

# 顶空气相色谱法同时测定硫酸沃拉帕沙原料药中7种有机溶剂的残留量<sup>Δ</sup>

刘英<sup>1\*</sup>, 刘葵葵<sup>2</sup>, 邓玉晓<sup>2</sup>, 孙德清<sup>1#</sup> (1. 山东大学第二医院药学部, 济南 250033; 2. 山东省药学科学院/山东省化学药物重点实验室, 济南 250101)

中图分类号 R927.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)16-2224-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.16.14

**摘要** 目的: 建立同时测定硫酸沃拉帕沙原料药中7种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Agilent DB-624毛细管柱, 程序升温, 进样口温度为220℃, 检测器为氢火焰离子化检测器, 检测器温度为250℃, 载气为氮气(纯度: 99.999%), 流速为2.0 mL/min, 分流比为20:1, 顶空进样量为1 mL, 顶空平衡温度为80℃, 顶空平衡时间为30 min。结果: 乙酸乙酯、甲醇、二氯甲烷、乙醇、乙腈、四氢呋喃、甲苯检测质量浓度线性范围分别为2.0~201.0 μg/mL ( $r=0.999\ 8$ )、1.2~122.3 μg/mL ( $r=0.999\ 4$ )、0.24~24.0 μg/mL ( $r=0.999\ 2$ )、2.0~200.3 μg/mL ( $r=0.999\ 9$ )、0.2~16.7 μg/mL ( $r=0.999\ 9$ )、0.3~29.0 μg/mL ( $r=0.999\ 3$ )、0.4~35.8 μg/mL ( $r=0.999\ 3$ ); 定量限分别为2.0、1.2、0.24、2.0、0.2、0.3、0.4 μg/mL, 检出限分别为0.60、0.30、0.07、0.60、0.06、0.09、0.12 μg/mL; 精密性、稳定性、重复性试验的RSD均小于4%; 加样回收率分别为97.02%~99.84% (RSD=0.88%,  $n=9$ )、98.05%~99.64% (RSD=0.54%,  $n=9$ )、97.37%~100.00% (RSD=0.83%,  $n=9$ )、98.67%~99.60% (RSD=0.34%,  $n=9$ )、97.56%~99.76% (RSD=0.79%,  $n=9$ )、97.22%~99.45% (RSD=0.65%,  $n=9$ )、97.75%~99.33% (RSD=0.59%,  $n=9$ ); 耐用性试验的RSD均小于8%。原料药样品中仅检出甲醇、乙醇。结论: 该方法操作简便、准确, 精密性、稳定性、重复性、耐用性好, 可用于硫酸沃拉帕沙原料药中7种有机溶剂残留量的同时测定。

**关键词** 顶空气相色谱法; 硫酸沃拉帕沙; 残留溶剂

## Simultaneous Determination of 7 Residual Solvents in Vorapaxar Sulfate Raw Material by Headspace GC

LIU Ying<sup>1</sup>, LIU Kuikui<sup>2</sup>, DENG Yuxiao<sup>2</sup>, SUN Deqing<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China; 2. Shandong Academy of Pharmaceutical Science/Shandong Province Key Lab of Chemical Drug, Jinan 250101, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To establish simultaneous determination of 7 kinds of residual solvents in vorapaxar sulfate raw material. **METHODS:** The headspace gas chromatography was performed on Agilent DB-624 capillary column (programmed temperature) with inlet temperature of 220 °C, detection temperature of 250 °C using nitrogen(99.999%) as carrier gas at the flow rate of 2.0 mL/min. The split ratio was 20:1, and sample size was 1 mL. The headspace equilibrium temperature was 80 °C, headspace equilibrium time was 30 min. **RESULTS:** The linear range of ethyl acetate, methanol, dichloromethane, ethanol, acetonitrile, tetrahydrofuran and toluene were 2.0-201.0 μg/mL ( $r=0.999\ 8$ ), 1.2-122.3 μg/mL ( $r=0.999\ 4$ ), 0.24-24.0 μg/mL ( $r=0.999\ 2$ ), 2.0-200.3 μg/mL ( $r=0.999\ 9$ ), 0.2-16.7 μg/mL ( $r=0.999\ 9$ ), 0.3-29.0 μg/mL ( $r=0.999\ 3$ ), 0.4-35.8 μg/mL ( $r=0.999\ 3$ ), respectively. The limits of quantification were 2.0, 1.2, 0.24, 2.0, 0.2, 0.3, 0.4 μg/mL; the limits of detection were 0.60, 0.30, 0.07, 0.60, 0.06, 0.09, 0.12 μg/mL. RSDs of precision, stability and reproducibility tests were all lower than 4%. The recoveries were 97.02%-99.84% (RSD=0.88%,  $n=9$ ), 98.05%-99.64% (RSD=0.54%,  $n=9$ ), 97.37%-100.00% (RSD=0.83%,  $n=9$ ), 98.67%-99.60% (RSD=0.34%,  $n=9$ ), 97.56%-99.76% (RSD=0.79%,  $n=9$ ), 97.22%-99.45% (RSD=0.65%,  $n=9$ ), 97.75%-99.33% (RSD=0.59%,  $n=9$ ), respectively. RSDs of durability tests were all lower than 8%. Methanol, ethanol were detected in samples. **CONCLUSIONS:** The method is simple, accurate, precise, stable, reproducible and durable, and can be used for simultaneous determination of 7 kinds of residual solvents in vorapaxar sulfate raw material.

**KEYWORDS** Headspace gas chromatography; Vorapaxar sulfate; Residual solvents

硫酸沃拉帕沙(Vorapaxar sulfate)是一种可逆性蛋白酶激活受体1(PAR-1)拮抗药,能够选择性地阻断凝

<sup>Δ</sup> 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(No.2016W-S0336)

\* 药师,硕士。研究方向:新药研发。电话:0531-85875711。E-mail:lydqr150915@163.com

# 通信作者:主任药师,博士。研究方向:新药研发。电话:0531-85875290。E-mail:sundq0405@126.com

血酶介导的血小板激活通路,同时,不影响二磷酸腺苷、胶原、血栓烷介导的血小板聚集,达到既抑制血栓形成又保留生理性止血能力的目的,较其他传统抗血小板药物有较大优势<sup>[1-4]</sup>。临床上,硫酸沃拉帕沙主要用于有心肌梗死和外周动脉栓塞病史的患者,以降低其血栓性心血管事件的发生率<sup>[5-6]</sup>。2014年5月8日,硫酸沃拉帕沙获美国FDA批准上市,商品名Zontivity<sup>[2,7]</sup>。目前2015

年版《中国药典》、《欧洲药典》(9.0版)、《日本药典》(16版)与《美国药典》(40版)均未收载该药。已有文献报道了硫酸沃拉帕沙片的溶出度测定方法<sup>[8]</sup>,但尚未见有关于硫酸沃拉帕沙原料药中有机溶剂残留量测定的报道。硫酸沃拉帕沙后5步合成工艺中分别使用了乙酸乙酯、甲醇、二氯甲烷、乙醇、乙腈、四氢呋喃和甲苯等有机溶剂。为确保药品的安全、有效和质量可控,根据2015年版《中国药典》(四部)<sup>[9]</sup>的相关规定和人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)指导原则<sup>[10-11]</sup>的相关要求,应增加有机溶剂的考察。因此,笔者对硫酸沃拉帕沙原料药中7种有机溶剂的残留量进行了同时测定,以完善其药品质量检测项目。

## 1 材料

### 1.1 仪器

7890N型气相色谱仪,包含氢火焰离子化检测器(FID)、7697A顶空自动进样器等(美国Agilent公司);BS 210S型十万分之一电子分析天平(德国Sartorius公司);ZUPT-I-20T型纯水机(台湾艾柯电子有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

硫酸沃拉帕沙原料药[山东省化学药物重点实验室自制,批号:20171001(纯度:99.8%)、20171002(纯度:99.7%)、20171003(纯度:99.8%)];乙酸乙酯对照品(批号:20161106,纯度:99.7%)、甲醇对照品(批号:20170206,纯度:99.8%)、二氯甲烷对照品(批号:20170310,纯度:99.5%)、乙醇对照品(批号:20161208,纯度:99.8%)、乙腈对照品(批号:20170808,纯度:99.8%)、四氢呋喃对照品(批号:20160912,纯度:99.8%)、甲苯对照品(批号:20170502,纯度:99.6%)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:Agilent DB-624毛细管柱(30 m×0.53 mm, 3.0 μm);升温程序:初始温度为40℃,保持8 min,以25℃/min的速度升温至160℃,保持2 min;进样口温度:220℃;检测器:FID;检测器温度:250℃;载气:氮气(纯度:99.999%);流速:2.0 mL/min;分流比:20:1;顶空进样量:1 mL;顶空瓶装样量:5 mL;顶空平衡温度:80℃;顶空平衡时间:30 min。

### 2.2 溶液的制备

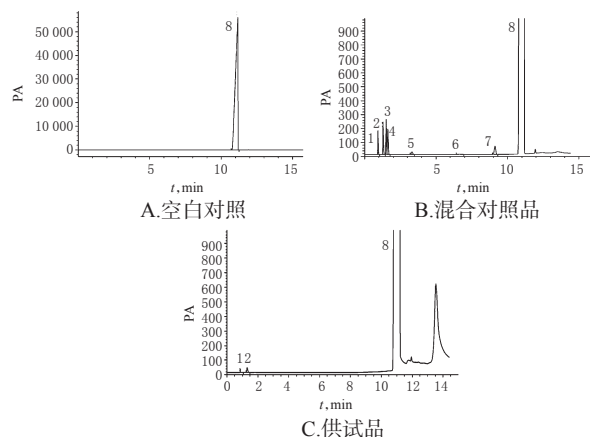
2.2.1 混合对照品溶液 分别称取各待测成分对照品适量,置于同一100 mL量瓶中,加DMF溶解并定容,摇匀,制成乙酸乙酯、甲醇、二氯甲烷、乙醇、乙腈、四氢呋喃、甲苯质量浓度分别为500、300、60、500、41、72.89 μg/mL的混合对照品贮备液。精密量取上述混合对照品贮备液5 mL,置于50 mL量瓶中,加DMF定容,摇匀,即得。

2.2.2 供试品溶液 精密称取原料药样品0.5 g,置于顶空瓶中,精密加入DMF 5 mL,密封,振摇使溶解,即得。

2.2.3 空白对照溶液 精密量取DMF 5 mL作为空白对照溶液。

### 2.3 系统适用性试验

精密量取“2.2”项下空白对照溶液、混合对照品溶液和供试品溶液各适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,详见图1。结果,理论板数以甲醇峰计为39 548;各待测成分峰分离度均大于2。



注:1.甲醇;2.乙醇;3.二氯甲烷;4.乙酸乙酯;5.乙腈;6.四氢呋喃;7.甲苯;8.DMF

Note: 1. methanol; 2. ethanol; 3. dichloromethane; 4. ethyl acetate; 5. acetonitrile; 6. tetrahydrofuran; 7. toluene; 8. DMF

图1 气相色谱图

Fig 1 GC chromatograms

### 2.4 线性关系考察

分别精密量取“2.2.1”项下混合对照品贮备液0.1、0.5、1、2、3、4、5、10 mL,置于25 mL量瓶中,加DMF定容,摇匀,制成系列混合对照品溶液。精密量取上述系列混合对照品溶液各5 mL,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以各待测成分质量浓度(x, μg/mL)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,回归方程与线性范围见表1。

表1 回归方程与线性范围

Tab 1 Results of regression equation and linear range

待测成分	回归方程	r	线性范围, μg/mL
乙酸乙酯	$y=2.7856x-0.4578$	0.9998	2.0~201.0
甲醇	$y=2.4583x+1.1087$	0.9994	1.2~122.3
二氯甲烷	$y=2.0517x+0.8288$	0.9992	0.24~24.0
乙醇	$y=0.9984x+0.3287$	0.9999	2.0~200.3
乙腈	$y=5.0247x+0.0685$	0.9999	0.2~16.7
四氢呋喃	$y=3.8336x+2.2647$	0.9993	0.3~29.0
甲苯	$y=1.7341x-0.9847$	0.9993	0.4~35.8

### 2.5 定量限与检出限考察

分别精密量取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量,倍比稀释,并按“2.1”项下色谱条件进样测定,以信噪比10:1、3:1分别计算定量限、检出限。结果,乙酸乙酯、甲醇、二氯甲烷、乙醇、乙腈、四氢呋喃和甲苯的定量限分别为2.0、1.2、0.24、2.0、0.2、0.3、0.4 μg/mL,检出限分别为0.60、0.30、0.07、0.60、0.06、0.09、0.12 μg/mL。

## 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”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果,乙酸乙酯、甲醇、二氯甲烷、乙醇、乙腈、四氢呋喃和甲苯峰面积的RSD分别为2.4%、3.6%、3.7%、2.8%、3.3%、2.9%、2.8% ( $n=6$ ),表明仪器精密度良好。

## 2.7 稳定性试验

取“2.2.2”项下供试品溶液(批号:20171001)适量,置于10 mL量瓶中,加入“2.2.1”项下混合对照品贮备液1.0 mL,加DMF定容,摇匀,分别于室温下放置0、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,乙酸乙酯、甲醇、二氯甲烷、乙醇、乙腈、四氢呋喃和甲苯峰面积的RSD分别为3.2%、3.8%、2.9%、3.4%、2.7%、2.8%、3.1% ( $n=5$ ),表明供试品溶液在室温下放置8 h内基本稳定。

## 2.8 重复性试验

精密称取原料药样品(批号:20171001)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,记录峰面积并计算样品残留量。结果,乙腈、四氢呋喃、乙酸乙酯、二氯甲烷和甲苯均未检出;甲醇和乙醇残留量平均值分别为0.01%、0.06%,RSD分别为2.8%、1.9% ( $n=6$ ),表明本方法重复性良好。

## 2.9 加样回收率试验

取已知残留量原料药样品(批号:20171001)适量,共9份,分别加入低、中、高质量浓度的各待测成分对照品溶液适量,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,记录峰面积并计算加样回收率,结果见表2。

表2 加样回收率试验结果( $n=9$ )

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

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, %		
乙酸乙酯	0.5011	0	50.4	49.5	98.21	98.73	0.88		
	0.5024	0	50.4	48.9	97.02				
	0.5014	0	50.4	49.5	98.21				
	0.5046	0	251.6	251.2	99.84				
	0.5047	0	251.6	248.9	98.93				
	0.5028	0	251.6	247.6	98.41				
	0.5047	0	504.8	502.1	99.47				
	0.5069	0	504.8	502.6	99.56				
	0.5027	0	504.8	499.3	98.91				
	0.5011	50.11	30.7	80.21	98.05			98.70	0.54
	0.5024	50.24	30.7	80.44	98.37				
	0.5014	50.14	30.7	80.44	98.70				
0.5046	50.46	153.4	202.86	99.35					
0.5047	50.47	153.4	202.07	98.83					
0.5028	50.28	153.4	201.08	98.31					
0.5047	50.47	306.9	353.87	98.86					
0.5069	50.69	306.9	352.19	98.24					
0.5027	50.27	306.9	356.07	99.64					
二氯甲烷	0.5011	0	6.1	6.0	98.36	98.72	0.83		
	0.5024	0	6.1	6.0	98.36				
	0.5014	0	6.1	6.1	100.00				

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, %			
乙醇	0.5046	0	30.4	30.2	99.34	99.15	0.34			
	0.5047	0	30.4	29.8	98.03					
	0.5028	0	30.4	29.6	97.37					
	0.5047	0	60.8	60.2	99.01					
	0.5069	0	60.8	60.5	99.51					
	0.5027	0	60.8	59.9	98.52					
	0.5011	200.44	50.4	250.64	99.60					
	0.5024	200.96	50.4	250.78	98.81					
	0.5014	200.56	50.4	250.46	99.01					
	0.5046	201.84	251.6	451.64	99.28					
	0.5047	201.88	251.6	450.48	98.81					
	0.5028	201.12	251.6	451.22	99.40					
乙腈	0.5047	201.88	502.4	700.48	99.24	98.22	0.79			
	0.5069	202.76	502.4	698.46	98.67					
	0.5027	201.08	502.4	700.88	99.48					
	0.5011	0	4.1	4.0	97.56					
	0.5024	0	4.1	4.0	97.56					
	0.5014	0	4.1	4.0	97.56					
	0.5046	0	20.6	20.2	98.06					
	0.5047	0	20.6	20.4	99.03					
	0.5028	0	20.6	20.1	97.57					
	0.5047	0	41.2	40.6	98.54					
	0.5069	0	41.2	40.5	98.30					
	0.5027	0	41.2	41.1	99.76					
四氢呋喃	0.5011	0	7.2	7.1	98.61	98.66	0.65			
	0.5024	0	7.2	7.0	97.22					
	0.5014	0	7.2	7.1	98.61					
	0.5046	0	36.3	36.1	99.45					
	0.5047	0	36.3	35.9	98.90					
	0.5028	0	36.3	35.8	98.62					
	0.5047	0	72.6	71.4	98.35					
	0.5069	0	72.6	72.1	99.31					
	0.5027	0	72.6	71.8	98.90					
	甲苯	0.5011	0	8.9	8.8			98.88	98.63	0.59
		0.5024	0	8.9	8.7			97.75		
		0.5014	0	8.9	8.8			98.88		
0.5046		0	44.6	44.3	99.33					
0.5047		0	44.6	43.9	98.43					
0.5028		0	44.6	43.6	97.76					
0.5047		0	89.2	88.6	99.33					
0.5069		0	89.2	87.9	98.54					
0.5027		0	89.2	88.1	98.77					

## 2.10 耐用性试验

2.10.1 色谱柱考察 精密称取原料药样品(批号:20171002)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[分别设置色谱柱为DB-624(30 m $\times$ 0.53 mm, 3.0  $\mu\text{m}$ )、AT-624(30 m $\times$ 0.53 mm, 3.0  $\mu\text{m}$ )、CP-624(30 m $\times$ 0.53 mm, 3.0  $\mu\text{m}$ )]进样测定,记录峰面积并计算样品残留量,结果见表3。结果表明,色谱柱发生一定程度变化时,本方法能满足试验要求,提示耐用性良好。

2.10.2 顶空平衡温度考察 精密称取原料药样品(批号:20171002)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(分别设置顶空温度为79、80、81  $^{\circ}\text{C}$ )进样测定,记录峰面积并计算样品残留量,结

果见表3。结果表明,顶空平衡温度发生一定程度变化时,本方法能满足试验要求,提示耐用性良好。

2.10.3 流速考察 精密称取原料药样品(批号:20171003)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(分别设置流速为1.9、2.0、2.1 mL/min)进样测定,记录峰面积并计算样品残留量,结果见表3。结果表明,流速发生一定程度变化时,本方法能满足试验要求,提示耐用性良好。

2.10.4 柱温(初始温度)考察 精密称取原料药样品(批号:20171003)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[分别设置柱温(初始温度)为39、40、41℃]进样测定,记录峰面积并计算样品残留量,结果见表3。结果表明,柱温(初始温度)发生一定程度变化时,本方法能满足试验要求,提示耐用性良好。

表3 耐用性试验结果

Tab 3 Results of durability tests

色谱条件	设置	甲醇			乙醇		
		含量,%	平均值,%	RSD,%	含量,%	平均值,%	RSD,%
色谱柱	DB-624	0.011	0.011	2.37	0.062	0.062	4.08
	AT-624	0.010			0.064		
	CP-624	0.011			0.059		
顶空平衡温度	79℃	0.016	0.015	6.67	0.061	0.060	4.41
	80℃	0.014			0.057		
	81℃	0.015			0.062		
流速	1.9 mL/min	0.012	0.012	4.95	0.057	0.062	7.58
	2.0 mL/min	0.011			0.064		
	2.1 mL/min	0.012			0.066		
柱温(初始温度)	39℃	0.016	0.016	6.25	0.061	0.059	3.39
	40℃	0.017			0.059		
	41℃	0.015			0.057		

### 2.11 样品残留量测定

取3批样品各适量,分别按“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,平行测定3次,记录峰面积并以外标法计算7种有机溶剂的残留量,结果见表4。

表4 样品残留量测定结果(n=3,%)

Tab 4 Determination results of residual solvents in samples(n=3,%)

批号	乙酸乙酯	甲醇	二氯甲烷	乙醇	乙腈	四氢呋喃	甲苯
20171001	未检出	0.01	未检出	0.04	未检出	未检出	未检出
20171002	未检出	0.01	未检出	0.04	未检出	未检出	未检出
20171003	未检出	0.01	未检出	0.03	未检出	未检出	未检出

## 3 讨论

### 3.1 进样方式的选择

本试验待测成分均为低沸点溶剂,虽然直接进样相比顶空进样操作简单,但是待测样品在高温条件下可能分解出挥发性产物干扰测定结果,故本试验采用顶空进样方式<sup>[11-12]</sup>。

### 3.2 色谱柱的选择

笔者前期分别选择了不同极性的毛细管柱进行试验,如DB-1701、HP-1、HP-5、DB-624。结果,采用HP-1柱进样测定时,甲醇、二氯甲烷与乙醇峰不能完全分离;

采用DB-1701、HP-5柱进样测定时,乙酸乙酯与甲醇峰不能完全分离;而采用DB-624柱进样测定时,各待测成分峰之间的分离度均符合要求<sup>[13]</sup>。因此,选择DB-624为本试验的色谱柱。

### 3.3 溶剂的选择

顶空气相色谱法常用溶剂为水、DMF、N-甲基吡咯烷酮和二甲基亚砜。硫酸沃拉帕沙的水溶性较差,因此不可以水为溶剂。经考察硫酸沃拉帕沙在DMF中溶解性良好,且DMF在各待测成分之后出峰,对测定结果无干扰,故本试验选用DMF作为溶剂。

综上所述,本方法操作简便、准确,精密度、稳定性、重复性、耐用性好,可用于硫酸沃拉帕沙原料药中7种有机溶剂残留量的同时测定。

### 参考文献

- [1] 王丹妮. Vorapaxar sulfate[J]. 中国药物化学杂志, 2014, 24(6):496-499.
- [2] 李春杏,朱珠. 抗血小板新药 Vorapaxar[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(6):601-604.
- [3] 马潇. 抗血栓药硫酸沃拉帕沙及关键中间体合成工艺研究[D]. 上海:上海医药工业研究院, 2016.
- [4] IANNOPOLO G, CAMPOROTONDO R, DE FERRARI GM, et al. Efficacy versus safety: the dilemma of using novel platelet inhibitors for the treatment of patients with ischemic stroke and coronary artery disease[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2014, 10:321-329.
- [5] 郭宗儒. 基于天然产物首创的凝血酶受体拮抗剂沃拉帕沙[J]. 药学学报, 2016, 51(3):496-498.
- [6] GOTO S, YAMAGUCHI T, IKEDA Y, et al. Safety and exploratory efficacy of the novel thrombin receptor (PAR-1) antagonist SCH530348 for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(2):156-164.
- [7] 高云,展鹏. 硫酸沃拉帕沙合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(8):1081-1084.
- [8] 谭辉,张吉,周维. HPLC法测定硫酸沃拉帕沙片的溶出度[J]. 华东科技, 2015(6):25-26.
- [9] 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.
- [10] ICH指导委员会. 药品注册的国际技术要求:质量部分[M].北京:人民卫生出版社, 2006:79.
- [11] 李眉,马玉楠. 简介ICH关于药品中溶剂残留的指导原则[J]. 中国药师, 1998, 1(3):119-120.
- [12] 刘葵葵,邓玉晓. 顶空气相色谱法同时测定法匹拉韦原料药中5种有机溶剂的残留量[J]. 中国药房, 2017, 28(24):3415-3418.
- [13] 张佳莉,顾冬飞. 毛细管气相色谱法同时测定盐酸普萘洛尔原料药中5种有机溶剂残留量[J]. 中国药房, 2015, 26(6):831-833.

(收稿日期:2017-10-11 修回日期:2018-02-15)

(编辑:张静)