

附件：坎地沙坦酯氢氯噻嗪片（II）公示稿

坎地沙坦酯氢氯噻嗪片（II）

Kandishatanzhi Qinglusaiqin Pian (II)

Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide Tablets (II)

本品含坎地沙坦酯（ $C_{33}H_{34}N_6O_6$ ）和氢氯噻嗪（ $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ ）均应为标示量的90.0%~110.0%。

【处方】

坎地沙坦酯	16 g
氢氯噻嗪	12.5g
辅料	适量
<hr/>	
制成	1000 片

【性状】本品为白色或类白色片或着色片。

【鉴别】（1）在含量测定项下记录的色谱图中，供试品溶液中坎地沙坦酯峰与氢氯噻嗪峰的保留时间应分别与对照品溶液中相应两主峰的保留时间一致。

（2）按照含量测定项下的色谱条件，经二极管阵列检测器检测，记录230nm~350nm波长范围的光谱图，供试品溶液中坎地沙坦酯峰与氢氯噻嗪峰的紫外吸收光谱应分别与对照品溶液中相应峰的紫外吸收光谱一致。

【检查】有关物质 照高效液相色谱法（中国药典2020年版四部通则0512）测定。

溶剂 乙腈-水（3：2）。

供试品溶液 取本品细粉适量，精密称定，加溶剂适量，超声使溶解，放冷，用溶剂定量稀释制成每1ml中约含坎地沙坦酯0.4mg的溶液，摇匀，滤过，取续滤液。

对照溶液 精密量取供试品溶液适量，用溶剂定量稀释制成每1ml中约含坎地沙坦酯2 μ g的溶液。

对照品溶液 取氢氯噻嗪杂质I（4-氨基-6-氯-1,3-苯二磺酰胺）对照品与氯噻嗪对照品各适量，精密称定，加溶剂溶解并定量稀释制成每1ml中约含氢氯噻嗪杂质I 3.2 μ g与氯噻

嗪 1.6 μ g 的溶液。

氢氯噻嗪系统适用性贮备溶液 取氢氯噻嗪杂质 I 对照品与氯噻嗪对照品各适量，加溶剂溶解并稀释制成每 1ml 中各约含 80 μ g 的溶液。

坎地沙坦酯系统适用性贮备溶液 (1) 取坎地沙坦酯对照品约 20mg，置 50ml 量瓶中，加溶剂溶解并稀释至刻度，摇匀。在 100 $^{\circ}$ C 水浴中加热 1 小时，放冷，用乙腈稀释至刻度，摇匀。

坎地沙坦酯系统适用性贮备溶液 (2) 取坎地沙坦与坎地沙坦酯杂质 I 对照品各适量，加溶剂溶解并稀释制成每 1ml 中各约含 100 μ g 的溶液。

系统适用性溶液 取氢氯噻嗪对照品约 16mg 和坎地沙坦对照品约 5mg，置 50ml 量瓶中，加坎地沙坦酯系统适用性贮备溶液 (1) 适量使溶解，加氢氯噻嗪系统适用性贮备溶液与坎地沙坦酯系统适用性贮备溶液 (2) 各 2ml，用坎地沙坦酯系统适用性贮备溶液 (1) 稀释至刻度，摇匀。

灵敏度溶液 精密量取对照溶液适量，用溶剂定量稀释制成每 1ml 中约含坎地沙坦酯 0.2 μ g 的溶液。

色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 (Symmetry C18，4.6mm \times 250mm，5 μ m 或效能相当的色谱柱)；以 0.5% 甲酸溶液为流动相 A，以乙腈为流动相 B；流速为每分钟 1.0ml，按下表进行梯度洗脱，检测波长为 265nm。进样体积为 10 μ l。

时间 (分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	90	10
10	90	10
25	25	75
35	25	75
36	10	90
46	10	90
48	90	10
60	90	10

系统适用性要求 系统适用性溶液色谱图中，出峰顺序为氢氯噻嗪杂质 I 峰、氯噻嗪峰、

氢氯噻嗪峰、坎地沙坦峰、坎地沙坦酯杂质 I 峰、坎地沙坦酯杂质 II 峰、坎地沙坦酯杂质 III 峰、坎地沙坦酯峰、坎地沙坦酯杂质 IV 峰、坎地沙坦酯杂质 V 峰与坎地沙坦酯杂质 VI 峰 氢氯噻嗪各相关峰之间的分离度均应不小于 2.0，坎地沙坦酯各相关峰之间的分离度均应符合要求。灵敏度溶液色谱图中，坎地沙坦酯峰和氢氯噻嗪峰峰高的信噪比均应不小于 10。

测定法 精密量取供试品溶液、对照溶液与对照品溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。

限度 供试品溶液色谱图中如有杂质峰，氢氯噻嗪杂质 I 按外标法以峰面积计算，不得过氢氯噻嗪标示量的 1.0%，含氯噻嗪按外标法以峰面积计算，不得过氢氯噻嗪标示量的 0.5%，保留时间小于坎地沙坦的其他单个杂质峰面积的和不得大于对照溶液中氢氯噻嗪主峰面积（0.5%）；坎地沙坦酯杂质 I 峰面积不得大于对照溶液中坎地沙坦酯峰面积的 0.4 倍（0.2%），坎地沙坦酯杂质 II 峰面积不得大于对照溶液中坎地沙坦酯峰面积的 1.6 倍（0.8%），坎地沙坦酯杂质 III、坎地沙坦酯杂质 IV 和坎地沙坦酯杂质 V 峰面积均不得大于对照溶液中坎地沙坦酯主峰面积（0.5%），坎地沙坦酯杂质 VI 峰面积不得大于对照溶液中坎地沙坦酯主峰面积的 1.2 倍（0.6%），保留时间不小于坎地沙坦（包括坎地沙坦）的其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液中坎地沙坦酯峰面积的 0.2 倍（0.1%），坎地沙坦酯杂质峰面积之和不得大于对照溶液中坎地沙坦酯峰面积的 5 倍（2.5%）。小于灵敏度溶液对应峰面积的色谱峰（保留时间小于坎地沙坦峰的按氢氯噻嗪计算，保留时间不小于坎地沙坦峰的按坎地沙坦酯计算）忽略不计。

含量均匀度 以含量测定项下测定的每片含量计算，应符合规定（中国药典 2020 年版四部通则 0941）。

溶出度 照溶出度与释放度测定法（中国药典 2020 年版四部通则 0931 第二法）测定。

溶出条件 以含 0.35% 聚山梨酯 20 的磷酸盐缓冲液（pH6.5）900ml 为溶出介质，转速为每分钟 50 转，依法操作，经 45 分钟时取样。

供试品溶液 取溶出液约 10ml，用 0.45 μ m 孔径的微孔滤膜滤过，取续滤液。

坎地沙坦酯对照品贮备液 取坎地沙坦酯对照品约 22mg，精密称定，置 25ml 量瓶中，加乙腈溶解并稀释至刻度，摇匀。

氢氯噻嗪对照品贮备液 取氢氯噻嗪对照品约 14mg，精密称定，置 50ml 量瓶中，加乙腈溶解并稀释至刻度，摇匀。

对照品溶液 取坎地沙坦酯对照品贮备液 2ml 与氢氯噻嗪对照品贮备液 5ml，置 100ml

量瓶中，用溶出介质稀释至刻度，摇匀。

色谱条件和系统适用性要求 见含量测定项

测定法 精密量取供试品溶液与对照品溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。按外标法以峰面积计算每片的溶出量。

限度 氢氯噻嗪为标示量的 60%，坎地沙坦酯为标示量的 75%，均应符合规定。

其他 应符合片剂项下有关的各项规定（中国药典 2020 年版四部通则 0101）。

【含量测定】 照高效液相色谱法（中国药典 2020 年版四部通则 0512）测定。

溶剂 见有关物质项下。

供试品溶液 取本品 10 片，分别置 50ml 量瓶中，加溶剂适量，超声使溶解，放冷，用溶剂稀释至刻度，摇匀，滤过，精密量取续滤液适量，用溶剂定量稀释制成每 1ml 中约含坎地沙坦酯 32 μ g 的溶液。

对照品溶液 取坎地沙坦酯对照品与氢氯噻嗪对照品各适量，精密称定，加溶剂溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含坎地沙坦酯 32 μ g 与氢氯噻嗪 25 μ g 的溶液。

色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（4.6mm \times 250mm，5 μ m）；以 0.5% 甲酸溶液为流动相 A，以乙腈为流动相 B；流速为每分钟 1.0ml，按下表进行梯度洗脱，检测波长为 265nm。进样体积为 10 μ l。

时间（分钟）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	82	18
5	82	18
6	20	80
14	20	80
15	10	90
20	10	90
22	82	18
30	82	18

系统适用性要求 理论板数按氢氯噻嗪峰与坎地沙坦酯峰计均不低于 2500，氢氯噻嗪峰和坎地沙坦酯峰与相邻色谱峰之间的分离度均应符合要求。

测定法 精密量取供试品溶液与对照品溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。按外标法以峰面积计算每片的含量，并求得 10 片的平均含量。

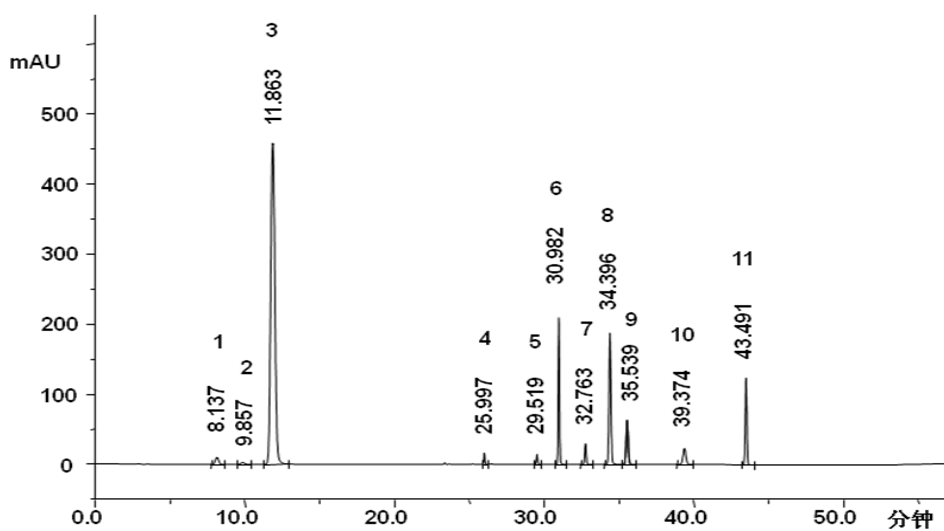
【类别】 抗高血压药。

【贮藏】 密封，干燥处保存。

曾用名：坎地氢噻片

附：

1. 色谱图

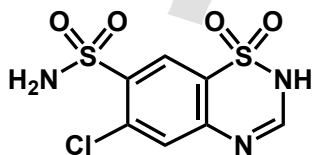


峰 1：氢氯噻嗪杂质 I；峰 2：氯噻嗪；峰 3：氢氯噻嗪；峰 4：坎地沙坦；峰 5：坎地沙坦酯杂质 I；峰 6：坎地沙坦酯杂质 II；峰 7：坎地沙坦酯杂质 III；峰 8：坎地沙坦酯；峰 9：坎地沙坦酯杂质 IV；峰 10：坎地沙坦酯杂质 V；峰 11：坎地沙坦酯杂质 VI

有关物质系统适用性色谱图

2. 杂质

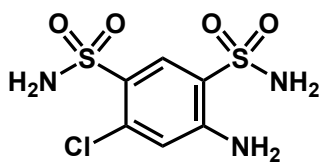
氯噻嗪



$C_7H_6ClN_3O_4S_2$ 295.73

6-氯-2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-磺酰胺-1,1-二氧化物

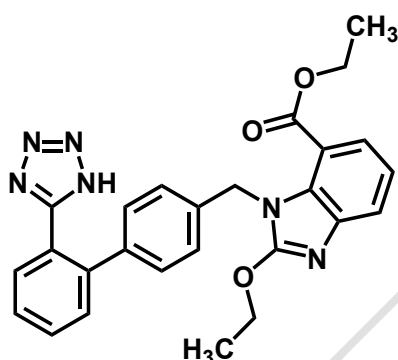
氢氯噻嗪杂质 I



$C_6H_8ClN_3O_4S_2$ 285.73

4-氨基-6-氯-1,3-苯二磺酰胺

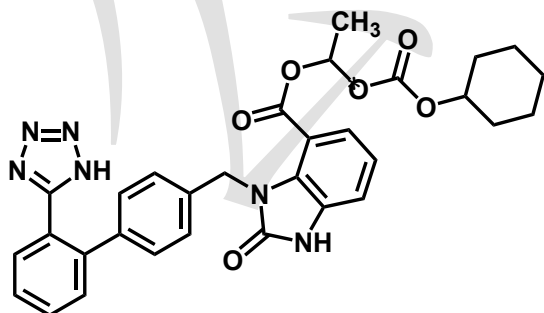
坎地沙坦酯杂质 I



$C_{26}H_{24}N_6O_3$ 468.51

2-乙氧基-1-[[2'-(1*H*-四氮唑基-5-基)联苯-4-基]甲基]-1*H*-苯并咪唑-7-羧酸乙酯

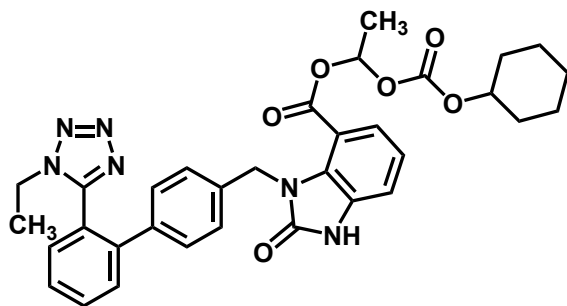
坎地沙坦酯杂质 II



$C_{31}H_{30}N_6O_6$ 582.61

(1*RS*)-2-氧代-3-[[2'-(1*H*-四氮唑基-5-基)联苯-4-基]甲基]-2,3-二氢-1*H*-苯并咪唑-4-羧酸
-1-[[环己氧基]羰基]氧基]乙基酯

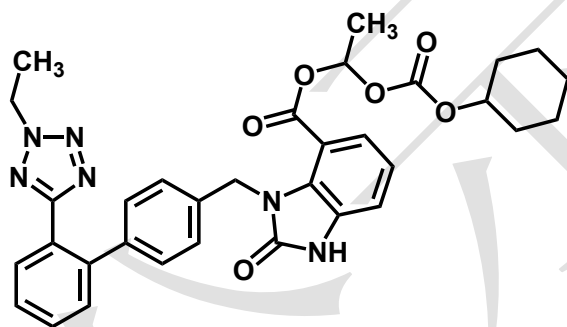
坎地沙坦酯杂质 III



$C_{33}H_{34}N_6O_6$ 610.66

(1*R*)-3-[[2'-(1-乙基-1*H*-四氮唑基-5-基)联苯-4-基]甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并咪唑-4-羧酸-1-[[环己氧基]羰基]氧基]乙基酯

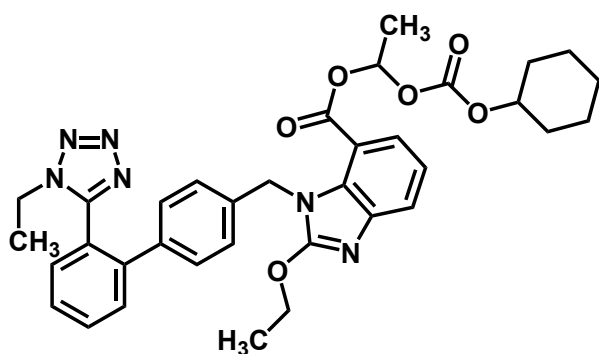
坎地沙坦酯杂质 IV



$C_{33}H_{34}N_6O_6$ 610.66

(1*R*)-3-[[2'-(2-乙基-2*H*-四氮唑基-5-基)联苯-4-基]甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并咪唑-4-羧酸-1-[[环己氧基]羰基]氧基]乙基酯

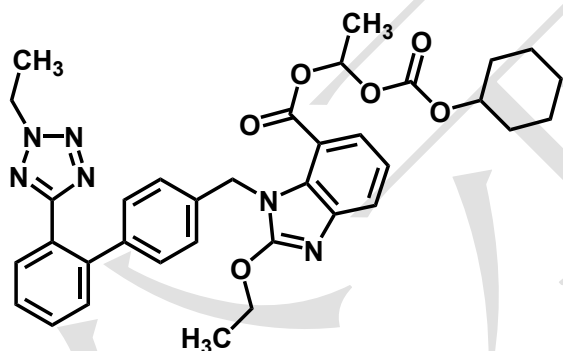
坎地沙坦酯杂质 V



$C_{35}H_{38}N_6O_6$ 638.71

(1*RS*)-2-乙氧基-1-[[2'-(1-乙基-1*H*-四氮唑基-5-基)联苯-4-基]甲基-1*H*-苯并咪唑-7-羧酸
-1-[[环己氧基]羰基]氧基]乙基酯

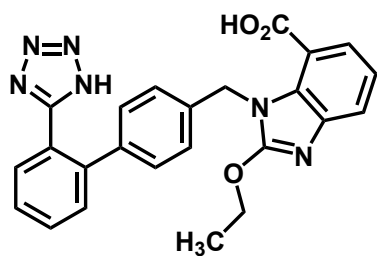
坎地沙坦酯杂质 VI



$C_{35}H_{38}N_6O_6$ 638.71

(1*RS*)-2-乙氧基-1-[[2'-(2-乙基-2*H*-四氮唑基-5-基)联苯-4-基]甲基-1*H*-苯并咪唑-7-羧酸
-1-[[环己氧基]羰基]氧基]乙基酯

坎地沙坦



$C_{24}H_{20}N_6O_3$ 440.45

2-乙氧基-1-[[2'-(1*H*-四氮唑基-5-基)联苯-4-基]甲基]-1*H*-苯并咪唑-7-羧酸

起草单位：广东省药品检验所 联系人：黄莹 020-32447921 huangying@gdidc.org.cn

复核单位：江西省药品检验检测研究院