

顶空毛细管气相色谱法测定阿托伐他汀钙原料药中残留溶剂的含量

黄 姗*, 杨本霞(河南省食品药品检验所, 郑州 450003)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)44-4206-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.44.25

摘要 目的:建立测定阿托伐他汀钙原料药中残留溶剂含量的方法。方法:采用顶空毛细管气相色谱法。色谱柱为DB-624毛细管柱,柱温采用程序升温(初始温度40℃,保持15 min,以10℃/min的速率升温至150℃,再以40℃/min的速率升温至250℃,保持5 min),检测器为氢火焰离子化检测器,进样口温度为200℃,检测器温度为250℃,载气为氮气,流速为2.0 ml/min,分流比为3:1,顶空温度为100℃,顶空时间为30 min,顶空进样体积为1 ml。结果:甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、甲基叔丁基醚、正己烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、环己烷、正庚烷、甲苯检测质量浓度分别在23.702~142.212、38.44~230.64、42.26~253.56、4.814~28.884、41.148~246.888、2.976~17.856、42.53~255.18、7.016~42.096、33.484~200.904、40.54~243.24、7.75~46.5 μg/ml范围内与峰面积积分值呈良好的线性关系($r=0.999\ 1$ 、 $0.999\ 8$ 、 $0.999\ 9$ 、 $0.995\ 4$ 、 $0.999\ 9$ 、 $0.999\ 4$ 、 $0.999\ 9$ 、 $0.999\ 9$ 、 $0.999\ 8$ 、 $0.999\ 8$ 、 $0.999\ 9$);精密密度、稳定性、重复性试验的RSD≤2.89%;平均加样回收率分别为102.57%、99.59%、103.57%、102.62%、103.28%、101.48%、101.75%、101.85%、102.79%、104.11%、103.07%,RSD分别为2.39%、2.71%、2.44%、2.74%、2.31%、3.44%、4.64%、2.32%、2.82%、3.21%、2.57%($n=9$)。结论:该方法专属性强、重复性好,结果可靠,适用于阿托伐他汀钙原料药中残留溶剂的含量测定。**关键词** 阿托伐他汀钙原料药;残留溶剂;顶空毛细管气相色谱法;含量测定

Content Determination of Residual Solvent in Atorvastatin Calcium Raw Material by Headspace Capillary GC Method

HUANG Shan, YANG Ben-xia(Henan Institute for Food and Drug Control, Zhengzhou 450003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of residual solvents in Atorvastatin calcium raw material. METHODS: Headspace capillary GC method was adopted. The determination was performed on DB-624 capillary column at the rate of 2.0 ml/min using nitrogen gas as carrier gas and FID as the detector by temperature programming (initial column temperature of 40℃, maintaining for 15 min, then raising to 150℃ at a rate of 10℃/min, and then raising to 250℃ at a rate of 40℃/min, maintaining for 5 min). The split ratio was 3:1, the temperature of the injector was maintaining at 200℃ and that of detector at 250℃. The equilibrium temperature was 100℃ and equilibrium time was 30 min. The volume of sample was 1 ml. RESULTS: The linear ranges were 23.702-142.212 μg/ml for methanol ($r=0.999\ 1$), 38.44-230.64 μg/ml for ethanol ($r=0.999\ 8$), 42.26-253.56 μg/ml for isopropanol ($r=0.999\ 9$), 4.814-28.884 μg/ml for acetonitrile ($r=0.995\ 4$), 41.148-246.888 μg/ml for methyl tert-butyl ether ($r=0.999\ 9$), 2.976-17.856 μg/ml for n-hexane ($r=0.999\ 4$), 42.53-255.18 μg/ml for ethyl acetate ($r=0.999\ 9$), 7.016-42.096 μg/ml for tetrahydrofuran ($r=0.999\ 9$), 33.484-200.904 μg/ml for cyclohexane ($r=0.999\ 8$), 40.54-243.24 μg/ml for n-heptane ($r=0.999\ 8$), 7.75-46.5 μg/ml for toluene ($r=0.999\ 9$). RSDs of precision, stability and reproducibility tests were all lower than 2.89%. The average recoveries were 102.57% (RSD=2.39%, $n=9$), 99.59% (RSD=2.71%, $n=9$), 103.57% (RSD=2.44%, $n=9$), 102.62% (RSD=2.74%, $n=9$), 103.28% (RSD=2.31%, $n=9$), 101.48% (RSD=3.44%, $n=9$), 101.75% (RSD=4.64%, $n=9$), 101.85% (RSD=2.32%, $n=9$), 102.79% (RSD=2.82%, $n=9$), 104.11% (RSD=3.21%, $n=9$), 103.07% (RSD=2.57%, $n=9$), respectively. CONCLUSIONS: The method is specific, repeatable, reliable and suitable for the content determination of residual solvents in Atorvastatin calcium raw material.

KEY WORDS Atorvastatin calcium raw material; Residual solvent; Headspace capillary gas chromatography; Content determination

col, 2006, 105(3):436.

- [4] Golab M, Skwarlo-Sonta K. Mechanisms involved in the anti-inflammatory action of inhaled tea tree oil in mice[J]. *Exp Biol Med*, 2007, 232(3):420.
- [5] Meng J, Leung KS, Jiang Z, et al. Establishment of GC-MS fingerprint of fresh *Houttuynia cordata*[J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(11):1484.

- [6] 卢红梅,梁逸曾,钱频.鱼腥草注射液质量控制中的谱效学初步探讨[J]. *药学学报*, 2005, 40(12):1147.
- [7] 杨滨,王若菁,王谦朋,等.鱼腥草中挥发油成分的气相色谱指纹图谱研究[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(24):2055.
- [8] 卫生部.鱼腥草注射液质量标准:部颁标准中药成方制剂第十七册[S]. WS3-B-3264-98, 1998.
- [9] 庞丽华,张久胜,赵志强.气相色谱法测定薄荷中薄荷脑的含量[J]. *亚太传统医药*, 2013, 9(4):37.

* 主管药师, 硕士。研究方向: 药物分析。电话: 0371-63388288。E-mail: hs13695541@163.com

(收稿日期:2012-12-10 修回日期:2013-06-06)

阿托伐他汀钙原料药在《美国药典》(USP)36版、《欧洲药典》(EP)第7.1版和《英国药典》(BP)2013年版中均有收载,国内新药转正标准为WS1-(X-127)2003Z,而《中国药典》尚未收载该品种。

近年来,顶空气相色谱技术逐渐成为药品中残留溶剂检测的首选技术,有关检测方法也被不断地研究和报道^[1-5]。阿托伐他汀钙原料药在生产过程中涉及到多种有机溶剂,为有效控制产品质量,保证用药安全,笔者参考《中国药典》以及《化学药物残留溶剂研究的技术指导原则》要求,采用《中国药典》2010年版(二部)附录VIII P残留溶剂测定法第二法(毛细管柱顶空进样系统程序升温法)建立了阿托伐他汀钙原料药中甲醇、乙醇、乙腈、异丙醇、正庚烷、正己烷、环己烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲基叔丁基醚和甲苯的残留量的测定方法并进行了方法学验证。

1 材料

6890N型气相色谱仪,配备氢火焰离子化检测器(FID,美国Agilent公司);7694E型顶空自动进样器(美国HP公司);XP205型电子分析天平(瑞士Mettler-Toledo公司)。

阿托伐他汀钙原料药(浙江新东港药业股份有限公司,批号:20101001、20101002、20101003;浙江海正药业股份有限公司,批号:101101、101102、101103;河南天方药业股份有限公司,批号:100500030、100800060、110100130;北京嘉林药业股份有限公司,批号:101102、101103、101104,所有批号质量分数>99.0%);甲醇、乙醇、乙腈、异丙醇、正庚烷、正己烷、环己烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲基叔丁基醚和甲苯均为色谱纯,*N,N*-二甲基甲酰胺为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:DB-624色谱柱(30 m×0.53 mm×3.00 μm),固定相为6%氰丙基苯基-94%二甲硅氧烷聚合物;柱温:采用程序升温,初始温度为40℃,保持15 min,以10℃/min的速率升温至150℃,再以40℃/min的速率升温至250℃,保持5 min;检测器:FID;进样口温度:200℃;检测器温度:250℃;载气:氮气;载气流速:2.0 ml/min;进样方式:顶空进样;顶空瓶平衡温度:100℃;顶空时间:30 min;顶空进样体积:1 ml;分流比:3:1。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液 精密称取甲醇120 mg、乙醇200 mg、异丙醇200 mg、乙腈16 mg、甲基叔丁基醚200 mg、正己烷12 mg、乙酸乙酯200 mg、四氢呋喃30 mg、环己烷155 mg、正庚烷200 mg和甲苯36 mg,置于同一100 ml量瓶中,加*N,N*-二甲基甲酰胺稀释至刻度,摇匀,作为对照品贮备液。精密吸取上述对照品贮备液5 ml,置于50 ml量瓶中,加*N,N*-二甲基甲酰胺稀释至刻度,摇匀,精密量取3 ml,置于顶空瓶中,密封,作为对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 取样品0.12 g,精密称定,置于顶空瓶中,精密加入*N,N*-二甲基甲酰胺3 ml使溶解,密封,作为供试品溶液。

2.2.3 空白溶液 精密量取*N,N*-二甲基甲酰胺3 ml,置于顶空瓶中,密封,作为空白溶液。

2.3 系统适用性与专属性试验

取“2.2”项下对照品溶液、供试品溶液、空白溶液适量,按

“2.1”项下色谱条件进行顶空进样,记录色谱,详见图1。在该色谱条件下,上述各成分分离度不低于2.5,理论板数不低于18 622。由于采用顶空进样方式,主成分阿托伐他汀钙在该色谱条件下不出峰。空白(溶剂)色谱在与对照品色谱相应的保留时间处均无色谱峰出现,对检测无干扰。可见专属性符合要求。

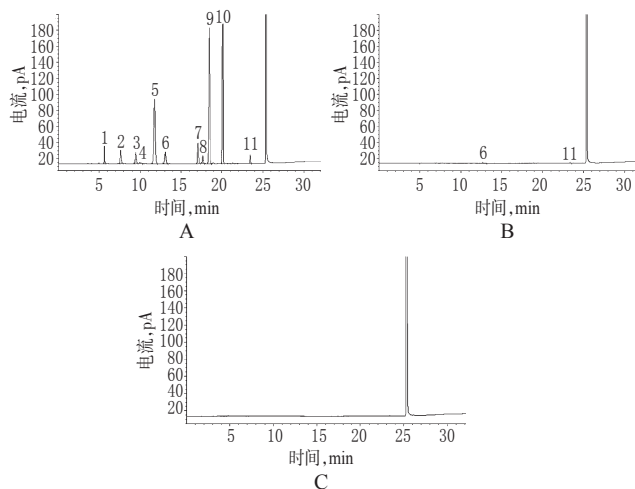


图1 气相色谱图

A. 对照品; B. 供试品; C. 空白; 1. 甲醇; 2. 乙醇; 3. 异丙醇; 4. 乙腈; 5. 甲基叔丁基醚; 6. 正己烷; 7. 乙酸乙酯; 8. 四氢呋喃; 9. 环己烷; 10. 正庚烷; 11. 甲苯

Fig 1 GC chromatograms

A. substance control; B. test sample; C. blank sample; 1. methanol; 2. ethanol; 3. isopropanol; 4. acetonitrile; 5. methyl tert-butyl ether; 6. n-hexane; 7. ethyl acetate; 8. tetrahydrofuran; 9. cyclohexane; 10. n-heptane; 11. toluene

2.4 线性关系考察

分别精密量取“2.2.1”项下对照品贮备液0.2、0.5、0.8、1.0、1.2 ml,置于10 ml量瓶中,加*N,N*-二甲基甲酰胺至刻度,稀释成不同浓度的系列溶液,分别精密量取3 ml,置于顶空瓶中,密封,注入气相色谱仪,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱。以各成分峰面积(*y*)为纵坐标,检测质量浓度(*x*)为横坐标,进行线性回归,回归方程和线性范围详见表1。

表1 回归方程和线性范围

Tab 1 Linear relation of regression equation

溶剂	回归方程	<i>r</i>	线性范围, μg/ml
甲醇	$y=0.462x-1.638$	0.999 1	23.702~142.212
乙醇	$y=0.495x-2.780$	0.999 8	38.44~230.64
异丙醇	$y=0.515x-4.514$	0.999 9	42.26~253.56
乙腈	$y=0.350x-0.480$	0.995 4	4.814~28.884
甲基叔丁基醚	$y=4.517x-12.377$	0.999 9	41.148~246.888
正己烷	$y=12.348x+3.005$	0.999 4	2.976~17.856
乙酸乙酯	$y=0.871x-6.351$	0.999 9	42.53~255.18
四氢呋喃	$y=1.744x-1.203$	0.999 9	7.016~42.096
环己烷	$y=7.299x-9.659$	0.999 8	33.484~200.904
正庚烷	$y=6.876x-8.142$	0.999 8	40.54~243.24
甲苯	$y=1.051x-0.613$	0.999 9	7.75~46.5

2.5 检测限和定量限

取“2.2.1”项下对照品贮备液逐级稀释,在“2.1”项色谱条件下进样测定,分别在信噪比约为10:1和3:1时确定定量限和检测限。结果,甲醇、乙醇、乙腈、异丙醇、正庚烷、正己烷、

环己烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯定量限分别为2.84、7.30、7.40、6.70、0.94、0.25、3.77、1.35、0.44、0.28、1.32 μg; 检测限分别为0.71、2.19、2.22、2.68、0.28、0.15、0.94、0.40、0.11、0.07、0.39 μg。

2.6 精密度试验

精密量取“2.2.1”项下对照品溶液3 ml,连续进样6次测定峰面积。结果,甲醇、乙醇、乙腈、异丙醇、正庚烷、正己烷、环己烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯的RSD分别为2.58%、1.86%、1.75%、2.56%、2.07%、2.37%、2.14%、1.75%、1.99%、2.01%、1.76%,说明仪器精密度良好。

2.7 稳定性试验

取“2.2.1”项下对照品溶液适量,分别于放置0、1、2、4、6、8 h时精密量取3 ml,进样测定峰面积。结果,甲醇、乙醇、乙腈、异丙醇、正庚烷、正己烷、环己烷、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯的RSD分别为1.79%、2.03%、1.78%、1.90%、2.36%、2.58%、2.89%、2.75%、1.88%、2.31%、2.67%,说明各待测成分在8 h内稳定性良好。

2.8 重复性试验

取阿托伐他汀钙原料药(批号:101101)适量,共6份,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定并计算残留溶剂含量。结果,甲醇、乙醇、乙腈、异丙醇、正庚烷、环己烷、乙酸乙酯、四氢呋喃和甲苯在该批样品中未检出,含正己烷的量平均为0.000 1% (RSD=1.21%),含甲基叔丁基醚的量平均为0.003 1% (RSD=1.45%),说明本方法重复性良好。

2.9 加样回收率试验

分别精密量取“2.2.1”项下对照品贮备液4.0、5.0、6.0 ml,每种浓度各3份,分别置于50 ml量瓶中,用N,N-二甲基甲酰胺稀释至刻度,摇匀,作为80%、100%和120%的对照品溶液。精密称取样品(批号:101101)0.12 g,分别精密加入上述80%、100%和120%的对照品溶液各3 ml,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,并按“2.1”项下色谱条件进样测定,以峰面积计算各残留溶剂的加样回收率,结果见表2。

表2 加样回收率试验结果(n=9)

Tab 2 Results of recovery tests(n=9)

残留溶剂	所含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %			
甲醇	0	1.263 52	1.294 90	102.48	102.57	2.39			
	0	1.263 52	1.261 29	99.82					
	0	1.263 52	1.287 70	101.91					
	0	1.579 40	1.547 85	98.00					
	0	1.579 40	1.641 57	103.94					
	0	1.579 40	1.679 20	106.32					
	0	1.895 28	1.958 90	103.36					
	0	1.895 28	1.969 86	103.93					
	0	1.895 28	1.959 28	103.38					
	乙醇	0	1.622 48	1.665 78			102.67	99.59	2.71
		0	1.622 48	1.581 31			97.46		
		0	1.622 48	1.600 99			98.68		
0		2.028 10	1.903 30	93.85					
0		2.028 10	2.030 20	100.10					
0		2.028 10	2.077 58	102.44					
0		2.433 72	2.433 96	100.01					
0		2.433 72	2.445 05	100.47					
0		2.433 72	2.450 09	100.67					

续表2

Continued tab 2

残留溶剂	所含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %			
乙腈	0	0.178 56	0.186 07	104.21	102.62	2.74			
	0	0.178 56	0.173 26	97.03					
	0	0.178 56	0.178 20	99.80					
	0	0.223 20	0.225 05	100.83					
	0	0.223 20	0.231 48	103.71					
	0	0.223 20	0.234 92	105.25					
	0	0.267 84	0.275 98	103.04					
	0	0.267 84	0.281 68	105.17					
	0	0.267 84	0.280 00	104.54					
	异丙醇	0	1.644 80	1.748 71			106.32	103.57	2.44
		0	1.644 80	1.676 13			101.90		
		0	1.644 80	1.694 57			103.03		
0		2.056 00	2.019 66	98.23					
0		2.056 00	2.163 64	105.24					
0		2.056 00	2.188 60	106.45					
0		2.467 20	2.540 22	102.96					
0		2.467 20	2.569 85	104.16					
0		2.467 20	2.562 25	103.85					
正庚烷		0	1.634 80	1.738 59	106.35	104.11	3.21		
		0	1.634 80	1.697 31	103.82				
		0	1.634 80	1.732 93	106.00				
	0	2.043 50	2.032 34	99.45					
	0	2.043 50	2.175 26	106.45					
	0	2.043 50	2.207 09	108.01					
	0	2.452 20	2.403 95	98.03					
	0	2.452 20	2.540 98	103.62					
	0	2.452 20	2.579 99	105.21					
	正己烷	0.000 08	0.109 92	0.114 31	103.92			101.48	3.44
		0.000 07	0.109 92	0.110 18	100.17				
		0.000 09	0.109 92	0.113 69	103.34				
0.000 10		0.137 40	0.133 64	97.19					
0.000 11		0.137 40	0.142 96	103.97					
0.000 09		0.137 40	0.144 96	105.44					
0.000 13		0.164 88	0.156 55	94.87					
0.000 08		0.164 88	0.167 41	101.48					
0.000 09		0.164 88	0.169 82	102.94					
环己烷		0	1.311 36	1.371 17	104.56	102.79	2.82		
		0	1.311 36	1.337 29	101.98				
		0	1.311 36	1.363 91	104.01				
	0	1.639 20	1.612 75	98.39					
	0	1.639 20	1.714 96	104.62					
	0	1.639 20	1.754 68	107.05					
	0	1.967 04	1.932 78	98.26					
	0	1.967 04	2.022 03	102.80					
	0	1.967 04	2.035 36	103.47					
	乙酸乙酯	0	1.674 88	1.748 07	104.37			101.75	4.64
		0	1.674 88	1.697 38	101.34				
		0	1.674 88	1.722 99	102.87				
0		2.093 60	2.058 98	98.35					
0		2.093 60	2.183 44	104.29					
0		2.093 60	2.229 69	106.50					
0		2.512 32	2.569 43	102.27					
0		2.512 32	2.282 22	90.84					
0		2.512 32	2.635 02	104.88					
四氢呋喃		0	0.299 44	0.311 93	104.17	101.85	2.32		
		0	0.299 44	0.301 01	100.52				

续表2

Continued tab 2

残留溶剂	所含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
	0	0.299 44	0.305 48	102.02		
	0	0.374 30	0.362 83	96.94		
	0	0.374 30	0.385 79	103.07		
	0	0.374 30	0.392 07	104.75		
	0	0.449 16	0.450 24	100.24		
	0	0.449 16	0.459 59	102.32		
	0	0.449 16	0.460 81	102.59		
甲基叔丁基醚	0.002 90	1.263 52	1.323 10	104.49	103.28	2.31
	0.002 10	1.263 52	1.290 45	101.96		
	0.003 20	1.263 52	1.318 66	104.11		
	0.002 30	1.579 40	1.562 06	98.76		
	0.002 50	1.579 40	1.658 87	104.87		
	0.001 90	1.579 40	1.687 48	106.72		
	0.002 60	1.895 28	1.913 73	100.84		
	0.003 50	1.895 28	1.968 96	103.70		
	0.003 20	1.895 28	1.974 72	104.02		
甲苯	0	0.292 48	0.307 52	105.14	103.07	2.57
	0	0.292 48	0.297 53	101.73		
	0	0.292 48	0.303 21	103.67		
	0	0.365 60	0.357 01	97.65		
	0	0.365 60	0.381 85	104.45		
	0	0.365 60	0.389 94	106.66		
	0	0.438 72	0.442 82	100.93		
	0	0.438 72	0.453 72	103.42		
	0	0.438 72	0.456 35	104.02		

2.10 样品含量测定

取12批样品各适量,分别按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,并按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,按外标法计算各残留溶剂的含量,结果见表3(4个厂家12批样品中,甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、环己烷和正庚烷的含量均低于最低检测限)。

表3 样品含量测定结果(%, n=2)

Tab 3 Results of content determination of residual solvents (%, n=2)

生产企业	批号	甲基叔丁基醚	正己烷	甲苯
浙江海正	101101	0.002 8	0.000 1	-
	101102	0.001 9	0.000 1	-
	101103	0.002 9	0.000 1	-
河南天方	100500030	0.001 8	0.000 3	-
	100800060	0.001 8	0.000 4	-
	101100130	0.001 2	0.000 4	-
北京嘉林	101102	-	0.000 4	-
	101103	-	0.000 4	-
	101104	-	0.000 4	-
浙江新东港	20101001	-	0.000 1	0.001 5
	20101002	-	0.000 2	0.001 3
	20101003	-	0.000 3	0.007 7

“-”: 低于最低检测限

“-”: be lower than lowest examination limit

3 讨论

3.1 溶剂的选择

阿托伐他汀钙原料药各国国家标准中的残留溶剂检测项下均以*N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂,其可使阿托伐他汀钙有效溶解,因此本试验亦选择*N,N*-二甲基甲酰胺作为溶剂。

3.2 柱温的选择

由于样品中成分繁多,各成分的物理和化学性质不同,用恒温法不能达到各成分间的良好分离,因此尝试用程序升温方式对各成分进行分离。经试验,最终确定以40℃为起始温度,以较低的升温速率10℃/min为第一阶段升温程序,升到150℃,再以40℃/min的升温速率升温至250℃,作为一个分析周期。结果显示,用上述程序升温法各待测成分理论板数高,分离效果好。

3.3 色谱柱的选择

选用不同极性的毛细管柱HP-5、Innowax和DB-624进行比较,结果表明DB-624柱分离效果最好,无干扰,具有保留时间短、灵敏度高、峰形对称等特点,故选择DB-624毛细管柱为工作色谱柱。

3.4 4个生产企业12批产品测定结果

根据人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)的指导原则^[6]及《中国药典》^[7]的有关规定,药品中含甲醇(第二类溶剂)不得过0.3%,含甲基叔丁基醚(第三类溶剂)不得过0.5%,含四氢呋喃(第二类溶剂)不得过0.072%,含正庚烷(第三类溶剂)不得过0.5%,含环己烷(第二类溶剂)不得过0.388%,含正己烷(第二类溶剂)不得过0.029%,含乙腈(第二类溶剂)不得过0.041%,含甲苯(第二类溶剂)不得过0.089%,含乙醇(第三类溶剂)不得过0.5%,含异丙醇(第三类溶剂)不得过0.5%。含乙酸乙酯(第三类溶剂)不得过0.5%。经检测,各批样品中各成分含量均小于相关标准规定。

综上所述,本方法专属性强、重复性好、结果可靠,适用于阿托伐他汀钙原料药中残留溶剂的含量测定。

参考文献

- [1] 王嫦鹤,雷琨,王菽璇.顶空毛细管气相色谱法测定乌拉地尔原料药的溶剂残留量[J].中国医院药学杂志,2013,33(3):218.
- [2] 吴朝华,王秀梅,顾保明.顶空毛细管气相色谱法测定盐酸丁卡因原料药中的残留溶剂[J].药物分析杂志,2011,31(6):1188.
- [3] 胡慧廉.顶空气相色谱法测定氟尼辛葡甲胺原料药中有有机溶剂残留量[J].色谱,2012,30(1):99.
- [4] 陆焯,夏宇沁,昌军,等.毛细管气相色谱法测定13种有机溶剂残留[J].复旦学报:医学版,2013,40(2):222.
- [5] 郭文献,辜鹏程,李勤耕.顶空毛细管气相色谱法测定非那甾胺原料药中有有机溶剂残留量[J].中国药房,2013,24(17):1604.
- [6] 陈立亚,于宝珠,赵慧芳.ICH指导原则与各国现行药典药品的残留溶剂分析方法概述[J].中国药事,2005,19(9):542.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录61-65.

(收稿日期:2013-06-30 修回日期:2013-09-30)