

## 高效液相色谱法测定卡托普利片中的 6 个杂质

蒋 蓓, 张 熙, 李 杰, 吴 华, 秦家川  
重庆科瑞制药(集团)有限公司, 重庆 400060

**摘要:**目的 建立同时检测卡托普利片中六个已知杂质的方法。方法 采用梯度洗脱, 色谱柱为 Waters  $\mu$  Bondapak<sup>®</sup> (300 mm $\times$ 3.9 mm, 10  $\mu$ m); 柱温为 45  $^{\circ}$ C, 流动相为磷酸-水(0.06 : 100) (A) 和磷酸-水-乙腈(0.06 : 50 : 50) (B), 梯度洗脱(0~5 min, 90%A; 5~40 min, 90%A $\rightarrow$ 60%A; 40~55 min, 60%A), 流速 1.5 mL, 检测波长: 210 nm, 进样量: 20  $\mu$ L。结果 该方法具有良好的专属性, 能够有效地分离卡托普利与相邻杂质以及各已知杂质之间的关系。此外, 卡托普利和各已知杂质的浓度与峰面积之间呈现良好的线性关系( $r > 0.9995$ )。该方法还展示了良好的精密度、准确度和耐用性。自制的卡托普利片与参比制剂在杂质谱上基本一致, 并且各批样品均符合质量标准要求。结论 该方法具有良好的专属性、准确度、精密度和耐用性, 能够有效分离已知的 6 种杂质, 是一种合理可靠的卡托普利片质量控制方法。

**关键词:**卡托普利片; 杂质; 质量控制; 高效液相色谱法

中图分类号: TQ460.72 文献标识码: A doi: 10.16055/j.issn.1672-058X.2025.0002.004

### Determination of Six Impurities in Captopril Tablets by High-performance Liquid Chromatography

JIANG Qian, ZHANG Xi, LI Jie, WU Hua, QIN Jiachuan

Chongqing Kerui Pharmaceutical (Group) Co., Ltd., Chongqing 400060, China

**Abstract: Objective** A method was developed for the simultaneous detection of six known impurities in captopril tablets. **Methods** Gradient elution was employed, with Waters  $\mu$  Bondapak<sup>®</sup> column (300 mm $\times$ 3.9 mm, 10  $\mu$ m) used as the chromatographic column; column temperature was set at 45  $^{\circ}$ C, and the mobile phase consisted of phosphoric acid-water (0.06 : 100) (A) and phosphoric acid-water-acetonitrile (0.06 : 50 : 50) (B), with gradient elution (0~5 min, 90% A; 5~40 min, 90% A $\rightarrow$ 60% A; 40~55 min, 60% A), flow rate of 1.5 mL, detection wavelength of 210 nm, and injection volume of 20  $\mu$ L. **Results** The method demonstrated good specificity, effectively separating captopril from adjacent impurities and known impurities. Moreover, captopril and the known impurities showed a good linear relationship between concentration and peak area ( $r > 0.9995$ ). The method also exhibited good precision, accuracy, and durability. The impurity profiles of the self-made captopril tablets and the reference formulation were basically consistent, and all batches of samples met the quality standard requirements. **Conclusion** The method possesses good specificity, accuracy, precision, and durability, and can effectively separate the six known impurities, making it a reasonable and reliable method for quality control of captopril tablets.

**Keywords:** captopril tablets; impurities; quality control; high-performance liquid chromatography

收稿日期: 2023-04-05 修回日期: 2023-06-14 文章编号: 1672-058X(2025)02-0026-07

基金项目: 2018 年第二批重庆市工业和信息化专项资金项目(渝经信产业[2018]54 号、渝财产业[2018]209 号); 2021 年重庆市创新发展项目专项资金(渝国资[2021]305 号)。

作者简介: 蒋蓓(1982—), 女, 重庆人, 硕士, 高级工程师, 从事药物质量研究。Email: jiangq97@126.com.

引用格式: 蒋蓓, 张熙, 李杰, 等. 高效液相色谱法测定卡托普利片中的 6 个杂质[J]. 重庆工商大学学报(自然科学版), 2025, 42(2): 26-32.

JIANG Qian, ZHANG Xi, LI Jie, et al. Determination of six impurities in captopril tablets by high-performance liquid chromatography[J]. Journal of Chongqing Technology and Business University (Natural Science Edition), 2025, 42(2): 26-32.

## 1 引言

卡托普利又称巯甲丙脯酸<sup>[1]</sup>,是一种血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI),化学名称为 1-[(2S)-3-巯基-2-甲基-1-氧化丙基]-L-脯氨酸。这是目前首个人工合成的非肽类 ACEI 药物,主要用于治疗高血压和心力衰竭,也被广泛用于小儿降压和心力衰竭的治疗。卡托普利由美国施贵宝制药公司开发,并于 1981 年获得美国 FDA 的批准上市,商品名为“开博通”<sup>[2]</sup>。作为一种历史悠久的普利类降压药物,卡托普利片价格低廉,因此受到了众多低收入患者的青睐,也是临床医生的首选之一<sup>[3]</sup>。它已被纳入国家基本药物目录,成为广大患者所能负担得起的药物之一。卡托普利片的药理作用是通过竞争性抑制血管紧张素转化酶来降压。它阻断了血管紧张素 I 向血管紧张素 II 的转化过程,从而降低了外周血管阻力。此外,卡托普利还通过抑制醛固酮的分泌来减少水钠潴留。它也可以通过干扰缓激肽的降解来扩张外周血管。对于心力衰竭患者,卡托普利片还可以降低肺毛细血管楔压和肺血管阻力,增加心输出量和运动耐受时间。

卡托普利片的物质检测在《中国药典》2020 年版(ChP2020)二部、USP43 和 JP17 中均有收录<sup>[4-6]</sup>。然而,EP10.0 只收录了原料药<sup>[7]</sup>。在 ChP2020、USP43 和 JP17 中,常采用 HPLC 等度洗脱法进行杂质检测,并且仅对卡托普利二硫化物(杂质 A)进行控制。然而,在使用药典方法进行测定时发现杂质二硫化物的出峰时间较晚,在不同型号的 C18 色谱柱上保留时间差异较大,峰形不佳,且控制的杂质较少<sup>[8,9]</sup>。卢晓梅<sup>[8]</sup>采用乙腈-水(磷酸调节 pH 至 2.5)作为流动相系统测定卡托普利及卡托普利二硫化物的含量。实验证明:该方法能有效地分离杂质,具有良好的峰形对称性,方法简便、重复性好且结果准确。王丽等<sup>[9]</sup>改进了药典的测定方法,建立了一种新的卡托普利片的含量测定方法,获得了良好的峰形和分离效果,并采用液相色谱-质谱联用技术对卡托普利片的主要降解产物进行结构鉴定。葛雪松等<sup>[10]</sup>建立了一种超高效液相色谱-串联质谱法(UPLC-MS/MS)同时测定卡托普利及其杂质卡托普利二硫化物的含量。该方法具有较强的专属性,高灵敏度和良好的稳定性,可用于卡托普利及卡托普利二硫化物的定量测定。这些研究方法对于卡托普利片中的杂质分析提供了多种选择,并且改进了传统药典方法的不足之处,使得杂质的检测更加准确、可靠。

根据 2022 年 2 月国家药品监督管理局药品审评中心最新的解答<sup>[11]</sup>,制剂中杂质研究的重点应放在降解

杂质和制剂工艺引入的杂质上。目前,各国药典和相关文献主要关注的已知杂质是卡托普利降解杂质二硫化物。然而,在合成卡托普利原料药中可能引入工艺杂质的情况下,如卡托普利二硫化物(杂质 A)、(2S)-1-[(2S)-3-溴-2-甲基丙酰基]-吡咯烷-2-羧酸(杂质 B)、(R)-3-巯基-2-甲基丁酸(杂质 C)、(R)-3-溴-2-甲基丁酸(杂质 D)、(2S)-1-[(2S)-3-(乙酰基硫)-2-甲基丙酰基]吡咯烷-2-羧酸(杂质 E)和(2S)-1-[(2S)-3-(乙酰基硫)-2-甲基丙酰基]吡咯烷-2-羧酸(杂质 J)等,对这些杂质的检测方法报道较少<sup>[8-12]</sup>。除了 EP10.0 原料中收录了相关杂质外,ChP2020 二部和其他国外药典都没有对这些杂质进行控制。为此,建立一种新的 HPLC 方法来检测卡托普利片中的这些杂质很有必要。

本研究采用梯度洗脱方式,能够良好地分离和检测卡托普利片中的 6 个已知杂质。且该方法具有良好的精密度和准确性,可以用于卡托普利片的质量控制。在此基础上,对 3 个批次的自制卡托普利片进行了有关物质检测,并与参比制剂进行了比较,为有效控制卡托普利片质量提供了一种新方法。

## 2 仪器与材料

### 2.1 仪器

1260 II 型高效液相色谱仪,配置四元泵、柱温箱、二极管阵列检测器、自动进样器(Agilent 公司),BS124S 电子天平(万分之一,Sartorius),XS105(十万分之一,Mettler Toledo)。

### 2.2 材料

卡托普利片自制品(重庆科瑞制药(集团)有限公司,批号:80101、80102、80103);卡托普利片参比制剂(百时美施贵宝,批号:AAL6840、AAN5654、AAP9870);乙腈为色谱纯,磷酸为分析纯,水为超纯水,杂质和对照品信息见表 1,杂质结构见表 2。

表 1 对照品和杂质信息

Table 1 Information of the reference and impurities

| 名称         | 批号            | 来源              |
|------------|---------------|-----------------|
| 卡托普利       | 100318-201103 | 中国食品药品<br>检定研究院 |
| 杂质 A(二硫化物) | C175760       | TRC             |
| 杂质 B       | Y0001219      | EP              |
| 杂质 C       | Y0001220      | EP              |
| 杂质 D       | Y0001221      | EP              |
| 杂质 E       | Y0000435      | EP              |
| 杂质 J       | Y0001450      | EP              |

表 2 卡托普利片中的杂质

Table 2 Related impurities in captopril tablets

| 简称   | Chp  | EP   | USP  | 化学命名  | 杂质结构 |
|------|------|------|------|---|------|
| 杂质 A | 杂质 I | 杂质 A | 杂质 A | 1,1'-[二硫二基双[(2S)-2'-甲基-1-氧代丙烷-3,1-二基]]双[(2S)-吡咯烷-2-羧酸 |      |
| 杂质 B | 未收载  | 杂质 B | 未收载  | (2S)-1-[(2S)-3-溴-2-甲基丙酰基]-吡咯烷-2-羧酸                    |      |
| 杂质 C | 未收载  | 杂质 C | 未收载  | (R)-3-巯基-2-甲基丁酸                                       |      |
| 杂质 D | 未收载  | 杂质 D | 未收载  | (R)-3-溴-2-甲基丁酸  |      |
| 杂质 E | 未收载  | 杂质 E | 未收载  | (2S)-1-(2-甲基丙酰基)吡咯烷-2-羧酸                              |      |
| 杂质 J | 未收载  | 杂质 J | 未收载  | (2S)-1-[(2S)-3-(乙酰基硫)-2-甲基丙酰基]吡咯烷-2-羧酸                |      |

### 3 方法与结果

#### 3.1 色谱条件

色谱柱为 Waters  $\mu$ Bondapak © (300 mm  $\times$  3.9 mm, 10  $\mu$ m);柱温为 45  $^{\circ}$ C,流动相为磷酸-水(0.06 : 100)(A)和磷酸-水-乙腈(0.06 : 50 : 50)(B),梯度洗脱(0~5 min, 90%A;5~40 min,90%A $\rightarrow$ 60%A;40~55 min,60%A),流速 1.5 mL,检测波长:210 nm,进样量:20  $\mu$ L。

#### 3.2 溶液的制备

取本品的细粉适量(约相当于卡托普利 50 mg),精密称定,置 10 mL 量瓶中,用溶剂(磷酸:水:乙腈=0.6:900:100)溶解至刻度,摇匀,滤过,即得供试品溶液;精密量取供试品溶液适量,用溶剂(磷酸:水:乙腈=0.6:900:100)稀释制成每 1 mL 约含卡托普利 5  $\mu$ g 的溶液,即得对照溶液。

#### 3.3 方法学建立与考察

卡托普利片的有关物质检测方法在中国药典、美国药典和日本药典中都有收载,但欧洲药典只收载了原料药的相关方法。参考中国药典的方法<sup>[4]</sup>,最初采用了磷酸盐-甲醇-乙腈体系作为流动相。然而,由于卡托普利的检测波长接近甲醇的截止波长(220 nm),基线噪声较大,对分离和测定造成了较大的影响。因此,实验尝试使用 EP 方法<sup>[7]</sup>,在该方法中,流动相采用了磷酸-水-乙腈的体系。然而,实验结果显示,使用

EP 方法时,各杂质峰无法得到较好的分离,并且峰型较差。为此,实验对梯度洗脱进行了调整和优化。经过多次试验,最终确定卡托普利片有关物质检测的方法。在该方法下,空白溶剂和空白辅料不会干扰杂质的测定。各杂质之间具有良好的分离度,并且不会干扰主峰的测定。综上,通过对卡托普利片的有关物质检测方法进行调整和优化,成功地解决了基线噪音问题。该方法能够有效地分离各杂质,并且不会受到基线噪声或其他干扰因素的影响,为准确测定卡托普利片的有关物质提供了可靠的方法。

同时在实验中发现,卡托普利有关物质的保留时间会出现较大的漂移现象。例如,新采购的色谱柱出峰时间约为 19.5 min,但经过一段时间的使用后,保留时间可能会漂移约 10 min。为了解决这一问题,试验进行了耐用性考察,并扩大了研究范围。通过改变柱温在 35  $^{\circ}$ C~52  $^{\circ}$ C 之间,发现主峰的保留时间能够满足规定标准,即在 16 min~20 min 内。此外,该方法下的理论板数和系统适用性也能满足实验要求。重要的是,这个方法不仅可以满足保留时间的要求,还能有效分离各已知杂质与主成分。无论杂质的个数如何,对主峰的测定都没有影响。因此,在检测卡托普利片样品时,可以在 35  $^{\circ}$ C~52  $^{\circ}$ C 之间调整柱温,以满足实验要求。综上所述,通过对卡托普利片有关物质的色谱

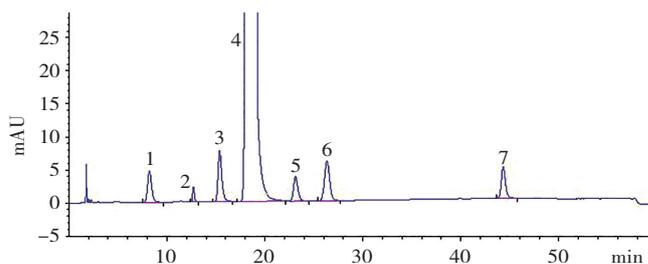
柱柱温进行研究,发现在 35 °C ~52 °C 范围内调整柱温可以有效解决保留时间漂移的问题,并满足实验要求。这为准确检测卡托普利片样品提供了可靠的方法。

通过对卡托普利片有关物质方法的摸索、优化,最终建立了同时检测卡托普利片中的 6 个已知杂质的方法,并进行了方法学验证,验证内容如下所述:

(1) 系统适用性。通过精密量取各杂质对照品贮备液,并制成混合溶液,能够确保每 1 mL 中的杂质 A、B、C、D、E、J 的含量分别约为 10  $\mu\text{g}$ ,而卡托普利的含量为 5 mg,从而实现了样品的准确配制。其次,注入液相色谱仪并记录色谱图(见图 1),重复进样 6 次,评估方法的稳定性和重现性。通过检查峰面积和保留时间的 RSD 值,判断该方法的精密度。在这种情况下,各峰的峰面积和保留时间的精密度 RSD 值均小于 2.0%,说明该方法具有较好的精密度。此外,各峰的理论塔板数大于 5 000,则表示在色谱柱中发生的物质分离程度较高,并且有足够的峰形分辨力来区分不同组分之间的差异。这也表明该方法能够有效地分离已知杂质与主要成分之间的相互作用。综上所述,该方法在系统适用性方面表现出较好的结果,能够准确、可靠地检测卡托普利片中的各个杂质,并保证了方法的稳定性和重现性。

(2) 专属性试验。该方法在空白溶剂及各辅料对有关物质测定方面不会产生干扰。即样品中添加空白溶剂和各辅料时,不会影响这些杂质的测定结果。此外,根据实验结果,主成分与已知杂质、已知杂质与已知杂质之间能完全分离,分离度达到了要求,不小

于 1.5。这说明该方法能够有效地将已知杂质与主要成分分离开来,以及将已知杂质之间相互分离开来。在样品经过酸、碱、氧化、光照和高温等条件下破坏后,所得的杂质峰与卡托普利峰之间的分离度符合要求,不低于 1.5。同时,在降解产物峰之间也具有良好的分离度。此外,各破坏条件下主峰纯度因子均大于 980,表明样品在这些条件下仍保持较高的纯度。进一步比较试验前后总峰面积的变化,可以评估物料平衡程度(A 破坏后总峰面积/A 破坏前总峰面积 $\times$ 100%),该值在 90%~110%之间,说明方法具有较好的物料平衡性。另外,杂质 A 在各条件下的含量均有增加,特别是在碱性和氧化条件下增加明显。这表明杂质 A 在这些条件下相对不稳定,可能会产生更多的降解产物。综上所述,该方法在方法专属性方面表现良好,能够有效地检测样品中的降解产物,并保证了分离度和纯度的要求。具体的实验结果可以参见表 3。



1. 杂质 C; 2. 杂质 D; 3. 杂质 E; 4. 卡托普利; 5. 杂质 B; 6. 杂质 J; 7. 杂质 A

图 1 系统适用性色谱图

Fig. 1 Chromatogram of system suitability

表 3 卡托普利片强制降解试验结果

Table 3 Results of forced degradation test of captopril tablets

| 有关物质/% | 未降解   | 酸降解   | 碱降解   | 氧化降解  | 高温降解  | 光降解   |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 杂质 C   | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出   |
| 杂质 D   | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出   |
| 杂质 E   | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出   |
| 杂质 B   | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出   |
| 杂质 J   | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出   |
| 杂质 A   | 0.43  | 1.31  | 7.41  | 6.50  | 0.47  | 1.18  |
| 最大未知单杂 | 0.05  | 0.05  | 0.32  | 0.47  | 0.05  | 0.05  |
| 卡托普利   | 99.30 | 98.28 | 90.56 | 92.30 | 98.69 | 98.55 |
| 杂质总个数  | 2     | 3     | 7     | 5     | 4     | 4     |
| 峰纯度    | 985   | 986   | 991   | 988   | 985   | 986   |
| 物料平衡   | —     | 101   | 103   | 99    | 100   | 101   |

(3) 定量限与检测限。精密称取卡托普利对照品及各杂质对照品适量,分别精密量取适量,置量瓶

中,逐级稀释后进样 20  $\mu\text{L}$ ,以信噪比为 3 : 1 时计算检测限,以信噪比为 10 : 1 时计算定量限,结果见下

表 4。

(4) 线性与校正因子。根据实验要求,在精密称取卡托普利对照品及各杂质对照品的适量后,进行精密称定,并分别加入稀释液溶解。然后,通过适当的稀释配制成系列的线性溶液。在上述色谱条件下进行测

定,并记录相应的色谱图。通过将浓度  $C(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$  与峰面积  $A$  进行线性拟合,得到线性回归直线。根据实验结果,卡托普利、杂质 A、B、C、D、E 和 J 在其浓度范围内与其峰响应值呈良好的线性关系。具体的实验结果可以参见表 4。

表 4 检测限、定量限、线性和校正因子

Table 4 Results of detection limit, quantitation limit, linearity and correction factor

| 成分   | 检测限     | 定量限<br>$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ | 线性范围          | 回归方程             | $r$     | 校正因子 |
|------|---------|---|---------------|------------------|---------|------|
|      |         |   |               |                  |         |      |
| 杂质 C | 0.030 7 | 0.095 9                                   | 0.096 1~19.22 | $A=5.11C-0.21$   | 0.999 9 | 5.9  |
| 杂质 D | 0.059 6 | 0.186 3                                   | 0.942 8~18.86 | $A=1.24C+0.17$   | 0.999 7 | 22.6 |
| 杂质 E | 0.065 4 | 0.198 2                                   | 0.108 2~21.65 | $A=21.53C-0.89$  | 0.999 9 | 1.3  |
| 杂质 B | 0.013 5 | 0.155 8                                   | 0.082 8~16.56 | $A=19.36C-0.82$  | 1.000 0 | 1.4  |
| 杂质 J | 0.040 6 | 0.135 3                                   | 0.124 4~24.89 | $A=21.35C-3.41$  | 0.999 9 | 1.3  |
| 杂质 A | 0.049 3 | 0.149 4                                   | 0.142 7~135.8 | $A=29.03C-17.37$ | 0.999 9 | 0.96 |
| 卡托普利 | 0.016 1 | 0.053 7                                   | 0.053 7~16.12 | $A=27.96C-2.40$  | 0.999 8 | 1.0  |

在表 4 中,杂质 A 的线性回归直线的截距相当于限度浓度响应值的 0.59%,而杂质 B、C、D、E、J 和卡托普利的截距相当于限度浓度响应值的 1.29%、1.24%、6.98%、1.40%、1.32%和 1.74%。同时,各浓度的响应因子的相对偏差 RSD 为 4.14%(杂质 A)、3.04%(杂质 B)、3.76%(杂质 C)、2.04%(杂质 D)、7.38%(杂质 E)、4.51%(杂质 J)和 6.0%(卡托普利)。这些结果表明,在浓度范围内,各物质的浓度与其峰响应值之间存在良好的线性关系,并且实验数据的相对偏差较小。

综上所述,根据实验结果,卡托普利及各杂质在其浓度范围内与峰面积呈现良好的线性关系。同时,根据截距和响应因子的计算结果,可以用来进行校正和定量分析。具体的实验结果在表 4 中有详细记录。

(5) 溶液稳定性试验。在实验中,取供试品溶液,并将其在 8℃ 的条件下分别放置 0、2、4、8、12 和 24 h。然后按照上述的色谱条件进行测定。实验结果显示,在 8℃ 条件下,供试品溶液在 48 h 内主峰峰面积、各已知杂质(除了杂质 A)的含量以及总杂质含量没有明显变化。这意味着在这段时间内,供试品溶液在 8℃ 条件下相对稳定,没有发生明显的降解或产生新的杂质。供试品溶液中杂质 A 的含量在 6 h 内保持稳定。这说明杂质 A 在供试品溶液中的稳定性较好,在这段时间内没有显著增加或降解。综上所述,根据实验结果,在 8℃ 条件下,供试品溶液的主峰峰面积、各已知杂质(除了杂质 A)的含量以及总杂质含量在 48 h 内没有发生明显变化。而杂质 A 的含量

在 6 h 内保持稳定。这些结果揭示了供试品在特定的存储条件下的稳定性,并为进一步的研究提供了参考。

(6) 回收率试验与重复性。为了评估该方法的准确性和重复性,采用加样回收率的测定方法。首先,以各杂质的限度浓度作为 100% 浓度,制备相当于限度浓度 50%、100% 和 150% 的 3 个浓度的样品。每个浓度都进行 3 次平行制备。然后,按照上述色谱条件进行测定,并计算回收率及考察方法的重复性。通过比较实际检测到的浓度与预期浓度之间的差异,可以得出回收率。同时,计算各已知杂质的平均回收率,并计算回收率及重复性的 RSD(相对标准偏差)。根据实验结果,各已知杂质的平均回收率在 99%~103% 之间,且回收率及重复性的 RSD 均在 5% 以内。这表明该方法具有良好的准确度和重复性,符合要求。

综上所述,通过加样回收率的测定方法,评估了该方法的准确度和重复性。结果显示该方法在各已知杂质的平均回收率和回收率及重复性的 RSD 方面均符合要求,说明该方法具有良好的准确度和重复性。

(7) 中间精密度。在“重复性”项下按照方法要求配制了溶液。接着,另一名分析人员使用了不同的仪器,并在不同的时间进行了测试。结果显示,各杂质含量的相对标准偏差(RSD)均小于 5%。这个结果表明了该方法的中间精密度良好。通过不同的仪器和不同的测试时间之间的比较,可以得出结论:在不同条件下进行测试时,该方法仍然能够产生稳定和可靠的结果。

因此,该方法具有良好的中间精密性,并且能够在不同的实验条件下得到一致的结果,具有良好的可靠性和广泛适用性。

(8) 耐用性试验。在实验过程中,改变了拟定的色谱条件。这包括调整流动相的初始比例(从 88 : 12 到 92 : 8),流速(从 1.4~1.5 mL/min),柱温(从 35 °C ~52 °C)以及检测波长(从 208~212 nm)。此外,还更换了液相色谱仪,使用了岛津 LC20A 和 Waters sE2695 两种不同的设备。结果显示,在改变了这些色谱条件后,供试品溶液和对照溶液的主成分、已知杂质以及与相邻杂质的峰均能达到良好的分离。这表明系统适用性的要求得到满足,说明该方法具有很好的适用性。此外,还观察到该方法的耐用性良好。通过更换液相色谱仪并进行色谱分析,该方法能够稳定地提供可靠的结果。综上所述,根据实验结果,当改变了色谱条件、更换了液相色谱仪时,该方法仍然能够满足分离要

求,且具有良好的耐用性。这进一步验证了该方法的可靠性和可靠性。

### 3.4 杂质的测定

采用经过验证的相关物质检查方法对卡托普利片的 3 批自制品和 3 批参比制剂进行了检测加校正因子自身对照法计算含量。通过对卡托普利片的自制品和参比制剂进行检测,得到了的测定结果,见表 5。典型的色谱图见图 2。根据试验结果,可以得出以下结论:杂质 A 是卡托普利片的主要杂质;卡托普利片的 3 批自制品和 3 批参比制剂中均未检出已知杂质 B、C、D、E、F、J;而且两者的杂质谱一致。另外,各批次样品均符合质量标准中规定的要求。综上所述,根据试验结果,可以确认卡托普利片的自制品和参比制剂都符合质量标准要求,并且未检出已知杂质 B、C、D、E、F、J。这表明经过验证的相关物质检查方法对于对卡托普利片的质量控制可靠有效。

表 5 有关物质检测结果

Table 5 Test results of related substances in captopril tablets

| RRT   | 自制品/% |       |       | 参比制剂/%   |         |         |
|-------|-------|-------|-------|----------|---------|---------|
|       | 80101 | 80102 | 80103 | AAN56544 | AAP9870 | AAL6842 |
| 杂质 C  | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出      | 未检出     | 未检出     |
| 杂质 D  | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出      | 未检出     | 未检出     |
| 杂质 E  | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出      | 未检出     | 未检出     |
| 杂质 B  | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出      | 未检出     | 未检出     |
| 杂质 J  | 未检出   | 未检出   | 未检出   | 未检出      | 未检出     | 未检出     |
| 杂质 A  | 0.31  | 0.32  | 0.33  | 0.31     | 0.34    | 0.26    |
| 最大单杂  | 0.04  | 0.04  | 0.03  | 0.04     | 0.03    | 0.04    |
| 总杂质/% | 0.37  | 0.34  | 0.31  | 0.36     | 0.39    | 0.30    |

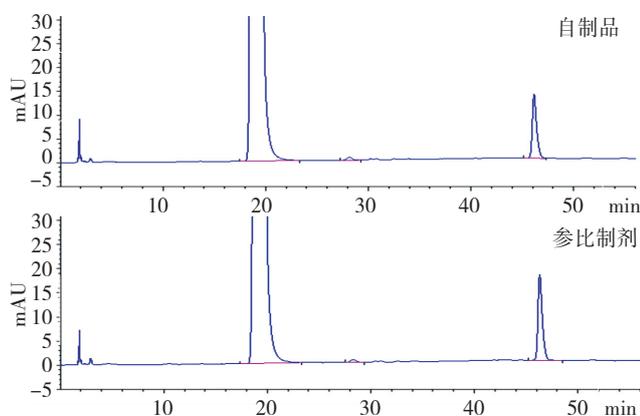


图 2 参比制剂与自制品的典型色谱图

Fig. 2 Chromatogram of reference preparations and self-made preparations

卡托普利杂质 A (二硫化物) 以及杂质 B、C、D、E、F 和 J 是原料药的起始物料、起始原料杂质或工艺杂质。

其中,杂质 A 是卡托普利在高温高湿条件下被氧化产生的主要降解杂质。因此,在各国药典的原料和制剂标准中都对该杂质进行了控制。在制剂工艺中,并没有增加任何已知杂质。在稳定性试验中,除了杂质 A (二硫化物) 外,其他已知杂质均未被检出。自制品与参比制剂的杂质 A 的增幅相当,表明两者在此方面的情况基本一致。同时,没有出现新的制剂降解杂质,并且其他杂质的增长几乎没有发生。

综上所述,自制品和参比制剂的杂质情况基本一致,有关物质的增加幅度与参比制剂相当。这意味着在制剂工艺中,自制品的质量控制能够达到与参比制剂相当的水平。此外,在稳定性试验中,除了杂质 A 外,其他已知杂质均未检出,表明这些已知杂质的含量基本稳定。因此,可以得出结论自制品和参比制剂在杂质情况以及有关物质的增加幅度方面基本一致。这

进一步证实了自制品符合质量标准,并与参比制剂具有相当的质量水平。

为了确保药品的安全性和有效性,需要对可能存在或产生的杂质进行控制。参考中国药典卡托普利和卡托普利片、美国药典卡托普利和卡托普利片、欧洲药典卡托普利等有关规定,并遵循 ICH 最新的要求,结合卡托普利片稳定性考察结果和参比制剂的有关物质结果,将其限度控制如下:杂质 A $\leq$ 2.0%,杂质 B $\leq$ 0.15%,杂质 C $\leq$ 0.15%,杂质 D $\leq$ 0.15%,杂质 E $\leq$ 0.15%,杂质 J $\leq$ 0.2%,其他单个杂质 $\leq$ 0.2%,其他总杂 $\leq$ 2.5%。

通过对这些杂质的限度进行控制,可以保证药品在按照规定工艺进行生产和正常储存过程中不含有或不会产生超过规定限度的杂质。这样能够确保药品的质量、安全性和有效性。这些限度的设定是根据相关药典标准及 ICH 的要求,并结合卡托普利片的稳定性考察结果和参比制剂的有关物质结果进行了综合考虑。因此,遵循这些限度可以保证卡托普利片的质量符合相关标准要求,并能够确保药品的安全使用。

#### 4 结 论

本研究建立了一种新的 HPLC 法来同时检测卡托普利片中的 6 种杂质。该方法具有良好的检测能力、精密度、准确性和可靠性,可以用于卡托普利片的质量控制。

#### 参考文献(References):

- [1] 毕殿洲. 药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 200, 29, 25.  
BI Dian-zhou. Pharmacy[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 200, 29, 25.
- [2] 马平. 国产厂家与原研厂家卡托普利片的质量比较研究[J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 999-1002.  
MA Ping. Quality analysis between domestic manufacturers and original manufacturer for Captopril Tablets[J]. Drug Evaluation Research, 2016, 39(6): 999-1002.
- [3] 郑彩燕, 宋强. 卡托普利治疗高血压病的药理学分析[J]. 临床合理用药, 2021, 14(25): 36-38.  
ZHENG Cai-yan, SONG Qiang. Pharmacological analysis of captopril in the treatment of hypertension. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2021, 14(25): 36-38.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 二部: 222-223. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

- Chinese Pharmacopoeia Commission. ChP[S]. 2020. VolIII: 222-223. Bei Jing: China Pharmaceutical Science and Technology Press, 2020.
- [5] 美国药典委员会. 美国药典[S]. 43 版: 735. 美国: 美国图书出版社股份有限公司, 2020.  
The United States Pharmacopoeial Convention. USP[S]. 43: 735. USA: the United States of United Book Press, Inc., 2020.
- [6] 日本药局方编辑委员会. 日本药典[S]. XVII 版: 575. 日本: 日本厚生省出版社, 2016.  
Editorial Committee of Japan Pharmaceutical Administration. JP[S]. XVII: 575. Japan: Japan Ministry of Health and Welfare Press, 2016.
- [7] 欧洲药典委员会. 欧洲药典[S]. 10.0 版: 2075-2078. 法国: 欧洲药品质量管理局, 2019.  
European Pharmacopoeia Commission. EP[S]. 10.0: 2075-2078. France: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2019.
- [8] 卢晓梅, 赵建颖. 卡托普利片质量标准改进[J]. 海峡药学, 2016, 28(4): 77-79.  
LU Xiao-mei, ZHAO Jian-ying. Improvement on quality standard for captopril tablets[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2016, 28(4): 77-79.
- [9] 王丽, 傅安辰. 卡托普利片含量测定及强制破坏后的降解产物分析[J]. 中国药师, 2020, 23(4): 764-768.  
WANG LI, FU Anchen. Determination of content and degradation compounds after compulsory destruction of captopril tablets[J]. China Pharmacist, 2020, 23(4): 764-768.
- [10] 葛雪松, 张新勇, 孙桐, 等. UPLC-MS/MS 法测定卡托普利及卡托普利二硫化物含量[J]. 山东化工, 2022, 51(4): 138-141, 153.  
GE Xue-song, ZHANG Xin-yong, SUN Tong, et al. Determination of captopril and captopril disulfide content by UPLC-MS/MS[J]. Shandong Chemical Industry, 2022, 51(4): 138-141, 153.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 仿制药质量和联系一致性评价百问百答(第 3 期)[EB/OL], 2022-02-11: <https://www.cde.org.cn/yzxpj/news/viewInfoCommon/6b396766b56c51d181d20d664b5725d7>.
- [12] 邱荣荣, 朱娟, 王亚芬. UPLC 法测定卡托普利原料药的有关物质[J]. 化工设计通讯, 2020, 46(7): 210-211.  
QIU Rong-rong, ZHU Juan, WANG Ya-fen. Determination of the related substances of captopril by UPLC[J]. Pharmaceutical and Chemical, 2020, 46(7): 210-211.

责任编辑:陈 芳