

酒石酸唑吡坦片中杂质的色谱-质谱结构鉴定*

马晓宁, 梁晟, 蒋涛, 李昌亮

(湖南省食品药品检验研究院, 长沙 410001)

摘要 目的: 采用 LC-MS 对酒石酸唑吡坦片中的杂质进行结构鉴定。方法: 通过酸、碱、高温、氧化和光照对酒石酸唑吡坦片中的杂质进行富集, 采用液相色谱-超高分辨飞行时间质谱对未知杂质进行鉴定, 色谱柱为 C_{18} (2.1 mm \times 100 mm, 1.9 μ m), 流动相为 10 mmol \cdot L⁻¹ 乙酸铵溶液-甲醇-乙腈 (53:23:18), 采用 ESI 正离子模式进行质谱扫描。结果: 结合酒石酸唑吡坦的处方工艺初步推测了 6 个杂质的化学结构。杂质 1: 4-(二甲氨基)-3-(6-甲基-2-对甲苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-4-氧代丁酸; 杂质 4: *N*-甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺; 杂质 5: 2-羟基-*N,N*-二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺; 杂质 6: *N,N*-二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2-氧代乙酰胺; 杂质 7: *N,N*-二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基-2,3-二氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺; 杂质 8: 6-甲基-2-对甲苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醛。它们都具有 6-甲基-2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶的母核。结论: 超高分辨飞行时间质谱技术能够有效地用于药物中杂质的鉴定, 酒石酸唑吡坦杂质研究可为其质量控制和工艺优化提供参考依据。

关键词: 安眠药; 失眠症; 非苯二氮革; 唑吡坦; 思诺思; 杂质; 同位素; 高分辨; 飞行时间质谱

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793 (2017) 06-1087-10

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.06.22

Separation and identification of unknown impurities in zolpidem tartrate tablets by LC-MS method*

MA Xiao-ning, LIANG Sheng, JIANG Tao, LI Chang-liang

(Hunan Institutes for Food and Drug Control, Changsha 410001, China)

Abstract Objective: To separate and identify the impurities in zolpidem tartrate tablets by a LC-MS method. **Methods:** Target impurities were produced under stress conditions including acid, base, high temperature, oxidation and light in zolpidem tartrate tablets. A LC-UHR-TOF/MS method was established by using C_{18} (2.1 mm \times 100 mm, 1.9 μ m) column with 10 mmol \cdot L⁻¹ ammonium acetate solution-methanol-acetonitrile (53:23:18) as the mobile phase. ESI source was adopted. **Results:** The structures of six impurities were tentatively deduced by using LC-MS with positive ion mode referred to the formulation study. Impurity 1: 4-(dimethylamino)-3-(6-methyl-2-(*p*-tolyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-4-oxobutanoic acid; impurity 4: *N*-methyl-2-(6-methyl-2-(*p*-tolyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetamide; impurity 5: 2-hydroxy-*N,N*-dimethyl-2-(6-methyl-2-(*p*-tolyl)imidazo

* 2015 年湖南省食品药品监督管理局食品药品安全科技项目, 编号湘食药科 G201507

第一作者 Tel: (0731) 82275883; E-mail: 5967120@qq.com

[1,2-a]pyridin-3-yl)acetamide; impurity 6: *N,N*-dimethyl-2-(6-methyl-2-(*p*-tolyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-oxoacetamide; impurity 7: *N,N*-dimethyl-2-(6-methyl-2-(*p*-tolyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetamide; impurity 8: 6-methyl-2-(*p*-tolyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbaldehyde. Each of six impurities had the same nuclear parent (6-methyl-2-phenyl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyridin). **Conclusion:** LC-MS method is useful for the investigation and structure identification of impurities in pharmaceuticals. The impurities observed in zolpidem tartrate may provide valuable support for manufacturing process improvement and quality control.

Keywords: hypnotic; insomnia; non-benzodiazepine; zolpidem; stilnox; impurities; isotopic; high resolution; TOF/MS

酒石酸唑吡坦(zolpidem tartrate)是第1个新型非苯草类镇静安眠药。酒石酸唑吡坦由两分子的唑吡坦和一分子的酒石酸成盐而成,相对分子质量为764.88,中文化学名为*N,N*,6-三甲基-2-(4-甲基苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺-*L*-(+)-酒石酸盐,于1988年上市,1998年SFDA批准其在中国上市,商品名为思诺思^[1]。通过选择性地与中枢神经系统的 ω_1 -受体结合,产生药理作用^[2],主要用于失眠症的短期治疗。文献报道,不良反应有遗忘、幻觉和精神障碍等^[3]。

酒石酸唑吡坦属于第2类精神药品,随着国产酒石酸唑吡坦片的广泛使用,其质量问题也应引起关注。

2014年湖南省药品检验研究院承担了酒石酸唑吡坦片的国家计划抽检任务,抽检样品涉及4家生产企业23个批次,占生产企业数的50.0%。按执行标准测定有关物质结果显示,4个生产企业23批次样品最大单个杂质在0.01%~0.18%范围内,国产酒石酸唑吡坦片与参比产品(思诺思)具有不同的杂质谱,而且国产样品中最大单个杂质有随贮存时间延长而增加的趋势。国外药典对酒石酸唑吡坦片均有控制特殊杂质和其他单个杂质,USP 39规定特殊杂质和其他单个杂质均不得过0.3%,进口药品注册标准JX20100222规定特殊杂质和其他单个杂质均不得过0.2%,中国药典2015年版二部仅规定了杂质总量不得过0.5%。由于国产药品的执行标准均未控制单个杂质的量,而测定结果表明个别杂质质量大于0.1%,且随贮存时间延长而增加,这可能与国产药品的处方工艺有关。

查阅国内外文献,涉及此类药品的文献多为不良反应^[4]、含量测定^[5-7]、药代动力学研究^[8-9]以及合成工艺^[10],杂质研究仅有关于思诺思的5个杂质(*m/z*

253、457、354、294和295)结构的报道^[11],然而国产酒石酸唑吡坦片的杂质研究尚未见报道。目前国内的生产企业获得批文的时间较早,各生产企业均使用本企业生产的原料制成制剂,由于工艺路线不同,杂质控制是保证酒石酸唑吡坦质量的关键要素。按照中国药典2015年版四部药品杂质分析指导原则^[12],本文采用Bruker impact II超高分辨飞行时间质谱结合SmartFormula软件对酒石酸唑吡坦的杂质进行分析鉴定。本文的研究有助于对酒石酸唑吡坦处方工艺进行有效监控,保证药品生产流程的质量稳定性,可为酒石酸唑吡坦原料药及其制剂的质量控制提供参考。

1 仪器与试剂

Agilent1260型高效液相色谱仪, Bruker impact II超高分辨飞行时间质谱, SmartFormula软件(由布鲁克公司开发,通过测定化合物的真实同位素峰形预测准确分子式)。

酒石酸唑吡坦对照品(中国食品药品检定研究院,批号171258-200601,105℃干燥2h后使用),酒石酸唑吡坦片(A企业,批号111201;B企业,批号140201),甲醇、乙腈为HPLC级,乙酸铵为AR级,水为Milli-Q水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱-质谱条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱: Thermo Hypersil GOLD C₁₈ (2.1 mm×100 mm, 1.9 μm); 流动相: 10 mmol·L⁻¹ 乙酸铵溶液-甲醇-乙腈(53:23:18); 流速: 0.25 mL·min⁻¹; 柱温: 30℃; 进样量: 5 μL。

2.1.2 质谱条件 ESI离子源; 离子化方式: 正离子化; 毛细管电压: 4.5 kV; 喷雾压力: 200 kPa; 干燥气流速: 8.0 L·min⁻¹; 碰撞电压: 7.0 eV; 扫描方式: 多级全扫描。

2.2 溶液配制

2.2.1 对照品溶液 精密称取酒石酸唑吡坦对照品约 5 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加流动相超声溶解并定容, 摇匀, 配成质量浓度为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液, 即得。

2.2.2 供试品溶液 精密称取样品细粉约 60 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加流动相超声 (1 600 W, 40 kHz) 溶解并定容, 摇匀, 滤过, 取续滤液即得。

2.2.3 氧化破坏溶液 精密称取样品细粉约 60 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加 3% 过氧化氢溶液 5 mL, 室温放置 1 h, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液即得。

2.2.4 光照破坏溶液 精密称取强光 (5 000 lx) 照射 5 d 的样品细粉约 60 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加流动相超声溶解并定容, 摇匀, 滤过, 取续滤液即得。

2.2.5 碱破坏溶液 精密称取样品细粉约 60 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液 2 mL, 室温放置 1 h, 再加 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液调节 pH 至

中性后, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液即得。

2.2.6 酸破坏溶液 精密称取样品细粉约 60 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液 2 mL, 室温放置 1 h, 再加 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液调节 pH 至中性后, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液即得。

2.2.7 高温破坏溶液 取供试品溶液置 90°C 水浴加热 1 h, 放冷, 滤过, 取续滤液即得。

2.3 唑吡坦的质谱解析

取“2.2.1”项对照品溶液在“2.1”项条件下进行分析, 鉴别唑吡坦的结构, 得到唑吡坦的二级质谱图和相关裂解途径见图 1。可见 m/z 308.176 8, 为唑吡坦的 $[M+H]^+$ 离子, 主要碎片离子为 m/z 263、 m/z 235 和 m/z 221。查阅文献, 推测唑吡坦可能的裂解规律主要为侧链酰胺 C-N 键的断裂得到碎片 m/z 263; 随后脱掉一分子一氧化碳得到碎片 m/z 235; 进一步脱掉 1 个甲基, 得到碎片 m/z 221。

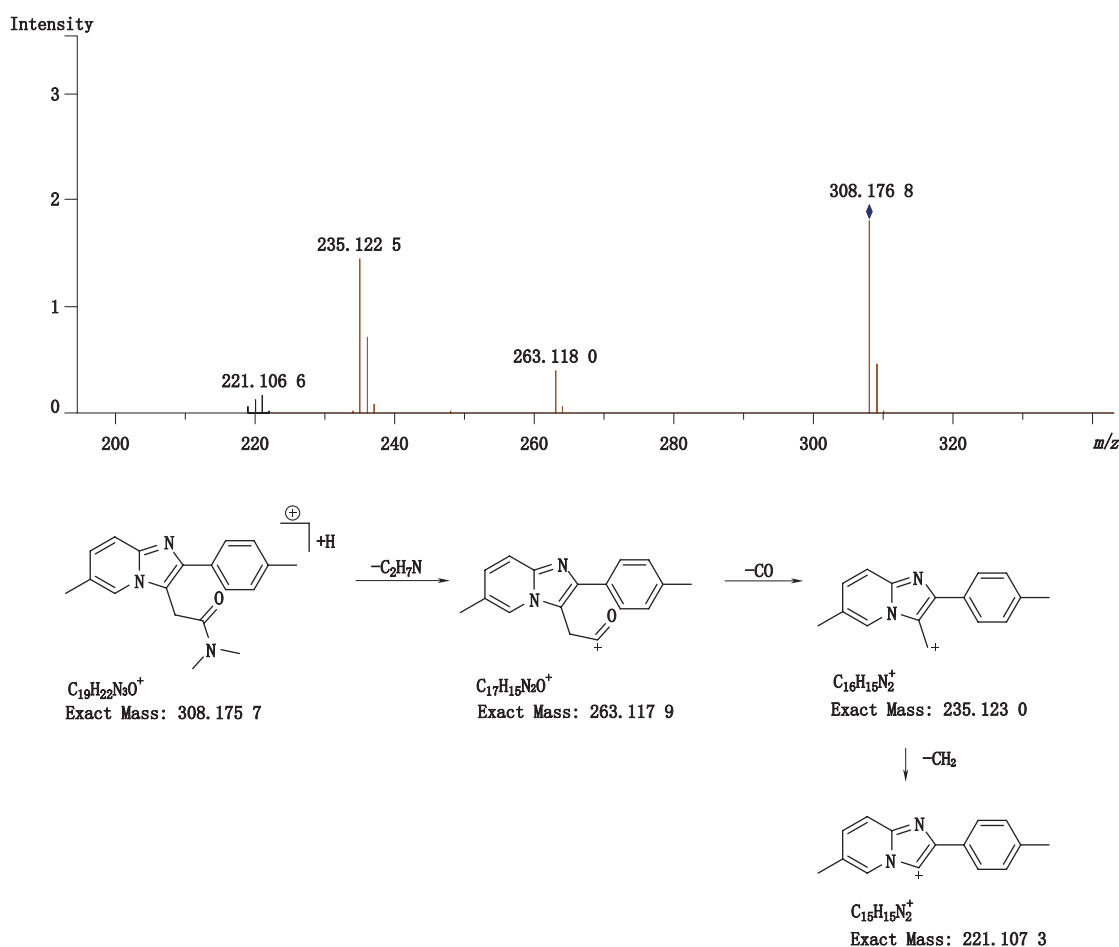


图 1 唑吡坦质谱图及裂解途径

Fig. 1 Mass spectrogram and fragmentation pathway of zolpidem

2.4 酒石酸唑吡坦片杂质的质谱解析和来源分析

2.4.1 对照品与样品 TIC 图比较 取“2.2.2”项供试

品溶液,在“2.1”项条件下进样分析,得到酒石酸唑吡坦片杂质 TIC 图(见图 2)。

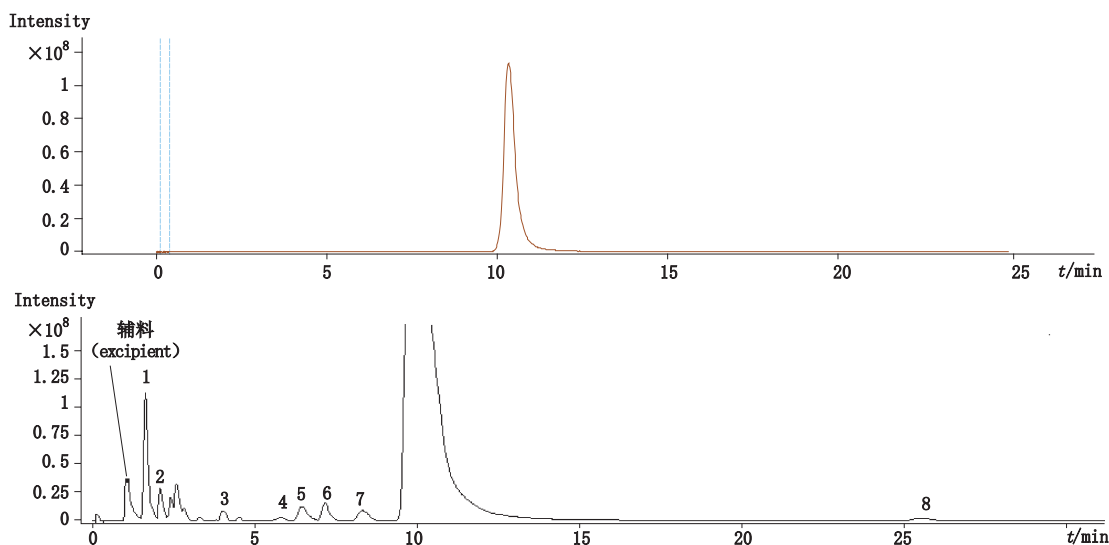


图 2 酒石酸唑吡坦对照品与酒石酸唑吡坦片杂质 TIC 图

Fig. 2 TIC of zolpidem and impurities in zolpidem tartrate tablets

2.4.2 强降解试验 TIC 图 取“2.2.3”项至“2.2.7”项酒石酸唑吡坦片的氧化、光照、碱、酸和高温破坏溶

液,在“2.1”项条件下进样分析,各降解试验 TIC 图见图 3。

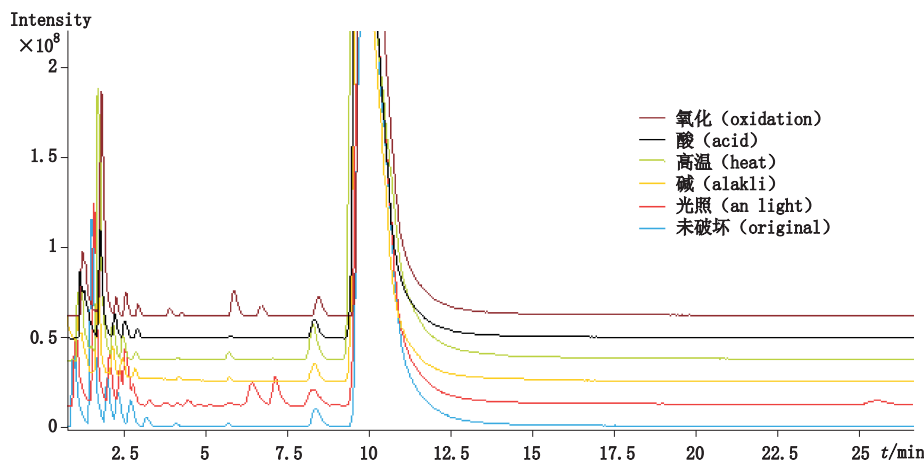


图 3 氧化、酸、高温、碱、光照降解试验 TIC 图

Fig. 3 TIC of zolpidem under stress condition including oxidation, acid, heat, alkali and highlight

2.4.3 杂质解析 本文采用 UHR-TOF/MS 得到酒石酸唑吡坦片杂质的多级质谱图,除掉辅料峰共检测到杂质峰 8 个,使用 SmartFormula 软件预测准确分子式,结合酒石酸唑吡坦片的处方工艺和强降解试验条件,根据唑吡坦对照品的裂解规律,对杂质的裂解途径进行推测,初步鉴定了 6 个杂质的结构。峰 6 和峰 8 分别为 USP 39 收载的酒石酸唑吡坦片质量标准中有关物质项下杂质 b(N,N-二甲基-2-(6-甲

基-2-对甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2-氧代-乙酰胺)和杂质 d(6-甲基-2-对甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醛),其余均为未知杂质。峰 2 和峰 3 对应的杂质结构有待借助其他手段进一步分析鉴定。

杂质 1(峰 1)的准分子离子峰为 366.183 4,为其 $[M+H]^+$ 峰,拟合元素组成,其离子式为 $C_{21}H_{24}N_3O_3$,因而可知其分子式为 $C_{21}H_{23}N_3O_3$,相比唑

吡坦结构 ($C_{19}H_{21}N_3O$), 多了片段 $C_2H_2O_2$ 。从唑吡坦的裂解规律中, 得知了 m/z 235 的结构 (见图 1), 杂质 1 中因有 m/z 235 碎片, 可知其与唑吡坦拥有相同的芳香区结构; 而 m/z 249 碎片相比 m/z 235 碎片, m/z 相差 14, 应为 1 个甲基, 从而可推断出 m/z 249 碎片的结构; m/z 293 碎片相比 m/z 249 碎片, m/z 多了

45, 应为 1 个羧基, 从而亦可得到 m/z 293 碎片的结构, 结合唑吡坦的裂解规律, 进而最终推断出杂质 1 的结构。对于该杂质的产生原因, 推断是源于唑吡坦侧链的 α 氢有酸性, α 氢被拔掉后生成的碳负离子具有亲核性, 可与处方中羧甲淀粉钠发生取代反应。其结构及质谱裂解途径见图 4。

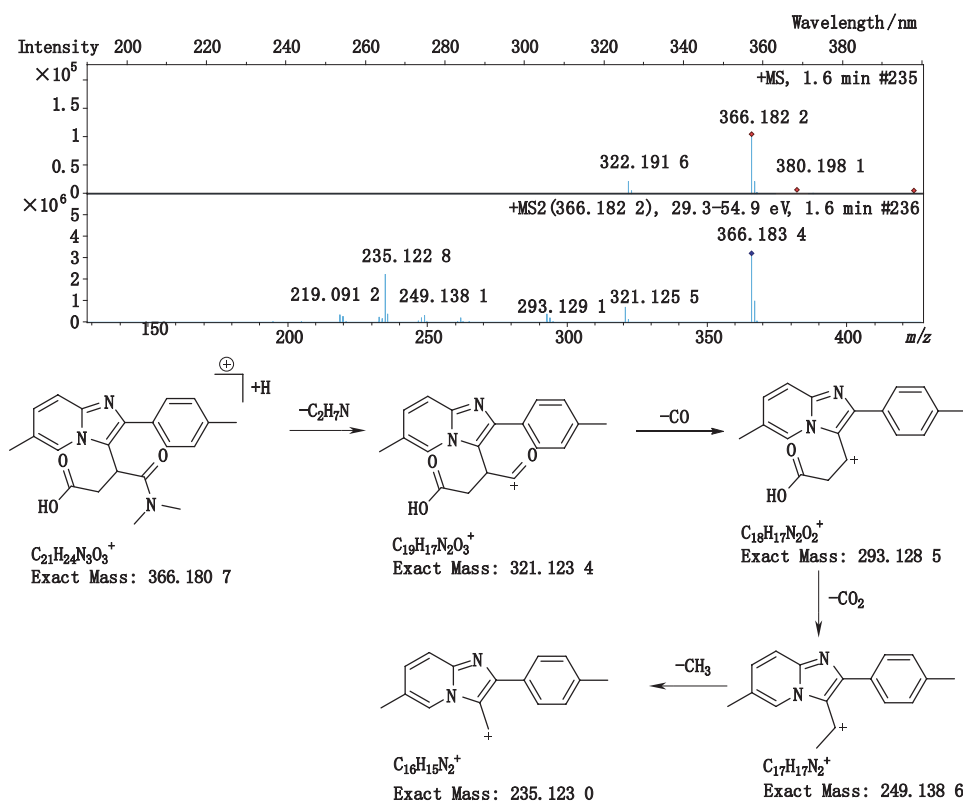


图 4 杂质 1 的质谱图及质谱裂解途径

Fig. 4 Mass spectrogram and fragmentation pathway of impurity 1

杂质 4 (峰 4) 的准分子离子峰为 294.160 4, 为其 $[M+H]^+$ 峰拟合元素组成, 其离子式为 $C_{18}H_{20}N_3O$, 因而可知其分子式为 $C_{18}H_{19}N_3O$, 相比唑吡坦结构 ($C_{19}H_{21}N_3O$), 少了片段 CH_2 。从二级质谱图中, 发现该杂质具有与唑吡坦一致的裂解碎片。 m/z 235 以及 m/z 221 碎片峰的存在, 可知其具有与唑吡坦相同的芳香区结构, 从而可以推断出丢失的这个甲基应为酰胺氮的 1 个甲基。其结构及质谱裂解途径见图 5。

杂质 5 (峰 5) 的准分子离子峰为 324.170 2, 为其 $[M+H]^+$ 峰拟合元素组成, 其离子式为 $C_{19}H_{22}N_3O_2$, 从而得出其分子式为 $C_{19}H_{21}N_3O_2$, 与唑吡坦相比多了 1 个羟基 ($-OH$)。因其碎片峰 m/z 237 与唑吡坦碎片峰 m/z 235 接近, 因此两者应具有相同的芳香区, 羟基应该连在唑吡坦侧链的 α 碳上。该

杂质产生于唑吡坦的氧化。其结构及质谱裂解途径见图 6。

杂质 6 (峰 6) 的准分子离子峰为 322.155 0, 为其 $[M+H]^+$ 峰拟合元素组成, 其离子式为 $C_{19}H_{19}N_3O_2$, 可得其分子式为 $C_{19}H_{18}N_3O_2$, 与 USP 中记载的杂质 b 一致, 来源于杂质 3 的进一步氧化。其结构及质谱裂解途径见图 7。

杂质 7 (峰 7) 的准分子离子峰为 310.191 3, 为其 $[M+H]^+$ 峰, 拟合元素组成, 其离子式为 $C_{19}H_{23}N_3O$, 可得其分子式为 $C_{19}H_{22}N_3O$, 与唑吡坦分子式 ($C_{19}H_{21}N_3O$) 比较, 多了 2 个 H; 且其产生的碎片 m/z 237、223 同样比唑吡坦的碎片 m/z 235、221 多 2 个 H, 据此可知多出的 2 个 H 在芳香区。其结构及质谱裂解途径见图 8。

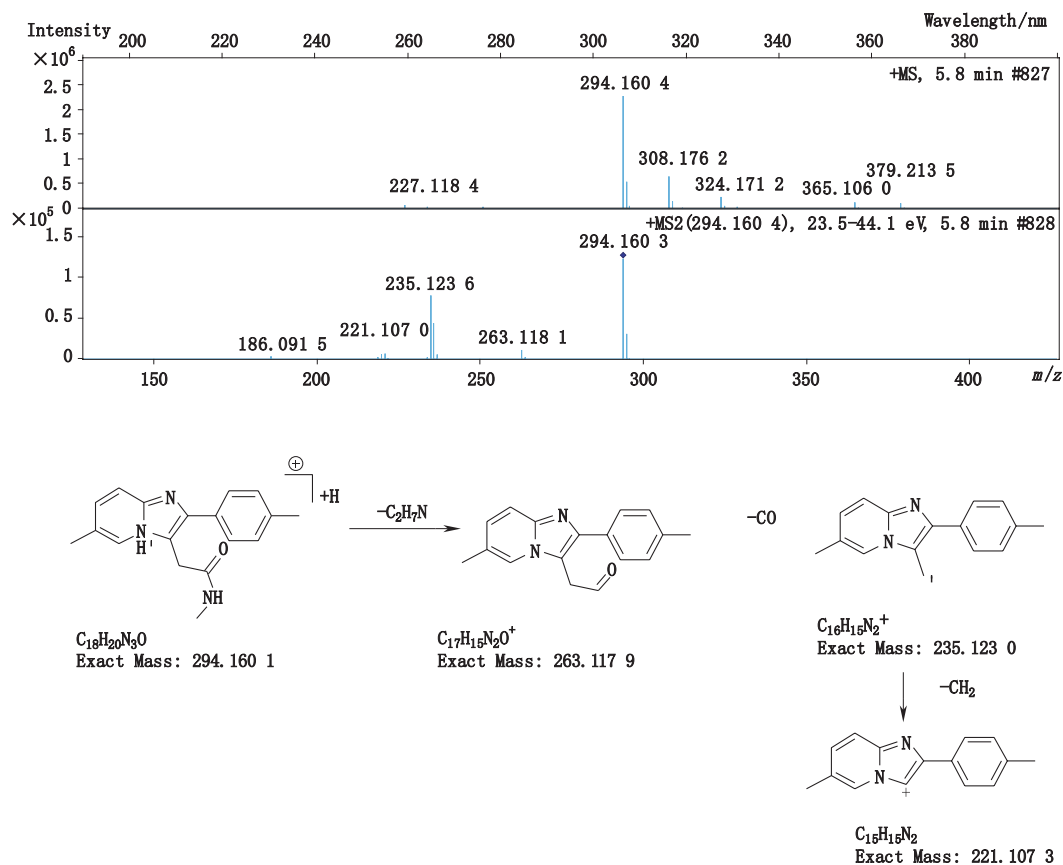


图5 杂质4的质谱图及质谱裂解途径

Fig. 5 Mass spectrogram and fragmentation pathway of impurity 4

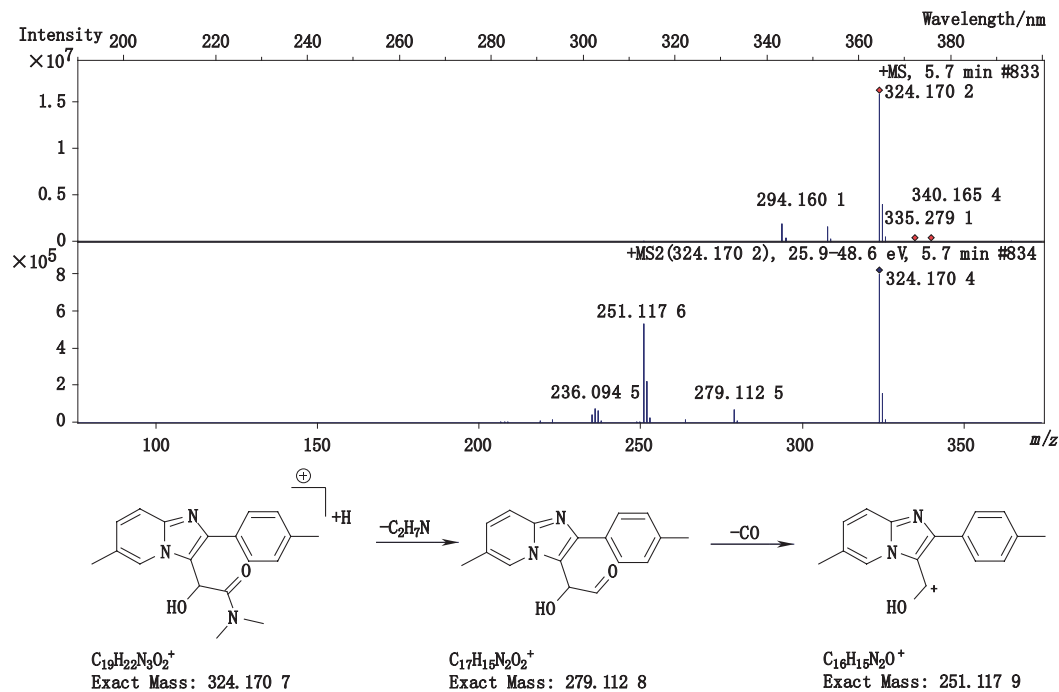


图6 杂质5的质谱图及质谱裂解途径

Fig. 6 Mass spectrogram and fragmentation pathway of impurity 5

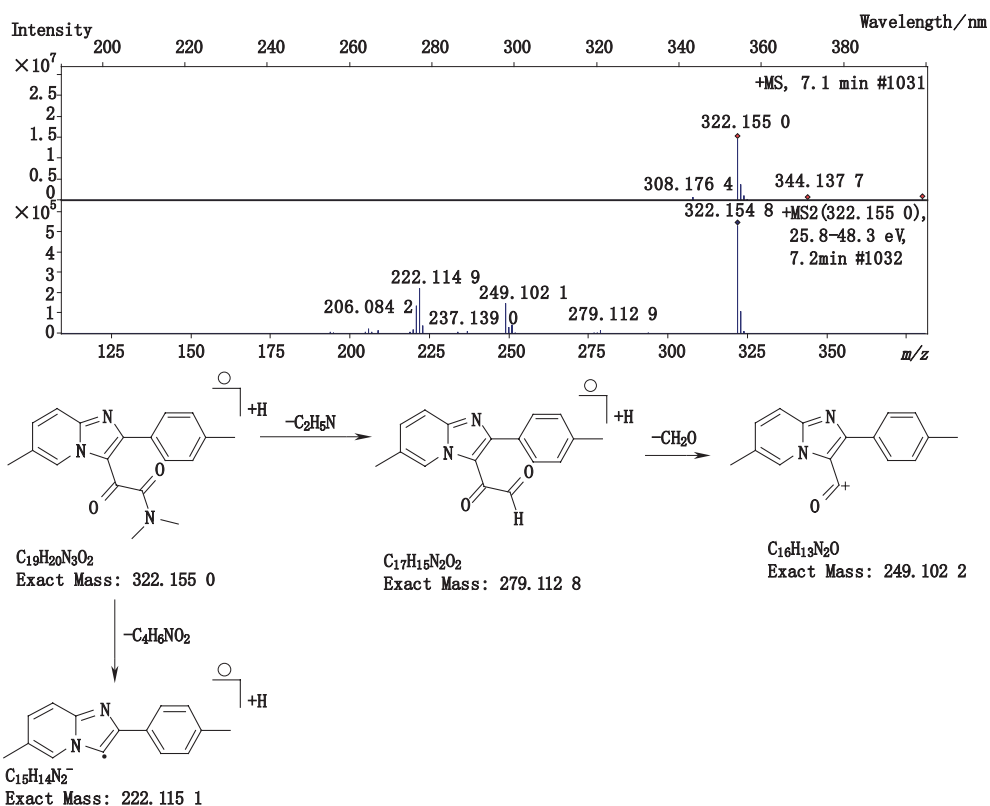


图 7 杂质 6 的质谱图及质谱裂解途径

Fig. 7 Mass spectrogram and fragmentation pathway of impurity 6

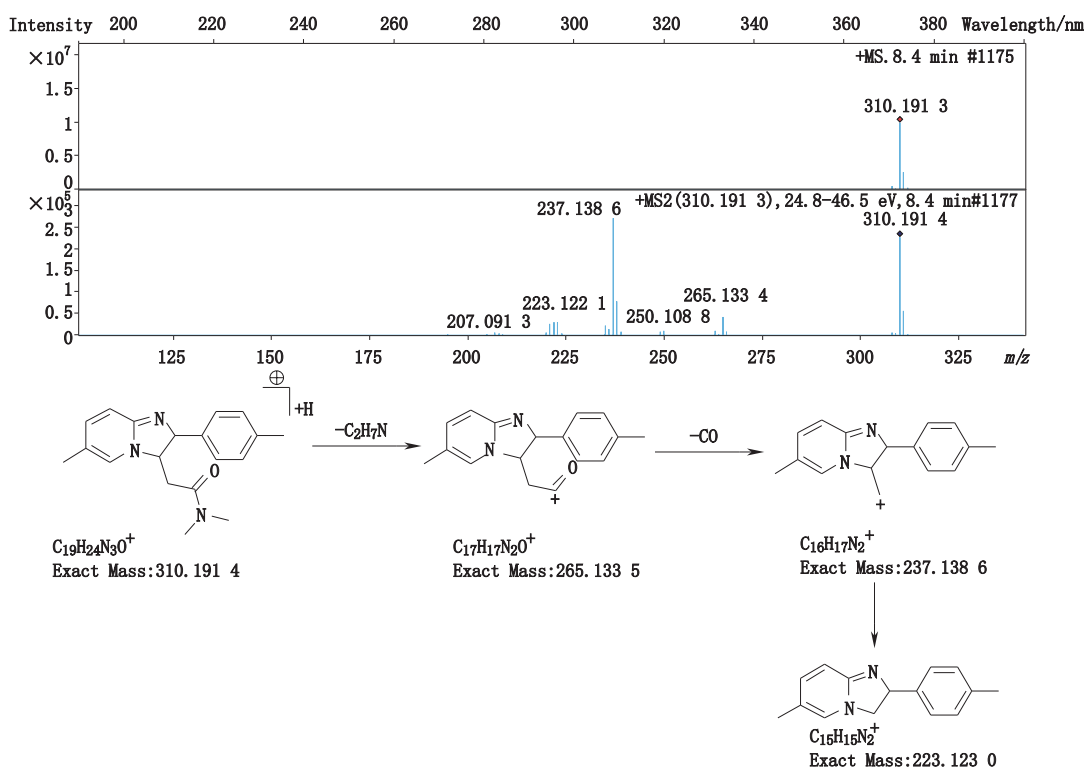


图 8 杂质 7 的质谱图及质谱裂解途径

Fig. 8 Mass-spectrogram and fragmentation pathway of impurity 7

杂质 8(峰 8)的准分子离子峰为 251.117 5, 为其 $[M+H]^+$ 峰拟合元素组成, 其离子式为 $C_{16}H_{15}N_2O$, 可得其分子式为 $C_{16}H_{14}N_2O$ 。除去唑吡坦母核 6-甲

基-2-(4-甲基苯基)咪唑吡啶 $C_{15}H_{14}N_2$, 剩下的 CHO 应为一醛基, 结合 USP 中记载的杂质 d 结构, 推测该杂质为唑吡坦甲醛。其结构及质谱裂解途径见图 9。

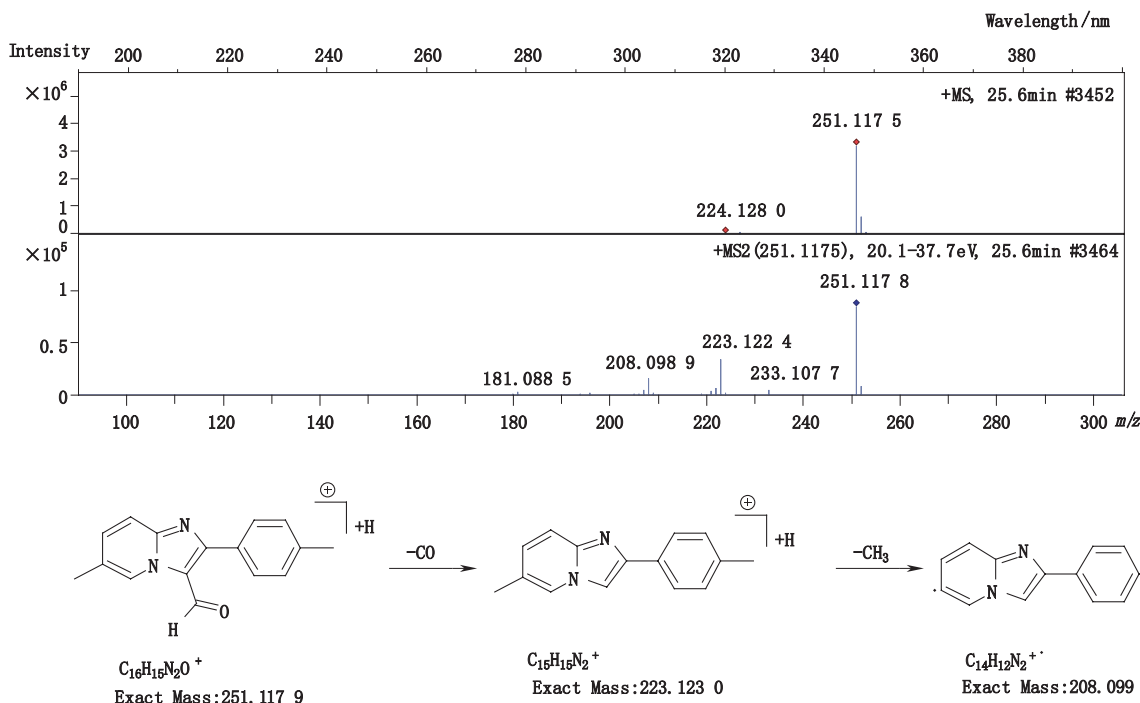


图 9 杂质 8 的质谱图及质谱裂解途径

Fig. 9 Mass-spectrogram and fragmentation pathway of impurity 8

3 讨论

3.1 色谱条件的优化

3.1.1 色谱柱的选择 酒石酸唑吡坦片的杂质含量很低, 主成分唑吡坦峰对称性对杂质的检出影响较大, 色谱柱的选择非常关键^[13]。各国药典和进口药品注册标准 JX20100222 收载的酒石酸唑吡坦有关物质方法均采用 C_{18} 柱, 美国药典的 L1 柱实际上也是 C_{18} 柱, 采用“2.1.1”项色谱条件对不同品牌不同粒径的色谱柱进行筛选, 结果表明, 采用 Thermo- C_{18} (2.1 mm × 100 mm, 1.9 μ m), 主峰对称性好, 杂质峰分离良好。

3.1.2 流动相的选择 各国药典规定的酒石酸唑吡坦片有关物质检查方法项下的流动相均含有大量的盐, 不适用于本文的质谱检测, 因此考察不同浓度不同 pH 的乙酸铵溶液, 调节各种比例的甲醇和乙腈, 结果表明流动相中加入适量的乙酸铵, 唑吡坦峰的对称性好, 理论板数高, 与相邻杂质峰分离度良好^[14]。

3.2 强降解试验条件的优化

酒石酸唑吡坦的化学性质比较稳定^[15], 较温和的

破坏试验条件对唑吡坦杂质的影响不明显, 因此酸碱破坏均采用 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液和氢氧化钠溶液, 破坏时间均为 1 h, 杂质 1 在酸性、碱性、光照和氧化条件下降解较大, 在高温条件下略有增加, 光照条件下产生杂质 8。根据杂质在不同破坏条件下峰面积的变化情况对杂质可能产生的来源进行了分析, 结果见表 1。

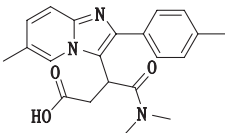
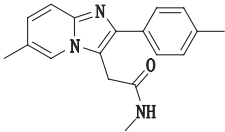
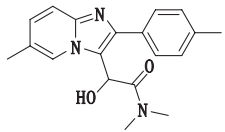
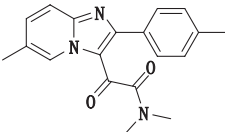
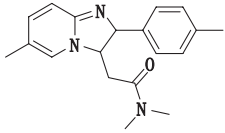
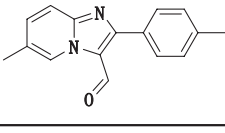
3.3 使用 mSigma 值预测准确分子式

与传统的液质联用系统相比, UHR-TOF/MS 不仅可以获得精确的质核比, 而且可以确保测定得到化合物的真实同位素分布模式 (TIP), TIP 可以作为计算分子式的第 2 个参数即 mSigma 值。该值越小, 说明实际测定的同位素分布模式与理论计算的同位素分布模式愈接近。SmartFormula 软件在确定化合物的分子式时, 不仅仅考虑精确质量的测定结果, 更重要的是同时考虑同位素峰型的误差, 对得到的多个可能的分子式, 使用 mSigma 值确定准确分子式。

UHR-TOF/MS 技术结合 SmartFormula 软件的应用缩小了分子式选择的范围, 大大减少了后续结构解析的工作量, 为快速准确的杂质鉴定提供了技术支持。

表 1 酒石酸唑吡坦片的杂质谱

Tab. 1 Impurity profile of zolpidem tartrate tablets

杂质序号 (impurity No.)	M_r	杂质名称 (impurity name)	杂质结构 (impurity structure)	来源 (impurity source)
1	365	4-(二甲基氨基)-3-(6-甲基-2-对甲苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-4-氧代丁酸(4-(dimethylamino)-3-(6-methyl-2-(<i>p</i> -tolyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-4-oxobutanoic acid)		贮藏过程和破坏试验均会使杂质1含量增加(The content of impurity 1 increased during the process of storage or stress conditions)
4	293	<i>N</i> -甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺(<i>N</i> -methyl-2-(6-methyl-2-(<i>p</i> -tolyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetamide)		杂质4系片剂工艺产生,加热也会使杂质4含量增加(Impurity 4 was produced during the manufacturing process of tablets, and the content of impurity 4 was also increased with heat)
5	323	2-羟基- <i>N,N</i> -二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺(2-hydroxy- <i>N,N</i> -dimethyl-2-(6-methyl-2-(<i>p</i> -tolyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetamide)		加热、氧化或碱破坏,均会使杂质5含量增加,特别是热和氧化(The content of impurity 5 increased along with heat, oxidation or alkali, especially with heat or oxidation)
6	321	<i>N,N</i> -二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2-氧代乙酰胺(<i>N,N</i> -dimethyl-2-(6-methyl-2-(<i>p</i> -tolyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-2-oxoacetamide)		光照破坏会使杂质6含量增加(The content of impurity 6 increased along with light)
7	309	<i>N,N</i> -二甲基-2-(6-甲基-2-对甲苯基-2,3-二氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺(<i>N,N</i> -dimethyl-2-(6-methyl-2-(<i>p</i> -tolyl)-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetamide)		杂质7系原料工艺中产生(The impurity 7 are introduced by raw material)
8	250	6-甲基-2-对甲苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醛(6-methyl-2-(<i>p</i> -tolyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbaldehyde)		光照破坏会使杂质8含量增加(The content of impurity 8 increased along with light)

参考文献

- [1] 金永寿. 镇静催眠药思诺思[J]. 国外医药, 2000, 21(2): 128
JIN YS. Hypnotic drugs of stilnox[J]. World Pharm, 2000, 21(2): 128
- [2] 刘曙晨. 镇静催眠药的研究进展[J]. 国外医学药学分册, 2000, 27(4): 227
LIU SC. Recent progress in development of hypnotic drugs[J]. Foreign Med Sci Sect Pharm, 2000, 27(4): 227
- [3] 刘阳. 唑吡坦的不良反应[J]. 临床荟萃, 2008, 23(22): 1670
LIU Y. Side Effects of zolpidem[J]. Clin Focus, 2008, 23(22): 1670
- [4] UEMURA SI, KANBAYASHI T, WAKASA M, *et al.* Residual effects of zolpidem, triazolam, rilmazafone and placebo in healthy elderly subjects: a randomized double-blind study[J]. Sleep Med, 2015, 16(11): 1395
- [5] REZAEI ZAVAREH E, KIANI A, SHEIKHOLESAMI Z, *et al.* A Rapid HPLC method for determination of zolpidem and its degradation product in tablets using a monolithic column[J]. J Chromatogr Sci, 2015, 53(5): 807
- [6] KHALDUN M, AL AZZAM, LEE KAM YIT, *et al.* Development and validation of a stability-indicating capillary electrophoresis method for the determination of zolpidem tartrate in tablet dosage form with

- positive confirmation using 2D- and 3D-DAD fingerprints [J]. *Sci Pharm*, 2014, 82(2): 341
- [7] SAEED NEZAMI RASHID, SAEID YARIPOUR, ALI MOHAMMADI. A validated stability-indicating HPLC method for the quality control of zolpidem in pharmaceutical dosage forms [J]. *Pharm Sci*, 2014, 20(Suppl 1): 153
- [8] 朱定姬, 黄克建, 林翠梧, 等. 固相萃取-高效液相色谱法对血液中唑吡坦及其两种羧酸代谢物的同时测定 [J]. *分析测试学报*, 2010, 29(1): 22
- ZHU DJ, HUANG KJ, LIN CW, *et al.* Simultaneous determination of zolpidem and its two carboxyl metabolites in blood by high performance liquid chromatography with solid phase extraction [J]. *J Instrum Anal*, 2010, 29(1): 22
- [9] SHI Y, XIANG P, SHEN BH, *et al.* A rapid and accurate UPLC/MS/MS method for the simultaneous determination of zolpidem and its main metabolites in biological fluids and its application in a forensic context [J]. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*, 2012, 911: 140
- [10] SUMALATHA Y, REDDY TR, PADI PR, *et al.* A simple, efficient and scalable synthesis of hypnotic agent, zolpidem [J]. *ARKIVOC*, 2009(ii): 315
- [11] SUMALATHA Y, PADI PR, REDDY R, *et al.* Synthesis and spectral characterization of process-related substances to the hypnotic agent zolpidem [J]. *ARKIVOC*, 2009(vii): 143
- [12] 中国药典 2015 年版. 四部 [S]. 2015: 377
- ChP 2015. Vol IV [S]. 2015: 377
- [13] YARIPOUR S, RASHID SN, ALIBAKHSHI H, *et al.* Development and validation of a stability-indicating reversed phase HPLC method for the quality control of zolpidem in bulk and tablet dosage forms [J]. *J Anal Chem*, 2015, 70(6): 738
- [14] ELIASSEN E, KRISTOFFERSEN L. Quantitative determination of zopiclone and zolpidem in whole blood by liquid-liquid extraction and UHPLC-MS/MS [J]. *J Chromatogr B*, 2014, 971: 72
- [15] KIM J, LEE S, IN S, *et al.* Validation of a simultaneous analytical method for the detection of 27 benzodiazepines and metabolites and zolpidem in hair using LC-MS/MS and its application to human and rat hair [J]. *J Chromatogr B*, 2011, 879(13): 878

(本文于 2016 年 6 月 7 日收到)