

国家药品监督管理局

国家药品标准制订件

批件号: XGB2018-031

药品名称	药品通用名称: 马来酸左氨氯地平 汉语拼音名: Malaisuan Zuo'anlüdiping 英文名: Levamlodipine Maleate
剂型	----
实施规定	根据《药品管理法》及其有关规定, 制定马来酸左氨氯地平国家药品标准。 本标准自实施之日起执行, 实施日期前生产的药品可按原标准检验。其他有关事宜参照国家食品药品监督管理总局“关于实施《中国药典》2015年版有关事宜的公告(2015年第105号)”执行。
标准编号	WS ₁ -XG-012-2018
实施日期	2019年03月06日
附件	马来酸左氨氯地平药品标准
主送单位	各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局(药品监督管理局), 总后卫生部药品监督管理局。
抄送单位	各省、自治区、直辖市(食品)药品检验所(院), 总后卫生部药品仪器检验所, 中国食品药品检定研究院, 国家药典委员会, 国家食品药品监督管理总局药品审评中心, 国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心, 国家食品药品监督管理总局药品评价中心, 国家食品药品监督管理总局信息中心, 国家食品药品监督管理总局药化监管司、国家食品药品监督管理总局稽查局。
备注	1、曾用名: 马来酸左旋氨氯地平。2、请各省(自治区、直辖市)食品药品监督管理局及时通知辖区内有关药品生产企业, 自实施之日起执行本标准。



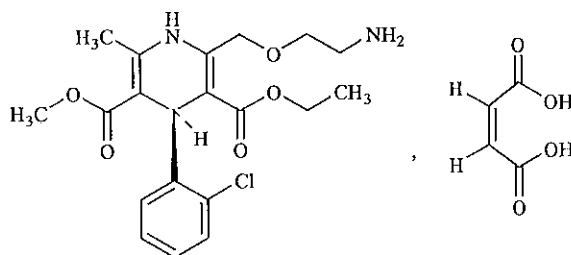
国家药品监督管理局

国家药品标准

马来酸左氨氯地平

Malaisuan Zuo'anlüdiping

Levamlodipine Maleate



$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ 524.95

本品为(4*S*)-2-[(2-氨基乙氧基) 甲基]-4-(2-氯苯基)-6-甲基-1,4-二氢-3,5-吡啶二羧酸-3-乙酯,5-甲酯马来酸盐。按干燥品计算,含 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ 不得少于 98.5%。

【性状】本品为类白色至微黄色结晶性粉末,无臭。

本品在冰醋酸中易溶,在甲醇中溶解,在乙醇中微溶,在水中几乎不溶。

熔点 本品的熔点(中国药典 2015 年版四部通则 0612)为 172~176℃,熔融时同时分解。

比旋度 取本品,精密称定,加甲醇溶解并定量稀释制成每 1ml 中含 10mg 的溶液,依法测定(中国药典 2015 年版四部通则 0621),比旋度为-23°至-27°。

【鉴别】(1)照薄层色谱法(中国药典 2015 年版四部通则 0502)试验。

供试品溶液 取本品约 20mg,加甲醇 4ml,超声使溶解。

对照品溶液 取马来酸左氨氯地平对照品适量,加甲醇溶解并稀释制成每 1ml 中含 5mg 的溶液。

色谱条件 采用硅胶 G 薄层板,以甲基异丁基酮-冰醋酸-水(2:1:1)的上层液为展开剂。

测定法 吸取供试品溶液与对照品溶液各 10μl,分别点于同一薄层板上,展开,晾干,喷以稀碘化铋钾试液。

结果判定 供试品溶液所显主斑点位置和颜色应与对照品溶液主斑点的位置和颜色相同。

(2)在右氨氯地平项下记录的色谱图中,供试品溶液主峰的保留时间应与系统适用性溶液中左氨氯地平峰的保留时间一致。

(3)取本品适量,加盐酸溶液(0.9→1000)溶解并稀释制成每 1ml 中含 10μg 的溶液,照紫外-可见分光光度法(中国药典 2015 年版四部通则 0401),在 200~400nm 范围内扫描,

在 239nm 和 365nm 的波长处有最大吸收，在 228nm 的波长处有最小吸收。

(4)本品的红外光吸收图谱应与对照品的图谱一致(中国药典 2015 年版四部通则 0402)。

【检查】溶液的澄清度与颜色 取本品 0.1g，加 0.1mol/L 盐酸甲醇溶液 10ml，溶液应澄清无色；如显色，与黄绿色 3 号标准比色液（中国药典 2015 年版四部通则 0901 第一法）比较，不得更深。

有关物质 I 照薄层色谱法（中国药典 2015 年版四部通则 0502）试验。

供试品溶液 取本品适量，加甲醇溶解并稀释制成每 1ml 中含 20mg 的溶液。

对照溶液（1）精密量取供试品溶液适量，用甲醇定量稀释制成每 1ml 中含 0.06mg 的溶液。

对照溶液（2）精密量取供试品溶液适量，用甲醇定量稀释制成每 1ml 中含 0.02mg 的溶液。

色谱条件 采用硅胶 G 薄层板，以甲基异丁基酮-冰醋酸-水（2:1:1）的上层液为展开剂。

测定法 吸取供试品溶液、对照溶液（1）与对照溶液（2）各 10 μ l，分别点于同一薄层板上，展开，80 $^{\circ}$ C 干燥 15 分钟，置紫外光灯（254nm 和 365nm）下检视。

限度 供试品溶液如显杂质斑点，与对照溶液（1）的主斑点比较，不得更深（0.3%），深于对照溶液（2）主斑点的杂质斑点不得多于 2 个（0.1%）。

有关物质 II 照高效液相色谱法（中国药典 2015 年版四部通则 0512）测定。

供试品溶液 取本品适量，加流动相溶解并稀释制成每 1ml 中约含 1mg 的溶液。

对照溶液 精密量取供试品溶液适量，用流动相定量稀释制成每 1ml 中约含 5 μ g 的溶液。

系统适用性溶液 取马来酸左氨氯地平 5mg，加浓过氧化氢溶液 5ml，置 70 $^{\circ}$ C 加热 10~30 分钟。

灵敏度溶液 精密量取供试品溶液适量，用流动相定量稀释制成每 1ml 中含 0.5 μ g 的溶液。

色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（Phenomenex Luna C18，4.6mm \times 250mm，5 μ m 或效能相当的色谱柱）；以甲醇-乙腈-0.7%三乙胺溶液（取三乙胺 7.0ml，加水稀释至 1000ml，用磷酸调节 pH 值至 3.0 \pm 0.1）（35:15:50）为流动相；检测波长为 237nm；进样体积 20 μ l。

系统适用性要求 系统适用性溶液色谱图中，左氨氯地平峰保留时间约为 18 分钟，左氨氯地平峰与氨氯地平杂质 I 峰（相对保留时间约 0.5）的分离度应大于 4.5，理论板数按左氨氯地平峰计算不低于 3000。

测定法 精密量取供试品溶液和对照溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图至主成分峰保留时间的 4 倍。

限度 供试品溶液的色谱图中如显杂质峰，氨氯地平杂质 I 峰的峰面积乘以 2 不得大于对照溶液的主峰面积（0.5%），其他各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的 0.6 倍（0.3%），小于灵敏度溶液主峰面积的色谱峰忽略不计。

右氨氯地平 照高效液相色谱法（中国药典 2015 年版四部通则 0512）测定。避光操作。

供试品溶液 取本品适量，精密称定，加 50%乙腈溶液溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 0.2mg 的溶液。

对照溶液 精密量取适量，用 50%乙腈溶液定量稀释制成每 1ml 中含 2 μ g 的溶液。

系统适用性溶液 取马来酸氨氯地平适量，加 50%乙腈溶液溶解并稀释制成每 1ml 中含 0.4mg 的溶液。

色谱条件 用手性识别蛋白卵粘蛋白化学键和硅胶为填充剂(ULTRON ES-OVM 手性色谱柱, 2.0mm \times 150mm, 5 μ m, 或效能相当的色谱柱); 以乙腈-0.02mol/L 磷酸氢二钾溶液(用磷酸调节 pH 值至 6.0) (20:80) 为流动相; 检测波长为 237nm; 进样体积 10 μ l。

系统适用性要求 系统适用性溶液色谱图中, 出峰顺序为右氨氯地平峰、左氨氯地平峰, 两峰之间的分离度应符合要求。

测定法 精密量取供试品溶液和对照溶液, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图。

限度 供试品溶液的色谱图中如有与右氨氯地平峰保留时间一致的色谱峰, 右氨氯地平峰的峰面积不得大于对照溶液的主峰面积(1.0%)。

残留溶剂 照残留溶剂测定法(中国药典 2015 年版四部通则 0861 第二法)测定。

供试品溶液 取本品约 0.4g, 精密称定, 置顶空瓶中, 精密加入二甲基亚砷 2ml 使溶解, 密封。

对照品溶液 取乙醇与二氯甲烷各适量, 精密称定, 用二甲基亚砷定量稀释制成每 1ml 中约含乙醇 1mg 和二氯甲烷 0.12mg 的溶液, 精密量取 2ml, 置顶空瓶中, 密封。

色谱条件 以 100%二甲基聚硅氧烷(或极性相近)为固定液; 初始温度为 100 $^{\circ}$ C, 维持 4 分钟, 以每分钟 40 $^{\circ}$ C 升温至 200 $^{\circ}$ C, 维持 2 分钟; 进样口温度为 200 $^{\circ}$ C, 检测器温度为 250 $^{\circ}$ C; 顶空瓶平衡温度为 80 $^{\circ}$ C, 平衡时间为 30 分钟。

系统适用性要求 对照品溶液色谱图中, 各组分峰之间的分离度均应符合要求。

测定法 取供试品溶液与对照品溶液分别顶空进样, 记录色谱图。

限度 按外标法以峰面积计算, 乙醇与二氯甲烷的残留量均应符合规定。

干燥失重 取本品, 在 105 $^{\circ}$ C 干燥至恒重, 减失重量不得过 0.5% (中国药典 2015 年版四部通则 0831)。

炽灼残渣 取本品 1.0g, 依法检查(中国药典 2015 年版四部通则 0841), 遗留残渣不得过 0.1%。

重金属 取炽灼残渣项下遗留的残渣, 依法检查(中国药典 2015 年版四部通则 0821 第二法), 含重金属不得过百万分之十。

【含量测定】取本品约 0.3g, 精密称定, 加冰醋酸 30ml 使溶解, 加结晶紫指示液 1 滴, 用高氯酸滴定液(0.1mol/L)滴定至溶液显蓝绿色, 并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 高氯酸滴定液(0.1mol/L)相当于 52.50mg 的 C₂₀H₂₅ClN₂O₅·C₄H₄O₄。

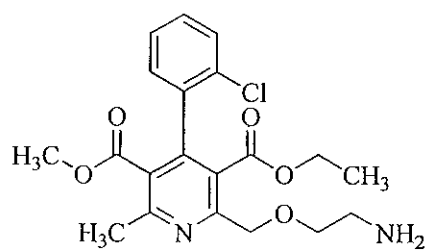
【类别】钙通道阻滞药。

【贮藏】遮光, 密封保存。

【制剂】马来酸左氨氯地平片

曾用名: 马来酸左旋氨氯地平

附：氨氯地平杂质 I



$C_{20}H_{23}ClN_2O_5$, 406.9

2-[(2-氨基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-6-甲基-3,5-吡啶二羧酸-5-甲酯,3-乙酯

3-ethyl 5-methyl 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methylpyridine-3,5-dicarboxylate

国家药品监督管理局

国家药品标准制订件

批件号: XGB2018-032

药品名称	药品通用名称: 马来酸左氨氯地平片 汉语拼音名: Malaisuan Zuo'anlüdiping Pian 英文名: Levamlodipine Maleate Tablets
剂型	片剂
实施规定	根据《药品管理法》及其有关规定, 制定马来酸左氨氯地平片国家药品标准。 本标准自实施之日起执行, 实施日期前生产的药品可按原标准检验。其他有关事宜参照国家食品药品监督管理总局“关于实施《中国药典》2015年版有关事宜的公告(2015年第105号)”执行。
标准编号	WS ₁ -XG-013-2018
实施日期	2019年03月06日
附件	马来酸左氨氯地平片药品标准
主送单位	各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局(药品监督管理局), 总后卫生部药品监督管理局。
抄送单位	各省、自治区、直辖市(食品)药品检验所(院), 总后卫生部药品仪器检验所, 中国食品药品检定研究院, 国家药典委员会, 国家食品药品监督管理总局药品审评中心, 国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心, 国家食品药品监督管理总局药品评价中心, 国家食品药品监督管理总局信息中心, 国家食品药品监督管理总局药化监管司、国家食品药品监督管理总局稽查局。
备注	1、曾用名: 马来酸左旋氨氯地平片。2、请各省(自治区、直辖市)食品药品监督管理局及时通知辖区内有关药品生产企业, 自实施之日起执行本标准。



国家药品监督管理局

国家药品标准

WS1-XG-013-2018

马来酸左氨氯地平片

Malaisuan Zuo' anlüdiping Pian

Levamlodipine Maleate Tablets

本品含马来酸左氨氯地平按左氨氯地平 ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$) 计应为标示量的 90.0%~110.0%。

【性状】 本品为白色或类白色片。

【鉴别】 (1) 照薄层色谱法 (通则 0502) 试验。

供试品溶液 取本品细粉适量 (约相当于左氨氯地平 20mg), 加甲醇 4ml, 超声约 20 分钟使马来酸左氨氯地平溶解, 滤过, 取续滤液。

对照品溶液 取马来酸左氨氯地平对照品适量, 加甲醇溶解并稀释制成每 1ml 中含左氨氯地平 5mg 的溶液。

色谱条件 采用硅胶 G 薄层板, 以甲基异丁基酮-冰醋酸-水 (2:1:1) 的上层液为展开剂。

测定法 吸取供试品溶液与对照品溶液各 10 μ l, 分别点于同一薄层板上, 展开, 晾干, 喷以稀碘化铋钾试液, 立即检视。

结果判定 供试品溶液所显主斑点位置和颜色应与对照品溶液主斑点的位置和颜色相同。

(2) 在含量测定项下记录的色谱图中, 供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

(3) 在右氨氯地平项下记录的色谱图中, 供试品溶液主峰的保留时间应与系统适用性溶液中左氨氯地平峰的保留时间一致。

(4) 取本品细粉适量, 加盐酸溶液 (0.9 \rightarrow 1000) 溶解并稀释制成每 1ml 中含左氨氯地平 10 μ g 的溶液, 滤过, 取续滤液照紫外-可见分光光度法 (中国药典 2015 年版四部通则 0401), 在 200~400nm 范围内扫描, 在 239nm 和 365nm 的波长处有最大吸收, 在 228nm 的波长处有最小吸收。

以上 (1)、(2) 两项可选做一项。

【检查】 有关物质 照高效液相色谱法 (中国药典 2015 年版四部通则 0512) 测定。

供试品溶液 取本品细粉适量 (约相当于左氨氯地平 10mg), 精密称定, 置 10ml 量瓶中, 加流动相适量, 超声约 30 分钟使马来酸左氨氯地平溶解, 放冷, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液。

对照溶液 精密量取供试品溶液适量, 用流动相定量稀释制成每 1ml 中约含 5 μ g 的溶液。

系统适用性溶液 取马来酸左氨氯地平 5mg, 加浓过氧化氢溶液 5ml, 置 70 $^{\circ}$ C 加热 10~30 分钟。

国家药品监督管理局

发布

国家药典委员会

审定

灵敏度溶液 精密量取供试品溶液适量，用流动相定量稀释制成每 1ml 中含 0.5 μ g 的溶液。

色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（Phenomenex Luna C18，4.6mm \times 250mm，5 μ m 或效能相当的色谱柱）；以甲醇-乙腈-0.7%三乙胺溶液（取三乙胺 7.0ml，加水稀释至 1000ml，用磷酸调节 pH 值至 3.0 \pm 0.1）（35:15:50）为流动相；检测波长为 237nm；进样体积 20 μ l。

系统适用性要求 系统适用性溶液色谱图中，左氨氯地平峰保留时间约为 18 分钟，左氨氯地平峰与氨氯地平杂质 I 峰（相对保留时间约 0.5）的分离度应大于 4.5，理论板数按左氨氯地平峰计算不低于 3000。灵敏度溶液色谱图中，左氨氯地平峰高的信噪比应大于 10。

测定法 精密量取供试品溶液和对照溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图至主成分峰保留时间的 4 倍。

限度 供试品溶液的色谱图中如有杂质峰，氨氯地平杂质 I 峰（相对保留时间约 0.5）的峰面积乘以 2 不得大于对照溶液主峰面积的 2 倍（1.0%），其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液的主峰面积（0.5%），氨氯地平杂质 I 峰的峰面积乘以 2 与其他各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的 3 倍（1.5%），小于灵敏度溶液主峰面积的色谱峰忽略不计。

右氨氯地平 照高效液相色谱法（中国药典 2015 年版四部通则 0512）测定。避光操作。

供试品溶液 取本品细粉适量（约相当于左氨氯地平 5mg），精密称定，置 25ml 量瓶中，加 50%乙腈溶液适量，超声约 30 分钟使马来酸左氨氯地平溶解，放冷，用 50%乙腈溶液稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液。

对照溶液 精密量取适量，用 50%乙腈溶液定量稀释制成每 1ml 中含左氨氯地平 2 μ g 的溶液。

系统适用性溶液 取马来酸氨氯地平适量，加 50%乙腈溶液溶解并稀释制成每 1ml 中含 0.4mg 的溶液。

色谱条件 用手性识别蛋白卵粘蛋白化学键和硅胶为填充剂（ULTRON ES-OVM 手性色谱柱，2.0mm \times 150mm，5 μ m，或效能相当的色谱柱）；以乙腈-0.02mol/L 磷酸氢二钾溶液（用磷酸调节 pH 值至 6.0）（20:80）为流动相；检测波长为 237nm；进样体积 10 μ l。

系统适用性要求 系统适用性溶液色谱图中，出峰顺序为右氨氯地平峰、左氨氯地平峰，两峰之间的分离度应符合要求。

测定法 精密量取供试品溶液和对照溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。

限度 供试品溶液的色谱图中如有与右氨氯地平峰保留时间一致的色谱峰，右氨氯地平峰的峰面积不得大于对照溶液的主峰面积（1.0%）。

含量均匀度 以含量测定项下测得的每片含量计算，应符合规定（中国药典 2015 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 2015 年版四部通则 0931 第二法）测定。

溶出条件 以盐酸溶液（0.9 \rightarrow 1000）500ml 为溶出介质，转速为每分钟 75 转，依法操作，经 30 分钟时取样。

供试品溶液 取溶出液适量，滤过，取续滤液。

对照品溶液 取马来酸左氨氯地平对照品适量，精密称定，加甲醇适量使溶解，用溶出介质定量稀释制成每 1ml 中约含左氨氯地平 5 μ g 的溶液。

色谱条件与系统适用性要求 见含量测定项下。

测定法 见含量测定项下。计算每片的溶出量。

限度 标示量的 80%，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 2015 年版四部通则 0101）。

【含量测定】照高效液相色谱法（中国药典 2015 年版四部通则 0512）测定。

供试品溶液 取本品 10 片，分别置 100ml 量瓶中，加流动相约 70ml，超声约 30 分钟使马来酸左氨氯地平溶解，放冷，用流动相稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液。

对照品溶液 取马来酸左氨氯地平对照品适量，精密称定，加流动相溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含左氨氯地平 25 μ g 的溶液。

系统适用性溶液与色谱条件 见有关物质项下。

系统适用性要求 系统适用性溶液色谱图中，左氨氯地平峰保留时间约为 18 分钟，左氨氯地平峰与氨氯地平杂质 I 峰（相对保留时间约 0.5）的分离度应大于 4.5，理论板数按左氨氯地平峰计算不低于 3000。

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】 钙通道阻滞药。

【规格】 2.5mg（按左氨氯地平计）

【贮藏】 遮光，密封保存。

曾用名：马来酸左旋氨氯地平片