HPLC 法同时测定布瑞哌唑原料药中 17 个有关物质

曲喜龙[1,2]，孔合心[1,2]，冯　中[1,2]，张贵民[1,2]*

（1. 鲁南制药集团股份有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 276006；
2. 山东新时代药业有限公司，山东临沂 273400）

摘要：建立了 HPLC 法同时测定布瑞哌唑（**1**）原料药中的 17 个有关物质（**2** ～ **18**）。采用 YMC Pack ODS-AQ 色谱柱（4.6 mm×250 mm，5 μm），流动相 A 为 0.02 mol/L 磷酸二氢钾溶液（用磷酸调至 pH 2.5），B 为乙腈，梯度洗脱，流速为 1.0 mL/min，检测波长为 215 nm，柱温为 30 ℃，进样量为 10 μL。确定了 **2** ～ **18** 相对主成分的校正因子，建立了加校正因子的主成分自身对照法测定 17 种已知杂质。结果显示，主成分与各杂质间分离度良好，且在相应质量浓度范围内线性关系良好。**1** ～ **18** 的定量限为 20.14 ～ 82.63 ng/mL，检测限为 6.71 ～ 27.54 ng/mL。**2** ～ **18** 的平均回收率（*n*=9）为 91.66%～101.83%，RSD 为 0.49%～ 1.45%。该方法准确度高、灵敏度高、专属性好、重复性好，适用于 **1** 中有关物质的测定。

关键词：布瑞哌唑；抗精神病药；高效液相色谱；有关物质

中图分类号：O657.7^{+}2；R971^{+}.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)01-0110-08

引用：曲喜龙, 孔合心, 冯　中, 等. HPLC法同时测定布瑞哌唑原料药中17个有关物质[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(1): 110-117. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.01.012

Simultaneous Determination of Seventeen Related Substances in Brexpiprazole Bulk Drug by HPLC

QU Xilong[1,2], KONG Hexin[1,2], FENG Zhong[1,2], ZHANG Guimin[1,2]*

(*1. National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006; 2. Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: A HPLC method was established for the simultaneous determination of seventeen related substances (**2** – **18**) in brexpiprazole (**1**) bulk drug. Separation was performed on a YMC Pack ODS-AQ column (4.6 mm×250 mm, 5 μm) with 0.02 mol/L potassium dihydrogen phosphate solution (adjusting pH to 2.5 with phosphoric acid) as mobile phase A and acetonitrile as mobile phase B in the gradient elution mode. The flow rate was 1.0 mL/min, the detection wavelength was 215 nm, the column temperature was 30 ℃, and the injection volume was 10 μL. The correction factors of impurities **2** – **18** to the principal component were determined, and the main component self-comparison method with correction factors was established to determine seventeen known impurities. The results showed that the separation between the main component and various impurities was good, and it was linear for the main component and various impurities in the corresponding mass concentration ranges. The LOQs of **1** – **18** were 20.14 – 82.63 ng/mL, and the LODs were 6.71 – 27.54 ng/mL. The average recoveries (*n*=9) of **2** – **18** were 91.66% – 101.83%, with the RSDs of 0.49% – 1.45%. The established method can be used for the determination of the related substances in **1** with high accuracy, good sensitivity and good specificity, repeatability.

Key Words: brexpiprazole; antipsychotics; HPLC; related substance

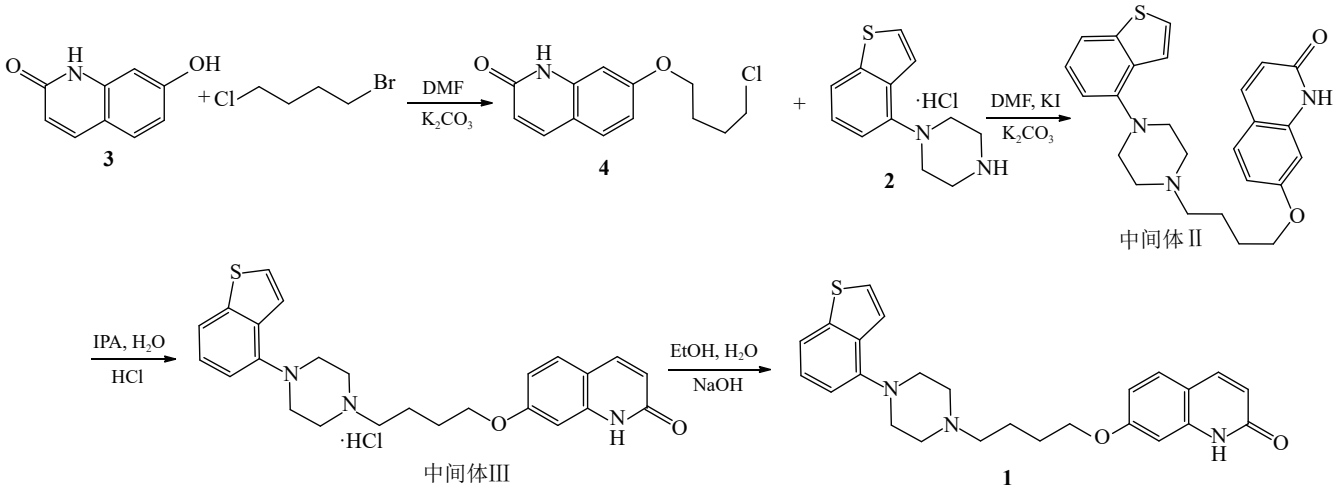
布瑞哌唑（brexpiprazole，**1**），化学名为 7-[4-[4-（苯并[*b*]噻吩 -4- 基）哌嗪 -1- 基]丁氧基]-1*H*- 喹啉 -2- 酮，是一种新型非典型抗精神药物，由

收稿日期：2025-04-18
作者简介：曲喜龙，工程师，从事药物分析方法开发。
通信作者：张贵民，研究员，从事新药研究与开发。

日本大冢制药和丹麦灵北制药共同研发，于 2015 年 7 月获美国 FDA 批准上市。继阿立哌唑之后，**1** 被认为是用于精神分裂症以及重度抑郁症辅助治疗的另一重磅产品。目前，**1** 的作用机制尚未被完全阐明。根据已有研究[1]推测，**1** 是新型 5- 羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）及多巴胺活性调节剂，能通过刺激 5-HT_{1A} 受体及多巴胺 D_2 受体，并拮抗 5-HT_{2A} 受体与去甲肾上腺素 α_{1B} 及 α_{2C} 受体的作用，产生治疗效果。

1 的合成路线如图 1 所示。工艺研究[2-3]表明，**1** 的制备过程中可能会产生工艺杂质和相关的降解产物，例如：4- 哌嗪基苯并噻吩盐酸盐（**2**），7- 羟基 -2(1*H*)- 喹啉酮（**3**）、7-(4- 氯丁氧基）-2(1*H*)- 喹啉酮（**4**）、2,7- 双 [4-[4-（苯并 [*b*] 噻吩 -4- 基）哌嗪 -1- 基]- 丁氧基] 喹啉（**5**）、7-[4-[4-（苯并 [*b*] 噻吩 -4- 基）- 哌嗪 -1- 基] 丁氧基]-1-[4-[4-（苯并 [*b*] 噻吩 -4- 基）- 哌嗪 -1- 基] 丁基] 喹啉 -2(1*H*)- 酮（**6**）、5-[4-[4-（苯并 [*b*] 噻吩 -4- 基）哌嗪 -1- 基] 丁氧基] 喹啉 -2(1*H*)- 酮（**7**）、7-[4-[[7-[4-[4-（苯并 [*b*] 噻吩 -4- 基）哌嗪 -1- 基] 丁氧基] 喹啉 -2- 基] 氧基] 丁氧基] 喹啉 -2(1*H*)- 酮（**8**）、7-[4-[4-（苯并 [*b*] 噻吩 -4- 基）- 哌嗪 -1- 基] 丁氧基]-3,4- 二氢喹啉 -2(1*H*)- 酮（**9**）、7-[4-[4-（苯并 [*b*] 噻吩 -4- 基）哌嗪 -1- 基]- 丁氧基]-3- 溴喹啉 -2(1*H*)- 酮（**10**）、7,7'-[丁烷 -1,4- 二酰基双（氧基）] 双 [喹啉 -2(1*H*)- 酮]（**11**）、7-[4-[4-(1- 氧化苯并 [*b*] 噻吩 -4- 基）哌嗪 -1- 基] 丁氧基] 喹啉 -2(1*H*)- 酮（**12**）、4-[4-[4-[(2- 氧代 -1,2- 二氢喹啉 -7- 基）氧基] 丁基] 哌嗪 -1- 基] 苯并 [*b*]- 噻吩 -2- 羧酸（**13**）、4-（苯并 [*b*] 噻吩 -4- 基）-1-[4-[(2- 氧代 -1,2- 二氢喹啉 -7- 基）氧基] 丁基] 哌嗪 1- 氧化物（**14**）、1-（苯并 [*b*] 噻吩 -4- 基）-4-[4-[(2- 氧代 -1,2- 二氢喹啉 -7- 基）氧基] 丁基] 哌嗪 1,4- 二氧化物（**15**）、7-[4-[4-(1,1- 二氧化苯并 [*b*] 噻吩 -4- 基）哌嗪 -1- 基] 丁氧基] 喹啉 -2(1*H*)- 酮（**16**）、4-（苯并 [*b*] 噻吩 -4- 基）-1,1- 双 [4-[(2- 氧代 -1,2- 二氢喹啉 -7- 基）氧基] 丁基] 哌嗪 -1- 镒（**17**）、8-（苯并噻吩 -4- 基）-5,8 二氮杂螺 [4.5] 癸 -5- 溴化铵（**18**）。其中，**2**、**3** 为残留的反应物料，**4** 为残留的中间体Ⅰ，**5** ～ **11**、**13**、**17**、**18** 为反应过程中可能生成的工艺杂质，**12**、**14** ～ **16** 主要为氧化降解可能产生的杂质。上述有关物质的化学结构式如图 2 所示。

1 原料药中有关物质的测定已有文献[4-7]报道。文献[4]采用 HPLC 法同时测定 **1** 中 15 个有关物质，包含本研究中的有关物质 **2**、**4**、**9**、**11**、**14**、**15**；刘敏等[5]发明了一种依匹哌唑有关物质的 HPLC 检测法，可分离并测定 **1** 中 14 个有关物质，包含 **2** ～ **5**、**9**、**11**、**12**、**14**、**15**；聂阳春等[6]发明了一种依匹哌唑、



3 **4** **2** **1**

图 1 1 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of **1**

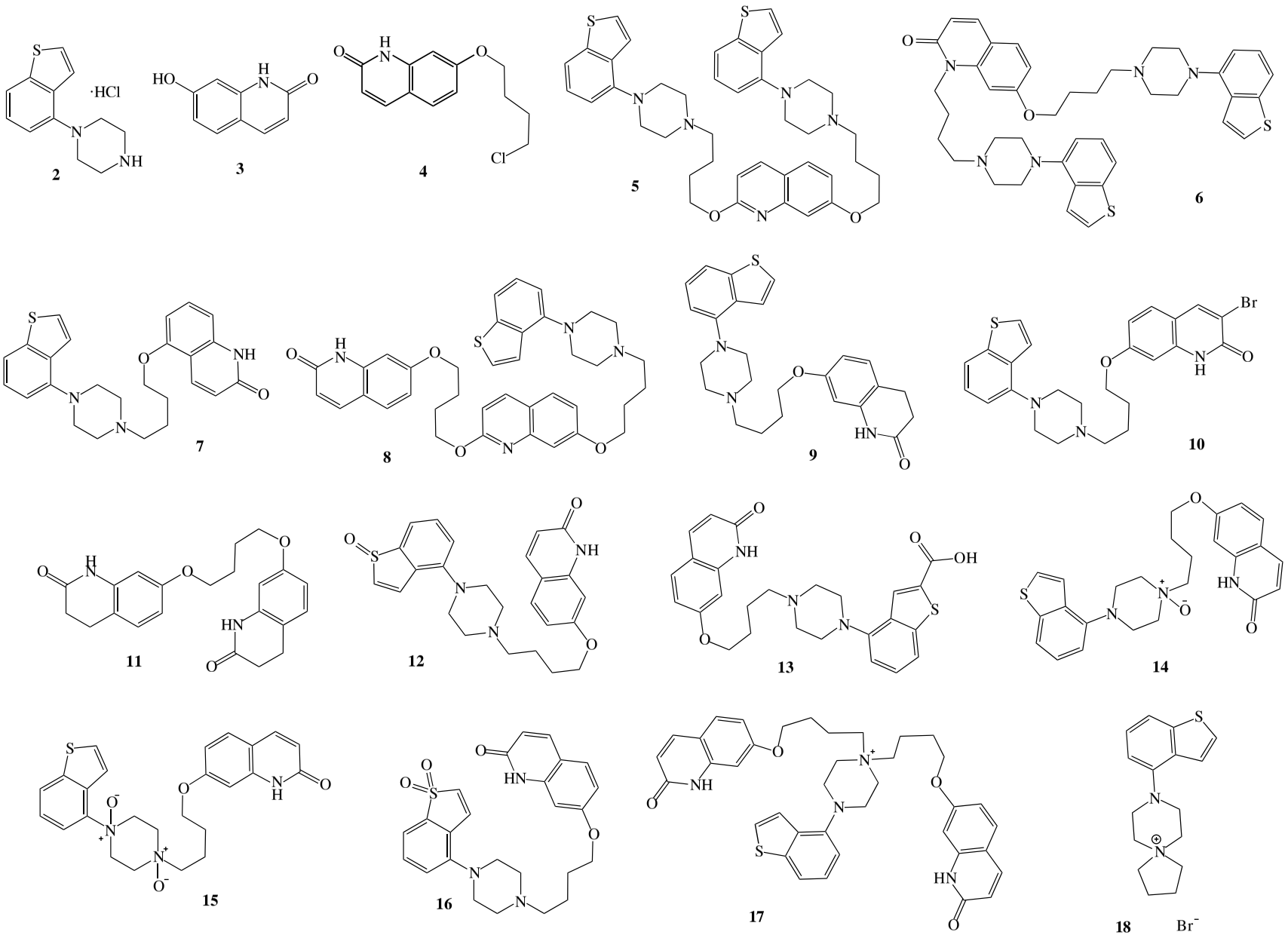


图 2　1 有关物质的化学结构

Fig.2　Chemical Structures of the Related Substances of **1**

中间体和杂质的 HPLC 检测法，能分离并检测 **1** 中 13 个有关物质，包含 **2**、**5** ～ **9**、**11**、**14**、**15**、**18**；何凤杰等[7]发明了一种 **1** 有关物质的 HPLC 检测法，可测定 **1** 中 15 个有关物质，包含 **2** ～ **7**、**9**、**11**、**12**、**14** ～ **17**、**19**。本研究建立了一种可同时测定上述 17 个有关物质的 HPLC 法，并进行了全面的方法学验证，以期为更好地控制 **1** 原料药质量提供参考。

1 仪器与试药

e2695 型高效液相色谱仪（美国 Waters 公司）；MS205DU 型和 XPR10/A 型精密电子分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）。

1 原料药（批号 220901、221001、221002）、**1** 对照品（含量 99.6%，批号 220901）、**4** 对照品（含量 95.1%，批号 220901B）（山东新时代药业有限公司）；**2** 对照品［萨恩化学技术（上海）有限公司，含量 99.66%，批号 9SEKGECA］；**3** 对照品（安庆百谊生物科技有限公司，含量 99.5%，批号 20220808）；**5** 对照品（含量 99.0%，批号 2260133B-WJ-03）、**6** 对照品（含量 98.5%，批号 2219043A-WJ-02）、**8** 对照品（含量 96.5%，批号 1960131B-WA-01）、**10** 对照品（含量 88.1%，批号 23601110B-YR-01）、**11** 对照品（含量 96.1%，批号 216019B-WA-01）（中国标准药物集团有限公司）；**7** 对照品（含量 97.0%，批号 22-09-2209）、**12** 对照品（含量 96.7%，批号 22-06-1101）、**17** 对照品（含量 98.9%，批号 22-11-1501）（美国 Sinco Pharmachem Inc.）；**9** 对照品（含量 99.8%，批号 U40-2001978-03）、**14** 对照品（含量 99.3%，批号 U40-2001589-02）、**15** 对照品（含量 96.2%，批号 U40-2001935-02）（美国 OST Research Chemicals Inc.）；**13** 对照品（含量 98.8%，批号 20230201）、**16** 对照品（含量 95.0%，批号 20230101）（深圳恒丰万达医药科技有限公司）；**18** 对照品（美国 Colorado Pharmaceutical R&D Company，含量 100.0%，批号 21-B180343-07）；磷酸二氢钾、磷酸为分析纯，水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱 YMC Pack ODS-AQ 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.02 mol/L 磷酸二氢钾溶液（用磷酸调至 pH 2.5），B 为乙腈，梯度洗脱（0—5 min，A 90%；5—20 min，A 90%—75%；20—30 min，A 75%—55%；30—50 min，A 55%—25%；50—55 min，A 25%；55—56 min，A 25%—90%；56—65 min，A 90%）；检测波长 215 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 10 μL。

2.2 溶液配制

稀释剂：流动相 A 和乙腈（体积比 80 ∶ 20）的混合溶液为稀释剂 a（也作为空白溶液）；流动相 A 和乙腈（体积比 50 ∶ 50）的混合溶液为稀释剂 b。

2 ～ **18** 对照品贮备液：精密称取 **2** ~ **18** 对照品各约 2.5 mg，分别置 10 mL 量瓶中，加入稀释剂 b 溶解并定容，摇匀，制成质量浓度各约为 0.25 mg/mL 的 **2** ～ **18** 对照品贮备液。

1 对照品溶液：精密称取 **1** 对照品约 12.5 mg，置 50 mL 量瓶内，加入稀释剂 a 溶解并定容，摇匀，即得。

混合对照品溶液：精密移取 **2** ～ **18** 对照品贮备液各 1 mL，置同一 20 mL 量瓶中，用稀释剂 a 定容，摇匀，即得。

对照品溶液：精密移取混合对照品溶液 1 mL，置 50 mL 量瓶中，用稀释剂 a 定容，摇匀，即得。

供试品溶液：精密称取 **1** 原料药 12.5 mg，置 50 mL 量瓶中，用稀释剂 a 溶解并定容，摇匀，制成质量浓度为 0.25 mg/mL 的供试品溶液。

1%对照溶液：取供试品溶液 1 mL，置 100 mL 量瓶中，用稀释剂 a 定容，摇匀，即得。

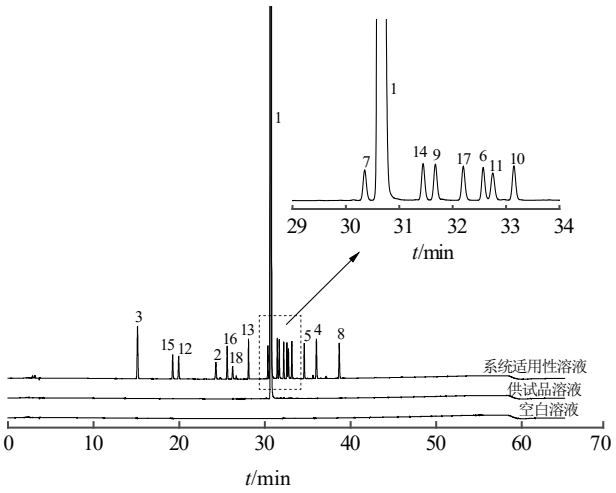
系统适用性溶液：精密称取 **1** 原料药 12.5 mg，置 50 mL 量瓶中，用适量稀释剂 a 溶解后，分别精密加入 **2** ～ **18** 对照品贮备液 0.5 mL，用稀释剂 a 定容，摇匀，即得。

2.3 系统适用性试验

取“**2.2**”项下的空白溶液和系统适用性溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样分析，记录色谱图。结果如图 3 所示，按 **1** 峰计，理论塔板数不低于 5 000，各色谱峰之间的分离度均大于 1.5，空白溶液在主峰和杂质峰处均无干扰。

2.4 专属性试验

精密称取 **1** 原料药（批号 220901）约 12.5 mg，共 6 份，各置 50 mL 量瓶中，进行不同条件的降



1—**1**；2—**2**；3—**3**；4—**4**；5—**5**；6—**6**；7—**7**；8—**8**；9—**9**；10—**10**；11—**11**；12—**12**；13—**13**；14—**14**；15—**15**；16—**16**；17—**17**；18—**18**。

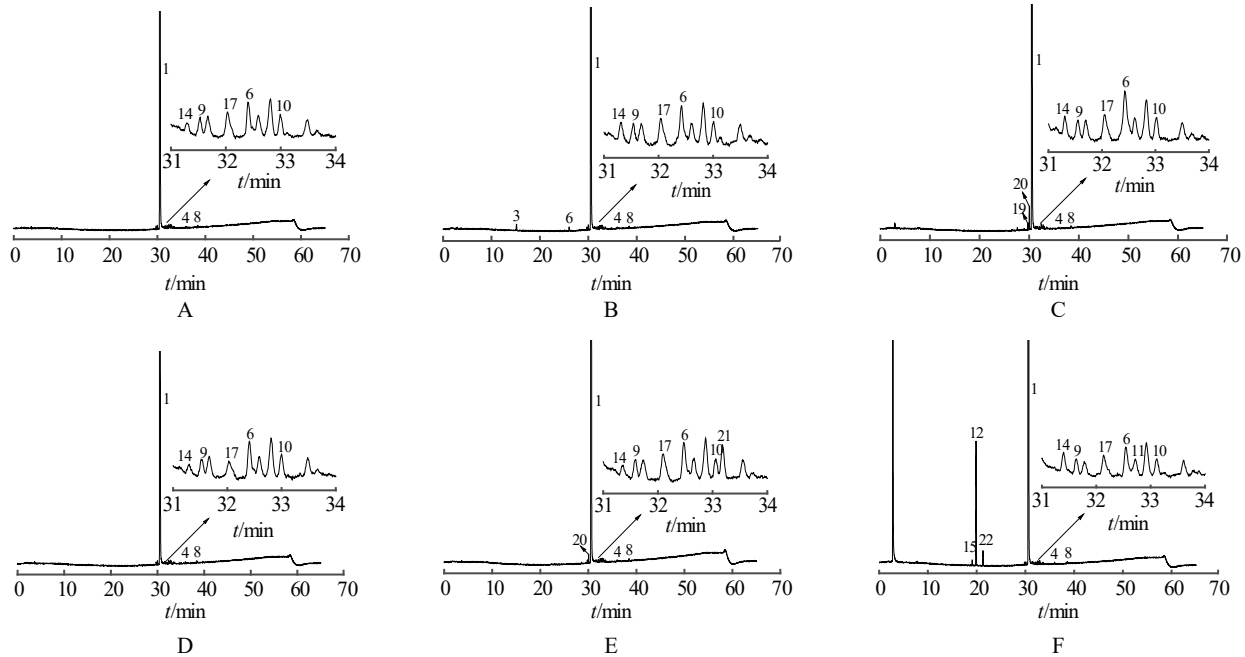
图 3　典型色谱图

Fig.3　Typical Chromatograms

解试验。①未破坏：加入稀释剂 a 溶解并定容，摇匀；②碱破坏：加入 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液 5 mL，室温放置 1 d，用 0.1 mol/L 盐酸调至中性，再用稀释剂 a 定容，摇匀；③酸破坏：加 0.1 mol/L 盐酸 5 mL，室温放置 1 d，用 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液调至中性，再用稀释剂 a 定容，摇匀；④高温破坏：加入稀释剂 a 15 mL 使溶解，于 80 ℃加热 12 h，放冷至室温，用稀释剂 a 定容，摇匀；⑤光照破坏：加入稀释剂 a 溶解并定容，摇匀，置光照强度为 (4 500±500) lx 的光照稳定性箱中 1 d；⑥氧化破坏：加入 3%过氧化氢溶液 5 mL，室温放置 1 d，加入稀释剂 a 定容，摇匀。取上述试验样品，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，并记录色谱图。结果如图 4 所示，**1** 与各破坏条件下所产生的降解产物均能良好分离，各降解产物之间也能较好分离，各破坏性试验样品溶液的色谱图中主峰纯度合格，物料保持平衡，说明此法专属性好，能有效检测 **1** 中的降解产物。

2.5　检测限与定量限

取“**2.2**”项下的 **1** 对照品溶液和各杂质贮备液，用稀释剂 a 逐步稀释，按“**2.1**”项下色谱条件进行测定，以信噪比 S/N ≥ 3 计算 LOD，以 S/N ≥ 10



A—未破坏样品；B—碱破坏试验样品；C—酸破坏试验样品；D—高温破坏试验样品；E—光照破坏试验样品；F—氧化破坏试验样品。1—**1**；3—**3**；4—**4**；6—**6**；8—**8**；9—**9**；10—**10**；12—**12**；14—**14**；15—**15**；17—**17**；19 ～ 22—未知杂质。

图 4　破坏试验色谱图

Fig.4　Chromatograms of Stressing Tests

计算 LOQ。结果表明，**1** ～ **18** 的 LOQ 分别为 20.14、49.83、20.36、24.19、29.66、29.54、29.18、24.07、25.18、22.12、26.63、38.70、25.32、25.50、36.13、29.09、23.74、82.63 ng/mL；LOD 分别为 6.71、16.61、6.79、8.06、9.89、9.85、9.73、8.02、8.39、7.37、8.88、12.90、8.44、8.50、12.04、9.70、7.91、27.54 ng/mL。取 LOQ 溶液连续进样 6 针，计算得 **1** ～ **18** 峰面积的 RSD（n=6）分别为 0.93%、2.51%、1.50%、1.33%、0.71%、0.80%、2.97%、1.18%、0.62%、1.39%、1.59%、1.27%、1.92%、1.04%、2.76%、1.83%、1.77%、1.66%，表明本法灵敏度良好。

2.6 线性试验

分别精密量取“**2.2**”项下的 **1** 对照品溶液 10 mL 和杂质 **2** ～ **18** 对照品贮备液各 1 mL，置同一 100 mL 量瓶中，用稀释剂 a 定容，摇匀，制成每 1 mL 中含 **1** 为 25 μg，**2** ～ **18** 为 2.5 μg 的线性贮备液。精密量取上述线性贮备液 2.0、1.5、1.2、1.0、0.8、0.5 mL，分别置 10 mL 量瓶中，用稀释剂 a 定容，摇匀，即得系列线性试验溶液。取“**2.5**”项下 LOQ 溶液和上述线性溶液，按“**2.1**”项下色谱条件测定，以峰面积（A）为纵坐标、各物质的质量浓度（c）为横坐标，进行线性回归分析，计算线性方程和相关系数 r。结果如表 1 所示，**1** 及各杂质在相应质量浓度范围内线性关系良好。

表 1 线性试验结果

Tab.1 Results of Linearity Test

化合物	线性方程	相关系数 r	线性范围/(μg·mL^{-1})	相对校正因子
1	A=9.191×10^4c − 372.32	0.999 9	0.020 1 ～ 5.001 9	—
2	A=5.188×10^4c − 196.88	0.999 9	0.049 8 ～ 0.497 5	1.77
3	A=1.390×10^5c − 312.76	0.999 9	0.020 4 ～ 0.507 8	0.66
4	A=1.031×10^5c − 326.59	0.999 9	0.024 2 ～ 0.484 4	0.89
5	A=6.573×10^4c − 618.07	0.999 4	0.029 7 ～ 0.493 8	1.40
6	A=6.098×10^4c − 408.58	0.999 9	0.029 5 ～ 0.493 3	1.51
7	A=6.397×10^4c − 14.73	0.999 9	0.029 2 ～ 0.488 7	1.44
8	A=9.369×10^4c − 421.85	0.999 8	0.024 1 ～ 0.481 1	0.98
9	A=7.650×10^4c − 74.99	0.999 9	0.025 2 ～ 0.503 1	1.20
10	A=7.677×10^4c − 199.21	0.999 9	0.022 1 ～ 0.483 7	1.20
11	A=1.247×10^5c − 559.16	0.999 9	0.026 6 ～ 0.491 7	0.74
12	A=5.283×10^4c − 221.66	0.999 9	0.038 7 ～ 0.484 8	1.74
13	A=7.600×10^4c − 120.15	0.999 9	0.025 3 ～ 0.505 5	1.21
14	A=6.456×10^4c − 1.17	0.999 9	0.025 5 ～ 0.511 0	1.42
15	A=5.263×10^4c − 618.69	0.999 5	0.036 1 ～ 0.521 9	1.75
16	A=7.006×10^4c − 151.97	0.999 9	0.029 1 ～ 0.483 9	1.31
17	A=6.707×10^4c − 157.48	0.999 9	0.023 7 ～ 0.475 4	1.37
18	A=3.369×10^4c − 218.20	0.999 9	0.082 6 ～ 0.500 6	2.73

2.7 回收率试验

分别精密称取 **1** 原料药（批号 220901）约 12.5 mg，置 50 mL 量瓶中，共 9 份，分别加入“**2.2**”项下混合对照品溶液适量，配制质量浓度为 0.20、0.25、0.30 μg/mL 的低、中、高浓度（80%、100%和 120%各杂质限度）加样回收率溶液，每个浓度各 3 份，再同法配制 1 份不加混合对照品溶液的背景溶液。取“**2.2**”项下对照品溶液及上述溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进行测定，记录色谱图，计算回收率。结果显示，**2** ～ **18** 的平均回收率（n=9）分别为 99.10%、98.85%、99.12%、100.62%、99.64%、97.61%、100.46%、91.66%、98.34%、97.86%、99.20%、98.34%、98.41%、101.83%、98.01%、99.43%、101.42%；RSD 分别为 0.81%、1.25%、0.76%、1.37%、0.69%、0.60%、0.71%、0.91%、1.45%、0.89%、0.81%、0.49%、0.65%、0.49%、0.65%、0.52%、0.77%。

2.8 重复性试验

取 **1** 原料药（批号 220901）适量，按“**2.7**”项下回收率试验中浓度水平（100%各杂质限度）样品配制方法平行配制 6 份加标样品溶液，另取 1.0%自身对照溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样分析，加校正因子计算各杂质的含量，并计算 RSD。结果显示，6 份加标溶液中 **2** ～ **18** 含量的平均值（n=6）分别为 0.098%、0.107%、0.112%、0.105%、0.132%、0.094%、0.123%、0.106%、0.109%、0.106%、0.099%、0.097%、0.117%、0.094%、0.099%、0.144%、0.097%，**2** ～ **18** 含量结果的 RSD（n=6）为 0.48%～ 1.18%，表明该方法的重复性良好。

2.9 中间精密度试验

为考察随机变动因素对精密度的影响，于不同日期，由另一名分析员独立建立系统，按“**2.8**”项下方法进行试验。结果显示，6 份加标溶液中 **2** ～ **18** 含量的平均值（n=6）分别为 0.098%、0.105%、0.109%、0.107%、0.133%、0.096%、0.125%、0.104%、

0.108%、0.102%、0.097%、0.098%、0.116%、0.097%、0.101%、0.143%、0.098%，**2** ～ **18** 含量结果的 RSD（n=6）为 0.34%～ 1.37%。12 份样品（重复性和中间精密度测试样品）中，**2** ～ **18** 含量的 RSD（n=12）为 0.58%～ 2.32%，表明该方法中间精密度良好。

2.10 稳定性试验

按“**2.8**”项下方法配制加标溶液，取“**2.2**”项下对照品溶液及上述加标溶液，于室温放置 0、3、6、9、12、24 h 时取样，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。结果显示，加标溶液和对照溶液在室温条件下放置 24 h，测得的 **1** ～ **18** 峰面积与 0 h 时比较，基本无明显变化，峰面积变化率均小于 2.0%，表明 **1** ～ **18** 于室温条件下放置，能在 24 h 内基本维持稳定。

2.11 耐用性试验

按“**2.8**”项下方法配制加标溶液及 1%对照溶液，按“**2.1**”项下色谱条件，分别考察流动相流速（±0.05 mL/min）、柱温（±5 ℃）、pH 值（± 0.1），以及同品牌不同批号色谱柱对 **1** 与其他杂质的分离效果，以及对有关物质 **2** ～ **18** 含量变化的影响。结果显示，在不同的耐用性色谱条件下，各杂质峰之间、各杂质峰与 **1** 之间的分离度均大于 1.5，**2** ～ **18** 含量的 RSD（n=8）为 0.76%～ 3.21%，检出量基本一致，表明该方法耐用性良好。

2.12 样品检测

取 3 批 **1** 原料药，按“**2.2**”项下方法制备供试品溶液和 1%对照溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。已知杂质按加校正因子的主成分自身对照法计算，未知杂质按照不加校正因子的主成分自身对照法计算，结果如表 2 所示。

3 讨论

3.1 检测波长的选择

采用二极管阵列检测器对 **1** 及各杂质进行全波长扫描，结果显示，**1** 的最大吸收波长为 215 nm，杂质 **2** ～ **18** 均在 215 nm 附近有最大吸收，且 **2** ～ **18** 的 LOQ 均低于供试品浓度的 0.05%，最终选择 215 nm 作为 **1** 有关物质的检测波长。

3.2 色谱条件的优化

参考文献[4-7]中的色谱条件，对 **1** 中 17 个有关物质进行测定。结果表明，受试色谱条件均不能有效分离杂质，但在试验过程中观察到，酸性条件下，流动相 pH 值变化对 **1** 和各有关物质的保留时间影响较小，方法具有较好的耐用性。因此，本研究采用 0.02 mol/L 磷酸二氢钾溶液（用磷酸调至 pH 2.5）、乙腈为流动相体系，并调整了梯度洗脱程序。在选定的流动相体系下，分别选取了 Welch Ultimate AQ-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）、Inertsil ODS-3V 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）、YMC Triart C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）和 YMC Pack ODS-AQ 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）进行试验。经对比，最终选择柱效、峰形及分离度较好的 YMC Pack ODS-AQ 柱。经试验，在选择的色谱体系下，主峰与相邻杂质、各杂质间的分离度良好，检测灵敏度较高，能较好满足 **1** 有关物质的检测要求。

3.3 有关物质的测定方法与限度确定

采用加校正因子的 1%主成分自身对照法，可以解决各成分间由于所选波长造成的响应问题。参考 ICH Q3A（R2）《新原料药中的杂质》指导原则，并结合本研究的实际检测结果，拟定 **1** 原料药中有关物质 **2** ～ **18** 的限度标准：有关物质 **2** ～ **18** 的含量≤ 0.10%，最大未知单杂含量≤ 0.10%，总杂含量≤ 1.0%。

表 2　样品检测结果

Tab.2　Sample Test Results

1 原料药批号	有关物质检测结果 /%						最大未知单杂 /%	总杂质 /%
	4	**6**	**8**	**9**	**10**	**17**		
220901	0.02	0.04	0.02	0.02	0.02	0.04	0.04	0.36
221001	0.01	0.03	0.02	0.04	0.02	0.06	0.03	0.38
221002	0.02	0.03	0.03	0.04	0.02	0.07	0.04	0.39

参考文献：

[1] 王来海, 王金宝, 张瑞玲. 新型非典型抗精神病药：依匹哌唑[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, **35**(9): 635-639.

[2] 刘 丹, 彭子祥, 刘进兵. 7-[4-(哌嗪-1-基)丁氧基]-喹啉-2-(1*H*)-酮的制备[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(6): 800-803.

[3] 何嘉宸, 曾 顺, 彭泽根, 等. 阿立哌唑和布瑞哌唑中间体的合成工艺[J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(3): 347-350.

[4] GOSAR A, PHADKE R. Gradient high performance liquid chromatography method for determination of related substances in brexpiprazole API [J]. *Int J Dev Res*, 2018, **8**(7): 21416-21424.

[5] 刘 敏, 耿海明, 曹 琴, 等. 一种依匹哌唑有关物质的检测方法: 中国, 114166960A [P]. 2022-03-11.

[6] 聂阳春, 曾 顺, 邹 江, 等. 一种依匹哌唑、中间体和杂质的检测方法: 中国, 117214336A [P]. 2023-12-12.

[7] 何凤杰, 赵 普, 成俊烨, 等. 一种布瑞哌唑有关物质的检测方法: 中国, 118817888A [P]. 2024-10-22.

