

# 顶空气相色谱法同时测定甲苯磺酸妥舒沙星原料药中6种有机溶剂的残留量

章 为<sup>1,2\*</sup>,李文波<sup>3</sup>,李晓燕<sup>1</sup>,王伟姣<sup>1</sup>,谭桂山<sup>2</sup>(1.湖南省药品检验研究院,长沙 410001;2.中南大学湘雅药学院,长沙 410013;3.中南大学湘雅三医院,长沙 410013)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0847-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.35

**摘要** 目的:建立同时测定甲苯磺酸妥舒沙星原料药中甲醇、乙醇、二氯甲烷、正己烷、四氢呋喃和苯等有机溶剂残留量的方法。方法:采用顶空气相色谱法。色谱柱为以6%氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷(DB-624)为固定液的毛细管柱,程序升温,进样口温度为180℃,检测器为氢火焰离子化检测器,温度为300℃,载气为高纯氮气,载气流速为1.5 mL/min,分流比为10:1,顶空平衡温度为100℃,平衡时间为40 min,顶空瓶装样量为10 mL,顶空进样量为1 mL。结果:甲醇、乙醇、二氯甲烷、正己烷、四氢呋喃和苯检测质量浓度线性范围分别为178.3~1 782.7 μg/mL( $r=0.999\ 1$ )、301.2~3 012.1 μg/mL( $r=0.999\ 7$ )、33.81~338.10 μg/mL( $r=0.999\ 3$ )、18.02~180.22 μg/mL( $r=0.999\ 1$ )、43.26~432.58 μg/mL( $r=0.999\ 1$ )、0.126 8~1.268 1 μg/mL( $r=0.999\ 1$ );定量限分别为0.31、3.00、0.67、0.02、0.005、0.10 μg/mL,检测限分别为0.15、1.51、0.22、0.01、0.001、0.05 μg/mL;精密度的RSD≤3.1%;稳定性、重复性试验中甲醇、正己烷的RSD≤5%;加样回收率分别为93.72%~102.20%(RSD=3.1%, $n=9$ )、90.10%~101.79%(RSD=4.0%, $n=9$ )、97.07%~103.11%(RSD=2.0%, $n=9$ )、92.38%~103.83%(RSD=3.9%, $n=9$ )、95.44%~103.62%(RSD=2.8%, $n=9$ )、94.00%~104.73%(RSD=4.1%, $n=9$ )。结论:该方法快速、灵敏、准确,适用于甲苯磺酸妥舒沙星原料药中甲醇、乙醇、二氯甲烷、正己烷、四氢呋喃和苯等有机溶剂残留量的同时测定。

**关键词** 甲苯磺酸妥舒沙星原料药;气相色谱法;顶空进样;有机溶剂;残留量

## Simultaneous Determination of 6 Organic Solvents in Tosufloxacin Tosylate by Headspace GC

ZHANG Wei<sup>1,2</sup>, LI Wenbo<sup>3</sup>, LI Xiaoyan<sup>1</sup>, WANG Weijiao<sup>1</sup>, TAN Guishan<sup>2</sup>(1.Hunan Institute for Drug Control, Changsha 410001, China; 2.Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410013, China; 3.Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for the residual simultaneous determination of methanol, alcohol, dichloromethane, *n*-hexane, tetrahydrofuran and benzene in tosofloxacin tosylate. METHODS: Headspace GC was performed on the capillary column with 6% cyanopropylphenyl-94% dimethylpolysiloxane (DB-624) as fixative lipid, temperature programmed, the inlet temperature was 180 °C, detector was flame ionization detector with temperature of 300 °C, carrier gas was high purity N<sub>2</sub> at a flow rate of 1.5 mL/min, split ratio was 10:1, headspace equilibrium temperature was 100 °C, equilibrium time was 40 min, headspace sample volume was 10 mL, and the headspace sample volume was 1 mL. RESULTS: The linear range was 178.3-1 782.7 μg/mL for methanol ( $r=0.999\ 1$ ), 301.2-3 012.1 μg/mL for alcohol ( $r=0.999\ 7$ ), 33.81-338.10 μg/mL for dichloromethane ( $r=0.999\ 3$ ), 18.02-180.22 μg/mL for *n*-hexane ( $r=0.999\ 1$ ), 43.26-432.58 μg/mL for tetrahydrofuran ( $r=0.999\ 1$ ) and 0.126 8-1.268 1 μg/mL for benzene ( $r=0.999\ 1$ ); limits of quantification were 0.31, 3.00, 0.67, 0.02, 0.005, 0.10 μg/mL, limits of detection were 0.15, 1.51, 0.22, 0.01, 0.001, 0.05 μg/mL; RSD of precision test was no higher than 3.1%; RSDs of methanol and *n*-hexane in stabil-

06802005.2005.

- [3] 田洪根,王洪明.HPLC法测定复方氨酚烷胺片中马来酸氯苯那敏的含量及含量均匀度[J].中国药品标准,2008,9(3):207-209.
- [4] 石强.HPLC法同时测定复方氨酚烷胺片中咖啡因、马来酸氯苯那敏的含量及含量均匀度[J].齐鲁药事,2012,31(10):585-587.
- [5] 王军,权勤波,宋建建,等.UFLC同时测定复方氨酚烷胺片中对乙酰氨基酚和咖啡因的含量[J].中国药师,2009,

12(12):1775-1777.

- [6] 谢华,傅萍,张悦杨,等.HPLC测定复方氨酚烷胺片中的对乙酰氨基酚、咖啡因和马来酸氯苯那敏[J].华西药学杂志,2012,27(3):307-308.
- [7] 黄军.RP-HPLC法测定复方氨酚烷胺片中4种主要成分的含量[J].生命科学仪器,2006,4(6):16-18.
- [8] 黄义纯,刘旺培.HPLC测定氨咖黄敏中对乙酰氨基酚和咖啡因的含量[J].首都医药,2007,14(16):472-474.

(收稿日期:2016-02-28 修回日期:2016-11-12)

(编辑:刘柳)

\* 副主任药师,博士研究生。研究方向:药品检验。E-mail: Zw5890@qq.com

ty and reproducibility tests were no higher than 5%; recoveries were 93.72% -102.20% (RSD=3.1%, n=9), 90.10% -101.79% (RSD=4.0%, n=9), 97.07% -103.11% (RSD=2.0%, n=9), 92.38% -103.83% (RSD=3.9%, n=9), 95.44% -103.62% (RSD=2.8%, n=9), and 94.00% -104.73% (RSD=4.1%, n=9). CONCLUSIONS: The method is rapid, sensitive, accurate, and suitable for the residual determination of methanol, alcohol, dichloromethane, *n*-hexane, tetrahydrofuran and benzene in tosofloxacin tosylate.

**KEYWORDS** Tosufloxacin tosylate; Gas chromatography; Headspace sampling; Organic solvent; Residual

甲苯磺酸妥舒沙星(Tosufloxacin tosylate)原料药是日本富山化学工业株式会社于1990年开发上市的氟喹诺酮类抗菌药,对革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和厌氧菌均有很好的抗菌作用。临床常用于呼吸道、尿路、胆道、皮肤软组织、五官科感染的治疗<sup>[1-4]</sup>。该药在生产过程中采用了甲醇、乙醇、二氯甲烷、正己烷、四氢呋喃和苯等有机溶剂。已有文献报道了甲苯磺酸妥舒沙星制剂中相关含量的测定<sup>[5-9]</sup>,但尚未见有关甲苯磺酸妥舒沙星原料药中有机溶剂残留量检测的报道。为了更好地控制该制剂的质量,笔者根据2015年版《中国药典》(四部)中残留溶剂测定法<sup>[10]</sup>以及人用药品注册技术要求国际协调会有关规定<sup>[11]</sup>,首次采用顶空气相色谱法测定甲苯磺酸妥舒沙星原料药中甲醇、乙醇、二氯甲烷、正己烷、四氢呋喃和苯等有机溶剂的残留量。

## 1 材料

### 1.1 仪器

GC-2010 PLUS 型气相色谱仪,包括AOC-5000型自动顶空进样器、氢火焰离子化检测器(日本Shimadzu公司);XS205DU型十万分之一电子分析天平(瑞士Mettler-Toledo公司);CSR-1-05型实验室超纯水机(北京爱思泰尔技术开发有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

甲苯磺酸妥舒沙星原料药(湖南天地恒一制药有限公司,批号:141201、141202、141203);甲醇对照品(美国Burdick & Jackson公司,批号:Q6CG1H,纯度:99.9%);四氢呋喃对照品(批号:I773601 515,纯度:99.9%)、正己烷对照品(批号:K44699691 329,纯度:98.0%)均购自美国Merk公司;乙醇对照品(批号:20140823,纯度:99.7%)、二氯甲烷对照品(批号:20140617,纯度:99.5%)、苯对照品(批号:20120516,纯度:99.5%)均购自国药集团化学试剂有限公司;*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱:以6%氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷(DB-624)为固定液的毛细管柱(30 m×0.54 mm,3.0 μm);程序升温:初始温度60℃,保持10 min,以50℃/min升温至250℃,保持15 min;进样口温度:180℃;检测器:氢火焰离子化检测器;温度:300℃;载气:高纯氮气;载气流速:1.5 mL/min;分流比:10:1;顶空平衡温度:100℃;平衡时间:40 min;顶空瓶装样量:10 mL;顶空进样量:1 mL。

## 2.2 溶液的制备

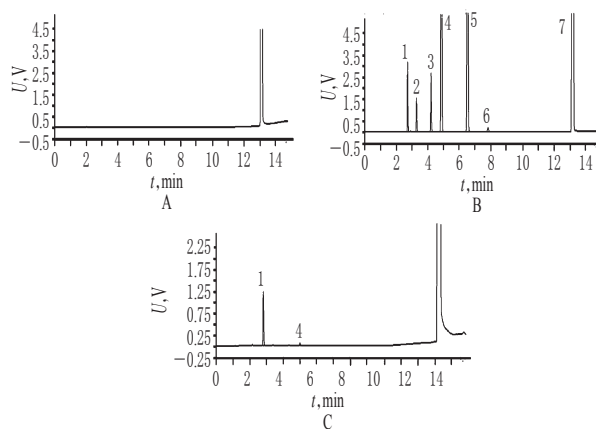
2.2.1 混合对照品溶液 精密称取甲醇、乙醇、二氯甲烷、正己烷、四氢呋喃和苯对照品各适量,置于100 mL量瓶中,加DMF溶解并定容,摇匀,制成每1 mL约含甲醇900 μg、乙醇1 500 μg、二氯甲烷180 μg、正己烷87 μg、四氢呋喃216 μg、苯0.6 μg的混合对照品溶液。精密量取上述溶液10 mL,置于顶空瓶中,密封。

2.2.2 供试品溶液 取本品适量,精密称定,加DMF溶解并定容,摇匀,制成每1 mL含0.3 g的供试品溶液。精密量取上述溶液10 mL,置于顶空瓶中,密封。

2.2.3 空白对照溶液 精密量取DMF 10 mL作为空白对照溶液,置于顶空瓶中,密封。

### 2.3 系统适用性试验

取“2.2”项下混合对照品溶液、供试品溶液、空白对照溶液各适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图1。由图1可知,在该色谱条件下,各成分均能达到基线分离,分离度>1.5,理论板数以甲醇峰计≥10 000,保留时间为2.66 min。结果表明,其他成分对测定无干扰。



A.空白对照;B.混合对照品;C.供试品;1.甲醇;2.乙醇;3.二氯甲烷;4.正己烷;5.四氢呋喃;6.苯

A. blank control; B. mixed reference substance; C. test sample; 1. methanol; 2. alcohol; 3. dichloromethane; 4. *n*-hexane; 5. tetrahydrofuran; 6. benzene

图1 气相色谱图

Fig 1 GC chromatograms

### 2.4 线性关系考察

取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量,加DMF稀释制备甲醇的质量浓度分别为178.3、534.8、891.4、1 247.9、1 782.7 μg/mL,乙醇的质量浓度分别为301.2、903.6、1 506.1、2 108.5、3 012.1 μg/mL,二氯甲烷的质量浓度分别为33.81、101.43、169.05、236.67、338.10 μg/mL,正己

烷质量浓度分别为 18.02、54.06、90.10、126.14、180.22  $\mu\text{g/mL}$ , 四氢呋喃质量浓度分别 43.26、129.78、216.30、302.82、432.58  $\mu\text{g/mL}$ , 苯质量浓度分别为 0.126 8、0.380 4、0.634 0、0.887 6、1.268 1  $\mu\text{g/mL}$  的系列混合对照品溶液。取上述混合对照品溶液适量, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。以待测成分质量浓度 ( $x$ ,  $\mu\text{g/mL}$ ) 为横坐标、峰面积 ( $y$ ) 为纵坐标进行线性回归, 各残留溶剂的回归方程与线性范围见表 1。

表 1 回归方程与线性范围

待测成分	回归方程	$r$	线性范围, $\mu\text{g/mL}$
甲醇	$y=952.19x-89\ 070$	0.999 1	178.3~1 782.7
乙醇	$y=966.69x-129\ 104$	0.999 7	301.2~3 012.1
二氯甲烷	$y=666.91x-7\ 474$	0.999 3	33.81~338.10
正己烷	$y=31\ 900x-179\ 499$	0.999 1	18.02~180.22
四氢呋喃	$y=3\ 512x-43\ 330$	0.999 1	43.26~432.58
苯	$y=3\ 473.9x-204.56$	0.999 1	0.126 8~1.268 1

## 2.5 定量限与检测限考察

取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量, 倍比稀释, 按“2.1”项下色谱条件连续进样测定 6 次, 记录峰面积。当信噪比为 10:1 时, 得定量限 (LOQ); 当信噪比为 3:1 时, 得检测限 (LOD)。结果, 甲醇、乙醇、二氯甲烷、正己烷、四氢呋喃、苯的 LOQ 分别为 0.31、3.00、0.67、0.02、0.005、0.10  $\mu\text{g/mL}$  ( $n=6$ ); LOD 分别为 0.15、1.51、0.22、0.01、0.001、0.05  $\mu\text{g/mL}$  ( $n=6$ )。

## 2.6 精密度试验

取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。结果, 甲醇、乙醇、二氯甲烷、正己烷、四氢呋喃和苯峰面积的 RSD 分别为 1.0%、1.2%、1.8%、2.0%、1.9%、3.1% ( $n=6$ ), 表明仪器精密度良好。

## 2.7 稳定性试验

精密吸取“2.2.2”项下供试品溶液 (批号: 141201) 适量, 分别于室温下放置 0、1、2、4、6、8 h 时按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。结果, 样品中仅有微量甲醇和正己烷残留 ( $\leq 0.14\%$ ), 其他成分均未检出; 甲醇峰面积的 RSD=2.8% ( $n=6$ ), 正己烷峰面积的 RSD=2.9% ( $n=6$ ), 表明供试品溶液在室温下放置 8 h 内稳定性良好。

## 2.8 重复性试验

取样品 (批号: 141201) 适量, 共 6 份, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 再按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积并计算平均含量。结果, 样品中仅有微量甲醇和正己烷残留 ( $\leq 0.14\%$ ), 其他成分均未检出; 甲醇峰面积的 RSD=4.5% ( $n=6$ ), 正己烷峰面积的 RSD=5.0% ( $n=6$ ), 表明本方法重复性良好。

## 2.9 加样回收率试验

取样品 (批号: 141201) 适量, 共 9 份, 精密称定, 各置于 20 mL 量瓶中, 分别加入一定质量的甲醇、乙醇、二氯甲烷、正己烷、四氢呋喃和苯对照品, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 再按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积并计算加样回收率<sup>[10]</sup>, 结果见表 2。

表 2 加样回收率试验结果 ( $n=9$ )

Tab 2 Results of recovery test ( $n=9$ )

待测成分	取样量, g	样品含量, $\mu\text{g}$	加入量, $\mu\text{g}$	测得量, $\mu\text{g}$	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %			
甲醇	6.020 0	842.8	14 261.6	15 177.0	100.51	98.8	3.1			
	6.339 9	887.6	14 261.6	15 462.8	102.20					
	6.491 4	908.8	14 261.6	14 905.0	98.14					
	5.940 1	831.6	17 827.0	17 539.0	93.72					
	6.138 5	859.4	17 827.0	18 374.4	98.25					
	6.040 0	845.6	17 827.0	17 644.0	94.23					
	6.100 2	854.0	21 392.4	22 592.8	101.62					
	5.978 6	837.0	21 392.4	22 357.8	100.60					
	6.138 5	859.4	21 392.4	22 266.8	100.07					
	乙醇	6.020 0	0	24 096.8	23 163.8			96.13	96.8	4.0
		6.339 9	0	24 096.8	24 195.8			100.41		
		6.491 4	0	24 096.8	23 149.4			96.07		
		5.940 1	0	30 121.0	27 140.2			90.10		
		6.138 5	0	30 121.0	29 013.0			96.32		
		6.040 0	0	30 121.0	27 812.2			92.34		
6.100 2		0	36 145.2	35 132.8	97.20					
5.978 6		0	36 145.2	36 569.4	101.17					
6.138 5		0	36 145.2	36 792.2	101.79					
二氯甲烷		6.020 0	0	2 704.8	2 727.8	100.85	100.6	2.0		
		6.339 9	0	2 704.8	2 733.2	101.05				
		6.491 4	0	2 704.8	2 625.4	97.07				
		5.940 1	0	3 381.0	3 463.6	102.44				
		6.138 5	0	3 381.0	3 469.0	102.60				
		6.040 0	0	3 381.0	3 370.0	99.67				
	6.100 2	0	4 057.2	4 051.2	99.85					
	5.978 6	0	4 057.2	4 007.8	98.78					
	6.138 5	0	4 057.2	4 183.4	103.11					
	正己烷	6.020 0	16.8	1 441.6	1 513.6	103.83			99.5	3.9
		6.339 9	17.7	1 441.6	1 493.8	102.39				
		6.491 4	18.1	1 441.6	1 504.0	103.07				
		5.940 1	16.6	1 802.0	1 734.6	95.34				
		6.138 5	17.1	1 802.0	1 761.2	96.79				
		6.040 0	16.8	1 802.0	1 681.4	92.38				
6.100 2		17.0	2 162.4	2 201.6	101.03					
5.978 6		16.7	2 162.4	2 188.8	100.45					
6.138 5		17.1	2 162.4	2 192.8	100.62					
四氢呋喃		6.020 0	0	3 460.8	3 427.0	99.02	99.7	2.8		
		6.339 9	0	3 460.8	3 426.8	99.02				
		6.491 4	0	3 460.8	3 303.0	95.44				
		5.940 1	0	4 326.0	4 288.0	99.12				
		6.138 5	0	4 326.0	4 400.2	101.72				
		6.040 0	0	4 326.0	4 149.4	95.92				
	6.100 2	0	5 191.2	5 258.0	101.29					
	5.978 6	0	5 191.2	5 323.0	102.54					
	6.138 5	0	5 191.2	5 379.0	103.62					
	苯	6.020 0	0	10.14	10.52	103.74			99.7	4.1
		6.339 9	0	10.14	10.46	103.15				
		6.491 4	0	10.14	10.62	104.73				
		5.940 1	0	12.68	12.14	95.74				
		6.138 5	0	12.68	12.40	97.79				

续表2

Continued tab 2

待测成分	取样量, g	样品含量, $\mu\text{g}$	加入量, $\mu\text{g}$	测得量, $\mu\text{g}$	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
	6.040 0	0	12.68	11.92	94.00		
	6.100 2	0	15.22	14.56	95.66		
	5.978 6	0	15.22	15.08	99.08		
	6.138 5	0	15.22	15.70	103.15		

## 2.10 样品有机溶剂残留量测定

取3批样品(批号:141201、141202、141203)各适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并以外标法计算甲醇、乙醇、二氯甲烷、正己烷、四氢呋喃和苯的残留量,结果见表3。

表3 样品有机溶剂残留量测定结果( $n=4$ , %)Tab 4 Results of residual determination of samples ( $n=4$ , %)

样品批号	甲醇	乙醇	二氯甲烷	正己烷	四氢呋喃	苯
141201	0.014	-	-	0.000 279	-	-
141202	0.014	-	-	0.000 276	-	-
141203	0.015	-	-	0.000 280	-	-

注:“-”为未检出

Note:“-” means not detected

## 3 讨论

### 3.1 色谱柱的选择

本试验分别考察了PEG-20M(30 m $\times$ 0.32 mm, 0.25  $\mu\text{m}$ )、DB-624(30 m $\times$ 0.54 mm, 3.0  $\mu\text{m}$ )、HP-5(30 m $\times$ 0.32 mm, 0.25  $\mu\text{m}$ )3种气相色谱柱。结果,采用PEG-20M气相色谱柱进行测定时,乙醇、二氯甲烷与正己烷色谱峰无法达到基线分离;采用HP-5气相色谱柱进行测定时,二氯甲烷与正己烷色谱峰的分度无法达到要求;采用DB-624气相色谱柱进行测定时,各有机溶剂均能达到有效分离。因此,选择DB-624为本试验的气相色谱柱。

### 3.2 溶剂的选择

甲苯磺酸妥舒沙星易溶于DMF,微溶于甲醇,极微溶解于乙酸乙酯、乙醇、丙酮、水,几乎不溶于氯仿或乙醚<sup>[1]</sup>,且顶空气相色谱法常用溶剂为水、DMF、二甲基亚砜,故选择DMF作为本试验的溶剂。

### 3.3 残留溶剂限度的确定

参考2015年版《中国药典》(四部)“通则0861”和人

用药品注册技术要求国际协调会有关规定,建议制订各溶剂的检测限为:甲醇 $\leq 0.3\%$ 、乙醇 $\leq 0.5\%$ 、二氯甲烷 $\leq 0.06\%$ 、正己烷 $\leq 0.029\%$ 、四氢呋喃 $\leq 0.072\%$ 、苯 $\leq 0.002\%$ 。本试验中的方法检测限都远远低于上述限度,3批样品检验结果均符合要求。

综上所述,本方法快速、灵敏、准确,适用于甲苯磺酸妥舒沙星原料药中甲醇、乙醇、二氯甲烷、正己烷、四氢呋喃和苯等有机溶剂残留量的同时测定。

## 参考文献

- [1] Chu DT, Lico IM, Swanson RN, *et al.* Synthesis and biological properties of A-71497: a prodrug of tosufloxacin [J]. *Drugs Exp Clin Res*, 1990, 16(4): 435-443.
- [2] 李为,陈鹰,潘明杰,等.2008—2013年武汉地区32家医院喹诺酮类药物应用分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2015, 24(1): 56-59.
- [3] 林鲁飞,卢维城,吴艳洪.大环内酯类、二甲胺四环素、妥舒沙星对大环内酯类抗药性儿童肺炎支原体肺炎疗效与抗菌作用的对比研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 3(34): 84-90.
- [4] 王陆军,刘慧,彭婕,等.南京地区35家医院2009—2011年常用喹诺酮类药物利用分析[J]. *中国药房*, 2013, 24(10): 879-882.
- [5] 张雪峰,胡燕.甲苯磺酸妥舒沙星滴眼液的制备与稳定性考察[J]. *医药导报*, 2011, 30(7): 934-935.
- [6] 欧年春,胡慧冰,彭艳梅.甲苯磺酸妥舒沙星分散片含量及溶出度的研究[J]. *中南药学*, 2012, 10(1): 23-25.
- [7] 门曰利.HPLC对甲苯磺酸妥舒沙星片含量的测定分析[J]. *中国现代药物应用*, 2009, 3(15): 161-162.
- [8] 崔华莉,孙雪花,田锐,等.铽离子荧光增敏光度法测定甲苯磺酸妥舒沙星[J]. *西北大学学报(自然科学版)*, 2013, 43(4): 571-573.
- [9] 孙雪花,高楼军,于浩,等.基于铝敏化荧光法测定甲苯磺酸妥舒沙星的研究与应用[J]. *内蒙古大学学报(自然科学版)*, 2012, 43(1): 59-62.
- [10] 国家药典委员会. *中华人民共和国药典: 四部* [S]. 2015年版.北京: 中国医药科技出版社, 2015: 105-109, 375.
- [11] 周海钧. *药品注册的国际技术要求* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 134-136.

(收稿日期:2016-06-26 修回日期:2016-12-11)

(编辑:刘柳)

投稿请登录中国药房杂志社唯一官方网站: [www.china-pharmacy.com](http://www.china-pharmacy.com)