

## 分析测试

# 反相 HPLC 法同时测定长春西汀 4 种异构体

王荣耕\*

(河北科技大学理学院, 河北 石家庄 050018)

**摘要:**建立了长春西汀原料和制剂中 4 种异构体的液相色谱分析方法。采用 CHIRALPAK IG-3 手性色谱柱,用主成分自身对照法计算异构体质量。结果表明,4 种长春西汀异构体色谱峰分离良好,分离度 $>1.5$ ,专属性和耐用性强,4 种长春西汀异构体色谱峰面积与溶液质量浓度线性关系良好,检出限分别为 0.31、0.31、0.45、0.45 ng;定量限分别为 1.04、0.78、1.49、1.50 ng,相对标准偏差分别为 2.53%、1.81%、1.82%、2.03% ( $n=6$ ),异构体 E、F、G 样品加标回收率分别为 99.9%、101.6%、102.0%。该方法操作简单、通用性强、测定结果准确,可用于长春西汀原料及制剂的异构体控制。

**关键词:**长春西汀;异构体;反相液相色谱法;手性色谱柱

中图分类号:O667.7

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2018)11-0239-04

DOI:10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2018.11.052

## Simultaneously determining four isomers of vinpocetine by reverse-phase HPLC

WANG Rong-geng\*

(School of Sciences, Hebei University of Science & Technology, Shijiazhuang 050018, China)

**Abstract:** A reverse-phase HPLC method is developed for determining four isomers of vinpocetine and its raw materials. CHIRALPAK IG-3 column is adopted and the isomer contents are calculated by self-contrast method. It is shown that this method can separate four isomers well, with resolution ( $R$ )  $>1.5$ , which has good specificity and durability. The peak areas for four vinpocetine isomers all have good linear relationships with the content in solution. The detection limits for vinpocetine, isomer E, isomer F, isomer G are 0.31, 0.31, 0.45 and 0.45 ng, respectively, the quantitation limits are 1.04, 0.78, 1.49 and 1.50 ng, respectively, the recovery rates are 99.9%, 101.6%, 102.0% respectively and the RSD are 2.53%, 1.81%, 1.82% and 2.03% ( $n=6$ ). This method is simple, accuracy and convenient, and can be reliable for the quality control of isomers of vinpocetine and its preparation.

**Key words:** vinpocetine; isomers; reverse-phase HPLC; chiral HPLC columns

长春西汀 (Vinpocetine) 的化学名称为乙基 (13aS,13bS)-13a-乙基-2,3,5,6-13a,13b 六氢-1H-吡啶[3,2,1-de]吡啶[3,2,1-ij][1,5]-二氮杂萘-12-羧酸<sup>[1]</sup>,是一种吡啶类生物碱,临床上用于脑梗死后遗症、脑出血后遗症、脑动脉硬化症等脑血管疾病引起的记忆障碍、眩晕、头痛、失语、抑郁症、四肢麻木等<sup>[2-5]</sup>,可加速神经功能恢复。

长春西汀的化学结构中含有 2 个手性中心,由于刚性环的存在,存在对映异构和顺反异构现象,光学异构体包括长春西汀、对映构体 E、2 个非对映异构体 G 和 F,G 和 F 又互为对映异构体,结构如表 1 所示。长春西汀首先是 20 世纪 70 年代由匈牙利吉瑞(Gedeon Richter)公司研制开发成功,后授权世界多家制药公司生产,在欧美许多国家上市<sup>[6]</sup>。目前

市面上销售的长春西汀原料主要为半合成制备获得,其原料和成品制剂标准广泛收录于美国药典、英国药典、欧洲药典等<sup>[7-9]</sup>。各药典标准均未将异构体作为杂质定入标准进行控制。Tamas 等<sup>[10]</sup>利用毛细管电泳结合核磁共振的方法对长春西汀(vinpocetine)、长春胺(Vincamine)、长春蔓佛明(vincadifformine)进行鉴定;Bulcsu 等<sup>[11]</sup>利用手性-AGP( $\alpha$ -酸性糖蛋白柱)梯度洗脱技术对长春西汀异构体进行分离探索,提出该方法不适合用于测定长春西汀的光学纯度。笔者建立一种反相液相色谱测定长春西汀异构体的方法,该方法的通用性良好,既可以用于长春西汀原料异构体检测,也可以用于长春西汀常见制剂的异构体检测,为国内外原料和制剂厂家进行产品质量控制提供参考。

收稿日期:2018-05-14;修回日期:2018-09-04

作者简介:王荣耕(1964-),男,博士,副教授,研究方向为医药中间体,通讯联系人,wrg1964@163.com。

表 1 长春西汀及其异构体

代号	异构体英文名	结构式	CAS 号
长春西汀 <i>CIS</i> -(4 <i>S</i> ,13 <i>S</i> )	(4 <sup>1</sup> <i>S</i> ,13 <i>aS</i> )-ethyl 13 <i>a</i> -ethyl-2,3,4 <i>1</i> ,5,6,13 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -indolo [3,2,1- <i>de</i> ] pyrido [3,2,1- <i>ij</i> ][1,5]naphthyridine-12-carboxylate		42971-09-5
对映异构体 E <i>CIS</i> -(4 <i>R</i> ,13 <i>R</i> )	(4 <sup>1</sup> <i>R</i> ,13 <i>aR</i> )-ethyl 13 <i>a</i> -ethyl-2,3,4 <i>1</i> ,5,6,13 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -indolo [3,2,1- <i>de</i> ] pyrido [3,2,1- <i>ij</i> ][1,5]naphthyridine-12-carboxylate		42971-12-0
非对应异构体 G <i>TRANS</i> -(4 <i>R</i> ,13 <i>S</i> )	(4 <sup>1</sup> <i>R</i> ,13 <i>aS</i> )-ethyl 13 <i>a</i> -ethyl-2,3,4 <i>1</i> ,5,6,13 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -indolo [3,2,1- <i>de</i> ] pyrido [3,2,1- <i>ij</i> ][1,5]naphthyridine-12-carboxylate		77549-94-1
非对应异构体 F <i>TRANS</i> -4 <i>S</i> ,13 <i>R</i>	(4 <sup>1</sup> <i>S</i> ,13 <i>aR</i> )-ethyl 13 <i>a</i> -ethyl-2,3,4 <i>1</i> ,5,6,13 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -indolo [3,2,1- <i>de</i> ] pyrido [3,2,1- <i>ij</i> ][1,5]naphthyridine-12-carboxylate		85647-43-4

## 1 材料与试剂

### 1.1 材料

长春西汀对照品,纯度为 99.4%,批号为 100947-201203,中国食品药品检定研究院生产;长春西汀异构体 E、F、G,纯度分别为 98.2% (批号: 31628)、98.9% (批号: 31626)、98.8% (批号: 30471),北京康派森医药科技有限公司生产;长春西汀原料样品,自制<sup>[12-13]</sup>,批号分别为 14042306、14042506、14042806;长春西汀原料进口样品,纯度为 99.9%,批号为 CV/CP160315,西班牙考维克斯公司生产。

长春西汀注射液进口样品,规格为 2 mL,10 mg×10 支,批号为 A69012A,匈牙利吉瑞大药厂生产。

### 1.2 仪器与试剂

液相色谱仪,Thermo U-3000 型,配 Chromeleon (c) Dionex (版本号 7.2.1.5537) 色谱工作站,美国赛默飞世尔科技有限公司 (Thermo Fisher) 生产;电子分析天平,MS105DU 型,瑞士梅特勒-托利多国际有限公司 (METTLER TOLEDO) 生产。

乙腈,色谱纯,美国天地有限公司生产;实验所用其他试剂均为分析纯;实验用水为超纯水。

## 2 实验方法

### 2.1 色谱条件

色谱柱:Chiralpak IG-3 柱 [250 mm×4.6 mm, 3 μm, 大赛璐药物手性技术 (上海) 有限公司生产];流动相:以磷酸盐缓冲液:乙腈 (体积比为 30:70) 为流动相,磷酸盐缓冲溶液由 20 mmol/L 的磷酸二氢

铵与 20 mmol/L 的磷酸氢二铵等体积混合,用磷酸或氢氧化钠溶液调节 pH 至 7.0;检测波长:220 nm;流动相流量:0.5 mL/min;柱温:25℃;进样体积:10 μL。

### 2.2 溶液配制

取长春西汀对照品适量,加甲醇溶解并稀释制成质量浓度为 0.2 mg/mL 的溶液,作为供试品溶液;准确量取 1 mL 长春西汀于 100 mL 量瓶中,用甲醇稀释至标线,摇匀,作为对照溶液;分别精密称取长春西汀对照品、异构体 E、F、G 对照品各适量,置于同一个量瓶中,加甲醇溶解并稀释制成长春西汀、异构体 E、F、G 质量浓度均为 0.01 mg/mL 的溶液,作为系统适用性溶液;取异构体 E、F、G 对照品适量,加甲醇溶解并稀释制成含异构体 E、F、G 均为 2 μg/mL 的混合溶液,摇匀,作为混合对照品溶液。

### 2.3 含量测定

准确量取系统适用性溶液 10 μL,注入液相色谱仪,记录色谱图。结果表明,长春西汀、异构体 E、F、G 依次流出,相邻的 2 个色谱峰分离度应符合要求;再准确量取对照溶液 10 μL,注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分色谱峰的峰高约为满量程的 10%~25%;最后准确量取供试品溶液和对照溶液各 10 μL,分别注入液相色谱仪,记录色谱图,以自身对照法计算异构体 E、F、G 的含量。

## 3 结果与讨论

### 3.1 手性色谱柱及其分离原理<sup>[14-15]</sup>

Chiralpak IG-3 手性色谱柱的填料为硅胶表面共价键合直链淀粉-三(3-氯-5-甲基苯基氨基甲酸

酯),具有手性,如图 1 所示。

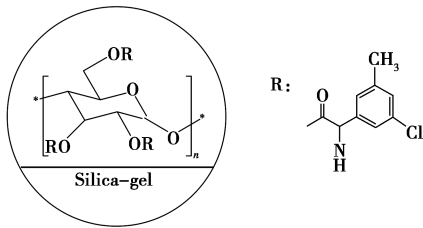
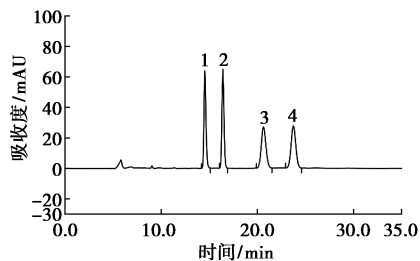


图 1 手性色谱柱组成示意图

CHIRALPAK IG-3 手性柱的硅胶表面键合了直链淀粉-3-氯-5-甲基苯基氨基甲酸酯,其主要的手性作用点是羰基或氨基甲酸酯,具有极性基团的外消旋化合物可以与氨基甲酸酯部位通过氢键相互作用而达到手性识别。长春西汀及各异构体分子中羰基、杂环氮原子可与固定相上的 NH 之间形成氢键,也可与固定相上的羰基发生偶极-偶极作用,同时,长春西汀结构中的苯环与固定相的苯环之间存在  $\pi-\pi$  作用,这些分子间作用力的特殊性是固定相与长春西汀及其异构体的主要识别依据。另外,固定相上苯基部分包含吸电子的氯原子,长春西汀及各异构体分子中有供电子的乙基,也会提高手性识别能力。同时,流动相成分乙腈分子中的氮含有孤对电子,能与长春西汀及其异构体分子间形成氢键,当降低流动相中的有机相比例时,长春西汀及其各异构体与流动相间的氢键作用力减弱,与固定相之间的氢键作用力增强,从而导致各物质在色谱柱上的保留增强,分离效果得到改善。

### 3.2 专属性试验

取系统适用性溶液、混合对照品溶液、供试品溶液及空白溶剂(甲醇)各适量,按 1.2 色谱条件分别进样,记录色谱图。结果空白无干扰,长春西汀及异构体 E、F、G 分离良好,分离度 $>1.5$ ,长春西汀、异构体 E、F、G 的保留时间分别为 14.42、16.10、20.29、23.48 min,理论塔板数(每米)分别为 25 327、28 269、8 562、10 930,色谱峰形均良好,系统适用性溶液连续进样 5 次,各成分色谱峰面积相对标准偏差



1—长春西汀;2—异构体 E;3—异构体 F;4—异构体 G

图 2 系统适用性溶液色谱图

不大于 2.00%,符合规定。系统适用性溶液的色谱图如图 2 所示。

### 3.3 线性关系考察

精密称取长春西汀对照品、异构体 E、F、G 对照品适量,用甲醇溶解并定量稀释成含 4 种成分的质量浓度分别为 0.1、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的溶液,按 1.2 中所述的色谱条件进行分析,以待测物质量质量浓度( $x$ ,  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )为横坐标,色谱峰面积( $y$ )为纵坐标,进行线性回归,各成分线性方程如表 2 所示。由表 2 可以看出,4 种长春西汀异构体在各自进样浓度范围内与色谱峰面积线性关系良好。

表 2 长春西汀及其 3 种异构体的线性关系

组分	线性方程	相关系数 $r$	线性范围/ ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )
长春西汀	$y=1.530x+0.041$	0.9996	0.098~3.928
异构体 E	$y=1.546x-0.004$	0.9999	0.105~4.187
异构体 F	$y=1.527x-0.009$	0.9999	0.099~3.940
异构体 G	$y=1.589x-0.010$	0.9999	0.099~3.960

### 3.4 检出限和定量限

精密称取长春西汀对照品、异构体 E、F、G 对照品各适量,分别用甲醇逐步定量稀释至一定浓度,摇匀,准确量取 10  $\mu\text{L}$ ,注入液相色谱仪,记录色谱图。各成分色谱峰高与基线噪音比约为 10:1 的溶液浓度即为定量限;将溶液不断稀释,连续进样 6 次,记录色谱图;色谱峰高与基线噪音比约为 3:1 的溶液浓度即为检出限。结果表明,4 种长春西汀异构体的定量限分别为 1.04、0.78、1.49、1.50 ng,检出限分别为 0.31、0.31、0.45、0.45 ng。

### 3.5 精密度试验

取长春西汀及其异构体对照品各适量,配制含长春西汀质量浓度为 0.2  $\text{mg}/\text{mL}$ 、含异构体 E、F、G 质量浓度均为 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的混合溶液,按 1.2 中所述

表 3 精密度试验结果

组分	色谱峰面积		RSD/ %
	测定值	平均值	
长春西汀	287.6339, 297.0825, 297.1983, 310.4408, 295.7429, 293.4989	296.9329	2.53
异构体 E	3.1187, 3.1991, 3.1835, 3.2948, 3.1947, 3.1716	3.1937	1.81
异构体 F	2.9448, 2.9939, 2.9379, 3.0809, 2.9532, 2.9717	2.9804	1.82
异构体 G	2.9540, 3.0526, 3.0929, 3.1257, 3.0735, 3.0472	3.0577	2.03

的色谱条件重复进样 6 次,记录各组分对应色谱峰的峰面积,测定数据如表 3 所示。由表 3 可以看出,4 种长春西汀异构体色谱峰面积测定结果的相对标准偏差分别为 2.53%、1.81%、1.82%、2.03%,表明该法精密度良好。

### 3.6 加标回收试验

精密称取适量长春西汀对照品 9 份,分别加入一定量的异构体 E、F、G 对照品储备液,用甲醇溶解,定容,稀释制成含长春西汀 0.2 mg/mL、异构体 E、F、G 低中高浓度(1.6、2、2.4 g/mL)的溶液各 3 份,共 9 份,按 1.2 中所述的色谱条件进样分析,记录色谱图,以色谱峰面积外标法计算回收量,并计算回收率,相关数据如表 4 所示。由表 4 可以看出,长春西汀异构体 E、F、G 的平均回收率分别为 99.9%、101.6%、102.0%,表明本方法测定结果准确度高、方法可行。

表 4 加标回收试验结果

组分	加标量/ g	测得值/g	回收率/ %	平均 回收率/%
异构体 E	40.34	40.00,40.41,40.53	99.93	99.9
	50.43	51.30,50.07,50.50	100.39	
	60.51	60.40,60.41,60.31	99.77	
异构体 F	38.93	39.69,39.82,39.10	101.56	101.6
	48.66	49.08,49.77,49.37	101.53	
	58.39	56.10,59.11,57.38	98.53	
异构体 G	39.09	39.81,39.16,40.68	102.03	102.0
	48.86	50.64,48.07,49.21	100.91	
	58.63	59.50,58.67,59.63	101.09	

### 3.7 耐用性试验

配制 1 份混合溶液,其中含长春西汀 200 μg/mL、异构体 E、F、G 均为 2 μg/mL,摇匀,改变流动相流速、柱温、检测波长、流动相比比例、流动相水相的 pH 及更换检测仪器,评估测定条件有小的变动及仪器变更对测定结果的影响,相应变动情况如表 5 所示。

表 5 耐用性试验条件变动范围

色谱参数	优化条件	变动条件
检测波长/nm	220	218,222
流动相 V(乙腈):V(水)	70:30	73:27,67:33
流动相流量/(mL·min <sup>-1</sup> )	0.5	0.4,0.6
流动相 pH	7.0	6.8,7.2
柱温/°C	25	23,27
色谱仪	赛默飞 U3000 A 型	赛默飞 U3000 B 型

结果表明,改变柱温、流速、流动相比比例、色谱柱等检测条件,各组分测定结果均没有明显变化,各组分色谱峰分离度均符合要求,说明色谱条件中流动相的流速、柱温、流动相比比例等发生较小的变化或更换色谱仪等对长春西汀异构体的检测无影响。

### 3.8 稳定性试验

取耐用性试验中的混合溶液作为稳定性试验供试品溶液,将该溶液室温放置进行稳定性考察,分别在 0、4、8、12、24、48、78 h 取 10 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图。结果表明,混合溶液在 78 h 内,主成分长春西汀及异构体 E、F、G 色谱峰面积的相对标准偏差均小于 2.00%,且无新的杂质出现,符合规定,表明溶液稳定性良好。

### 3.9 样品测定

取长春西汀自制原料 3 批、进口原料 1 批、进口长春西汀注射液 1 批,按 1.3 中所述的方法制备供试品溶液,按 1.2 中所述的色谱条件进行测定,记录色谱图,按自身对照法计算异构体质量分数,结果如表 6 所示。由表 6 可以看出,进口长春西汀原料、进口长春西汀注射液、自制长春西汀样品中均未检查出异构体 E、F、G。

表 6 样品测定结果

样品名称	批号	异构体质量分数/%		
		E	F	G
自制长春西汀	14042306	未检出	未检出	未检出
自制长春西汀	14042506	未检出	未检出	未检出
自制长春西汀	14042806	未检出	未检出	未检出
进口长春西汀	CV/CP160315	未检出	未检出	未检出
进口长春西汀注射液	A69012A	未检出	未检出	未检出

## 4 结论

建立了长春西汀异构体的反相 HPLC 定量分析方法。长春西汀、异构体 E、F、G 峰分离良好,专属性和耐用性强,该方法简单、准确、方便、通用性强,可以同时测定 4 种长春西汀异构体,既适用于原料检测,又适用于制剂检测,可用于长春西汀原料及制剂的质量控制,为原料和制剂厂家提供技术依据。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典《临床用药须知》(2010 年版)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2001: 93-94.
- [2] 郭江涛, 许研杰, 杨志强. 长春西汀注射液治疗急性脑梗死的效果分析[J]. 中外医学研究, 2017, 15(15): 114-115.

(下转第 244 页)

立公司生产;JEM-2100 高分辨率透射电子显微镜,日本电子公司生产;DZF-300 数显真空干燥箱,郑州长城科工贸有限公司生产;85-1 恒温磁力搅拌器,常州国华电器有限公司生产;ZF3 紫外分析仪,巩义市昙花仪器有限公司生产;pHS-23 计,上海弘仪器有限公司生产。

实验试剂:苦味酸(2,4,6-三硝基苯酚)、硝酸银( $\text{AgNO}_3$ )、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、氢氧化钠( $\text{NaOH}$ )、磷酸氢二钠( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ )、磷酸二氢钠( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )、硫酸奎宁苯酚、2,4-二硝基苯酚、对硝基苯酚、邻硝基苯酚、硝基苯、硝基甲烷、苯甲醛、苯胺等有机试剂,成都科龙试剂公司生产。

### 1.2 DMF/AgNCs 的合成

在文献[26-27]和课题组之前的研究基础上,用 DMF 作还原剂和稳定剂,高温回流合成荧光 DMF-AgNCs。具体合成方法如下:三颈烧瓶中加入 150 mL DMF 溶液,油浴预热到  $140^\circ\text{C}$ ,再加入  $150 \mu\text{L}$  ( $0.1 \text{ mol/L}$ )  $\text{AgNO}_3$  溶液,于  $140^\circ\text{C}$  油浴搅拌反应 6 h,搅拌冷却到室温,得到淡黄色 DMF-AgNCs 溶液,暗处放置以备用。

### 1.3 苦味酸 PA 的检测

将一定体积的 DMF/AgNCs 溶液稀释 10 倍,取 5 mL 离心管,分别加入稀释的 DMF/AgNCs 溶液、PA 溶液 1 mL (不同浓度),用  $\text{pH} = 7.0$  的 PB 缓冲溶液稀释定容到 5 mL,混合均匀。室温下反应 10 min,测量荧光强度  $F$ ,同时做空白实验得荧光强度  $F_0$ 。

### 1.4 实际水样中苦味酸的检测

由于采用的是河水水样,需要用滤膜进行过滤

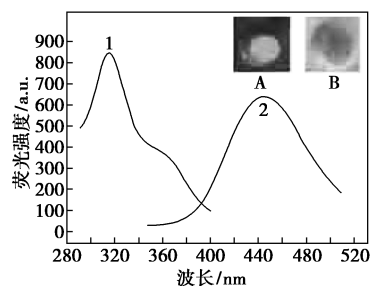
处理,以除去一些颗粒或微生物。取 1 mL 稀释 10 倍的 DMF/AgNCs 原溶液加入到 5 mL 的离心管中,加入 1 mL 水样,再分别加入不同浓度的 PA 溶液,用  $\text{pH} = 7.0$  的 PB 缓冲溶液稀释定容到 4 mL,混合均匀,室温下反应 10 min,测其荧光强度  $F$ ,同时做空白实验得荧光强度  $F_0$ 。

## 2 结果与讨论

### 2.1 银纳米簇的表征

用 DMF 作还原剂和稳定剂,高温回流合成了 DMF/AgNCs。DMF 中含有疏水性甲基( $-\text{CH}_3$ )以及与  $\text{Ag}^+$  有着高亲和性的羧基( $-\text{COOH}$ ),可以稳定银纳米簇,防止团聚形成大的银纳米颗粒,从而制得荧光 DMF/AgNCs<sup>[27]</sup>。在加热过程中,DMF 首先将  $\text{AgNO}_3$  还原成  $\text{Ag(I)}$ ,继而逐步还原成  $\text{Ag(0)}$ ,最后再慢慢形成 DMF/AgNCs,与此同时,溶液颜色也由无色变为浅黄色继而变为黄色<sup>[28]</sup>。

稀释 10 倍的 DMF/AgNCs 样品的荧光激发光谱和发射光谱如图 1 所示。由图 1 可以看出, $\lambda_{\text{EX}} = 315 \text{ nm}$ , $\lambda_{\text{EM}} = 443 \text{ nm}$ 。制备的 DMF/AgNCs 溶液



1—激发光谱;2—发射光谱

图 1 DMF/AgNCs 的荧光激发光谱和发射光谱

(上接第 242 页)

- [3] 黄炎,耿德勤,张勇,等.长春西汀治疗脑梗死伴脑微出血的临床效果观察[J].临床和实验医学杂志,2016,15(23):2307-2310.
- [4] 殷昊.长春西汀治疗椎基底动脉供血不足性眩晕的疗效[J].当代临床医刊,2017,30(2):2933-2934.
- [5] 张秀丽.长春西汀治疗脑梗死伴脑微出血的临床效果分析[J].数理医药学杂志,2018,(2):262-263.
- [6] 王彦君,刘佳,陈雅琴.长春西汀注射液处方及工艺研究[J].辽宁中医药大学学报,2015,(1):71-74.
- [7] The United States Pharmacopeial Convention. Vinpocetine; USP, 407245-7247[P].2017-05-02.
- [8] British Pharmacopoeia Commission. Vinpocetine; BP, 2017. 2139 [P].2017-01-01.
- [9] European Pharmacopoeia Commission. Vinpocetine; EP, 9.0.3914-3915[P].2017-01-01.

- [10] Tamas S,Erzseber V,Robert I,*et al.*Eparation of vinca alkaloid enantiomers by capillary electrophoresis applying cyclodextrin derivatives and characterization of cyclodextrin complexes by nuclear magnetic resonance spectroscopy[J].J Pharmaceut Biomed,2010,(53):1258-1266.
- [11] Bulsu H,Sandor G.Hiral high-performance liquid chromatographic separations on an al-acid glycoprotein column[J].J Chromatogr,1992,(592):297-299.
- [12] Lőrincz C,Szász K,Kisfaludy L.The synthesis of ethyl apovincaminic acid ester[J].Arzneimittel-Forschung,1976,26(10a):1907.
- [13] Fernando Montoro,Jose calatayud,Angel vilar.Spain.Apovincaminic acid ester prepn[P].ES8400746.1983-11-01.
- [14] 赵允凤,宋佳新,孙嘉仪,等.纤维素键合手性固定相拆分 6 种萜满酮衍生物对映体[J].色谱,2014,32(8):832-836.
- [15] 马思佳,贾欣,孙慧斌,等.纤维素手性固定相对联萜酚对映体的拆分[J].郑州大学学报(医学版),2013,48(1):120-123.■