

# 卡托普利原料的含量测定方法研究

陈格 李巧雯

**【摘要】** 目的 测定卡托普利的含量。方法 采用高效液相色谱法, Welchrom C<sub>18</sub> 柱 0.01 mol/L 磷酸二氢钠液-乙腈-甲醇(70:5:25)为流动相, 流速为 1.0 ml/min, 检测波长 215 nm, 柱温为 40℃。结果 卡托普利的线性范围为 25.92 ~ 77.78 μg/ml,  $r = 0.999 4$ , 平均回收率为 99.3%, RSD 为 0.9%。结论 该法简便、快速、准确可靠, 可用于卡托普利原料的质量控制。

**【关键词】** 卡托普利原料; 高效液相色谱法; 含量测定

**Determination of Captopril by RP-HPLC** CHEN Ge, LI Qiao-wen. Guangzhou Baiyunshan General Pharmaceutical Factory, Guangzhou 510515, China

**【Abstract】 Objective** To determine the content of captopril. **Methods** A HPLC method was established. The chromatographic column was Welchrom C<sub>18</sub> column, the mobile phase was 0.01 mol/L sodium dihydrogen phosphate solution-methanol-acetonitrile (70:5:25), the flow rate was 1.0 ml/min, and the detection wavelength was 215 nm, detection column temperature is 40 degrees centigrade. **Results** The linear ranges of determination for captopril was 25.92 ~ 77.78 μg/ml ( $r = 0.999 4$ ). The average recovery for captopril was 99.3%, RSD = 0.9%. **Conclusion** The method proved to be convenient, rapid and well repeatable and can be used for quantitative determination of the preparation.

**【Key words】** Captopril; HPLC; Assay

卡托普利为 1-[(2S)-2-甲基-3-巯基氧代丙基]-L-脯氨酸, 属于血管紧张素转移酶抑制剂。其现行标准<sup>[1]</sup>采用氧化还原滴定法, 结果会受颜色变化等因素影响。经查文献资料<sup>[2-4]</sup>有紫外分光光度法、比色法、气相色谱法测定卡托普利原料的含量。本文建立了高效液相色谱法来测定卡托普利原料的含量。该法具有分离效果好、灵敏、准确等优点, 可用于该产品的质量的控制。

## 1 仪器与试剂

Agilent Technollgies 1200 Series 高效液相色谱仪(安捷伦公司), G1365 d MWD 型可变多波长检测器, G311A 四元泵, G1316A 柱温箱, G1322A 校准真空脱气机, G1329A 标准自动进样器, 安捷伦化学工作站。

卡托普利对照品(中国药品生物制品检定所, 对照品批号: 100318-200602, 对照品含量  $C_{\text{标}}$ : 99.5%), 卡托普利(常州制药厂有限公司, 批号: 110913, 110909, 101214, 规格: 原料)。甲醇、乙腈为色谱纯, 磷酸二氢钠为分析纯, 水为高纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 样品液制备

**2.1.1 对照品溶液的制备** 精密称取卡托普利对照品约 10.37 mg, 置 100 ml 量瓶中, 加流动相适量振荡使溶解, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品贮备液(浓度为 103.7 μg/ml)。

**2.1.2 供试品溶液的制备** 取本品精密称定(约 10 mg), 置 100 ml 量瓶中, 加流动相适量振荡使溶解, 用流动相稀释至刻度, 摇匀; 0.45 μm 滤膜过滤, 作为供试品溶液。

**2.1.3 阴性对照液的制备** 根据处方, 按“2.1.2”项下的制备方法处理得阴性对照液。

**2.2 色谱条件及系统适用性试验** 色谱柱为 Welchrom C<sub>18</sub> (150 mm 4.6 mm 5 μm, Welch Materials 公司); 0.01 mol/L 磷酸二氢钠液-乙腈-甲醇(70:5:25)为流动相, 流速为 1.0 ml/

min, 检测波长 215 nm, 柱温为 40℃; 分别取对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液 20 μl 注入色谱仪, 理论板数以卡托普利计算应不低于 2000; 卡托普利的拖尾因子为 0.94, 保留时间约为 7 min, 卡托普利与其相邻的卡托普利杂质色谱峰的分离度大于 1.5; 阴性样品不干扰样品测定(图 1)。

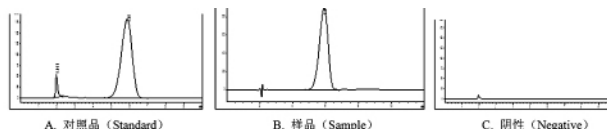


图 1 卡托普利对照品、样品及阴性的高效液相色谱图

### 2.3 方法学考察

**2.3.1 标准曲线制备** 分别吸取一定量的卡托普利对照品贮备液, 加流动相稀释成卡托普利浓度为 26.85、37.59、48.33、51.70、62.04、82.72 μg/ml 的溶液。依次进样 20 μl, 每个浓度测定 3 次以上。以峰面积(A) 对对照品溶液系列浓度(C) 进行回归, 得卡托普利回归方程为  $A = 1.887 41 c + 3.681 59$ , 相关系数  $r = 0.999 4$ 。表明卡托普利浓度在 25.92 ~ 77.78 μg/ml 之间与峰面积线性关系良好。

**2.3.2 精密度的试验** 取浓度为 48.33 μg/ml 的卡托普利对照品溶液 20 μl 连续测定 5 次, 其峰面积的 RSD 为 1.2%, 表明仪器精密度良好。

**2.3.3 稳定性试验** 取供试品溶液(110913) 在 0、2、4、6、8、12、24 h 分别进样 20 μl, 记录峰面积, 结果峰面积的 RSD = 1.9%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

**2.3.4 重复性试验** 取同一批号(110913) 样品 6 份, 照“2.1.2”方法处理并测定, 结果 RSD 为 0.8%。表明分析方法重现性良好。

**2.3.5 加样回收试验** 精密称取同一批号样品(110913) 共 6 份, 精密加入卡托普利对照品, 照“2.1.2”方法处理并测定, 计算回收率, 结果见表 1。卡托普利平均回收率为 99.9%, RSD = 1.3%。结果表明本方法准确可靠。

**2.4 样品测定** 取卡托普利 3 批, 照“2.1.2”方法制备供试

作者单位: 510515 广州白云山制药总厂

品溶液,分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 20 μl,注入液相色谱仪测定,计算卡托普利的含量,结果见表 2。

表 1 卡托普利回收率试验结果(n=9)

编号	取样量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)
1	10.90	8.032	18.86	99.1
2	10.92	8.032	18.76	97.6
3	10.87	8.032	18.84	99.2
4	10.99	10.04	20.89	98.6
5	10.95	10.04	21.04	100.5
6	11.25	10.04	21.25	99.6
7	10.99	12.05	23.05	100.1
8	11.12	12.05	23.14	99.8
9	10.90	12.05	22.9	99.6

注:平均回收率:99.3% RSD=0.9%

表 2 样品中卡托普利测定结果(n=3)

批号	含量	RSD(%)
101214	99.1	0.4
110909	99.4	0.7
110913	98.9	0.6

### 3 讨论

流动相的选用:本品易溶于甲醇、乙醇、或三氯甲烷,而溶于水,参照中国药典 2010 年版二部的卡托普利片的含量分析方法<sup>[1]</sup>,用 0.01 mol/L 磷酸二氢钠液-乙腈-甲醇(70:5:25)

作为流动相,结果峰形较好,分离度较高。因此确定 0.01 mol/L 磷酸二氢钠液-乙腈-甲醇(70:5:25)为流动相。

### 参 考 文 献

- [1] 中国药典委员会. 中国药典二部 2010:130-131.
- [2] 陈幼言,姜开余,包建安. 药物分析杂志,1990,10(6):370-371.
- [3] 赵一署,王秀丽. 诺氟沙星的电荷转移反应测定. 中国医药工业杂志,1994,5:370-371.
- [4] 刘传华,刘师莲,陈沪宁,等. 色谱,1998,16(1):82-83.

## • 临床案例 •

# 肾脏嗜酸细胞瘤 1 例报告

张德强

### 1 病例资料

患者男,66 岁。因右侧腰腹部胀痛 3 个月于 2010 年 2 月入院。查体:右下腹可扪及一包块约 8.5 cm × 6.0 cm,质地中等、光滑、可活动,右肾区无叩击痛。辅助检查:血尿常规血生化检查正常,X 光胸片检查未见异常,B 超检查右肾中部见一中强回声包块 8.5 cm × 6.5 cm,边界清楚。CT:右侧肾中下部实质内可见 7.5 cm × 5.0 cm 大的肿物,边缘光滑完整,密度较均匀,CT 值 35~45 Hu;中心未见强化。临床诊断:右侧肾癌,在全身麻醉下行根治性右侧肾切除。术后病理诊断为右侧肾嗜酸细胞瘤,免疫组化 CK 阳性,Vimentin 阴性。恢复顺利,现已随访 18 个月,情况良好。

### 2 讨论

肾脏嗜酸性细胞瘤无特殊临床症状和体征,大多为偶然发现,少数患者有血尿、腰痛、消瘦、发热、贫血、高血压等表现,偶尔伴发周期 Cushing 综合征<sup>[1]</sup>,双侧发病约占 6%,近年发现有家族性发病倾向。

迄今为止,本病只能通过病理学检查确诊,但影像学检查仍为术前诊断的重要手段,B 超检查可作为筛选检查,CT 检查有如下特点:①肿瘤多位于肾脏一极,向肾脏外突出,包膜光整,与正常肾实质分界清楚。②平扫肿瘤为均匀等密度或稍高密度,较大肿瘤中心可见星状,有时为放射状或轮辐状低密度灶,即中心瘢痕,肿瘤越大越容易出现中心瘢痕。③增强扫描肿瘤中度均匀强化。④肿瘤无出血、坏死等密度变化。

MRI 的特征性表现为具有完整的包膜,中央有星形瘢痕。以及下加权像上的均质低信号肿瘤<sup>[2]</sup>。

嗜酸细胞瘤的病理学特点:大体表现为境界清晰,质地均一,无包膜。突出于肾轮廓之外,多数呈棕色,少数呈褐色或淡黄色,约 20% 肿瘤有出血。光镜下观察,肿瘤由单一的嗜酸细胞构成,无核分裂相;电镜观察,瘤细胞富含线粒体,而其他细胞器和脂质相对较少。肾嗜酸细胞瘤以脉管状结构为主,细胞异型性不明显。免疫组化显示:CD7<sup>-</sup>、CD14<sup>+</sup>、CD20<sup>+</sup>。

嗜酸细胞瘤的良性生物学行为已为大多数临床病理学家所公认,并且有较好的预后,顾推荐对诊断明确的 <5 cm 局限于肾一极的肿瘤行肾部分切除术,而对于年龄大,高危患者,以及孤立肾患者的肿瘤则可密切随诊。曾有报道随诊 9 年肿瘤无转移、无复发<sup>[3]</sup>。对于术前怀疑本病,不能确诊的病例,术中应行快冰冻病理检查,如为良性可行肿瘤切除术或肾部分切除术,而对于双侧或一侧多发的肾肿瘤,应仔细分析患者临床症状,相关影像学资料,必要时行穿刺活检术,以及术中冰冻病理检查,尽量行保肾手术治疗,对提高患者的生活质量具有重要意义。

### 参 考 文 献

- [1] ALami M, Ghadouane M, Janane A, et al. Renal oncocytooma: three cases report. Ann Vrol, 2003, 37: 96-98.
- [2] 那彦群,郭振华. 嗜酸细胞瘤. 实用泌尿, 2009, 5: 138-139.
- [3] 卢光明,邱洪林,许建,等. 肾脏嗜酸细胞瘤的 CT 诊断. 临床放射学杂志, 1998, 17: 33-35.

作者单位:110024 沈阳市第九人民医院