HPLC 法同时测定瑞舒伐他汀钙原料药中 12 种有关物质

邱守帅[1]，华宸林[1]，徐玲芬[1]，赵冬梅[2]，程青芳[1]*
（1. 江苏海洋大学药学院，江苏连云港 222005；2. 连云港贵科药业有限公司，江苏连云港 222000）

摘要：建立了 HPLC 法同时测定瑞舒伐他汀钙（**1**）原料药中 12 种有关物质（**2** ～ **13**）。色谱柱采用 Welch C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm），流动相 A 为 1%三氟乙酸水溶液、乙腈和水（体积比 1 ∶ 35 ∶ 65）的混合液，B 为 1%三氟乙酸水溶液、乙腈和水（体积比 1 ∶ 90 ∶ 10）的混合液，梯度洗脱。检测波长为 242 nm，流速为 1.0 mL/min，柱温 40 ℃。结果显示，**1** 及其有关物质间的分离度均大于 1.5，且在相应质量浓度范围内线性关系良好。**1** ～ **13** 的检测限为 0.028 95 ～ 0.060 21 μg/mL，定量限为 0.096 50 ～ 0.200 71 μg/mL。**2** ～ **13** 的平均回收率（n=9）为 94.59%～ 102.00%，RSD 为 0.79%～ 4.06%。3 批 **1** 原料药测定结果显示，除有关物质 **3** 的含量 <0.2%，其他各有关物质的含量均 <0.1%，总杂含量 < 1.0%。该方法分离度好、灵敏度高、专属性强，适用于 **1** 中有关物质的测定。

关键词：瑞舒伐他汀钙；高效液相色谱；有关物质
中图分类号：O657.72；R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)01-0141-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.01.018

Simultaneous Determination of Twelve Related Substances in Rosuvastatin Calcium Bulk Drug by HPLC

QIU Shoushuai[1], HUA Chenlin[1], XU Lingfen[1], ZHAO Dongmei[2], CHENG Qingfang[1]*
(*1. School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005; 2. Lianyungang Guike Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222000*)

ABSTRACT: An HPLC method for the simultaneous determination of twelve related substances (**2** – **13**) in rosuvastatin calcium (**1**) was established. The Welch C_{18} column (4.6 mm×250 mm, 5 μm) was used, and the analysis was carried out in the gradient elution mode, with a solvent mixture comprising of 1% trifluoroacetic acid in water, acetonitrile and water (1∶35∶65, volume ratio) as mobile phase A, and a solvent mixture comprising of 1% trifluoroacetic acid in water, acetonitrile and water (1∶90∶10, volume ratio) as mobile phase B. The detection wavelength was 242 nm, the flow rate was 1.0 mL/min, and the column temperature was 40 ℃. The results showed that the resolution between **1** and its related substances was greater than 1.5, and it was linear for **1** – **13** in the corresponding mass concentration ranges. The LODs of **1** – **13** were 0.028 95 – 0.060 21 μg/mL, and the LOQs were 0.096 50 – 0.200 71 μg/mL. The average recoveries (n=9) of **2** – **13** were 94.59% – 102.00%, with the RSDs of 0.79% – 4.06%. The determination results of three batches of **1** bulk drug showed that the contents of all related substances were less than 0.1% and the total impurity content was less than 1.0%, except related substance **3**, whose content was less than 0.2%. The established method has good resolution, high sensitivity and specificity, which is suitable for the determination of related substances in **1**.

Key Words: rosuvastatin calcium; HPLC; related substance

瑞舒伐他汀钙（rosuvastatin calcium，**1**），化学名为双 -[*E*-7-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基 -2-[甲基（甲磺酰基）氨基]- 嘧啶 -5- 基](3*R*,5*S*)-3,5- 二羟基庚 -6- 烯酸] 钙盐（2 ∶ 1），商品名为 Crestor（可定），

收稿日期：2022-10-24
作者简介：邱守帅(1996—)，男，硕士研究生，专业方向：药物制备及分析。
通信作者：程青芳(1969—)，女，教授，从事药物化学研究。
E-mail：489417058@qq.com

于 2003 年 8 月被美国 FDA 批准上市，用于降低高胆固醇血症患者的胆固醇水平[1]。**1** 作为一种新型他汀类药物，除了具有强效的调节血脂作用外，还有抗炎、抗氧化、改善内皮细胞、逆转动脉粥样硬化斑块和调节免疫等功能，临床应用广泛[2—4]。

本研究使用的 **1** 是参考相关文献[5—6]，以 4-(4- 氟苯基)-5- 溴甲基 -6- 异丙基 -2-[(*N*- 甲基 -*N*- 甲磺酰胺基)] 嘧啶为起始原料，与二苯基亚磷酸乙酯反应得到母核磷盐，再经 Wittig 缩合、成盐等四步反应合成。由于 **1** 分子中含有羟基、羧基、双键、甲磺酰胺基等活性基团以及多个手性中心，化学结构不稳定。前期研究中发现，在制备过程中可能会产生工艺杂质和相关的降解产物共 12 种，即 (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4- 氟苯基)-2-[(2- 羟基 -*N*,2- 二甲基丙基) 磺酰胺基]-6- 异丙基嘧啶 -5- 基]-3,5- 二羟基庚 -6- 烯酸钙盐 (**2**)、(3*S*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基 -2-(*N*- 甲基甲磺酰胺基) 嘧啶 -5- 基]-3,5- 二羟基庚 -6- 烯酸钙盐 (**3**)、(3*R*,5*S*,6*Z*)-7-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基 -2-(*N*- 甲基甲磺酰胺基) 嘧啶 -5- 基]-3,5- 二羟基庚 -6- 烯酸钙盐 (**4**)、*N*-[4-(4- 氟苯基)-5-[(1*E*)-2-[(2*S*,4*R*)-4- 羟基 -6- 氧代四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基] 乙烯基]-6- 异丙基嘧啶 -2- 基]-*N*- 甲基甲磺酰胺 (**5**)、(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4- 氟苯基)-2-[(2*E*)-2-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基 -2-(*N*- 甲基甲磺酰胺基) 嘧啶 -5- 基]-2- 羟基 -*N*- 甲基乙基] 磺酰胺基]-6- 异丙基嘧啶 -5- 基 -3,5- 二羟基庚 -6- 烯酸钙盐 (**6**)、(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4- 氟苯基)-2-[[(1*E*)-2-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基 -2-(*N*- 甲基甲磺酰胺基) 嘧啶 -5- 基]-*N*- 甲基乙烯基] 磺酰胺基]-6- 异丙基嘧啶 -5- 基]-3,5- 二羟基庚 -6- 烯酸钙盐 (**7**)、2-[(4*R*,6*S*)-6-[(1*E*)-2-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基 -2-(*N*- 甲基甲磺酰胺基) 嘧啶 -5- 基] 乙烯基]-2,2- 二甲基 -1,3- 二氧六环 -4- 基] 乙酸叔丁酯 (**8**)、(3*R*,5*S*)-5-[(*R*)-8- 氟 -4- 异丙基 -2-(*N*- 甲基甲磺酰胺基)-5,6- 二氢苯并 [*h*] 喹唑啉 -6- 基]-3,5- 二羟基戊酸钙盐 (**9**)、(3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-8- 氟 -4- 异丙基 -2-(*N*- 甲基甲磺酰胺基)-5,6- 二氢苯并 [*h*] 喹唑啉 -6- 基]-3,5- 二羟基戊酸钙盐 (**10**)、*N*-[4-(4- 氟苯基)-5-[(1*E*)-2-[(2*R*,4*R*)-4- 羟基 -6- 氧代四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基] 乙烯基]-6- 异丙基嘧啶 -2- 基]-*N*- 甲基甲磺酰胺 (**11**)、*N*-[(6*S*)-8- 氟 -6-[(2*S*,4*R*)-4- 羟基 -6- 氧代四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基]-4- 异丙基 -5,6- 二氢苯并 [*h*] 喹唑啉 -2- 基]-*N*- 甲基甲磺酰胺 (**12**)、*N*-[(6*R*)-8- 氟 -6-[(2*S*,4*R*)-4- 羟基 -6- 氧代四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基]-4- 异丙基 -5,6- 二氢苯并 [*h*] 喹唑啉 -2- 基]-*N*- 甲基甲磺酰胺 (**13**)。其中，**2**、**3**、**4**、**5**、**6**、**7**、**8** 为工艺过程中可能产生的有关物质[7]；**9**、**10**、**11**、**12**、**13** 为在使用和贮存过程中可能会产生的相关降解产物[8—9]。**1** 及上述有关物质的化学结构式如图 1 所示。

1 原料药及有关物质 **2**、**3**、**5**、**6**、**7**、**8** 已被欧洲药典 (EP 10.1)、美国药典 (USP 43) 等收录并提供了检测方法。**1** 原料药中部分有关物质的测定方法也有文献[8—13] 报道，其中，有报道[9] 采用了 HPLC 法同时对 9 个有关物质进行测定，包含本研究中的有关物质 **3**、**4**、**5**、**9**、**10**，但还未见同时测定这 12 种有关物质方法的报道。

本研究曾采用已有文献[8—13] 的测定方法，发现均不能同时对这 12 种有关物质进行有效检测，因此有必要开发一种新的、可同时测定 **1** 中 12 种有关物质的方法。本研究建立了 HPLC 法同时测定 **1** 中 12 种有关物质，并进行了全面的方法学验证，以期为 **1** 原料药中有关物质的有效控制提供参考。

1　仪器与试药

Ultimate 3000 型高效液相色谱仪（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）；XS105DU 型十万分之一电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）。

1 对照品（欧洲药品质量管理局，含量 95.7%，批号 3.0）；**2** 对照品（含量 96.3%，批号 20210522）、**3** 对照品（含量 98.0%，批号 20210426）、**4** 对照品（含量 96.5%，批号 20210623）、**5** 对照品（含量 97.1%，批号 20210419）、**6** 对照品（含量 96.5%，批号 20210527）、**7** 对照品（含量 99.3%，批号 20210812）、**8** 对照品（含量 99.8%，批号 20210702）、**9** 对照品（含量 96.7%，批号 20210504）、**10** 对照品（含量 95.6%，批号 20210511）、**11** 对照品（含量 99.9%，批号 20210424）、**12** 对照品（含量 95.3%，批号

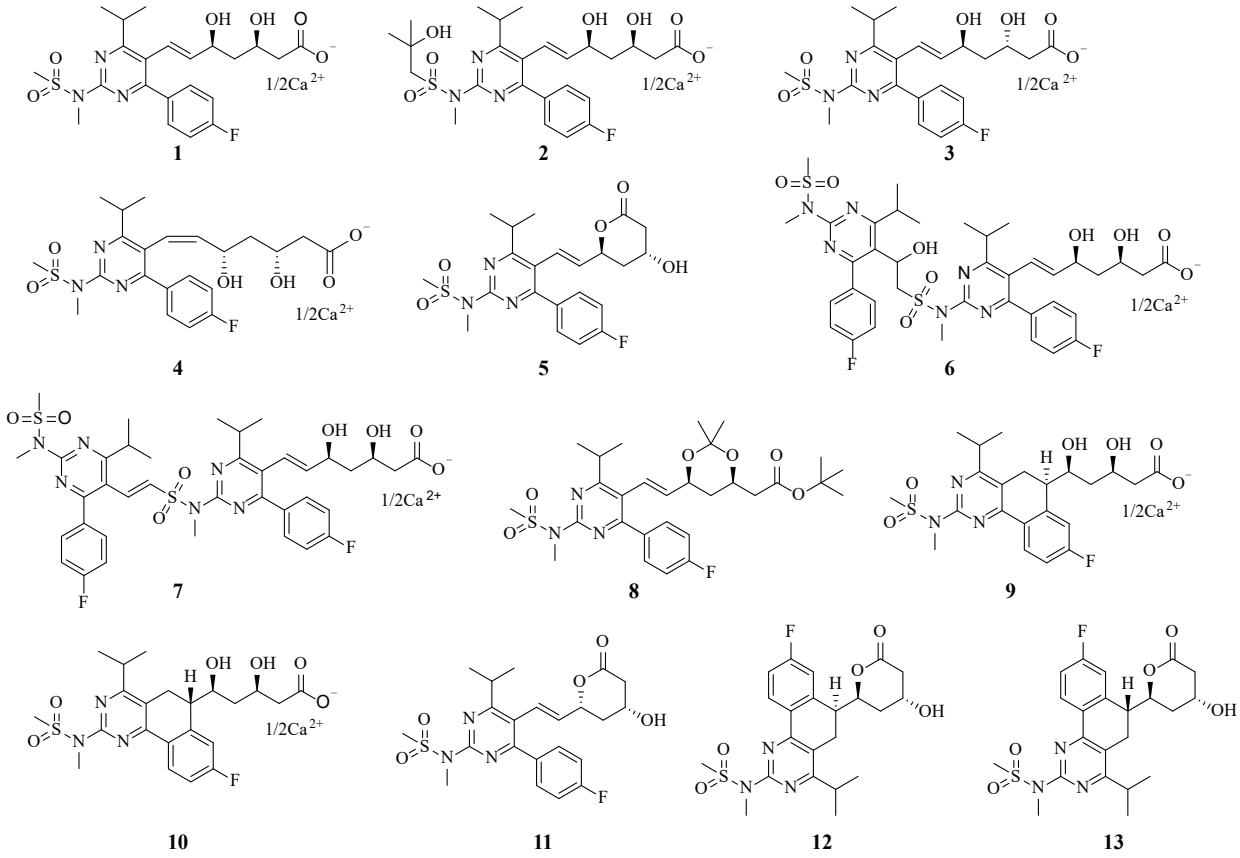


图 1　1 及其有关物质的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of **1** and Its Related Substances

20210506）、**13** 对照品（含量 95.6%，批号 20210626）和 **1** 原料药（批号 142211201、142211202、142211203）均由连云港贵科药业有限公司提供；乙腈、三氟乙酸均为色谱纯，盐酸、氢氧化钠、30%过氧化氢均为分析纯，水为纯化水。

2　方法与结果

2.1　色谱条件

色谱柱 Welch C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相　A 为 1%三氟乙酸水溶液、乙腈和水（体积比 1 ∶ 35 ∶ 65）的混合液，B 为 1%三氟乙酸水溶液、乙腈和水（体积比 1 ∶ 90 ∶ 10）的混合液，梯度洗脱（0—10 min，A 100%；10—25 min，A 100%—95%；25—26 min，A 95%—85%；26—40 min，A 85%—50%；40—45 min，A 50%—0；45—55 min，A 0；55—56 min，A 0—100%；56—65 min，A 100 %）；检测波长 242 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 10 μL。

2.2　溶液配制

空白溶剂：25%乙腈溶液。

2 ～ **13** 对照品贮备液：精密称取 **2** ～ **13** 对照品各约 12.5 mg，分别置 25 mL 量瓶中，加入乙腈溶解并定容，摇匀，制成质量浓度各约为 0.5 mg/mL 的 **2** ～ **13** 对照品贮备液。

混合对照品溶液：精密移取 **2** ～ **13** 对照品贮备液各 1 mL，置同一 50 mL 量瓶中，用空白溶剂稀释并定容，摇匀，即得。

标准贮备液：精密移取混合对照品溶液 10 mL，置 50 mL 量瓶中，用空白溶剂稀释并定容，摇匀，即得。

对照品溶液：精密移取混合对照品溶液 5 mL，置 50 mL 量瓶中，用空白溶剂稀释并定容，摇匀，即得。

供试品溶液：精密称取 **1** 原料药约 20 mg，置

20 mL 量瓶中，用适量乙腈溶解后加空白溶剂定容，摇匀，即得。

1%对照溶液：取供试品溶液 1 mL，置 100 mL 量瓶中，用空白溶剂定容，摇匀，即得。

2.3 系统适用性试验

精密称取 **1** 对照品约 50 mg，置 50 mL 量瓶中，用适量乙腈溶解后，分别从各对照品贮备液中精密移取 1 mL 置该量瓶中，用空白溶剂稀释并定容，摇匀，制成每 1 mL 中含 **1** 为 1 mg、**2** ～ **13** 为 10 μg 的系统适用性溶液。取“**2.2**”项下空白溶剂和上述系统适用性溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进行测定，并记录色谱图。

结果如图 2 所示，空白溶剂无干扰，各色谱峰间的分离度均大于 1.5，理论板数按 **1** 峰计算为 30 389。

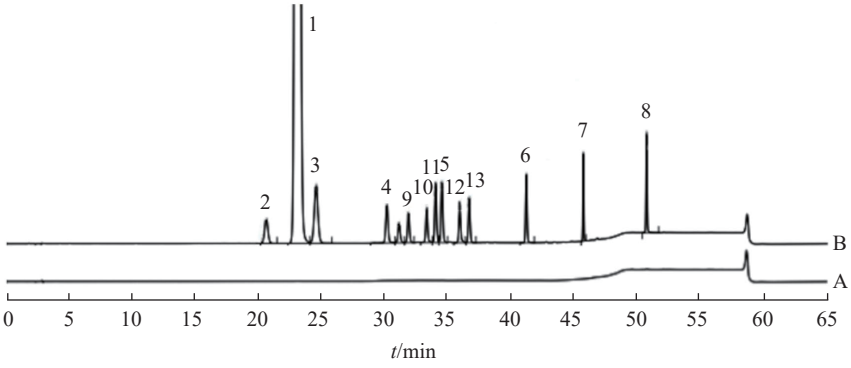
2.4 专属性试验

精密称取 **1** 原料药（批号 142211201）约 50 mg，共 6 份，各置 50 mL 量瓶中，分别进行酸、碱、氧化、光照和高温破坏试验。①未破坏溶液：加入适量乙腈溶解后用空白溶剂定容，摇匀；②酸破坏溶液：加入 1 mol/L 盐酸 1 mL，于室温（25 ℃）条件下放置 20 min 后加入 1 mol/L 氢氧化钠溶液适量中和，使 pH 值呈中性，再用空白溶剂定容，摇匀；③碱破坏溶液：加入 5 mol/L 氢氧化钠溶液 5 mL，于室温（25 ℃）条件下放置 6 h 后加入 5 mol/L 盐酸适量中和，使 pH 值呈中性，再用空白溶剂定容，摇匀；④氧化破坏溶液：加入 30%过氧化氢溶液 10 mL，于室温（25 ℃）条件下放置 1 d 后，用空白溶剂定容，摇匀；⑤光照破坏溶液：加入适量乙腈溶解后用空白溶剂定容，摇匀，在照度（4 500±500）lx 条件下放置 2.5 h；⑥高温破坏溶液：加适量乙腈溶解后用空白溶剂定容，摇匀，置高温（100 ℃）放置 1 d 后，用空白溶剂定容。将上述溶液分别按“**2.1**”项下色谱条件进行测定，并记录色谱图。

结果如图 3 所示，各有关物质及主峰均可完全分离，经峰含量考察，各破坏条件下主峰含量因子均大于 980，以未破坏溶液的主峰含量为 100%，按外标法计算上述各破坏条件下主药的物料平衡情况，结果显示物料守恒。

2.5 检测限与定量限

分别称取 **1** ～ **13** 对照品适量，加入乙腈溶解后用空白溶剂逐步稀释，按“**2.1**”项下色谱条件进行测定，以信噪比 *S*/*N* ≥ 3 计算检测限（LOD），以 *S*/*N* ≥ 10 计算定量限（LOQ）。结果表明，**1** ～ **13** 的 LOD 分别为 0.030 07、0.057 73、0.029 14、0.029 65、0.029 12、0.028 95、0.054 93、0.030 53、0.056 00、0.057 48、0.029 40、0.057 44、0.060 21 μg/mL；LOQ 分别为 0.100 24、0.192 43、0.097 12、0.098 84、0.097 06、0.096 50、0.183 09、0.101 76、0.186 66、0.191 61、0.098 00、0.191 47、0.200 71 μg/mL。取 LOQ 溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进行测定，连

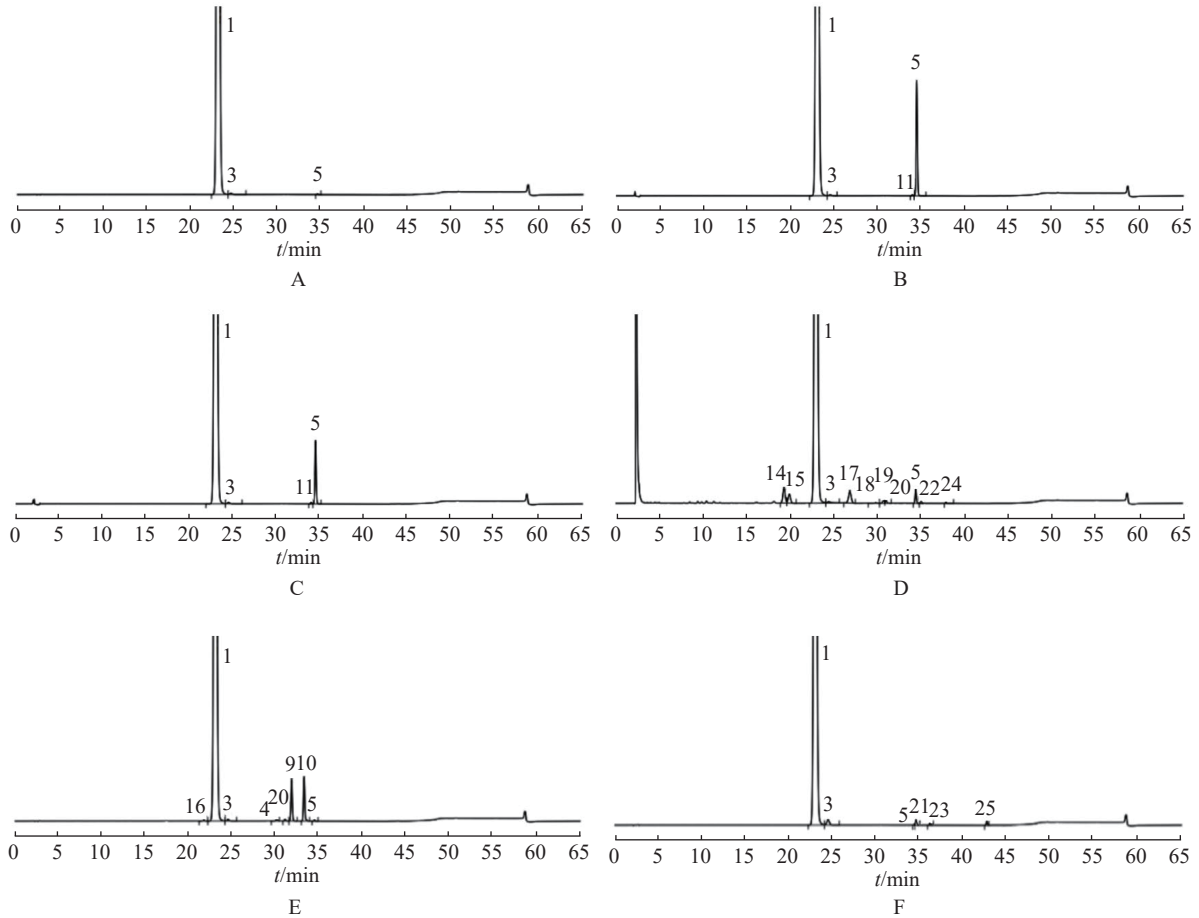


A—空白溶剂；B—系统适用性溶液。

1—**1**；2 ～ 13—有关物质 **2** ～ **13**。

图 2　典型色谱图

Fig.2　Typical Chromatograms



A—未破坏溶液；B—酸破坏溶液；C—碱破坏溶液；D—氧化破坏溶液；E—光照破坏溶液；F—高温破坏溶液。

1—**1**；2 ～ 13—有关物质 **2** ～ **13**；14 ～ 25—未知杂质。

图 3 破坏试验色谱图

Fig.3 Chromatograms of Stress Tests

续进样 6 针，计算得 **1** ～ **13** 峰面积的 RSD（n=6）分别为 3.85％、4.19％、3.58％、3.34％、2.35％、3.40％、1.40％、2.19％、3.57％、4.09％、3.98％、3.24％、1.87％，表明本方法灵敏度较高。

2.6 线性试验

精密称取 **1** 对照品约 20 mg，置 20 mL 量瓶中，用乙腈溶解并定容，摇匀，作为 **1** 对照品线性母液；移取“**2.2**”项下对照品贮备液各 1 mL 置 50 mL 量瓶中，用空白溶剂稀释并定容，摇匀，作为 **2** ～ **13** 对照品线性母液。精密移取上述 **1** 对照品线性母液 1 mL、**2** ～ **13** 对照品线性母液 10 mL，置同一 50 mL 量瓶中，用空白溶剂稀释并定容，摇匀，制成每 1 mL 中含 **1** 为 20 μg、**2** ～ **13** 为 2 μg 的线性贮备液。精密量取上述线性贮备液 10、7.5、6.0、5.0、4.0、2.5 mL 以及“**2.5**”项下定量限浓度溶液，分别置 10 mL 量瓶中，用空白溶剂稀释并定容，即得 7 个线性溶液。按“**2.1**”项下色谱条件进行测定，并记录色谱图，以质量浓度 c 为横坐标、峰面积 A 为纵坐标，进行线性回归，得回归方程。结果如表 1 所示，**1** ～ **13** 的相关系数 r 均大于 0.990 0，各有关物质在相应质量浓度范围内线性关系良好。

2.7 重复性试验

精密称取 **1** 原料药（批号 142211201）约 20 mg，置 20 mL 量瓶中，用适量乙腈溶解后，精密加入“**2.2**”项下混合对照品溶液 2 mL，用空白溶剂定容，即得加标溶液，平行配制 6 份，并为每份溶液制备 1％

表 1　线性试验结果

Tab.1　Results of Linearity Test

化合物	线性范围/(μg·ml^{-1})	线性方程	相关系数r	校正因子
1	0.098 48～19.696 00	A=23.209 1c+1.828 4	0.998 7	1.00
2	0.192 43～1.924 30	A=19.664 5c+0.424 6	0.997 2	1.18
3	0.097 12～1.942 35	A=22.381 7c+0.044 5	0.999 8	1.04
4	0.098 15～1.962 91	A=20.110 5c+2.509 1	0.997 7	1.15
5	0.097 06～1.941 10	A=27.206 8c+0.242 6	0.998 9	0.85
6	0.096 50～1.930 00	A=23.206 2c+0.406 5	0.998 5	1.00
7	0.183 09～1.830 89	A=18.213 5c+0.048 9	0.998 7	1.27
8	0.103 76～2.075 20	A=21.119 2c+1.310 8	0.998 6	1.10
9	0.186 66～1.866 60	A=13.602 2c+0.705 9	0.997 8	1.71
10	0.191 61～1.916 08	A=13.685 3c+0.835 1	0.998 3	1.70
11	0.098 00～1.959 94	A=24.892 7c+0.034 0	0.998 8	0.93
12	0.191 47～1.914 74	A=15.886 6c+0.149 0	0.997 7	1.46
13	0.200 71～2.007 12	A=16.894 4c+0.427 4	0.998 0	1.37

对照溶液。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。结果显示，6 份加标溶液中 **2** ～ **13** 含量的平均值（n=6）分别为 0.095%、0.099%、0.096%、0.102%、0.098%、0.097 %、0.100 %、0.098 %、0.103 %、0.097 %、0.091 %、0.092 %，RSD 分别为 1.71 %、1.43 %、1.23%、0.67%、1.02%、1.02%、1.31%、1.82%、1.85%、1.33%、1.63%、1.98%。加标溶液中各有关物质检出量的 RSD（n=6）均小于 2.0%，说明重复性良好。

2.8　中间精密度试验

更换分析人员及检测仪器，按“**2.7**”项下方法进行试验。结果显示，6 份加标溶液中 **2** ～ **13** 含量的平均值（n=6）分别为 0.099%、0.098%、0.101%、0.098 %、0.100 %、0.097 %、0.096 %、0.102 %、0.101%、0.096%、0.088%、0.091%，RSD 分别为 0.51%、1.70%、1.07%、1.68%、1.35%、0.88%、1.43%、1.55%、1.56%、1.25%、1.90%、1.63%。将 2 位分析人员的重复性与中间精密度数据汇总，各有关物质检出量的 RSD（n=12）均小于 2.0%，说明中间精密度良好。

2.9　回收率试验

精密称取 **1** 原料药（批号 142211201）约 20 mg，置 20 mL 量瓶中，共 9 份，加入适量乙腈溶解，分别精密加入“**2.2**”项下标准贮备液 8、10、12 mL，每个浓度平行配制 3 份，用空白溶剂稀释并定容，即得 **2** ～ **13** 限度浓度的 80%、100%、120%加样溶液，再同法配制 1 份不加标准贮备液的背景对照溶液。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，计算各有关物质的回收率。结果表明，**2** ～ **13** 的平均回收率（n=9）分别为 98.13%、98.09%、96.39%、97.43 %、96.40 %、101.32 %、98.88 %、100.47 %、102.00%、98.81%、96.72%、94.59%，RSD（n=9）分别为 1.76 %、1.33 %、1.84 %、1.78 %、1.44 %、0.79%、4.06%、3.62%、2.18%、2.32%、3.41%、2.23%，表明回收率良好。

2.10　稳定性试验

按“**2.7**”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（25 ℃）条件下放置 0、4、8、12、16、20、24 h，按“**2.1**”项下色谱条件进行测定，记录色谱图。结果显示，加标溶液和对照品溶液在室温条件下放置 24 h，测得的各有关物质峰面积与 0 h 比较，基本无明显变化，峰面积 RSD（n=7）均小于 3.0%，说明本品于室温条件下放置 24 h 内基本稳定。

2.11　耐用性考察

在“**2.1**”项下色谱条件的基础上，分别改变检测波长（±5 nm）、色谱柱批号（YX-060、YX-061、YX-079）、流速（±0.2 ml/min）、柱温（±5 ℃），其他色谱条件不变，考察对样品测定的影响。取“**2.7**”项下加标溶液及 1%对照溶液，按上述条件分别进

行测定，记录色谱图。结果表明，当各条件适当变动时，各峰分离度均大于 1.5，各有关物质检出量的基本一致，表明耐用性良好。

2.12 样品测定

取 3 批 **1** 原料药，按“**2.2**”项下方法配制对照品溶液、供试品溶液和 1%对照溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进行测定，记录色谱图。**2** ～ **13** 的含量按加校正因子的主成分自身对照法计算，未知杂质含量按不加校正因子的主成分自身对照法计算。

结果如表 2 所示，在 3 批样品中，**2**、**4**、**9**、**10**、**11**、**12**、**13** 均未检出，检出的有关物质中，除有关物质 **3** 的含量小于 0.2%，其他各有关物质的含量均小于 0.1%，最大未知单杂含量小于 0.1%，总杂含量小于 1.0%，检测结果符合拟定的有关物质限度标准。

3 讨论

3.1 检测波长的选择

采用二极管阵列检测器对 **1** ～ **13** 进行全波长扫描，结果显示，**1** 在 242 nm 处有最大吸收，**2** ～ **13** 均在（242±10）nm 附近有最大吸收，因此最终选择 242 nm 作为有关物质的检测波长。

3.2 流动相的选择

分别采用文献[8—13]中的流动相体系，对 **1** 中 12 种有关物质进行测定。结果表明，均有部分有关物质色谱峰与相邻色谱峰不能分离，但在采用文献[13]中的流动相体系等度洗脱时，除了有关物质 **5**、**11**、**12**、**13** 分离度小于 1.5，其他有关物质均可较好分离。因此，参考文献[13]，以 1%三氟乙酸水溶液、乙腈和水的混合液为流动相体系，通过不断调整 1%三氟乙酸水溶液、乙腈和水的体积比，最终确定以 1%三氟乙酸水溶液、乙腈和水（体积比 1 ∶ 35 ∶ 65）的混合液作为流动相 A，以 1%三氟乙酸水溶液、乙腈和水（体积比 1 ∶ 90 ∶ 10）的混合液作为流动相 B，梯度洗脱。结果显示，主峰及有关物质 **2** ～ **13** 间的分离度均大于 1.5，且峰形良好，理论板数大于 3 000。

3.3 有关物质限度的确定

参考 ICH 指导原则和 EP、USP 有关物质限度规定，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** ～ **13** 的限度标准，要求有关物质 **3** 含量≤ 0.2%，其他有关物质含量均≤ 0.1%，最大未知单杂含量≤ 0.1%，总杂含量≤ 1.0%。

表 2 样品测定结果 /%

Tab.2 Results of Sample Test/%

批号	**3**	**5**	**6**	**7**	**8**	最大未知单杂	总杂
142211201	0.127	0.009	—	0.005	0.025	0.067	0.276
142211202	0.097	0.010	0.033	0.063	0.027	0.042	0.327
142211203	0.101	0.014	0.022	0.044	0.029	0.044	0.305

注：“—”表示未检出。

参考文献：

[1] QUIRK J, THORNTON M, KIRKPATRICK P. Rosuvastatin calcium [J]. *Nat Rev Drug Discovery*, 2003, **2**(10): 769-770.

[2] 刘阳春, 李 浪. 瑞舒伐他汀在心血管疾病中的应用进展[J]. 中国循环杂志, 2014, **29**(8): 658-660.

[3] KAPUR N K. Rosuvastatin: a highly potent statin for the prevention and management of coronary artery disease [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2007, **5**(2): 161-175.

[4] 李 成. 瑞舒伐他汀钙在制备治疗新冠肺炎药物中的应用: 中国, 111632055A [P]. 2020-07-07.

[5] 梅光耀, 王 飞, 缪涵辉, 等. 瑞舒伐他汀钙合成的新工艺[J]. 中国药物化学杂志, 2018, **28**(2): 119-124.

[6] 蔡 伟, 张国英, 赵文镜, 等. 瑞舒伐他汀钙的合成[J]. 江苏药学与临床研究, 2005, **13**(4): 9-10.

[7] 吴高鑫. 瑞舒伐他汀钙合成工艺研究[D]. 杭州: 浙江大学硕士学位论文, 2018.

[8] 蔡 垠, 武 利, 苗 艳, 等. 高效液相色谱法测定瑞舒伐他汀钙片中 8 种有关物质的含量[J]. 中国药物警戒, 2014, **11**(11): 657-660.

（下转第159页）

59.

[6] 浙江省药械采购中心. 关于通报头孢美唑注射剂型带量采购结果的通知_公告[EB/OL]. (2021-4-14)[2022-5-10]. http://news. pharmnet. com. cn/news/2021/04/15/553335. html.

[7] 中华人民共和国中央人民政府. 关于印发《国家环境保护标准“十三五”发展规划》的通知[EB/OL]. (2017-04-10)[2022-05-10]. http://zhb. gov. vn/gkml/hbb/bwj/201704/t20170414411566. htm.

[8] 上海阳光医药采购网. 上海市关于执行第二批国家组织药品集中采购中选结果的工作提示(2)[EB/OL]. (2020-04-10)[2022-05-10]. http://www. smpaa. cn/xxgk/gggs/2020/04/10/9369. shtml.

[9] 云南省医疗保障局. 关于提交书面情况说明和产能清单的函[EB/OL]. (2020-06-04)[2022-05-10]. http://ylbz. yn. gov. cn/index. php?c=show&id=914.

[10] 国务院办公厅. 关于开展国家组织药品集中采购和使用中选药品专项检查工作的通知[EB/OL]. (2020-03-10)[2022-05-10]. http://www. sci-o. gov. cn/32344/32345/44688/44856/xgzc44862/Document/1698079/1698079. htm.

[11] 国家药品监督管理局. 药品上市后变更管理办法(试行)[EB/OL]. (2021-01-13)[2021-12-01]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210113142301136. html.

[12] 山东省药品监督管理局. 山东省药品上市后变更备案管理实施细则(试行)[EB/OL]. (2021-05-25)[2022-05-10]. http://mpa. shandong. gov. cn/art/2021/5/25/art_194818_10297775. html.

[13] 章 玲, 王雅男, 朱佳文, 等. 胰岛素集采背景下中选生产企业产能保障影响因素研究[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(3): 413-418.

[14] 国家组织药品联合采购办公室. 关于将华北制药股份有限公司列入违规名单的公告[EB/OL]. (2021-08-20)[2022-05-10]. http://www. smpaa. cn/gjsdcg/2022/01/29/10575. shtml.

[15] 李大双, 颜建周, 白铭钰, 等. 国家组织药品集中采购供应问题及对策研究[J]. 卫生经济研究, 2022, **39**(6): 12-16.

[16] 邵 蓉. 带量集采: 如何确保药品供应充足不断[N]. 中国医疗保险, 2022-04-07.

(上接第147页)

[9] 赵桂芳, 刘 杰, 刘 军, 等. 瑞舒伐他汀钙中有关物质的HPLC法测定[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(8): 1194-1198.

[10] KISHORE C R P, MOHAN G V K. Structural identification and estimation of rosuvastatin calcium related impurities in rosuvastatin calcium tablet dosage form [J]. *Anal Chem Res*, 2017, **12**: 17-27.

[11] ASHOUR S, OMAR S. Validated high-performance liquid chromatographic method for the estimation of rosuvastatin calcium in bulk and pharmaceutical formulations [J]. *Int J Biomed Sci*, 2011, **7**(4): 283-288.

[12] 张轶华, 郭永辉, 韩 彬, 等. HPLC测定瑞舒伐他汀钙片中的有关物质[J]. 中国现代应用药学, 2015, **32**(5): 582-585.

[13] 汪 涛, 丁立秀, 马 哲, 等. 瑞舒伐他汀钙原料药中有关物质的测定[J]. 现代药物与临床, 2014, **29**(6): 603-606.