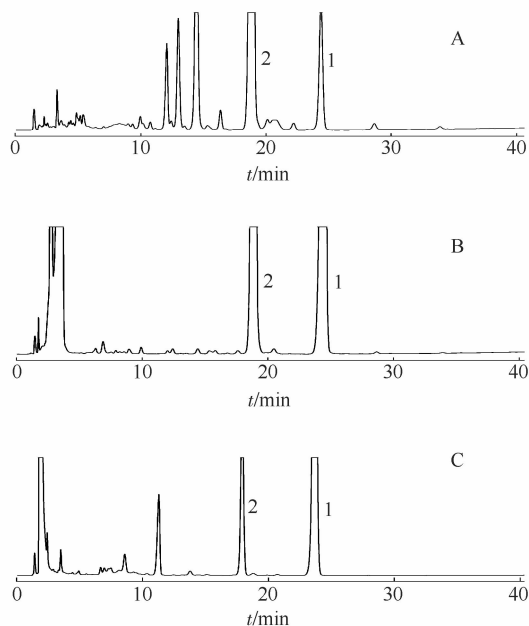


图2 坎地沙坦酯氨氯地平片破坏试验图谱

A-酸破坏; B-碱破坏; C-氧化破坏; 1-坎地沙坦酯; 2-苯磺酸氨氯地平

Fig 2 HPLC chromatograms of samples destroyed

A-solution destroyed by acid; B-solution destroyed by alkali; C-solution destroyed by oxidation; 1-candesartan cilexetil; 2-amlodipine

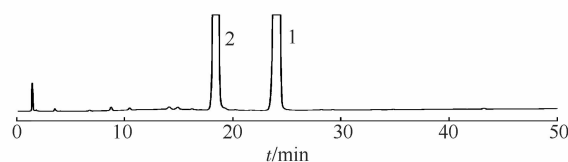


图3 坎地沙坦酯氨氯地平片 HPLC 图谱

1-坎地沙坦酯; 2-苯磺酸氨氯地平

Fig 3 HPLC chromatograms of samples

1-candesartan cilexetil; 2-amlodipine

2.5 仪器精密度试验

取同一份供试品溶液连续进样 5 次, 各杂质峰面积和的 RSD 为 3.43%。

2.6 样品溶液稳定性

取同一份供试品溶液分别在 0, 2, 4, 6, 8, 12 h 测试, 总杂质未呈现出变化趋势, 表明样品溶液在 12 h 内是稳定的。

2.7 线性范围与供试品溶液的浓度设定

取坎地沙坦酯和苯磺酸氨氯地平浓度分别为 $0.1991 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $0.09922 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混合储备液适量, 加溶剂分别稀释成系列浓度溶液, 按“2.2”项下方法分别测定, 记录峰面积 A。分别以浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 进行线性回归。结果坎地沙坦酯的回归方程为 $A=3.62 \times 10^4 C+1.55 \times 10^3$, $r=0.9999$, 表明坎地沙坦酯在 $3.19\sim 47.78 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好; 苯磺酸氨氯地平回归方程为 $A=5.53 \times 10^4 C+7.74 \times 10^2$, $r=0.9999$, 表明苯磺酸氨氯地平在 $1.59\sim 23.81 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。

坎地沙坦酯检测限为 2.84 ng ($0.142 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $20 \text{ }\mu\text{L}$, $S/N>3$); 苯磺酸氨氯地平检测限为 2 ng ($0.1 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $20 \text{ }\mu\text{L}$, $S/N>3$), 均相当于供试品溶液中相应浓度的 0.000 2%, 可以满足今后各种检测灵敏度要求, 说明供试品溶液浓度的设定是合理的。

2.8 有关物质测定方法与结果

按“2.1”项下方法制备供试品溶液和自身对照溶液。量取供试品溶液所得色谱图中除主峰外的各杂质峰的峰面积, 单个杂质不得大于自身对照液中总峰面积的 0.25 倍(0.25%), 总杂质不得大于自身对照液中总峰面积的 2 倍(2.0%)。分别测定 3 批样品, 结果见表 1。

表 1 有关物质测定结果

Tab 1 Results of sample determination

批号	单个最大杂质/%	总杂质/%
110301	0.048	0.22
110302	0.042	0.21
110303	0.051	0.27

3 讨论

苯磺酸氨氯地平与坎地沙坦酯的极性差别较大。在各国药典中,坎地沙坦酯的有关物质检查条件下苯磺酸氨氯地平无保留,苯磺酸氨氯地平的有关物质检查条件下坎地沙坦酯洗脱时间过长。为解决这一矛盾,采用磷酸盐-有机相系统的梯度洗脱法,使坎地沙坦酯和苯磺酸氨氯地平能

够在合适的保留时间出峰,并与特异性杂质、降解产物完全分离。

坎地沙坦酯氨氯地平片中坎地沙坦酯杂质 A、B、C、D、E、F 在 254 nm 和 238 nm 测定结果相当,本品最大单个杂质为坎地沙坦酯杂质 B。

REFERENCES

- [1] LI Y. 2007 European hypertension guidelines-joint antihypertensive drug treatment should be generally applicable clinical strategies [J]. *Adv Cardiovasc Dis*(心血管病学进展), 28(6): 847.
- [2] MA C, SU M J, ZANG K X. Determination of related substances in Candesartan Cilexetil tablets [J]. *Her Med*(医药导报), 2013, 32(2): 208-212.

收稿日期: 2013-09-29

保健品固体制剂中 10 种残留溶剂 GC 分析及 GC-MS 确证

吴鸳鸯, 颜琳琦, 罗金文(浙江省食品药品检验研究院, 浙江 杭州 310004)

摘要: 目的 建立可同时定性定量检测保健食品固体制剂中甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、正己烷、乙酸乙酯、苯、1,2-二氯乙烷、正丁醇、二乙烯苯 10 种残留溶剂的方法。方法 气相色谱-FID 检测器, 色谱柱为 DB-624 毛细管色谱柱; GC-MS-EI 离子源, 色谱柱为 DB-624MS 毛细管色谱柱。结果 各有机溶剂线性关系良好($r > 0.99$), 平均回收率为 85.2%~108.6%, RSD 为 1.0%~3.1%。结论 本方法简便准确、灵敏度高, 检出限都低于中国药典 2010 年版二部附录 VIII P 中有机溶剂允许残留量的要求, 适用于保健食品固体制剂中有机溶剂残留量的同时测定。

关键词: 保健品; 残留溶剂; 气相色谱法; 气相色谱-质谱法

中图分类号: R917.101

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2014)04-0465-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.04.021

Determination of 10 Kinds of Residual Organic Solvents in Health Food Solid Preparations by GC and Its Confirmation by GC-MS

WU Yuanyang, YAN Linqi, LUO Jinwen(Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for analysis of methanol, ethanol, acetone, isopropanol, *n*-hexane, ethyl acetate, benzene, 1,2-dichloroethane, *n*-butanol, and divinylbenzene in health food. **METHODS** A GC method with FID detector and DB-624 capillary column, and a GC-MS method with DB-624MS capillary column and EI ion-source had been established. **RESULTS** The calibration curves for the residual organic solvents were linear with $r > 0.99$. The assay recoveries ranged in 85.2%~108.6% and the RSD was 1.0%~3.1%. **CONCLUSION** The detection limits of the method were lower than the residual organic solvents limits of Ch.P 2010 II Appendix VIII P. The method established can be used to detect 10 kinds of residual organic solvents in health food solid preparations.

KEY WORDS: health food; residual organic solvent; GC; GC-MS

随着人民生活水平的提高, 城乡居民对医疗保健重视程度与日俱增, 对营养保健品的需求十

分旺盛, 使保健品产业飞速发展。在各种各样的保健品应运而生的同时, 保健品安全问题也引起