

《中国药典》(2015年版) 相关品种超高压液相方法分析

Analysis of Related Drugs in
Chinese Pharmacopoeia (2015) by
Ultra Performance Liquid Chromatography

中国食品药品检定研究院 组织编写

中国医药科技出版社

《中国药典》(2015 年版)相关品种 超高压液相方法分析

中国食品药品检定研究院 组织编写

中国医药科技出版社

内 容 提 要

UPLC 是超高效液相色谱法，HPLC 是传统的高效液相色谱法。UPLC 与 HPLC 相比具有以下优势：高分离度、高速度，且省时、省费用、省人工，特别适合复杂体系如复方制剂、手性药物制剂的分离和纯化，弥补了 HPLC 的不足。但到目前为止，UPLC 尚未被《中国药典》广泛应用。

为适应现代发展的需要，尽快推广 UPLC，我们将《中国药典》（2015 年版）收录的 120 余种化学药品品种的液相方法由 HPLC 转移到 UPLC，并以谱图形式很直观地展现在使用者面前。

本书特别适合药品生产企业以及药物研发人员、药检系统工作人员使用，同时也可供生命科学研究、药物研发及食品、药品质量标准的提高及药品安全检测等领域的工作者参考使用。

图书在版编目（CIP）数据

《中国药典》（2015 年版）相关品种超高压液相方法分析 / 中国食品药品检定研究院组织编写.
—北京：中国医药科技出版社，2018.7

ISBN 978-7-5214-0341-1

I. ①中… II. ①中… III. ①药物分析—中国—指南 IV. ①R917-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2018）第 126128 号

策划编辑 甄 杰
责任编辑 甄 杰
美术编辑 陈君杞
版式设计 易维鑫

出版 中国医药科技出版社
地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号
邮编 100082
电话 发行：010-62227427 邮购：010-62236938
网址 www.cmstp.com
规格 880×1230mm 1/16
印张 23 1/4
字数 664 千字
版次 2018 年 7 月第 1 版
印次 2018 年 7 月第 1 次印刷
印刷 三河市万龙印装有限公司
经销 全国各地新华书店
书号 ISBN 978-7-5214-0341-1
定价 168.00 元
版权所有 盗版必究
举报电话：010-62228771
本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

编 委 会

主 审 张志军 杨化新

主 编 何 兰 卢忠林 黄海伟 庾莉莉

副主编 魏宁漪 林 兰 李 婕 于笑然

编 委 (按姓氏笔画排序)

丁 健 常州市食品药品监督管理局

于笑然 沃特世科技(上海)有限公司

王 卫 天津市药品检验研究院

王滨燕 深圳市长卿医学研究院

卢日刚 广西壮族自治区食品药品检验所

卢忠林 北京师范大学

付 龙 沃特世科技(上海)有限公司

宁保明 中国食品药品检定研究院

冯玉飞 中国食品药品检定研究院

田敏卿 深圳奥萨制药有限公司

刘 阳 中国食品药品检定研究院

刘 毅 中国食品药品检定研究院

刘朝霞 中国食品药品检定研究院

何 兰 中国食品药品检定研究院

严 菁 中国食品药品检定研究院

李 婕 中国食品药品检定研究院

李选堂 中国食品药品检定研究院

杨平荣	甘肃省药品检验研究院
杨凯琳	沃特世科技（上海）有限公司
张 涛	广西壮族自治区食品药品检验所
张 娜	中国食品药品检定研究院
张才煜	中国食品药品检定研究院
张龙浩	中国食品药品检定研究院
陈民辉	江苏省食品药品监督检验研究院
林 兰	中国食品药品检定研究院
吴建敏	中国食品药品检定研究院
周 颖	中国食品药品检定研究院
周露妮	中国食品药品检定研究院
赵 庄	广西壮族自治区食品药品检验所
袁 松	中国食品药品检定研究院
耿 颖	中国食品药品检定研究院
栾 琳	中国食品药品检定研究院
高志峰	中国食品药品检定研究院
郭宁子	中国食品药品检定研究院
黄海伟	中国食品药品检定研究院
庾莉菊	中国食品药品检定研究院
熊 婧	中国食品药品检定研究院
魏宁漪	中国食品药品检定研究院

前 言

超高效液相色谱法 (ultra performance liquid chromatography, UPLC) 是以亚 $2\mu\text{m}$ 颗粒为填料的液相色谱技术。与高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 相比, UPLC 具有超高灵敏度、超高分离度和超高速度三大特点, 是 HPLC 技术革新的最新升级产品, 近年来发展迅速。

自 Waters 公司 2004 年推出了全球第一台商业化的 Acquity UPLC™ 超高效液相色谱系统后, 新产品的推出层出不穷, 并在生命科学研究、药物研发及食品、药品安全检测等多个领域迅速地普及、应用。《美国药典》(USP 42-NF37) 中收录的品种中采用 UPLC 的达到 155 种, 其他各国药典也对采用 UPLC 的品种进行了收录, 并且还在不断增加中。同时, 在《美国药典》(USP 42-NF37) 通则 621 中规定, 已有 USP 方法在由 $5\mu\text{m}$ 粒径更换为亚 $2\mu\text{m}$ 粒径方法时 (柱化学一致), 在保持色谱柱长度与粒径比值不减小的前提下, 对进样量与流速进行相应修改后, 可只对修改后的方法进行确认而无须进行全验证。类似方法转换的规定在《中国药典分析检测技术指南》中也有详细的描述。

《中国药典》一部早在 2010 年就收录了 UPLC 进行复方丹参滴丸的指纹图谱分析。但截至目前, UPLC 尚未被《中国药典》二部广泛应用。本书选择了《中国药典》(2015 年版) 二部中常用的 120 余种化学药品品种, 通过方法优化, 将药典收录的 HPLC 成功转换为 UPLC/UHPLC, 且以谱图形式很直观地展现在读者面前。

本书的出版将方便药品生产企业与药品检验机构的研究人员应用 HPLC、UHPLC 和 UPLC, 同时也能为生命科学研究、药物研发及食品、药品质量标准的提高及药品安全检测等领域的工作者带来极大便利, 是一本很好的参考书。

编 者

2018 年 5 月

编写说明

1. 样品介绍

本书中的所有样品均源自中国食品药品检定研究院的化学对照品，相关信息仅供参考。

2. 测试仪器

本书中所有样品色谱图均采用美国沃特世公司（Waters）的 HPLC、UHPLC 和 UPLC 三种类型的液相色谱分析仪获得，分别采用 5 μ m、亚 3 μ m 和亚 2 μ m 的色谱柱进行实验。

3. 测试方法

本书中的测试方法均源自《中国药典》2015 年版，其中 HPLC 与药典方法一致，UHPLC 和 UPLC 均为药典方法的简单转化，部分条件进行了优化，旨在比较三种类型液相色谱分析仪的测试结果，为 UPLC 用户提供便捷的测试方法。同时，考虑到色谱柱选择性差异的影响，当发现某些样品对色谱柱选择性较为敏感时，则进行多个色谱柱筛选，最终呈现其中效果最佳者。

4. 样品制备

本书中样品的制备均源自《中国药典》2015 年版相关品种有关物质检查或含量测定项下供试品溶液、对照品溶液及系统适用性溶液的制备方法，但对样品浓度、溶剂和制备步骤进行了适当的调整。

5. 色谱图分析

在 HPLC、UHPLC 和 UPLC 色谱图中均标注了样品主成分色谱峰和杂质色谱峰，并在结果分析中列出了相应色谱峰的保留时间、理论塔板数、拖尾因子、分离度、溶剂用量等，旨在比较三种类型液相色谱分析仪的测试效果。

6. 排序

品种的排序原计划按照适应证类别进行，但部分品种因为试验方法等方面问题未能完成转移分析工作，由此，本书收录的品种未进行严格意义的排序。

7. 备注

本书中的色谱图是采用上述实验方法及测试仪器获得的，不同条件下的测试结果可能会有差异，测试结果会受到色谱柱柱效、色谱仪死体积等条件的影响。因此，对存在特殊情况的品种，增加了备注项以对相关情况进行说明，例如：样品溶液稳定性较差，其放置时间、温度等影响测试结果的情况。

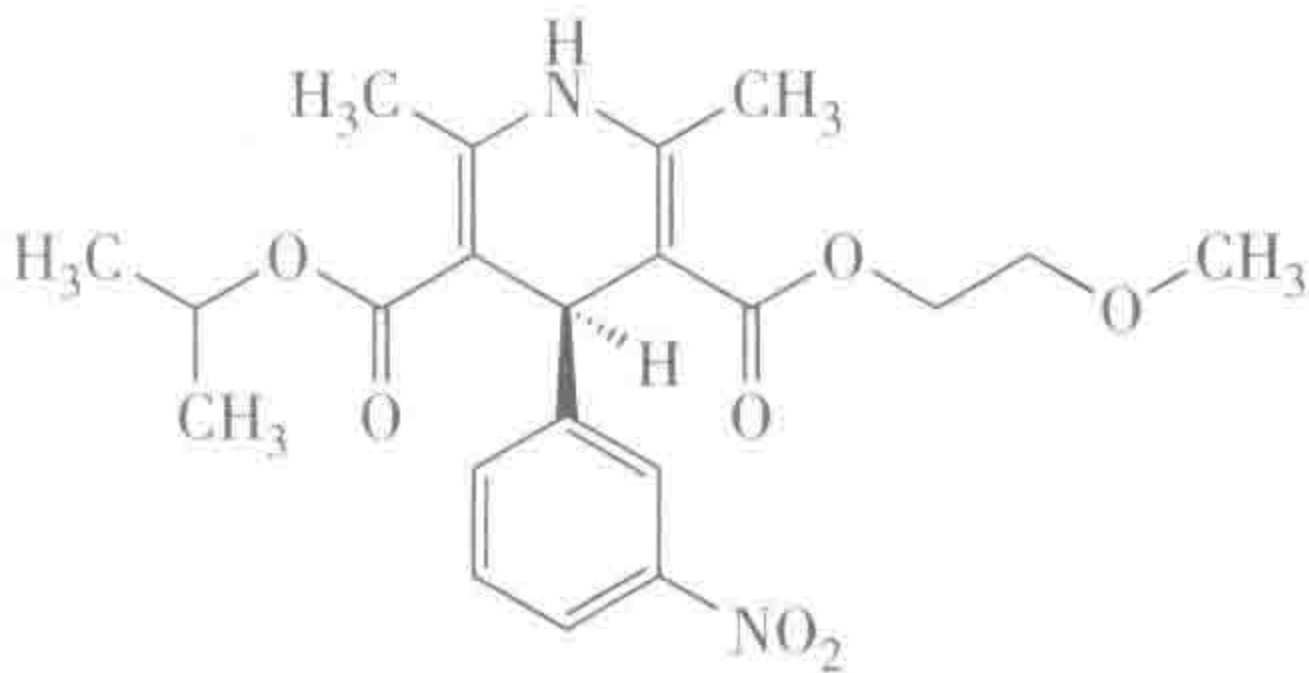
目 录

尼莫地平.....	1	盐酸雷尼替丁	92
卡托普利.....	4	非诺贝特	95
马来酸依那普利.....	7	非那雄胺	98
苯磺酸氨氯地平.....	10	富马酸喹硫平	101
缬沙坦.....	13	氟康唑	104
硝苯地平.....	15	茴拉西坦	107
奥沙普秦.....	18	丙酸交沙霉素	110
二氟尼柳.....	21	茶苯海明	113
吲哚美辛.....	24	硝酸甘油溶液	116
头孢克洛.....	27	双环醇	119
贝诺酯.....	30	双嘧达莫	122
盐酸维拉帕米.....	33	拉米夫定	125
阿莫西林.....	36	枸橼酸托瑞米芬	129
氯雷他定.....	39	布洛芬	132
甲硝唑.....	42	罗红霉素	135
异烟肼.....	45	法莫替丁	138
美洛昔康.....	48	氟尿嘧啶	141
乌苯美司.....	51	泮托拉唑钠	144
吲达帕胺.....	54	苯扎贝特	147
醋氯芬酸.....	57	更昔洛韦	150
吡嗪酰胺.....	60	苯丙酸诺龙	153
头孢氨苄.....	63	洛伐他汀	156
赖氨匹林.....	68	乙酰谷酰胺	159
伏立康唑.....	71	扎来普隆	162
曲安奈德.....	74	左羟丙哌嗪	165
己酸羟孕酮.....	77	盐酸苄丝肼	168
二羟丙茶碱.....	80	氢溴酸加兰他敏	171
多索茶碱.....	83	米力农	174
甲基多巴.....	86	泼尼松龙	177
卡比多巴.....	89	盐酸地匹福林	180

醋酸曲安奈德·····	183	尼群地平·····	276
盐酸西替利嗪·····	186	萘丁美酮·····	279
己烯雌酚·····	189	对乙酰氨基酚·····	282
环磷酰胺·····	192	米非司酮·····	285
西洛他唑·····	195	克霉唑·····	288
五氟利多·····	198	盐酸地尔硫革·····	291
巴柳氮钠·····	201	阿司匹林·····	294
坎地沙坦酯·····	204	盐酸普萘洛尔·····	297
雷贝拉唑钠·····	208	维生素 B ₆ ·····	300
苯甲酸雌二醇·····	213	维生素 B ₁ ·····	303
奥沙利铂·····	216	阿替洛尔·····	306
氟哌啶醇·····	219	乳酸依沙吖啶·····	309
氟罗沙星·····	222	苯妥英钠·····	312
替硝唑·····	225	格列喹酮·····	315
特非那定·····	228	格列吡嗪·····	318
磺胺嘧啶·····	231	甲磺酸酚妥拉明·····	321
卡维地洛·····	234	格列齐特·····	324
泛昔洛韦·····	237	阿昔洛韦·····	327
奥美拉唑·····	240	氯诺昔康·····	331
氢化可的松·····	243	格列美脲·····	334
苯溴马隆·····	246	盐酸吡格列酮·····	338
利血平·····	249	右布洛芬·····	341
盐酸阿米替林·····	252	醋酸可的松·····	344
盐酸氮革斯汀·····	255	泼尼松·····	348
丙酸氯倍他索·····	257	盐酸异丙肾上腺素·····	351
奋乃静·····	260	丁酸氢化可的松·····	354
醋酸甲萘氢醌·····	263	厄贝沙坦·····	358
马来酸氯苯那敏·····	266	乌拉地尔·····	361
奥扎格雷钠·····	269	尼美舒利·····	364
替米沙坦·····	272	甲氧苄啶·····	367

尼莫地平

Nimodipine



C₂₁H₂₆N₂O₇ 418.45 [66085-59-4]

2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-1,4-二氢-3,5-吡啶二甲酸-2-甲氧乙酯异丙酯

一、性状

本品为淡黄色结晶性粉末或粉末；无臭，遇光不稳定。

本品在丙酮、三氯甲烷或乙酸乙酯中易溶，在乙醇中溶解，在乙醚中微溶，在水中几乎不溶。

二、溶液的配制

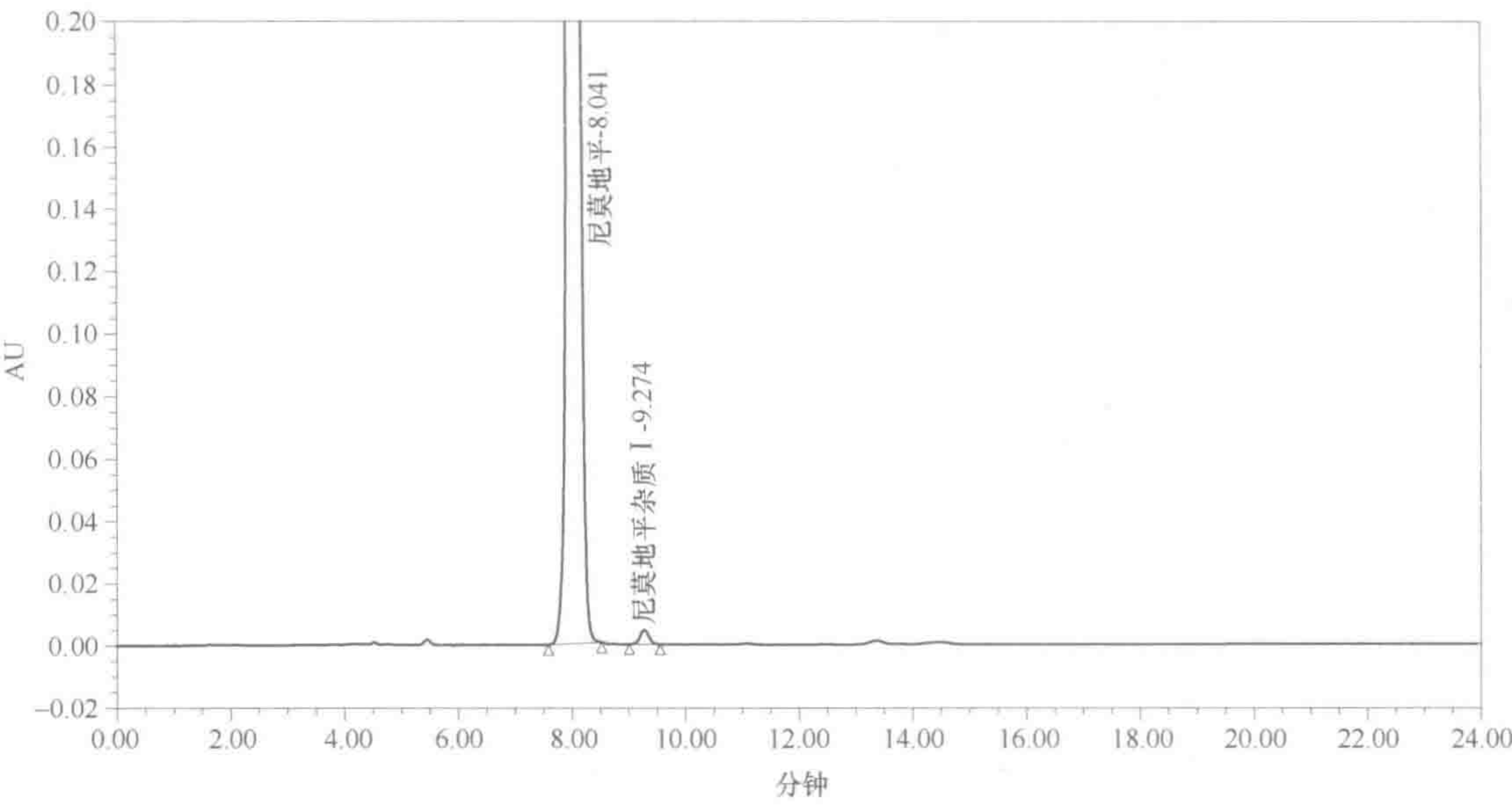
分别称取尼莫地平对照品与杂质 I 对照品适量，加流动相溶解并稀释制成每 1mL 中各约含 200μg 与 1μg 的混合溶液，即得。

三、色谱条件

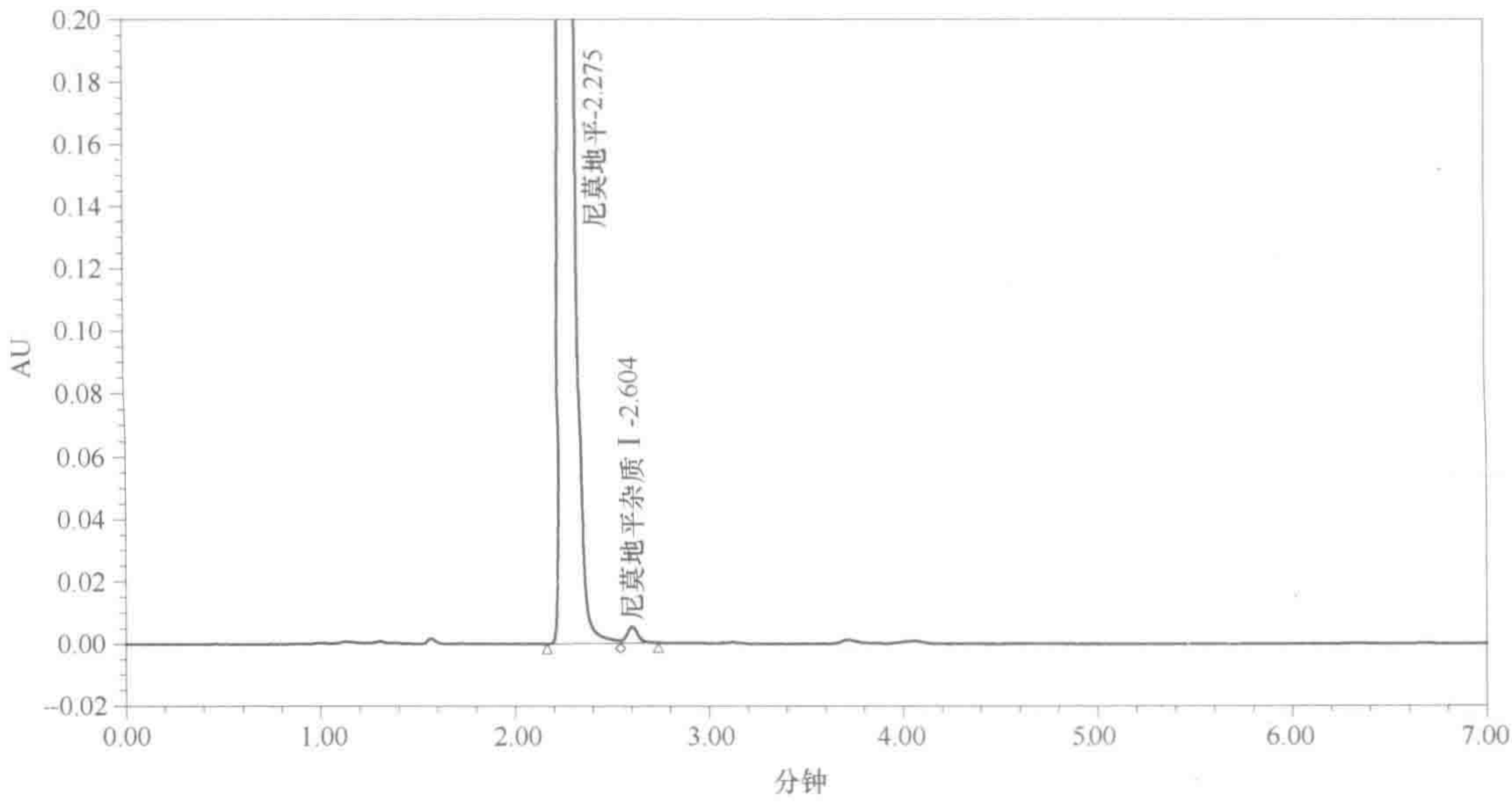
方法	HPLC	UPLC
仪器	ACQUITY Arc Path I	ACQUITY UPLC H-Class Bio
仪器配置	QSM, FTN, UV/Vis, 柱温箱	QSM, FTN, TUV, 柱温箱
色谱柱	XSelect HSS T3 4.6×250mm, 5μm	ACQUITY HSS T3 2.1×100mm, 1.8μm
流动相	甲醇-乙腈-水(35:38:27)	
波长	235nm	
柱温	30℃	

四、分析色谱图

HPLC 谱图：



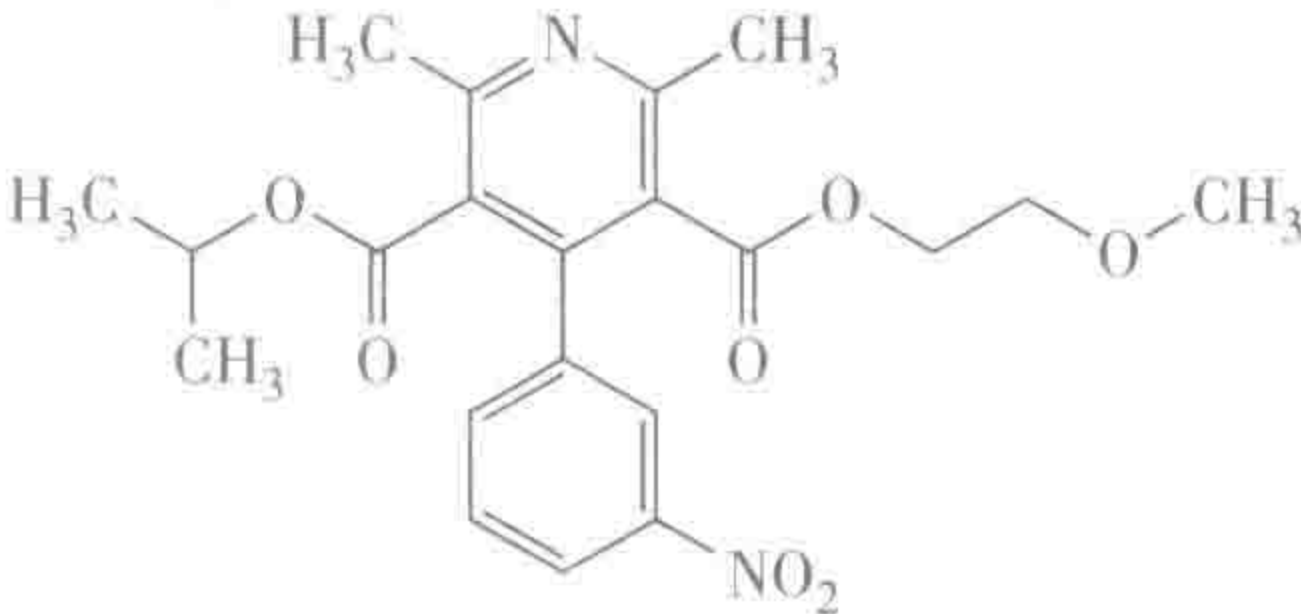
UPLC 谱图：



五、结果分析

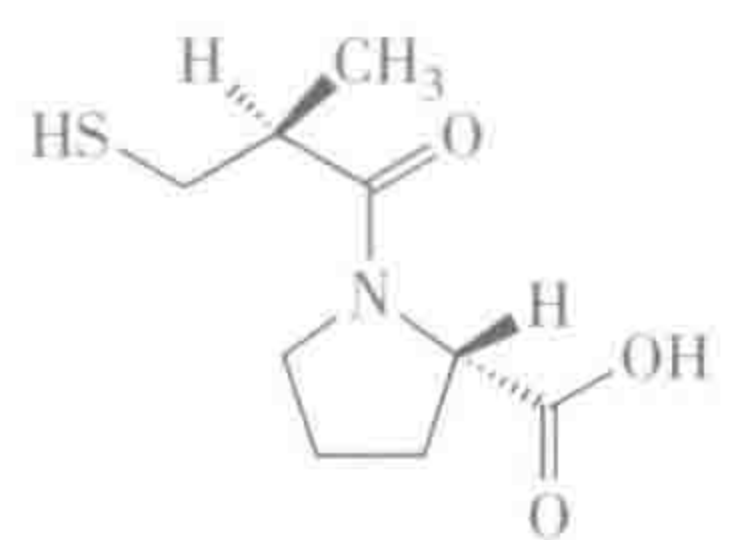
方法	进样量 (μL)	流速 (mL/min)	峰宽 (s)	尼莫地平 拖尾因子	尼莫地平 塔板数	分离度	运行时长 (min)	溶剂用量 (mL)
HPLC	20	1	56.40	1.04	15461	4.54	24	24
UPLC	2	0.3	22.60	1.20	11190	3.62	7	2.1

杂质信息：

杂质 I	
	
C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₇ 416.42	
2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二甲酸-2-甲氧基乙酯异丙酯	

卡托普利

Captopril



C₉H₁₅NO₃S 217.29 [62571-86-2]

1-[(2*S*)-2-甲基-3-巯基-丙酰基]-L-脯氨酸

一、性状

本品为白色或类白色结晶性粉末；有类似蒜的特臭。
本品在甲醇、乙醇或三氯甲烷中易溶，在水中溶解。

二、溶液的配制

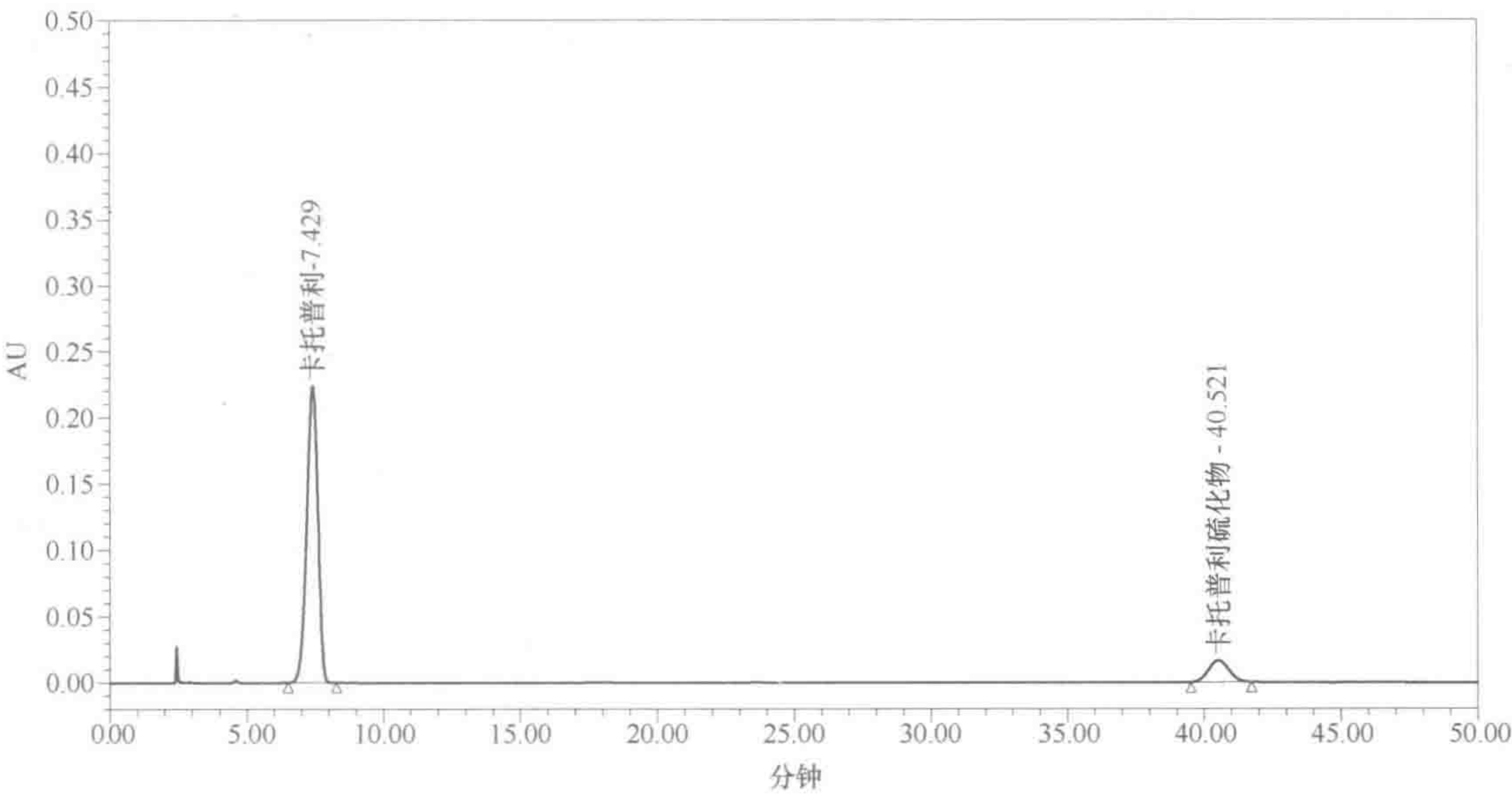
分别称取卡托普利对照品与杂质 I 对照品适量，加甲醇适量溶解，用流动相稀释制成每 1mL 中各约含 0.1mg 与 15μg 的混合溶液，即得。

三、色谱条件

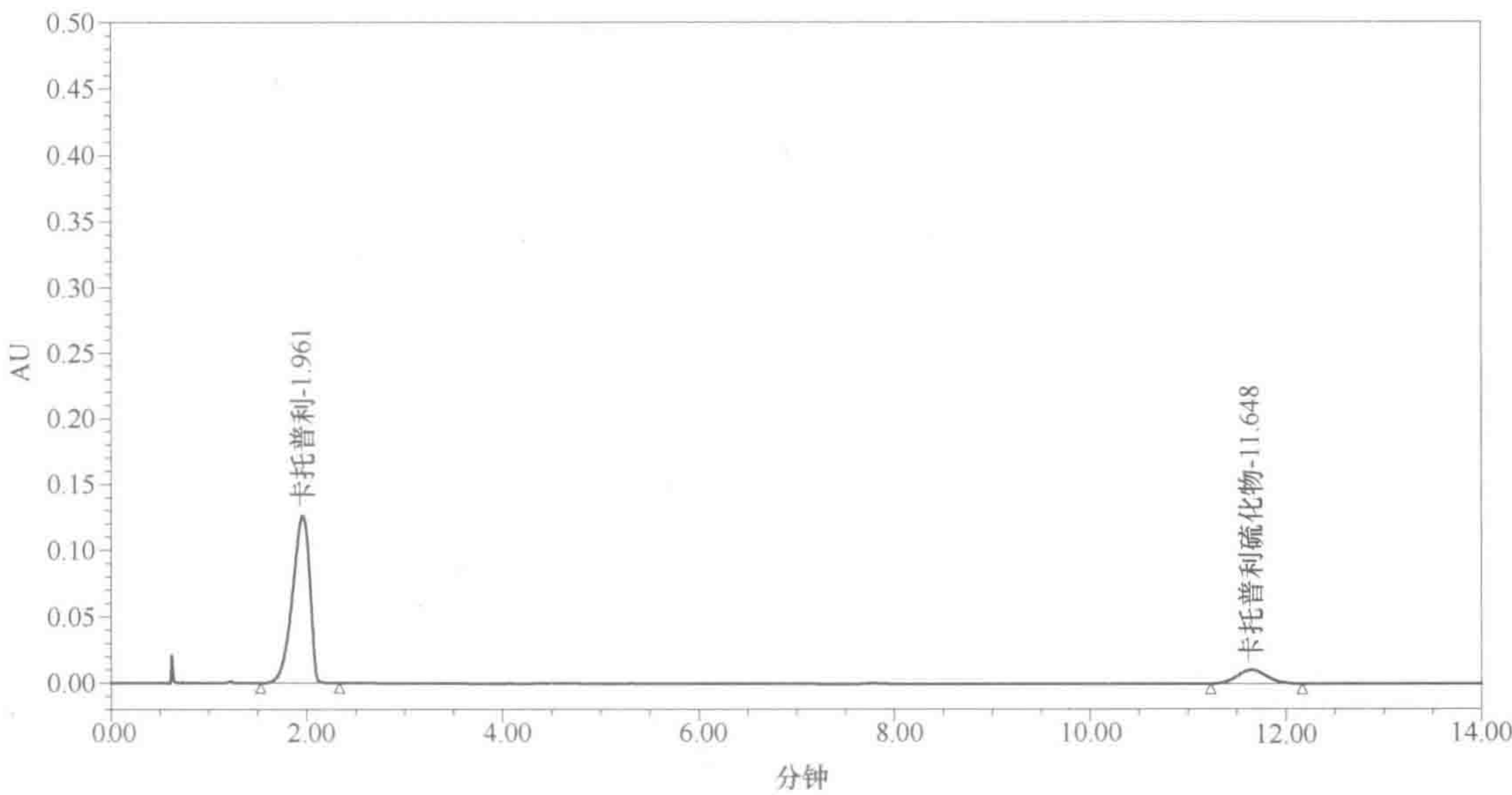
方法	HPLC	UPLC
仪器	ACQUITY Arc Path 1	ACQUITY UPLC H-Class Bio
仪器配置	QSM, FTN, UV/Vis, 柱温箱	QSM, FTN, TUV, 柱温箱
色谱柱	XBridge C18 4.6×250mm, 5μm	ACQUITY UPLC BEH C18 2.1×100mm, 1.7μm
流动相	0.01mol/L 磷酸二氢钠溶液(用磷酸调节 pH 值至 3.0)-甲醇-乙腈(70:25:5)	
波长	215nm	
柱温	40℃	

四、分析色谱图

HPLC 谱图：



UPLC 谱图：

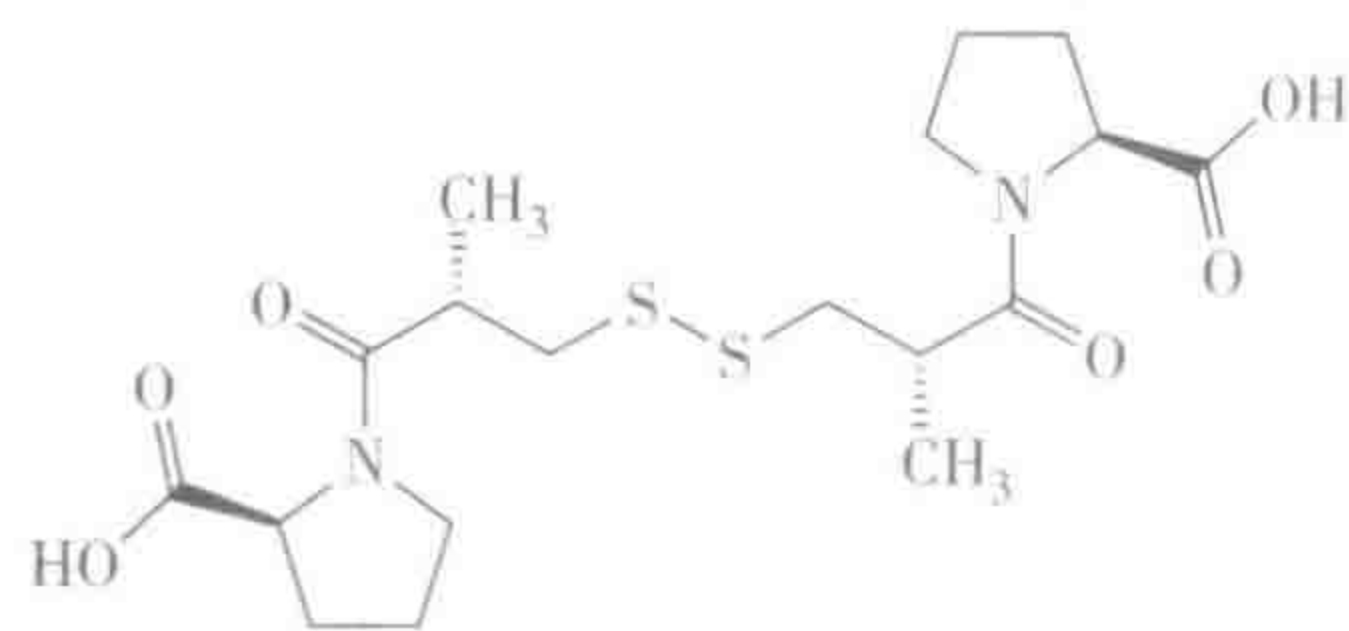


五、结果分析

方法	进样量 (μL)	流速 (mL/min)	卡托普利 峰宽(s)	卡托普利 拖尾因子	卡托普利 塔板数	分离度	运行时长 (min)	溶剂用量 (mL)
HPLC	50	1	106.4	0.89	1557	31.04	50	50
UPLC	4	0.3	48.3	0.77	568	21.83	14	4.2

杂质信息：

卡托普利二硫化物(杂质 I)

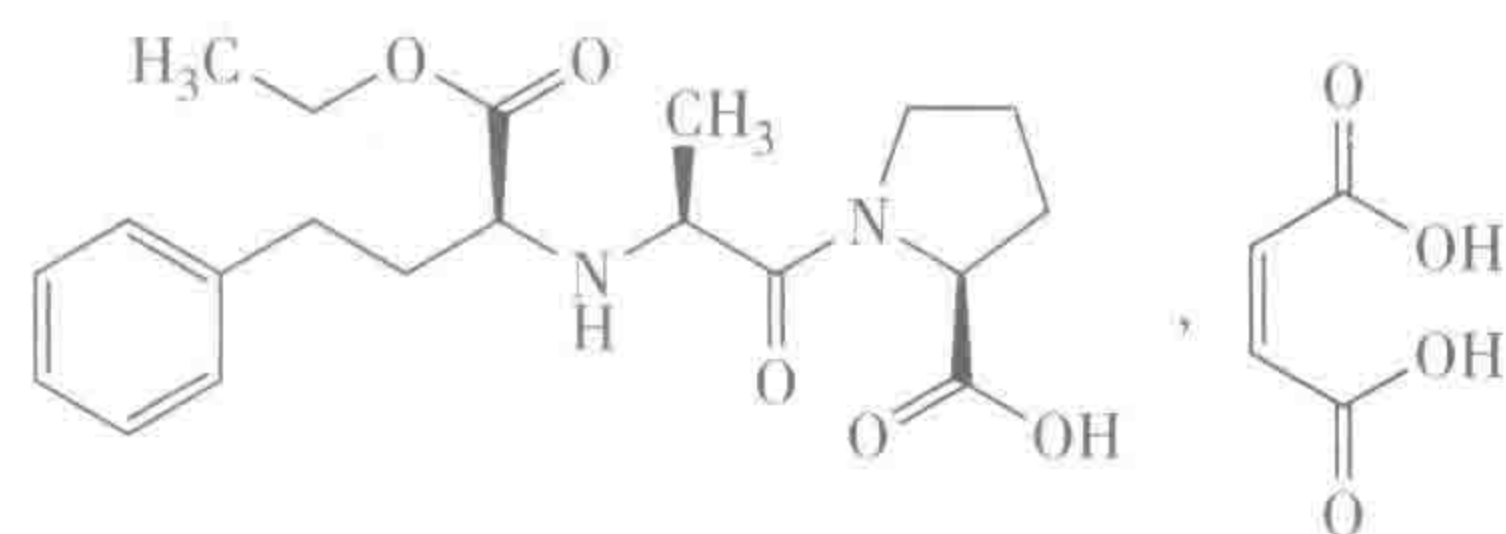


C₁₈H₂₈N₂O₆S₂ 432.55

(2*S*,2'*S*)-1,1'-[二硫烷二基双[(2*S*)-2-甲基-1-氧代丙烷-3,1-二基]-双[吡咯烷-2-羧酸]]

马来酸依那普利

Enalapril Maleate



$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ 492.52 [76095-16-4]

$N-[(S)-1-乙氧羰基-3-苯丙基]-L-丙氨酸-L-脯氨酸顺丁烯二酸盐$

一、性状

本品为白色或类白色结晶性粉末；无臭，微有引湿性。

本品在甲醇中易溶，在水中略溶，在乙醇或丙酮中微溶，在三氯甲烷中几乎不溶。

二、溶液的配制

分别称取马来酸依那普利对照品、依那普利拉(杂质Ⅰ)对照品和依那普利双酮(杂质Ⅱ)对照品适量，加流动相溶解并稀释制成每 1mL 中各约含 20μg 的混合溶液，即得。

三、色谱条件

方法	HPLC	UPLC
仪器	ACQUITY Arc Path 1	ACQUITY UPLC H-Class Bio
仪器配置	QSM, FTN, UV/Vis, 柱温箱	QSM, FTN, TUV, 柱温箱
色谱柱	XBridge C8 4.6×250mm, 5μm	ACQUITY UPLC BEH C8 2.1×100mm, 1.7μm
流动相	0.01mol/L 磷酸二氢钾溶液(用磷酸调 pH 值为 2.2)-乙腈(75:25)	
波长	215nm	
柱温	50℃	