



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105628824 B

(45)授权公告日 2017.10.17

(21)申请号 201610128143.X

(22)申请日 2016.03.06

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105628824 A

(43)申请公布日 2016.06.01

(73)专利权人 江苏正大清江制药有限公司

地址 223001 江苏省淮安市韩泰北路9号

(72)发明人 王崇益 许逸清

(51)Int.Cl.

G01N 30/02(2006.01)

审查员 黎作佳

权利要求书3页 说明书8页 附图2页

(54)发明名称

一种高效液相色谱法测定阿齐沙坦原料中有关物质的方法

(57)摘要

本发明公开了一种高效液相色谱法测定阿齐沙坦原料药中有关物质的方法,它包括如下步骤:高效液相色谱仪的固定相为十八烷基键合硅胶,流动相A为0.1%磷酸水溶液:乙腈=80:20,流动相B为0.1%磷酸水溶液:乙腈=20:80,柱温为30℃~40℃,检测波长为208nm~212nm。吸取对照品溶液、供试品溶液、系统测试液、空白溶液各20μl注入液相色谱仪,记录色谱图。计算对照品溶液浓度的值为X与相应峰面积值为Y,进行线性拟合,得出线性回归方程,阿齐沙坦的线性范围为0.0001~0.0006mg/ml。本发明应用高效液相色谱法测定阿齐沙坦原料药中的药物杂质,分离效率高、分析速度快、检测灵敏度高,通过检测阿齐沙坦原料药中有关物质,能够更好地控制阿齐沙坦原料的质量,更好的对阿齐沙坦原料药中可能存在的杂质进行检测。

1. 高效液相色谱测定阿齐沙坦原料药中有关物质的方法,其特征在于,它包括如下步骤:

(1) 供试品溶液的制备:称取阿齐沙坦加50%乙腈溶解制成每1ml含0.5mg的阿齐沙坦的溶液;

(2) 对照品溶液的制备:取每1ml含0.5mg阿齐沙坦的溶液稀释,制成每1ml含0.0005mg的阿齐沙坦的溶液;

(3) 空白溶液的制备:50%乙腈;

(4) 系统测试溶液的制备:取含有阿齐沙坦合成降解杂质J 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub> 0.0005mg/ml,阿齐沙坦0.0005mg/ml的混合溶液;

(5) 测定:高效液相色谱仪的固定相为十八烷基键合硅胶,250mm×4.6mm×5μm,流动相A为0.1%磷酸水溶液:乙腈=80:20,流动相B为0.1%磷酸水溶液:乙腈=20:80,柱温为30℃~40℃,流动相A初始流速为0.95~1.05ml/min,检测波长为208nm~212nm分别吸取对照品溶液与供试品溶液各15~25μl,注入高效液相色谱仪,读取数据;

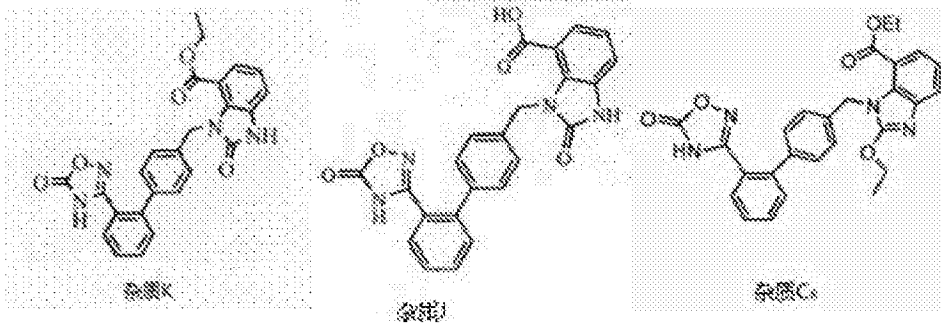
(6) 对照品溶液峰形对称,理论塔板数2000以上,供试品溶液色谱图中如有已知杂质,应与系统测试溶液中已知杂质保留时间一致,空白溶液色谱图,无与干扰峰出现,即空白溶液无干扰;

(7) 高效液相色谱测定阿齐沙坦原料药中有关物质的方法,所述流流动相A为0.1%磷酸水溶液:乙腈=80:20,流动相B为0.1%磷酸水溶液:乙腈=20:80,其运行的比例变化过程见表1梯度表;

表 1 梯度表

时间 (min)	流动相A (%)	流动相B (%)
0	90	10
5	90	10
15	50	50
30	10	90
45	10	90
50	90	10
55	90	10

(8) 阿齐沙坦原料中单个杂质不得超过0.1%,阿齐沙坦原料中总杂质不得超过0.5%,阿齐沙坦浓度范围为0.0001~0.0006mg/ml,阿齐沙坦合成降解杂质J浓度范围为0.0001~0.0006mg/ml,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K浓度范围为0.0001~0.0006mg/ml,阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub>浓度范围为0.0001~0.0006mg/ml;



2. 权利要求1所述的高效液相色谱测定阿齐沙坦有关物质的方法,其特征在于,它包括如下步骤:

(1) 供试品溶液的制备:称取阿齐沙坦加50%乙腈制成每1ml含0.5mg的阿齐沙坦的溶液;

(2) 对照品溶液的制备:取每1ml含0.5mg阿齐沙坦的溶液稀释,制成每1ml含0.0005mg的阿齐沙坦的溶液;

(3) 空白溶液的制备:50%乙腈;

(4) 系统测试溶液的制备:取含有阿齐沙坦合成降解杂质J 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub> 0.0005mg/ml,阿齐沙坦K 0.0005mg/ml的混合溶液;

(5) 测定:高效液相色谱仪的固定相为十八烷基键合硅胶,250mm×4.6mm×5μm,流动相A为0.1%磷酸水溶液:乙腈=80:20,流动相B为0.1%磷酸水溶液:乙腈=20:80,柱温为30℃,流动相A初始流速为0.95ml/min,检测波长为208nm分别吸取对照品溶液与供试品溶液各15μl,注入高效液相色谱仪,读取数据;

(6) 对照品溶液峰形对称,理论塔板数2000以上,供试品溶液色谱图中如有已知杂质,应与系统测试溶液中已知杂质保留时间一致,空白溶液色谱图,无与干扰峰出现,即空白溶液无干扰;

(7) 高效液相色谱测定阿齐沙坦原料药中有关物质的方法,所述流流动相A为0.1%磷酸水溶液:乙腈=80:20,流动相B为0.1%磷酸水溶液:乙腈=20:80,其运行的比例变化过程见表1梯度表;

(8) 阿齐沙坦原料中单个杂质不得超过0.1%,阿齐沙坦原料中总杂质不得超过0.5%。

3. 权利要求1所述的高效液相色谱测定阿齐沙坦有关物质的方法,其特征在于,它包括如下步骤:

(1) 供试品溶液的制备:称取阿齐沙坦加50%乙腈制成每1ml含0.05mg的阿齐沙坦的溶液;

(2) 对照品溶液的制备:取每1ml含0.05mg阿齐沙坦的溶液稀释,制成每1ml含0.0005mg的阿齐沙坦的溶液;

(3) 空白溶液的制备:50%乙腈;

(4) 系统测试溶液的制备:取含有阿齐沙坦合成降解杂质J 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub> 0.0005mg/ml,阿齐沙坦0.0005mg/ml的混合溶液;

(5) 测定:高效液相色谱仪的固定相为十八烷基键合硅胶,250mm×4.6mm×5μm,流动相

A为0.1%磷酸水溶液:乙腈=80:20,流动相B为0.1%磷酸水溶液:乙腈=20:80,柱温为35℃,流动相A初始流速为1.0ml/min,检测波长为210nm分别吸取对照品溶液与供试品溶液各20 $\mu$ l,注入高效液相色谱仪,读取数据;

(6) 对照品溶液峰形对称,理论塔板数2000以上,供试品溶液色谱图中如有已知杂质,应与系统测试溶液中已知杂质保留时间一致,空白溶液色谱图,无与干扰峰出现,即空白溶液无干扰;

(7) 高效液相色谱测定阿齐沙坦原料药中有关物质的方法,所述流流动相A为0.1%磷酸水溶液:乙腈=80:20,流动相B为0.1%磷酸水溶液:乙腈=20:80,其运行的比例变化过程见表1梯度表;

(8) 阿齐沙坦原料中单个杂质不得超过0.1%,阿齐沙坦原料中总杂质不得超过0.5%。

4. 权利要求1所述的高效液相色谱测定阿齐沙坦有关物质的方法,其特征在于,它包括如下步骤:

(1) 供试品溶液的制备:称取阿齐沙坦加50%乙腈制成每1ml含0.05mg的阿齐沙坦的溶液;

(2) 对照品溶液的制备:取每1ml含0.05mg阿齐沙坦的溶液稀释,制成每1ml含0.0005mg的阿齐沙坦的溶液;

(3) 空白溶液的制备:50%乙腈;

(4) 系统测试溶液的制备:取含有阿齐沙坦合成降解杂质J 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub> 0.0005mg/ml,阿齐沙坦0.0005mg/ml的混合溶液;

(5) 测定:高效液相色谱仪的固定相为十八烷基键合硅胶,250mm $\times$ 4.6mm $\times$ 5 $\mu$ m,流动相A为0.1%磷酸水溶液:乙腈=80:20,流动相B为0.1%磷酸水溶液:乙腈=20:80,柱温为40℃,流动相A初始流速为1.05ml/min,检测波长为212nm分别吸取对照品溶液与供试品溶液各20 $\mu$ l,注入高效液相色谱仪,读取数据;

(6) 对照品溶液峰形对称,理论塔板数2000以上,供试品溶液色谱图中如有已知杂质,应与系统测试溶液中已知杂质保留时间一致,空白溶液色谱图,无与干扰峰出现,即空白溶液无干扰;

(7) 高效液相色谱测定阿齐沙坦原料药中有关物质的方法,所述流流动相A为0.1%磷酸水溶液:乙腈=80:20,流动相B为0.1%磷酸水溶液:乙腈=20:80,其运行的比例变化过程见表1梯度表;

(8) 阿齐沙坦原料中单个杂质不得超过0.1%,阿齐沙坦原料中总杂质不得超过0.5%。

## 一种高效液相色谱法测定阿齐沙坦原料中有关物质的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及高效液相色谱技术领域,具体涉及一种高效液相色谱测定阿齐沙坦原料药中有关物质的方法。

### 背景技术

[0002] 阿齐沙坦,2-乙氧基-1-[[2'-(4,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-基]甲基]苯并咪唑-7-羧酸,为治疗高血压症的血管紧张素II受体拮抗剂药物,阿齐沙坦生产过程中可能存在多种杂质。其中包含降解杂质J,中间体水解副产物杂质K,合成中间体杂质C<sub>8</sub>,采用本方法可以更好的控制阿齐沙坦的质量,更好的控制产品的稳定性。

### 发明内容

[0003] 本发明的目的是建立一个测定阿齐沙坦原料药中有关物质的方法,可以更好的控制阿齐沙坦原料药的质量,更好的对阿齐沙坦原料药中可能存在的多种杂质进行检测。

[0004] 本发明的技术方案是:高效液相色谱测定阿齐沙坦原料药中有关物质的方法,它包括如下步骤:

[0005] (1)供试品溶液的制备:称取阿齐沙坦加50%乙腈制成每1ml含0.5mg的阿齐沙坦的溶液;

[0006] (2)对照品溶液的制备:取每1ml含0.05mg阿齐沙坦的溶液稀释,制成每1ml含0.0005mg的阿齐沙坦的溶液;

[0007] (3)空白溶液的制备:50%乙腈;

[0008] (4)系统测试溶液的制备:取含有阿齐沙坦合成降解杂质J 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub> 0.0005mg/ml,阿齐沙坦0.0005mg/ml的混合溶液;

[0009] (5)测定:高效液相色谱仪的固定相为十八烷基键合硅胶,流动相A为0.1%磷酸水溶液:乙腈=80:20,流动相B为0.1%磷酸水溶液:乙腈=20:80,柱温为30℃,流动相A初始流速为1.0ml/min,检测波长为210nm分别吸取对照品溶液与供试品溶液各15μl,注入高效液相色谱仪,读取数据;

[0010] (6)计算对照品溶液浓度的值与相应峰面积值的线性回归方程,相关系数而应不小于0.99,对照品溶液峰形对称,理论塔板数2000以上,供试品溶液色谱图中如有已知杂质,应与系统测试溶液中已知杂质保留时间一致,空白溶液色谱图,无与干扰峰出现,即空白溶液无干扰;

[0011] (7)高效液相色谱测定阿齐沙坦原料药中有关物质的方法,所述流流动相A为0.1%磷酸水溶液:乙腈=80:20,流动相B为0.1%磷酸水溶液:乙腈=20:80,。其运行的比例变化过程见表1梯度表。

[0012] 本发明的有益效果是:本发明应用高效液相色谱测阿齐沙坦原料药中有关物质含量,分离效率高、分析速度快、检测灵敏度高,通过检测阿齐沙坦原料药有关物质含量,控制

阿齐沙坦原料药中单个杂质不得超过0.1%，阿齐沙坦原料中总杂质不得超过0.5%，以利于更好控制阿齐沙坦原料药的质量，更好的对阿齐沙坦原料药中可能存在各种杂质进行检测。

[0013] 附图说明：图1为系统测试液色谱图；

[0014] 图2为供试溶液色谱图；

[0015] 图3为齐沙坦的结构式；

[0016] 图4为齐沙坦杂质K的结构式；

[0017] 图5为齐沙坦杂质J的结构式；

[0018] 图6为阿齐沙坦杂质C<sub>8</sub>的结构式。

[0019] 以下通过实施例形式再对本发明的内容作进一步详细说明，但不应就此理解为本发明上述主题范围内仅限于以下实施例。在不脱离本发明上述技术前提下，根据本领域普通技术知识和惯用手段做出的相应替换或变更的修改，均包括在本发明的范围内。

[0020] 实施例1流动相的确定

[0021] 仪器：高效液相色谱仪岛津SPD-20AD，紫外检测器

[0022] 色谱柱：Waters Xterra RP, 150mm×4.6mm×3.50μm，十八烷基键合硅胶为填料

[0023] 流速：1.0ml/min；

[0024] 进样量：20μl；

[0025] 柱温：35℃；

[0026] 波长：248nm；

[0027] 流动相：流动相A为0.1%磷酸水溶液流动相B为乙腈，其运行的比例变化过程见表1梯度表。

[0028]

表1 梯度表

时间 (min)	流动相A (%)	流动相B (%)
0	85	15
20	30	70
22	30	70
23	85	15
30	85	15

[0029] 供试品溶液的制备：称取阿齐沙坦加50%乙腈制成每1ml含0.5mg的阿齐沙坦的溶液；

[0030] 对照品溶液的制备：取每1ml含0.5mg阿齐沙坦的溶液稀释，制成每1ml含0.0005mg的阿齐沙坦的溶液；

[0031] 空白溶液的制备：50%乙腈；

[0032] 系统测试溶液的制备：取含有阿齐沙坦合成降解杂质J 0.0005mg/ml，阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K 0.0005mg/ml，阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub> 0.0005mg/ml，阿齐沙坦0.0005mg/ml的混合溶液；

[0033] 取空白溶液，对照品溶液，系统测试溶液，供试品溶液分别进样记录色谱图。

[0034] 阿齐沙坦在14.680min处出峰,阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub>在18.152min处出峰,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K在,10.133min处出峰,阿齐沙坦合成降解杂质J在,10.143min处出峰。

[0035] 结论:在该方法条件下,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K和阿齐沙坦合成降解杂质J不能有效分离。

[0036] 实施例2色谱柱的确定

[0037] 仪器:高效液相色谱仪岛津SPD-20AD,紫外检测器

[0038] 色谱柱:Waters Xterra RP,150mm×4.6mm×3.50μm,十八烷基键合硅胶为填料

[0039] 流速:1.0ml/min;

[0040] 进样量:20μl ;

[0041] 柱温:35℃;

[0042] 波长:248nm;

[0043] 流动相:流动相A为0.1%磷酸水溶液:乙腈=80:20,流动相B为0.1%磷酸水溶液:乙腈=20:80,其运行的比例变化过程见表2梯度表。

[0044]

表2 梯度表

时间 (min)	流动相A (%)	流动相B (%)
0	90	10
3	90	10
15	50	50
30	10	90
45	10	90
50	90	10

[0045] 供试品溶液的制备:称取阿齐沙坦加50%乙腈制成每1ml含0.5mg的阿齐沙坦的溶液;

[0046] 对照品溶液的制备:取每1ml含0.5mg阿齐沙坦的溶液稀释,制成每1ml含0.0005mg的阿齐沙坦的溶液;

[0047] 空白溶液的制备:50%乙腈;

[0048] 系统测试溶液的制备:取含有阿齐沙坦合成降解杂质J 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub> 0.0005mg/ml,阿齐沙坦0.0005mg/ml的混合溶液;

[0049] 取空白溶液,对照品溶液,系统测试溶液,供试品溶液分别进样记录色谱图。

[0050] 阿齐沙坦在14.168min处出峰,阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub>在17.588min处出峰,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K在,10.023min处出峰,阿齐沙坦合成降解杂质J在,10.134min处出峰。

[0051] 结论:在该方法条件下,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K和阿齐沙坦合成降解杂质J不能有效分离。

[0052] 实施例3色谱柱的确定和检测波长的确立

- [0053] 仪器:高效液相色谱仪Waters 2695-2998,紫外检测器
- [0054] 色谱柱:Kromasil 100-5 ,250mm×4.6mm×5μm, 十八烷基键合硅胶为填料;
- [0055] 流速:1.0ml/min;
- [0056] 进样量:20μl ;
- [0057] 柱温:35℃;
- [0058] 波长:200~300nm;
- [0059] 流动相:流动相A为0.1%磷酸水溶液:乙腈=80:20,流动相B为0.1%磷酸水溶液:乙腈=20:80,其运行的比例变化过程见表3梯度表。
- [0060]

表3 梯度表

时间 (min)	流动相A (%)	流动相B (%)
0	90	10
5	90	10
15	50	50
30	10	90
45	10	90
50	90	10
55	90	10

- [0061] 供试品溶液的制备:称取阿齐沙坦加50%乙腈制成每1ml含0.5mg的阿齐沙坦的溶液;
- [0062] 对照品溶液的制备:取每1ml含0.5mg阿齐沙坦的溶液稀释,制成每1ml含0.0005mg的阿齐沙坦的溶液;
- [0063] 空白溶液的制备:50%乙腈;
- [0064] 系统测试溶液的制备:取含有阿齐沙坦合成降解杂质J 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub> 0.0005mg/ml,阿齐沙坦0.0005mg/ml的混合溶液;
- [0065] 取空白溶液,对照品溶液,系统测试溶液,供试品溶液分别进样记录色谱图。
- [0066] 阿齐沙坦在21.796min处出峰,阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub>在26.031min处出峰,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K在15.189min处出峰,阿齐沙坦合成降解杂质J在,15.368处出峰。
- [0067] 将阿齐沙坦,阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub>,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K在200~300nm处扫描结果在210nm处和246nm处分别有吸收峰,其中210nm处吸收峰更强烈。
- [0068] 结论:在该方法条件下,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K和阿齐沙坦合成降解杂质J可以有效分离。在210nm处吸收更强烈故选择210nm。
- [0069] 实验例4系统适用性实验
- [0070] 仪器:高效液相色谱仪岛津LC-20AD。
- [0071] 色谱柱:Kromasil 100-5 ,250mm×4.6mm×5μm, 十八烷基键合硅胶为填料;



[0072] 流速:1.0ml/min;

[0073] 进样量:20 $\mu$ l ;

[0074] 柱温:35 $^{\circ}$ C;

[0075] 波长:210nm;

[0076] 流动相,流动相A为0.1%磷酸水溶液:乙腈=80:20,流动相B为0.1%磷酸水溶液:乙腈=20:80;

[0077] 梯度表见表3。

[0078] 供试品溶液的制备:称取阿齐沙坦加50%乙腈制成每1ml含0.5mg的阿齐沙坦的溶液;

[0079] 对照品溶液的制备:取每1ml含0.5mg阿齐沙坦的溶液稀释,制成每1ml含0.0005mg的阿齐沙坦的溶液;

[0080] 空白溶液的制备:50%乙腈;

[0081] 系统测试溶液的制备:取含有阿齐沙坦合成降解杂质J 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K 0.0005mg/ml,阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub> 0.0005mg/ml,阿齐沙坦 0.0005mg/ml的混合溶液。

[0082] 系统适用性实验结果见图 1。系统测试溶液的色谱图,阿齐沙坦在21.890min处出峰,阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub>在26.203min处出峰,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K在15.223min处出峰,阿齐沙坦合成降解杂质J在,15.813min处出峰,各个组分均能够达到基线分离。

[0083] 供试品溶液的色谱图见图 2。

[0084] 实验例5系统适用性实验。

[0085] 取对照溶液20 $\mu$ l进样,记录色谱图至55min,连续进样6次,计算每次进样各待测物的峰面积,求得相对标准偏差应不大于5.0%,结果见表4。

[0086]

表4 精密度实验数据表

次数	1	2	3	4	5	6
阿齐沙坦峰面积	36904	36987	36378	36547	36160	37014
平均	36665					
RSD	1.0%					

[0087] 结论:试验表明本色谱系统精密度良好。

[0088] 实验例6线性和范围。

[0089] 取浓度为1取含有阿齐沙坦合成降解杂质J,阿齐沙坦合成中间体水解副产物杂质K,阿齐沙坦合成中间体杂质C<sub>8</sub>,阿齐沙坦0.0001mg/ml、0.0002mg/ml、0.0003mg/ml、0.0004mg/ml、0.0005mg/ml、0.0006mg/m的混合溶液,分别作为20%、40%、60%、80%、100%、120%限度的对照品溶液。按上述测定方法分别测定,记录色谱图,测定峰面积,结果见表。以

峰面积值A、对浓度C( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )进行线性回归,得一直线,结果见表5。

[0090]

表5 线性回归数据

成分	标准曲线方程	线性范围 $\mu\text{g}/\text{ml}$	R
阿齐沙坦	$A = 70889.3 C + 315.80$	0.101~0.606	0.9988
阿齐沙坦杂质J	$A = 70993.1 C + 236.80$	0.099~0.596	0.9989
阿齐沙坦杂质K	$A = 69150.7 C + 317.58$	0.104~0.624	0.9991
阿齐沙坦杂质C <sub>8</sub>	$A = 70511.2 C + 198.40$	0.102~0.614	0.9990

[0091] 结果表明,阿齐沙坦浓度在0.101~0.606 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 范围,阿齐沙坦杂质J浓度在0.099~0.596 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 范围,阿齐沙坦杂质K浓度在0.104~0.624 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 范围,阿齐沙坦杂质C<sub>8</sub>浓度在0.102~0.614 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 范围,内进样浓度与峰面积值有良好的线性关系。

[0092] 实验例7检测限与定量限。

[0093] 根据检测限计算公式 $S/N \approx 3$ 计算,阿齐沙坦,阿齐沙坦杂质J,阿齐沙坦杂质K,阿齐沙坦杂质C<sub>8</sub>检测限均为0.005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ;根据定量限计算公式 $S/N \approx 10$ 计算,阿齐沙坦,阿齐沙坦杂质J,阿齐沙坦杂质K,阿齐沙坦杂质C<sub>8</sub>定量限均为0.015 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

[0094] 实验例8重复性试验。

[0095] 按检测方法,对同一批样品(批号20150712)5份进行测定,求得相对标准偏差,试验结果表明该法重现性良好,结果见表6。

[0096]

表6 重复性试验

名称	1	2	3	4	5	平均	RSD
杂质K (%)	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	N/A
杂质J (%)	0.102	0.104	0.102	0.110	0.107	0.109	3.3
杂质C <sub>8</sub> (%)	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	N/A
未知杂质 (%)	0.023	0.030	0.028	0.027	0.029	0.028	9.9
总杂质 (%)	0.125	0.134	0.13	0.137	0.136	0.125	3.7

[0097] 实验例9 回收率试验。

[0098] 分别称取重量约为5mg的塞来昔布样品(批号20150712)9份于100ml量瓶中,分为3组,每组3份。用分别用约含有阿齐沙坦杂质J0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、阿齐沙坦杂质K0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、阿齐沙坦杂质C<sub>8</sub>0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的混合溶液;约含有阿齐沙坦杂质J0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、阿齐沙坦杂质K0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、阿

齐沙坦杂质C<sub>8</sub>0.5μg/ml的混合溶液,以及约含有阿齐沙坦杂质J0.6μg/ml、阿齐沙坦杂质K0.6μg/ml、阿齐沙坦杂质C<sub>8</sub>0.6μg/ml的混合溶液分别溶解样品,制得相当于含杂质80%、100%、120%限度水平的加样回收率溶液,将制备好的上述溶液按正文的方法及上述色谱条件测定。按下式计算回收率。

[0099] 回收率计算公式

$$[0100] \quad \text{回收率} = \frac{\text{测得量} - \text{已知量}}{\text{加入量}} \times 100\%$$

[0101] 试验表明该法的准确度良好,结果见表7。

[0102]

表7 各个杂质的回收率试验

名称	相当于 80%	相当于 100%	相当于 120%	平均回收率
杂质J (%)	98.7	97.6	96.1	97.5
杂质K (%)	99.1	97.3	98.1	98.2
杂质C <sub>8</sub> (%)	100.7	98.1	97.5	98.8

[0103] 实验例10溶液稳定性

[0104] 取标准溶液进样,记录色谱图至55min,以上各溶剂完全出峰。分别于0h、4h、6h、2d、4d、6d进样,计算每次进样各溶剂的峰面积,求得相对标准偏差,应不大于5.0%,数据见表 8。

[0105]

表8 溶液稳定性考察

时间	0h	4h	6h	2d	4d	6d	RSD
阿齐沙坦	36904	37581	36877	36473	36125	35016	2.4%

[0106] 结论:试验表明对照品溶液在6天内稳定。

[0107] 实验例11液相色谱条件耐用性,流速变化对分离度的影响。

[0108] 原始流速为1.0ml/min,将流速变化为0.95ml/min、1.05ml/min。系统测试溶液在系统稳定后分别进样,各杂质分离度均符合要求。

[0109] 结论:按上述色谱条件下测定,均能达到所需的分离效果,可见流速在0.95ml/min~1.05ml/min范围内色谱条件的变化各杂质分离没有影响。

[0110] 实验例12液相色谱条件耐用性,进样量变化对分离度的影响。

[0111] 原始进样量20μl,将进样量变化为15μl、25μl。系统测试溶液在系统稳定后分别进样,各杂质分离度均符合要求。

[0112] 结论:按上述色谱条件下测定,均能达到所需的分离效果,可见进样量在15μl~25μl允许范围内色谱条件的变化各杂质分离没有影响。

[0113] 实验例13液相色谱条件耐用性,检测波长变化对分离度的影响。

[0114] 原始检测波长:210nm,将检测波长变化为,208nm、212nm。取系统测试溶液在系统稳定后分别进样,各杂质分离度均符合要求。

[0115] 结论:按上述色谱条件下测定,均能达到所需的分离效果,可见检测波长在218nm

~222nm允许范围内变化对各杂质的分离没有影响。

[0116] 实验例14液相色谱条件耐用性,柱温变化对分离度的影响。

[0117] 原始柱温:35℃,将柱温变化为30℃、40℃。取系统测试溶液在系统稳定后分别进样,各杂质分离度均符合要求。

[0118] 结论:按上述色谱条件下测定,均能达到所需的分离效果,可见柱温在30℃~40℃允许范围内变化对杂质的分离没有影响。

[0119] 上述实施例中,阿齐沙坦的结构式为图3

[0120] 上述实施例中,阿齐沙坦杂质K的结构式为图4

[0121] 上述实施例中,阿齐沙坦杂质J的结构式为图5

[0122] 上述实施例中,阿齐沙坦杂质C<sub>8</sub>的结构式为图6。

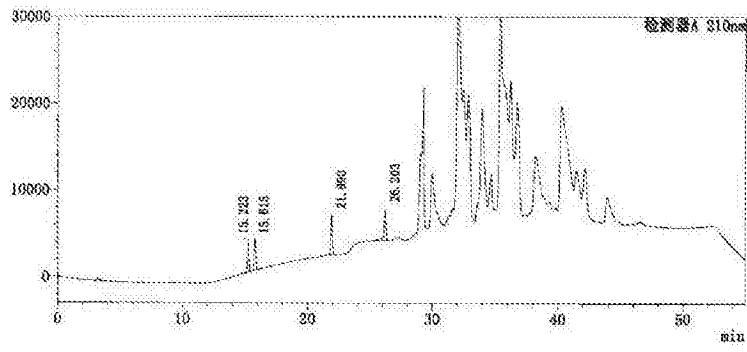


图1

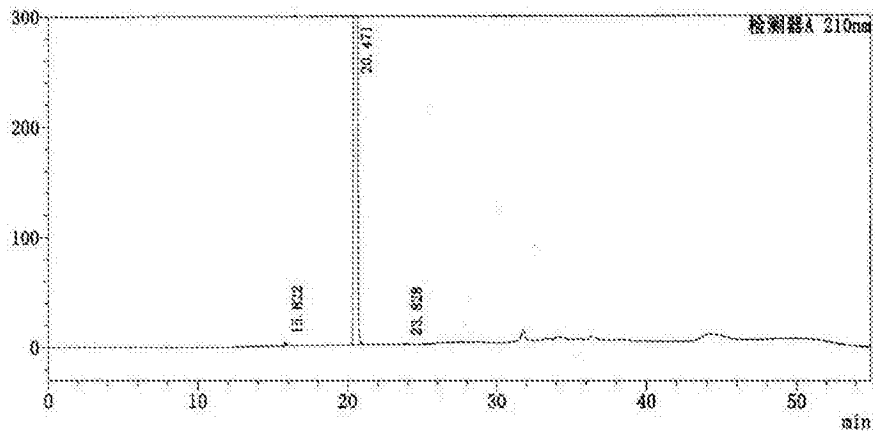


图2

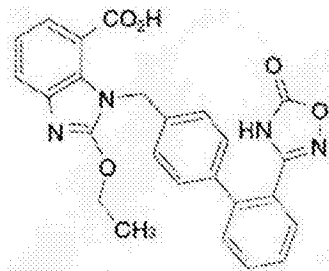


图3

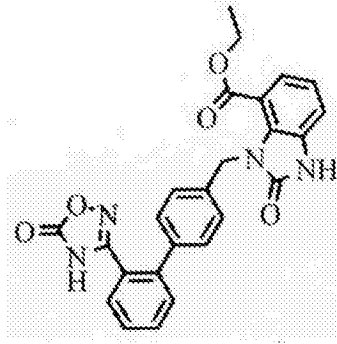


图4

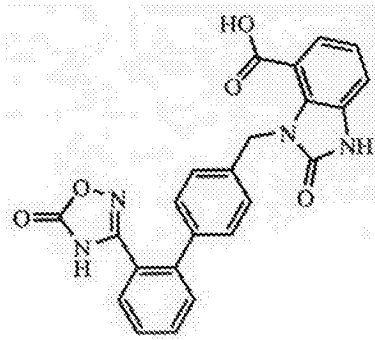


图5

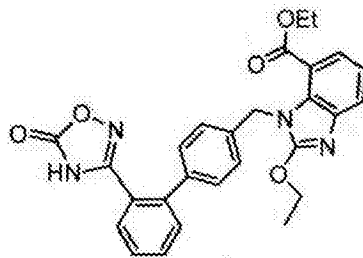


图6