·研究报告·

HPLC法测定佐米曲普坦片有关物质及质量评价研究

孙海玲[1]，鲍　实[2]，周　茜[1]，孙　荧[1]，杨　瑾[1]，陈雷霖[1]，刘晨曦[1]

1. 湖北省药品监督检验研究院（武汉 430075）
2. 湖北省药品质量检测与控制工程技术研究中心（武汉 430075）

【摘要】**目的** 对国家抽验品种佐米曲普坦片的质量现状进行评价，建立佐米曲普坦片有关物质测定的 HPLC 法，完善质量标准，为药品监管提供技术支持。**方法** Supelco Ascentis Express90 Phenyl–Hexy 色谱柱（10 cm × 3.0 mm，2.7 μm），流动相为含己烷磺酸钠的磷酸盐缓冲液（pH 2.0）– 乙腈，梯度洗脱，检测波长为 220 nm，流速为 0.8 mL · min^{-1}，柱温为 40℃，进样量为 10 μL。采用该方法对从全国范围内抽取的 40 批佐米曲普坦片样品及收集的原料进行检测。**结果** 佐米曲普坦在 0.840~1.260 μg · mL^{-1} 浓度范围内线性关系良好（r=0.999 9），检出限为 1 ng；杂质 1~5 的检出限分别为 0.11，0.52，10.91，1.04，2.18 ng。**结论** 所建立的方法专属性强，采用该方法对市售佐米曲普坦片进行质量评价，发现该品种生产工艺的关键控制点及包衣工艺对产品质量的影响，并建议将产品的储存条件规定为“凉暗处”。

【关键词】佐米曲普坦片；高效液相色谱法；有关物质；质量控制；仿制药一致性评价

Determination of related substances of zolmitriptan tablets by HPLC and study of quality evaluation

Hai-Ling SUN[1], Shi BAO[2], Qian ZHOU[1], Ying SUN[1], Jing YANG[1], Lei-Ling CHEN[1], Chen-Xi LIU[1]

1. Hubei Institute for Drug Control, Wuhan 430075, China
2. Hubei Engineering Research Center for Drug Quality Control, Wuhan 430075, China
Corresponding author: Chen-Xi LIU, Email: liuchenxi@sina.com

【Abstract】Objective To evaluate the quality of zolmitriptan tablets, establish an HPLC method for the determination of related substances in zolmitriptan tablets, improve the quality standard, and provide technical support for drug regulation. Methods The Superlco Ascentis Express90 Phenol Hexy chromatography column (10 cm×3.0 mm, 2.7 μm) was recommended. The mobile phase was phosphate buffer containing sodium hexanesulfonate (pH 2.0)-acetonitrile, with gradient elution. The detection wavelength was 220 nm, the flow rate was 0.8 mL·min^{-1}, the column temperature was 40 ℃, and the injection amount is 10 μL. The method was used to test 40 batches of zolmitriptan tablet samples and substance taken from all over the country. Results Zomitriptan had a goog linear relationship in the range of 0.840-1.260 μg·mL^{-1} (r=0.999 9), and its detection limit was 1 ng. The detection limits for impurities

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202304118
通信作者：刘晨曦，硕士，主任药师，Email：liuchenxi@sina.com

1-5 were 0.11, 0.52, 10.91, 1.04 and 2.18 ng, respectively. Conclusion The method is specific, and was used to evaluate the quality of commercially available zolmitriptan tablets. The critical control points and the effect of coating technology on the quality of zolmitriptan tablets were found, and it is suggested that the storage condition of the product should be defined as "cool and dark place".

【Keywords】Zolmitriptan tablets; High performance liquid chromatography; Related substances; Quality control; Consistency evaluation of generic drugs

佐米曲普坦为一种选择性 5- 羟色胺 $_{1B/1D}$ 受体激动药，临床上适用于成人伴或不伴先兆症状急性偏头痛的治疗，1997 年 AstraZeneca UK limited 公司的佐米曲普坦片（规格：5 mg）在英国批准上市，次年英国上市了 2.5 mg 规格的片剂，1998 年美国食品药品监督管理局批准上市，我国于 1999 年开始应用本品（规格：5 mg）[1-3]。佐米曲普坦适用于有或无先兆的偏头痛急性发作、月经期偏头痛及睡眠中发生的偏头痛。其常见的不良反应有头晕、恶心、嗜睡、温热感、无力、口干等。感觉异常或感觉障碍。咽喉部、颈部、四肢及胸部可能出现沉重感、紧缩感和压迫感，还可出现肌病、肌肉无力。

现收集的佐米曲普坦原料合成路线（图 1）均以中间体（*S*）-4-（4- 氨基苄基）-2- 噁唑烷酮（佐米胺）为起始原料 [4]，经过环合制得佐米曲普坦。佐米曲普坦在生产和储藏过程中极易产生氧化降解杂质。

佐米曲普坦片现行标准为中国药典 2020 版二部 [5]，其中有关物质检查仅对单个杂质和杂质总量进行控制 [5-16]。国外药典 EP 10.0 收载了本品的原料药标准 [7]，USP 42 收载了本品的原料药及片剂标准 [6]。通过标准比对可知：①中国药典、EP 10.0 和 USP 42 标准中有关物质检查法的差别较大，流动相、色谱柱、检测波长、系统适用性、限度等均不相同；②中国药典未对已知杂质进行测定，EP 10.0 标准中明确了佐米曲普坦的 9 种已知杂质 A~I 的结构信息，USP 42 标准中规定了 3 种已知杂质，通过比较分子结构可知，USP 42 这 3 种已知杂质即为 EP 10.0 标准中的杂质 B、杂质 F 和杂质 C；③中国药典有关物质检查仅对单个杂质和杂质总量的限度进行控制，EP 10.0 和 USP 42 则控制了已知杂质的限度。各药典中的已知杂质结构图见图 2。

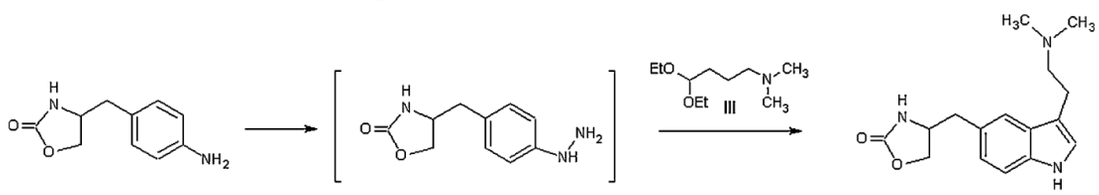

图1 佐米曲普坦合成路线

Figure 1. The synthetic route of zometreptan

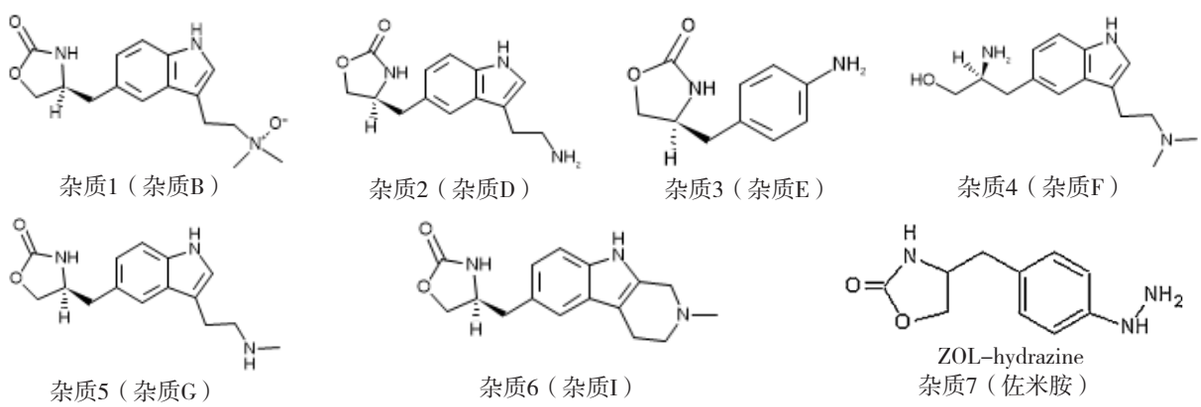

图2 已知杂质结构图

Figure 2. Structure diagram of known impurities

本文采用 HPLC 法，参考 EP 药典收载的佐米曲普坦原料的有关物质方法，建立了佐米曲普坦片的有关物质检查方法，检测出现行标准中未能检出的已知杂质和未知杂质，应用该方法，对不同厂家佐米曲普坦片仿制药及参比制剂进行了考察，并结合各厂家的生产工艺，对产品质量进行评价，通过加速试验对该产品的稳定性进行考察，为保障临床用药安全及科学监管提供了有力支撑，对片剂仿制药质量一致性评价起到积极引导和示范作用。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Waters e2695 高效液相色谱仪；XP 205 型十万分之一电子天平（瑞士梅特勒–托利多公司）。

1.2 试药

佐米曲普坦对照品（中国食品药品检定研究院，批号：100698–201602，含量 99.5%）；杂质 1 对照品（EP 杂质 B，批号：251451–30–6，含量 100%）、杂质 2 对照品（EP 杂质 D，批号：139264–15–6，含量 100%）、杂质 3 对照品（EP 杂质 E，批号：152305–23–2，含量 100%）、杂质 4 对照品（EP 杂质 F，批号：139264–69–0，含量 100%）、杂质 5 对照品（（EP 杂质 G，批号：139264–35–0，含量 100%）、杂质 6 对照品（EP 杂质 I，批号：659738–69，含量 100%）、杂质 7 对照品（佐米胺，批号：139264–24–7，含量 100%）均购自 Panphy Chemicals Corporation；佐米曲普坦片（参比制剂，英国 Authorisation 公司，规格：2.5 mg/ 片，批号：101P19）；乙腈和甲醇为色谱纯；正己烷磺酸钠和磷酸为分析纯；水为纯化水。

国家抽验工作收集的 40 批佐米曲普坦片的检验标准均为中国药典 2020 年版二部 [5]，涉及国内 5 家制剂企业，规格均为 2.5 mg/ 片；2 批不同企业生产的佐米曲普坦原料。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Supelco Ascentis Express90 Phenyl–Hexy 色谱柱（10 cm × 3.0 mm，2.7 μm），流动相为含己烷磺酸钠的磷酸盐缓冲液（取磷酸二氢钾 2.72 g 和己烷磺酸钠 0.94 g，加水 800 ml 使溶解，加水至 100 0 ml，用磷酸调节 pH 至 2.0）（A）– 乙腈（B），梯度洗脱（洗脱程序见表 1），检测波长为 220 nm，流速为 0.8 mL · min^{-1}，柱温为 40 ℃，进样量为 10 μL。

表1 梯度洗脱程序

Table 1. Gradient elution program

时间（min）	流动相A（%）	乙腈（%）
0	90	10
0.5	90	10
4	80	20
5	80	20
5.5	90	10
20	90	10

2.2 溶液的配制

稀释溶剂：乙腈 – 含己烷磺酸钠的磷酸盐缓冲液（90∶10）。系统适用性溶液：用甲醇配制成含佐米曲普坦 1 mg · mL^{-1}、杂质 1~ 杂质 7 各 10 μg · mL^{-1} 的溶液。供试品溶液：取佐米曲普坦片粉末用稀释溶剂制成 1 mg · mL^{-1} 的溶液。对照溶液：精密量取供试品溶液，用稀释溶剂稀释至 0.01 mg · mL^{-1} 的溶液。

2.3 系统适用性要求

精密吸取系统适用性溶液，按“2.1”项下色谱条件进样分析，记录色谱图（图 3）。杂质 2 与佐米曲普坦间的峰分离度 ≥ 5.0；杂质 7 与佐米曲普坦间的峰分离度 ≥ 1.5；与佐米曲普坦较为接近的峰为杂质 5、6 和 1，而参照 USP 42 佐米曲普坦片剂有关物质检测方法，将杂质 1 与佐米曲普坦间的峰分离度 ≥ 5.0 作为系统适用性要求，结果表明，当杂质 1 与佐米曲普坦间的峰分离度 ≥ 5.0 时，杂质与佐米曲普坦间及杂质与杂质之间的峰分离度均符合要求，故系统适用性规定为“杂质 1 与佐米曲普坦间的峰分离度 ≥ 5.0”。

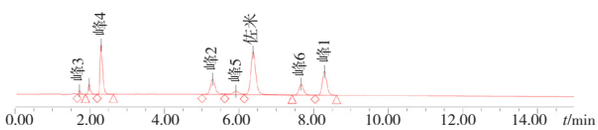

图3 系统适用性溶液的HPLC色谱图

Figure 3. HPLC chromatogram of system suitability solution

2.4 专属性试验

取佐米曲普坦原料适量，分别采用高温破坏、氧化破坏、光照破坏、酸破坏及碱破坏强制降解试验，考察选定色谱条件是否能够有效分离各中间体和降解产物，结果见图 4。

2.4.1 高温破坏

精密称取 0.010 2 g 佐米曲普坦原料置 10 mL 量瓶中，用稀释溶剂溶解后置于水浴中加热 6 h，放冷后，用稀释溶剂稀释至刻度，摇匀。

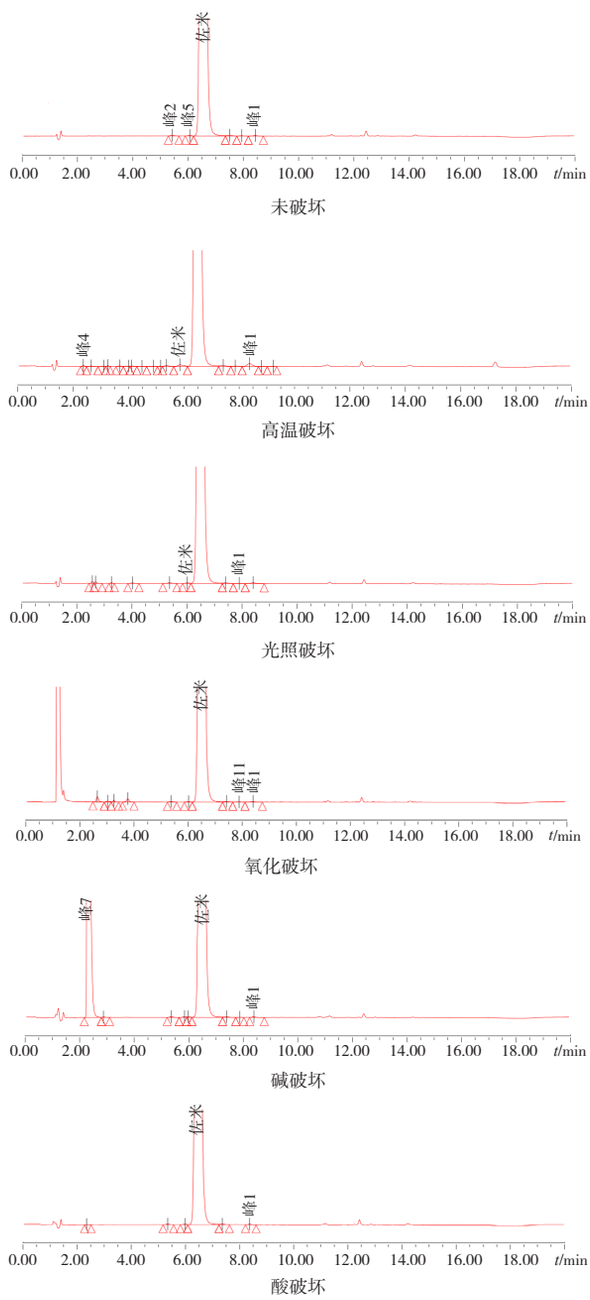

图4 佐米曲普坦专属性试验的HPLC色谱图

Figure 4. HPLC chromatogram of the specificity test for zomitriptan

2.4.2 氧化破坏

精密称取 0.010 4 g 佐米曲普坦原料置 10 mL 量瓶中，加入 5 mL 30% H_2O_2 溶液放置 1 h 后，放冷用稀释溶剂稀释至刻度，摇匀。

2.4.3 光照破坏

精密称 0.010 5 g 佐米曲普坦原料置 10 mL 量瓶中，用稀释溶剂溶解并稀释至刻度后于阳光下放置 3 d。

2.4.4 酸破坏

精密称取 0.010 5 g 佐米曲普坦原料置 10 mL 量瓶中，加入 2 mol·L^{-1} 盐酸溶液 2 mL 放置 4 h 后，再加适量 2 mol·L^{-1} 氢氧化钠溶液中和，用稀释溶剂稀释至刻度，摇匀。

2.4.5 碱破坏

精密称取 0.010 8 g 佐米曲普坦原料置 10 mL 量瓶中，加入 2 mol·L^{-1} 氢氧化钠溶液 2 mL 放置 4 h 后，再加适量 2 mol·L^{-1} 盐酸溶液中和，用稀释溶剂稀释至刻度，摇匀。

2.5 稳定性考察

经考察，主成分在 8 h 内稳定（主成分峰面积的 *RSD* 为 0.53%，n=8），但氧化杂质 1 含量呈上升趋势，以杂质变化的绝对值小于 0.1% 计算，应在 4 h 内完成测定，故供试品应临用新制。

2.6 检出限

在信噪音比大于 3 时，佐米曲普坦的检出限为 1 ng，杂质 1~5 的检出限分别为 0.11，0.52，10.91，1.04，2.18 ng。

2.7 线性与校正因子

精密称取佐米曲普坦原料和各杂质对照品，用稀释溶剂制成不同浓度的系列标准溶液，以质量浓度为横坐标（X，μg·mL^{-1}），峰面积为纵坐标（Y）绘制标准曲线，计算回归方程，并以标准曲线法计算 7 个杂质相对于佐米曲普坦的相对校正因子，结果见表 2。

2.8 精密度试验

取中间浓度线性溶液，连续进样 6 次，测得佐米曲普坦和 7 个杂质峰面积的 *RSD* 均小于 2.0%（n=6），表明该仪器精密度良好。

2.9 佐米曲普坦杂质的归属

经文献检索、现场调研及专属试验，将佐米曲普坦中可能存在下述 7 种杂质的来源进行大致归属（表 3）。

表2 佐米曲普坦和各杂质的线性范围

Table 2. Linear range of zometreptan and various impurities

样品	回归方程	线性范围（μg·mL^{-1}）	r
佐米曲普坦	Y=1.218×10^4−2 166.4X	0.840~1.260	0.999 9
杂质1	Y=1.184×10^4−1 983.7X	1.624~2.436	0.998 5
杂质2	Y=1.236×10^4−1 986.7X	1.640~2.460	0.995 9
杂质3	Y=1.423×10^4−2 012.4X	1.648~2.472	0.999 6
杂质4	Y=1.194×10^4−1 701.3X	1.616~2.424	0.998 7
杂质5	Y=1.281×10^4−1 057.9X	1.632~2.448	0.998 3
杂质6	Y=1.307×10^4−1 128.6X	1.640~2.460	0.998 9
杂质7	Y=1.100×10^4−1 877.3X	1.664~2.496	0.998 1

表3 已知杂质归属

Table 3. Attribution of known impurities

名称	杂质来源
杂质1	佐米曲普坦氧化降解产物
杂质2	佐米曲普坦去二甲基降解产物
杂质3	佐米胺，为佐米曲普坦环合的起始物料
杂质4	为佐米曲普坦水解降解产物
杂质5	为佐米曲普坦去一甲基降解产物
杂质6	为佐米曲普坦合成副产物
杂质7	为佐米胺环合佐米曲普坦中间体

2.10 已知杂质毒性预测

基于公开报道的文献数据以及制药企业授权的实验数据，通过采用 AI 算法，搭建了约 100 个 ADME 性质的预测模型，采用 ADMET Predictor 药物吸收 / 药物毒性预测软件对 7 个已知杂质的致突变风险预测、化合物毒性预测、致磷质病预测、致雄性受体毒性质病预测、皮肤过敏反应预测、呼吸致敏反应预测等 6 个方面进行毒理评价。预测结果毒性风险系数（TOX Risk）越大表示毒性预测越不理想，一般其≤ 2.0。具体结果见表 4。

2.11 样品的测定

采用“2.1”项下的色谱条件，对 4 家企业 3 批原料样品（不同生产厂家）和 3 批片剂及参比制剂进行有关物质测定，结果见表 5。

2.12 加速试验稳定性考察

选取 4 家生产企业的佐米曲普坦片各 1 批，带完整包装样品在 40℃、相对湿度 75% 的恒温恒湿加速箱中放置 2 个月，进行加速试验的考察。按“2.1”项色谱条件进样分析，记录色谱图（图5），分别测定 4 家生产企业常规放置样品及加速试验后的样品 4 批，对其已知杂质、最大单个杂质、杂质总量的变化情况进行考察，结果见表 6。

2.13 有关物质限度确定

抽取的样品中，已知杂质 1 和未知杂质（相对保留时间为 1.96）为主要检出杂质，且杂质 1 为氧化杂质，在生产工艺极运输贮藏过程中易产生，毒性预测杂质 1 有致突变风险，因此对杂质 1 和相对保留时间为 1.96 的未知杂质进行控制非常必要。结合 EP 药典有关物质限度及样品检出情况，有关物质限度设定为供试品溶液色谱图中

表4 已知杂质毒性预测

Table 4. Toxicity prediction of known impurities

杂质名称	致突变风险	化合物毒性	致磷脂质病	致雄性激素受体毒性	皮肤过敏反应	呼吸致敏反应
杂质1	1.5	2.000	无毒（93%）	无毒（67%）	不敏感（89%）	敏感（63%）
杂质2	1	1.694	有毒（82%）	无毒（52%）	不敏感（78%）	不敏感（79%)
杂质3	0	0.000	无毒（99%）	无毒（95%）	敏感（71%）	敏感（84%）
杂质4	0	1.000	有毒（60%）	有毒（93%）	敏感（79%）	不敏感（96%）
杂质5	0	1.929	有毒（95%）	无毒（61%）	不敏感（82%）	不敏感（76%）
杂质6	0	1.129	无毒（86%）	有毒（51%）	不敏感（89%）	不敏感（70%）
杂质7	0.5	0.828	无毒（99%）	无毒（95%）	敏感（56%）	敏感（87%）

表5 各企业原料和片剂有关物质结果表 (%, n=7)

Table 5. Results of raw materials and tablet related substances of each enterprise (%, n=7)

样品	杂质个数	杂质1	杂质2	杂质3	杂质4	杂质5	杂质6	未知杂质1	未知杂质2	未知杂质3	总杂质
A厂原料（批号：170404）	4	0.01	未检出	未检出	未检出	0.004	未检出	0.06	0.03	未检出	0.10
A厂片剂（批号：31190701）	6	0.06	未检出	0.03	0.005	0.004	未检出	0.12	0.02	未检出	0.24
B厂原料（批号：1811601）	4	0.01	未检出	未检出	未检出	0.003	未检出	0.06	0.02	未检出	0.10
B厂片剂（批号：191101）	5	0.04	未检出	未检出	未检出	0.009	未检出	0.03	0.05	0.024	0.13
C厂片剂（批号：12190701）	5	0.18	未检出	未检出	0.020	0.100	未检出	0.11	0.01	未检出	0.42
D厂片剂（批号：20191201）	7	0.05	0.01	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	0.05	未检出	0.11
参比制剂（批号：101P19）	4	0.01	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	0.01	0.03	0.06	0.11

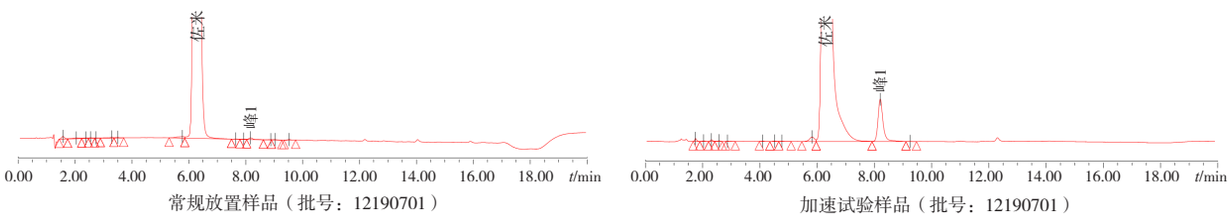

图5 加速试验的HPLC色谱图

Figure 5. HPLC chromatogram of accelerated test

表6 加速试验有关物质测定结果 (%, n=8)

Table 6. Results of substance determination in accelerated testing (%, n=8)

批号	样品	杂质个数	杂质1	杂质2	杂质3	杂质4	杂质5	最大单个杂质	总杂质
31190701	常规放置	8	0.06	未检出	0.03	0.005	0.004	0.12	0.27
	加速试验	7	0.30	未检出	0.02	0.02	0.004	0.30	0.49
191102	常规放置	9	0.03	未检出	未检出	未检出	0.02	0.03	0.20
	加速试验	9	0.56	未检出	未检出	0.01	0.02	0.56	0.77
12190701	常规放置	7	0.18	未检出	未检出	0.02	0.1	0.18	0.46
	加速试验	9	1.71	未检出	0.04	0.04	0.10	1.71	2.11
20200302	常规放置	13	0.08	0.01	未检出	未检出	0.01	0.08	0.28
	加速试验	12	0.10	0.01	0.01	0.01	0.01	0.10	0.25

如有杂质峰，杂质 1 峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 0.2 倍（0.2%），相对保留时间为 1.96 的杂质峰面积不得大于对照主峰面积的 0.2 倍（0.2%），其他单个杂质峰面积不得大于对照峰面积的 0.5 倍（0.5%），各杂质峰面积的和不得大于对照主峰面积（1.0%）。小于对照峰面积的 0.01 倍的色谱峰忽略不计。

3 讨论

3.1 色谱条件的选择

本研究针对现行有关物质检查方法中，等度洗脱条件下分析时间过短，部分杂质未被洗脱及已知杂质未进行归属的问题，以已知杂质之间及杂质与佐米曲普坦之间的有效分离为系统适用性要求，分别对中国药典 2020 年版、EP 10.0 及 USP 42 收载的佐米曲普坦标准的色谱条件进行对比分析，结果显示，在 EP 10.0 的色谱条件下，各已知杂质峰之间、佐米曲普坦峰与相邻的已知杂质峰之间的分离均良好，且佐米曲普坦在 EP 10.0 采用的正己烷磺酸钠缓冲液 – 乙腈流动相体系中的洗脱速度较快，有利于多批次样品的分析，故选择 EP 10.0 标准中的方法作为有关物

质色谱分析条件。

3.2 检测浓度与检测波长的选择

中国药典、EP 10.0、USP 42 标准的供试品浓度不一致（分别为 10，2，2 μg·mL^{-1}），为避免供试品浓度过低导致杂质无法检出，故选择 10 μg·mL^{-1} 作为供试品浓度。中国药典、EP 10.0、USP 42 标准的检测波长均不相同（分别为 210，225，225 nm），对已知杂质混合溶液进行全波长扫描，结果显示佐米曲普坦及杂质均在 220 nm 有最大吸收，故选择 220 nm 作为检测波长。

3.3 有关物质测定情况分析

对比 2 批原料的有关物质检出情况，原料杂质个数为 3~4 个，杂质总量为 0.1%~0.3%，最大单个杂质均为未知杂质 1（相对保留时间 1.93）；对比原料与片剂杂质情况可知，制剂中的杂质 4、5 及未知杂质 1 均与原料杂质的个数与检出量一致，说明这 3 种杂质均由原料带入；根据有关物质强降解试验可知，杂质 1 为佐米曲普坦氧化杂质，且在加热条件下加速氧化。

3.4 杂质归属、杂质毒性预测和杂质限度分析

结合原料的合成路线、制剂与原料的强降解试验、制剂的加速试验，对 7 个杂质进行了归属，杂质 1 为氧化降解杂质且温度加剧氧化反应，杂质 4 为水解降解杂质，其余杂质均由原料带入。

对 7 个已知杂质进行毒性预测，杂质 1 致突变风险为 1.5（大于 1.0），其他杂质均小于 1.0；杂质毒性杂质 1 化合物毒性值为 2.0，其他杂质毒性评估值均小于 2.0；其中杂质 2、4、5 可能会有产生雄性激素受体毒性和致磷脂质病风险，杂质 4 和 6 可能会有致呼吸道过敏风险，杂质 3、4、6 有致皮肤过敏风险。因此对氧化杂质 1 进行控制非常有必要，其单个不大于 0.2%，其他杂质不大于 0.5%。

3.5 制剂工艺对产品质量的影响

通过制剂工艺调研可知，仅有 A 企业采用直接压片法，B 企业采用湿法制粒未控制温度，C 企业同样采用湿法制粒但控制温度为 50℃。采用“2.1”项下的条件对比分析 A、B、C 企业的原料（分别为 0.012%，0.013% 和 0.025%）与片剂（分别为 0.03%，0.22% 和 0.08%）中杂质 1 的含量，A 企业的杂质量几乎无变化，B 企业的杂质量增加了近 20 倍，C 企业的杂质量增加了 3 倍，因此推测氧化杂质 1 的可能与制剂工艺中的制粒温度相关。

3.6 包装材料对产品质量的影响

A、B、C、D 企业的片剂在加速条件下杂质 1 均有增加，其中 C 企业（批号：121907）的杂质 1 增加了将近 20 倍；A 企业的杂质 1 增加了近 10 倍；B 企业的杂质 1 增加了 2.5 倍；D 企业的杂质 1 增加了 1.25 倍。对比分析各片剂的包装材料可知，C 企业未进行包衣，而 A、B、D 企业虽然都有包衣，但是包衣材料及工艺不同，好的包衣材料能够更好地阻隔氧气，减少氧化杂质 1 的产生。杂质 1 在加速条件下的产生与包衣与否及包装材料的质量关系密切，也提示了该产品在高温和高湿下均易产生杂质 1，故该产品的储存条件应该在凉暗处。

3.7 储藏条件对产品质量的影响

通过强降解试验及加速试验可知，在高温和高湿条件下，氧化杂质迅速增加，提示温度可加速氧化杂质的产生，因此建议该产品的贮藏条件应为凉暗处密封保存。

3.8 国内不同企业制剂的质量评价

采用新建立的有关物质对样品进行检测，国内 4 家企业的杂质控制良好，杂质总量均未超过 1.0%，但是 C 企业氧化杂质达到 0.18%，接近氧化杂质的限度，对该企业的处方及包装材料进行分析可知，该企业的制剂生产工艺中未对制粒过程中的温度进行控制，也无包装工艺，从而导致氧化降解杂质增加。各企业应关注在制剂生产工艺中控制制粒温度，关注包衣材料对产品质量的影响，在产品的贮藏及运输过程中注意温度的控制，提高生产工艺的稳定性与可控性。

参考文献

1 刘唯，陆佳洁，郭效宁，等. 丛集性头痛发作前驱期口服佐米曲普坦的疗效和安全性 [J]. 徐州医科大学学报，2023, 43(3): 201-204. [Liu W, Lu JJ, Guo XN, et al. Effectiveness and safety of oral zolmitriptan in the prodromal phase of cluster headache[J]. Acta Academiae Medicinae Xuzhou, 2023, 43(3): 201-204.] DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2023.03.009.

2 耿彪，于焕君，党和勤，等. 治疗偏头疼新型非口服药物研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志，2022, 28(10): 765-

769. [Gen B, Yu HJ, Dang HQ, et al. Research progress of new non-oral drugs for migraine[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2022, 28(10): 765-769.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2022.10.08.

3 赵刚，苏庆，李静，等. 治疗偏头痛药佐米曲普坦制剂的研究进展 [J]. 中国新药杂志，2007, 16(11): 836-839. [Zhao G, Su Q, Li J, et al. Research progress of migraine zolmitriptan[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2007, 16(11): 836-839.] DOI: 1003-3734(2007)11-0836-04.

4 符乃光，陈祎平. 佐米曲坦的 Fischer 吲哚环合工艺改进 [J]. 化学试剂，2008, 30(11): 865-866. [Fu NG, Chen HP. Improved Fischer indole cyclization of zolmitriptan[J]. Chemical Reagents, 2008, 30(11): 865-866.] DOI: 0258-3283(2008)11-0865-02.

5 中国药典 2020 年版. 二部 [S]. 2020: 506.

6 USP42[S]. 2019: 4261-4268.

7 EP10.0[S]. 2020: 4251-4252.

8 石杰，史犇，吴拥军，等. HPLC 测定佐米曲普坦片的含量 [J]. 华西药学杂志，2007, 22(5): 588-589. [Shi J, Shi B, Wu YJ, et al. Determination assay of zolmitriptan by HPLC[J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007, 22(5): 588-589.] DOI: 1006-0103(2007)05-0588-02.

9 Srinivasu MK, Rao BM, Sridhar G, et al. A validated chiral LC method for the determination of Zolmitriptan and its potential impurities[J]. J Pharm Biomed Anal, 2005, 37(3): 453-60. DOI: 10.1016/j.jpba.2004.10.021.

10 Douša M, Gibala P, Rádl S, et al, Identification, preparation and UHPLC determination of process-related impurity in zolmitriptan[J]. J Pharm Biomed Anal, 2012, 58: 1-6. DOI: 10.1016/j.jpba.2011.08.043.

11 Reddy AVB, Venugopal N, Madhavi G, et al. A selective and sensitive UPLC-MS/MS approach for trace level quantification of four potential genotoxic impurities in zolmitriptan drug substance[J]. J Pharm Biomed Anal, 2013, 84: 84-89. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.05.047.

12 Zhang ZJ, Xu FG, Tian Y, et al. Quantification of zolmitriptan in plasma by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2004, 813(1-2): 227-233. DOI: 10.101.1016/j.jchromb.2004.09.043.

13 张姮婕，江燕，张丹，等. HPLC 测定佐米曲普坦中的有关物质 [J]. 华西药学杂志，2012, 27(6): 712-714. [Zhang HJ, Jiang Y, Zhang D, et al. Determination related substances in zolmitriptan by HPLC[J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012, 27(6): 712-714.] DOI: CNKI:SUN:HXYO:0.2012-06-039.

14 阎平，冯翠玲，谢剑. HPLC 法测定佐米曲普坦的含量及有关物质 [J]. 中国药物应用与监测，2004, 2(2): 31-32. [Yan P, Feng CL, Xie J. Determination the related substances and assay of zolmitriptan by HPLC[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2004, 2(2): 31-32.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2004.02.012.

15 Vijayakumar EKS, Samel MA, Bhalekar SB, et al. A new stability indicating HPLC method for related substances in zolmitriptan[J], Ind J Pham Sci, 2010, 72(1): 119-122. DOI: 10.4103/0250-474X.62252.

16 Rao BM, Srinivasu MK, Sridhar G, et al. A stability indicating LC method for zolmitriptan[J]. Pharm Biomed Anal, 2005, 39(3-4): 503-509. DOI: 10.1016/j.jpba.2005.04.018.

收稿日期：2023 年 04 月 26 日 修回日期：2023 年 11 月 17 日
本文编辑：周璐敏 钟巧妮