

HPLC 测定替卡西林钠及注射用替卡西林钠克拉维酸钾中的有关物质

王茉莉^{1,2}, 张兰桐^{2*}, 张菁¹, 陈汝红¹(1.河北省药品检验研究院, 石家庄 050011; 2.河北医科大学药学院, 石家庄 050017)

摘要: 目的 建立测定替卡西林钠及注射用替卡西林钠克拉维酸钾中有关物质的高效液相色谱梯度洗脱法。方法 采用 HPLC 梯度洗脱法, 色谱柱为 Waters XBridge™ C₁₈ 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 以 0.01 mol·L⁻¹ 磷酸氢二铵溶液(pH 7.0) 为流动相 A, 0.01 mol·L⁻¹ 磷酸氢二铵溶液(pH 7.0)-甲醇(50 : 50)为流动相 B, 梯度洗脱; 流速为 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长为 220 nm; 柱温为 30 °C。结果 与等度洗脱法比较, 梯度洗脱法具有更强的分析杂质的能力, 样品中各成分的分度及检出灵敏度均满足有关物质测定要求。替卡西林杂质 A 与破坏条件下产生的降解杂质与主成分峰分离较好; 替卡西林的最低检出限为 4.8 ng, 克拉维酸的最低检出限为 7.3 ng; 原料药与制剂样品中替卡西林杂质 A 均<1.5%, 最大单个杂质均<2.0%, 总杂质均<4.0%。结论 本方法专属性好, 灵敏度高, 可用于替卡西林钠原料药和注射用替卡西林钠克拉维酸钾中有关物质的测定。

关键词: 梯度洗脱; 高效液相色谱法; 替卡西林钠; 注射用替卡西林钠克拉维酸钾; 有关物质

中图分类号: R284.1; R917.101

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)12-1553-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.12.015

Determination of Related Substances in Ticarcillin Disodium and Potassium Clavulanate for Injection by HPLC with Gradient Elution

WANG Moli^{1,2}, ZHANG Lantong^{2*}, ZHANG Jing¹, CHEN Ruhong¹(1.The Institute for Drug Control and Study of Hebei Province, Shijiazhuang 050011, China; 2.School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a gradient HPLC method for related substances of ticarcillin disodium-clavulanate potassium for injection. **METHODS** The column was Waters XBridge™ C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm). Mobile phase A was 0.01 mol·L⁻¹ ammonium dibasic phosphate solution (pH 7.0), mobile phase B was 0.01 mol·L⁻¹ ammonium dibasic phosphate solution (pH 7.0)-menthol(50 : 50). The flow rate was 1.0 mL·min⁻¹, linear gradient elution. The column temperature was 30 °C. The detection wavelength was 220 nm. **RESULTS** Contrast to isocratic elution, gradient elution was more widely applied on the separation of the related substance. The resolution and sensitivity of related substance was in accord with the demands. The impurities and impurity A were all separated from ticarcillin and clavulanate. Limit of detection for ticarcillin was 4.8 ng. Limit of detection for Clavulanate was 7.3 ng. The content of ticarcillin impurity A was less than 1.5%, the content of the single biggest impurity was less than 2.0%, the total content of related substance were less than 4.0% in samples of the materiel and preparation. **CONCLUSION** The proposed HPLC method was specific, sensitive and suitable for the determination of related substances of ticarcillin and ticarcillin disodium-clavulanate potassium for injection.

KEY WORDS: gradient elution; HPLC; ticarcillin disodium; ticarcillin disodium and potassium clavulanate for injection; related substance

替卡西林是一种新的噻烯羧基青霉素, 为半合成的抗假单胞菌青霉素, 其抗菌谱和药理学特性与羧苄西林类似, 通过干扰粘肽交叉联结而影响细菌细胞壁的合成, 导致细胞壁的缺陷或薄弱, 细菌呈现畸形, 继以迅速溶解死亡, 从而达抗菌作用。替卡西林对革兰氏阳性菌的抑菌作用低于青霉素 G; 对革兰氏阴性菌的抑菌作用较羧苄西林强数倍。铜绿假单胞菌易对本品耐药。由于革兰阳性菌和阴性菌都能产生 β-内酰胺酶, 这类酶

能在青霉素类药物作用于病原体之前将其破坏, 从而降低治疗效果。克拉维酸钾对多种 β-内酰胺酶均是一种强有力的抑制剂, 因此与替卡西林的复合剂型成为抗菌活性更强、抗菌谱更广的抗菌药物^[1]。注射用替卡西林钠克拉维酸钾是替卡西林钠与克拉维酸钾的复方制剂, 是由史克必成公司最早研制成功。近年来, 有文献报道该制剂对治疗老年社区获得性肺炎(CAP)有明显的疗效^[2-3], 而且非发酵菌对其耐药性也低^[4]。

作者简介: 王茉莉, 女, 博士生, 副主任药师 Tel: 13933056230
博导 Tel: 13930110031 E-mail: zhanglantong@263.net

E-mail: moliwang_003@163.com *通信作者: 张兰桐, 男, 教授,

目前, 该品种的原料药及制剂所执行的标准均为企标, 而且各企业的质量标准中有关物质测定均采用等度洗脱法。本研究建立了梯度洗脱 HPLC 测定替卡西林钠原料药及其注射用替卡西林钠克拉维酸钾中替卡西林的有关物质, 运用该色谱条件不但主峰与杂质峰出峰时间适宜, 并能有效地分离各个杂质峰, 检出的杂质个数增加, 对于更好地控制其质量有重要的意义。

1 仪器与试剂

UltiMate 3000 高效液相色谱仪(紫外检测器和二极管阵列检测器, 美国 Thermo 公司); Agilent 1200 高效液相色谱仪(紫外检测器, 美国 Agilent 公司); XS205 型电子天平(瑞士梅特勒公司)。

替卡西林对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 130569-200902, 含量: 84.0%); 克拉维酸对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 130429-201307, 含量: 95.0%); 替卡西林杂质 A 对照品(TLC Pharmachem 公司, 批号: 1508-066A3, 含量: 87.4%); 替卡西林钠原料药(A 厂, 批号: 110415、110416、110417; B 厂, 批号: 02090801、02090802、02090803); 注射用替卡西林钠克拉维酸钾(C 厂, 批号: 30511301、30511302、30511401, 规格: 1.6, 3.2 g; D 厂, 批号: 110401、110501, 规格: 1.6, 3.2 g; E 厂, 批号: 110401、110402, 规格: 1.6, 3.2 g); 磷酸氢二铵、磷酸为分析纯; 甲醇为色谱纯; 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件与系统适用性试验

2.1.1 色谱条件 色谱柱: Waters XBridge™ C₁₈ 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 A 为 0.01 mol·L⁻¹ 磷酸氢二铵溶液(用磷酸调节 pH 值至 7.0), 流动相 B 为 0.01 mol·L⁻¹ 磷酸氢二铵溶液(用磷酸调节 pH 值至 7.0)-甲醇(50:50), 线性梯度洗脱程序如下: 0 min, 100%A; 30 min, 30%A; 40 min, 30%A; 45 min, 100%A; 50 min, 100%A。流速为 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长为 220 nm; 柱温为 30 °C; 进样量为 20 μL。

2.1.2 系统适用性 取供试品溶液适量, 置 80 °C 水浴中加热 1 h, 取出, 放冷, 取 20 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 见图 1。替卡西林钠两异构体峰的出峰时间分别为 15.2, 16.5 min, 两者间分离度为 2.0, 与其相对保留时间 1.94 倍处的较大杂

质峰为替卡西林杂质 A(3-噁吩甲基青霉噻唑酸)的峰, 杂质 A 与相邻杂质峰之间的分离度符合要求(均>1.5)。见图 1。

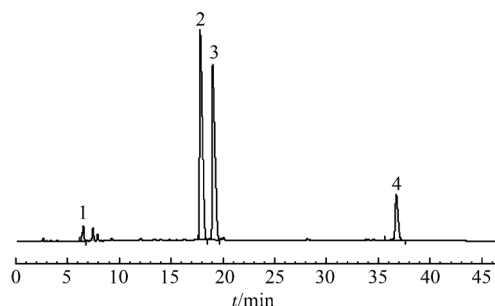


图 1 系统适用性试验图谱

1-克拉维酸; 2,3-替卡西林; 4-替卡西林杂质 A。

Fig. 1 HPLC chromatogram of system suitability test solution
1-clavulanate; 2,3-ticarcillin; 4-ticarcillin impurity A.

2.1.3 溶液的制备 ①供试品溶液制备: 取样品适量, 加流动相 A 溶解并稀释成每 1 mL 中含 1.0 mg 的溶液, 作为供试品溶液(临用新制)。②对照品溶液的制备: 精密量取对照品溶液 1 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加流动相 A 稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。③灵敏度检测溶液的制备: 精密量取对照品溶液 1 mL, 置 25 mL 量瓶中, 用流动相 A 稀释至刻度, 摇匀, 作为灵敏度检测溶液。

2.1.4 测定法 分别取上述溶液各 20 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 按自身对照法计算供试品溶液中的有关物质含量。

2.2 洗脱条件的选择

目前中国药典 2015 年版中未收载替卡西林钠原料药及其制剂, 其执行标准均为企标, 其中有关物质的检查均采用等度洗脱法, 流动相组成为 pH 4.3 磷酸盐缓冲液-乙腈(92:8), λ=220 nm。本研究参照英国药典替卡西林钠标准中有关物质检查项下的方法, 建立替卡西林钠及注射用替卡西林钠克拉维酸钾中有关物质的梯度洗脱法, 虽然分析时间延长, 但分离杂质的能力更强, 改善峰形, 提高检测灵敏度, 适用于该品种的有关物质分离。结果见表 1。

分别采用等度洗脱和梯度洗脱法对 2 个厂家的原料药和市售 3 个厂家的制剂样品进行对比检测, 结果在梯度洗脱条件下, 不同厂家产品的杂质个数及种类差异较大, 说明所建的梯度洗脱法更能有效地区别产品的质量, 结果见图 2。

表 1 样品有关物质测定结果

生产企业	规格	批号	洗脱方式	杂质检出个数	有关物质/%		总杂质
					杂质 A	最大单杂	
A1	原料	110415	梯度	8	0.4	0.8	2.1
			等度	4	/	0.7	1.0
A2	原料	110416	梯度	8	0.4	0.7	2.2
			等度	4	/	0.7	1.0
A3	原料	110417	梯度	8	0.4	0.7	2.1
			等度	4	/	0.7	1.0
B1	原料	02090801	梯度	8	0.6	1.5	3.7
			等度	4	/	1.0	2.1
B2	原料	02090802	梯度	8	0.6	1.5	3.7
			等度	4	/	1.0	2.2
B3	原料	02090803	梯度	8	0.6	1.4	3.6
			等度	4	/	1.0	2.2
C1	1.6 g	30511301	梯度	8	1.2	0.2	1.8
			等度	4	/	0.2	0.3
C2	1.6 g	30511302	梯度	8	1.2	0.3	1.8
			等度	4	/	0.2	0.3
C3	3.2 g	30511401	梯度	8	1.2	0.2	1.8
			等度	4	/	0.2	0.3
D1	1.6 g	110501	梯度	8	0.8	0.7	2.5
			梯度	4	/	0.5	1.0
D2	3.2 g	110401	等度	8	0.8	0.7	2.4
			梯度	4	/	0.5	1.1
E1	1.6 g	110401	等度	8	0.5	0.9	2.1
			梯度	4	/	0.7	1.0
E2	3.2 g	110402	等度	8	0.5	0.9	2.2
			梯度	4	/	0.7	1.0

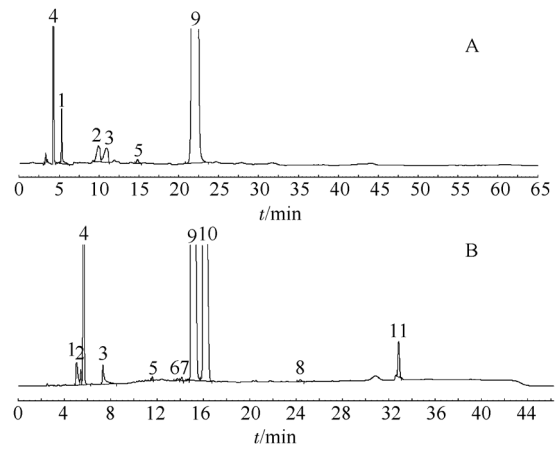


图 2 供试品溶液色谱图

A-等度洗脱; B-梯度洗脱; 4-克拉维酸; 9, 10-替卡西林; 1-3, 5-8-其他杂质; 11-替卡西林杂质 A。

Fig. 2 HPLC chromatograms of sample solution

A-isocratic elution; B-gradient elution; 4-clavulanate; 9, 10-ticarcillin; 1-3, 5-8-other impurities; 11-ticarcillin impurity A.

2.3 专属性试验

使用 Waters XBridge™ C₁₈ 色谱柱, 以强力破坏试验法验证方法的专属性。

取替卡西林钠原料药及其制剂注射用替卡西林钠克拉维酸钾, 分别用 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 1 mL 放置 60 min、0.1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液 1 mL 放置 30 min、30%过氧化氢 2 滴放置 1 min、80 °C 水浴中加热 1 h 和 4 000 lx 光强度下放置 24 h 等苛刻条件进行破坏试验后, 按“2.1.1”项下色谱条件进行检测, 结果见图 3。

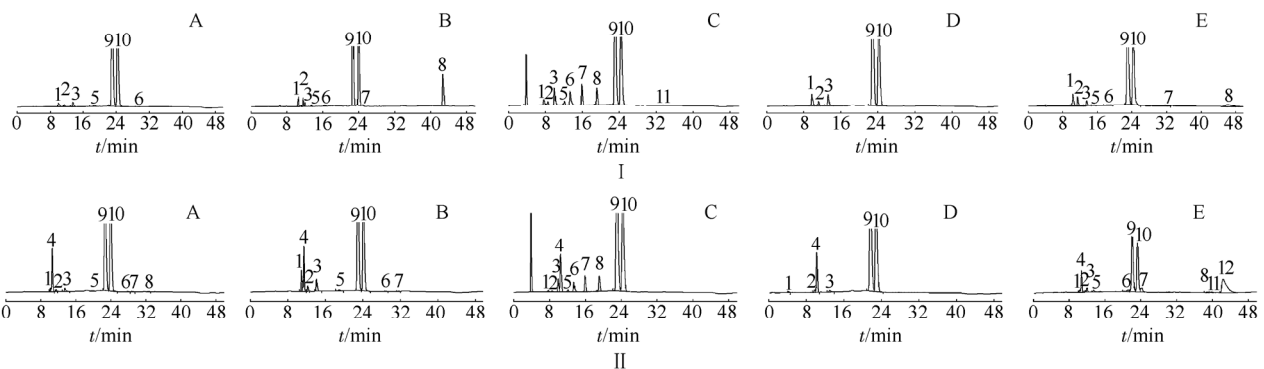


图 3 破坏性试验色谱图

I-原料药; II-制剂; A-酸破坏; B-碱破坏; C-氧化破坏; D-光照破坏; E-高温破坏; 4-克拉维酸; 9,10-替卡西林; 1,2,3,5,6,7,8,11,12-其他杂质。

Fig. 3 HPLC chromatograms of stress test

I-material; II-preparation; A-destroyed by acid; B-destroyed by alkali; C-destroyed by oxidation; D-destroyed by light; E-destroyed by high temperature; 4-clavulanate; 9,10-ticarcillin; 1,2,3,5,6,7,8,11,12-other impurities.

结果表明, 本品经上述极端条件加速降解后, 生成的各种大小不等的降解产物峰均能与主组分峰达到基线分离, 降解产物之间也具有良好的分

离度, 空白溶剂对测定无干扰, DAD 分析结果显示主成分峰中均未发现杂质, 方法具有专属性。替卡西林钠在碱、热、光及氧化破坏条件下均会

发生不同程度的降解；在酸破坏条件下杂质变化不明显；在碱破坏条件下克拉维酸主峰前的杂质峰有所增大；在光、热及氧化破坏条件下杂质个数明显增多；替卡西林杂质 A 在热及氧化破坏条件下增加显著。由分子结构得知，杂质 A 是由替卡西林降解产生，为脱羧基替卡西林，替卡西林经加热脱羧反应后生成替卡西林的杂质 A。制剂中注射用替卡西林钠克拉维酸钾与原料药替卡西林钠的有关物质检查色谱图基本一致，没有新的杂质产生，其他降解杂质均由替卡西林降解产生。且由于克拉维酸在制剂中所占比例极小，其降解杂质的色谱峰小于对照溶液峰面积的 5%，可忽略不计。

2.4 检出限的测定

取替卡西林与克拉维酸对照品适量，精密称定，分别用 $0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸氢二铵溶液(pH 7.0)溶解，逐级稀释制成溶液，取 $20 \mu\text{L}$ 注入色谱仪，记录色谱图。替卡西林：当替卡西林进样浓度为 $0.24 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时(以峰高较低的异构体计)，计算信噪比 $S/N\approx 3$ ，检出限为 4.8 ng 。克拉维酸：当克拉维酸进样浓度为 $0.19 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时，计算信噪比 $S/N\approx 3$ ，检出限为 7.3 ng 。

2.5 重复性试验

取替卡西林钠原料药(A 厂，批号：110415)和注射用替卡西林钠克拉维酸钾(C 厂，批号：1101072)，各精密称取 5 份，按“2.1.1”项下的色谱条件进行实验，按主成分自身对照法计算，对相关物质分析结果的重复性进行评价。结果替卡西林钠原料中替卡西林钠杂质 A 含量的 RSD 为 0.24%，其他最大杂质含量的 RSD 为 0.30%，总杂质含量的 RSD 为 0.78%；注射用替卡西林钠克拉维酸钾制剂中替卡西林钠杂质 A 含量的 RSD 分别为 0.32%，其他最大杂质含量的 RSD 为 0.44%，总杂质含量的 RSD 为 0.92%。表明本法的重复性良好，适合测定杂质含量。

2.6 溶液稳定性试验

取重复性试验项下供试品溶液(包括原料药和制剂)各 2 份，一份置于室温，另一份置于温度为 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 的液相色谱仪样品室中，每隔 2 h 精密量取 $20 \mu\text{L}$ ，按“2.1.1”项下色谱条件进行测定，在 12 h 内，室温下放置的原料药样品中主成分替卡西林的 RSD 为 3.6%，制剂样品中主成分替卡西林的 RSD 为 4.0%；替卡西林杂质 A 含量呈增加的趋势；

单个杂质和杂质总量均有增加。低温下放置的样品中主成分替卡西林的 RSD 均 $<2.0\%$ ；替卡西林杂质 A 含量变化均在 $\pm 0.5\%$ 的范围内；单个杂质和杂质总量均未见增加。表明有关物质项下本品溶液在 12 h 内低温条件下比较稳定，但在室温条件下不稳定，且考虑到本品为 β -内酰胺类抗菌药物，因此建议供试品溶液宜临用新制。

2.7 耐用性试验

分别采用戴安 UltiMate 3000 和 Agilent 1200 2 台高效液相色谱仪；Waters XBridgeTM C₁₈ ($4.6 \text{ mm}\times 250 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$)、Ultimate[®] AQ-C₁₈ ($4.6 \text{ mm}\times 250 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$)、Thermo BDS HYPERSIL C₁₈ ($4.6 \text{ mm}\times 250 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$)、依利特 SinoChrom C₁₈ ($4.6 \text{ mm}\times 250 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$) 4 种色谱柱，流动相中甲醇比例在 $\pm 5\%$ ，缓冲盐溶液的 pH 值在 ± 0.2 内，流速在 $\pm 0.2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ，柱温在 $(40\pm 5) \text{ }^{\circ}\text{C}$ 内变动，对破坏样品、样品进行测试，结果 2 个主峰分别与相邻杂质峰均有较好的分离，所检出的杂质峰数目大体相同，杂质质量无显著差异。

2.8 校正因子和 RRT 的测定

本研究采用标准曲线法测定校正因子，以求准确测定杂质相对于主成分的相对保留时间和校正因子^[5-7]，且采用 3 种不同色谱柱测定校正因子及保留时间，替卡西林杂质 A 及其他未知杂质的校正因子均在 0.9~1.1 内，相对替卡西林主峰的保留时间约为 1.94。结果表明校正因子及相对保留时间在不同的色谱柱具有很好的重复性。并且笔者购买到的国外对照品替卡西林杂质 A 在相同色谱系统下进样测定，进一步确定了杂质 A 的出峰位置。实验表明，采用不加校正因子的主成分自身对照法适用于替卡西林钠及其制剂中有关物质的检测，且本方法省略了已知杂质对照品，却可产生与使用对照品相同的效果，同时又使操作步骤简便、快速，可靠程度优于面积归一化法。

2.9 样品测定

取替卡西林钠原料 6 批，制剂 7 批，依法测定有关物质，测定结果见表 2。通过采用欧洲药典方法测定 2 个厂家 6 批原料样品的有关物质，与本方法的测定结果进行比较，结果表明，两者无显著差异，再次验证了本方法的准确性和可靠性。

3 讨论

3.1 色谱条件的选择

本实验参照英国药典 2010 版^[8]和欧洲药典 7.0

版^[9]中替卡西林钠的有关物质检查方法,以磷酸盐缓冲液-甲醇为流动相,线性梯度洗脱。曾尝试磷酸盐缓冲液-乙腈的色谱系统,杂质数目及某些杂质之间的分离效果不及磷酸盐缓冲液-甲醇的色谱系统。对缓冲盐溶液种类、浓度及 pH 值、甲醇比例、梯度程序进行优化筛选,最终确定文中的色谱条件。

根据替卡西林钠的性质,其对酸和碱均不稳定,而在 pH 6.0~8.0 的条件下较稳定,因此选择中性溶液作为溶剂,以避免其主成分降解而影响杂质测定。国家药品标准中所收录的有关物质检查大多采用等度洗脱法,以水为溶剂溶解样品和稀释对照品;USP 法含量测定项下以 pH 6.4 的磷酸盐缓冲液为溶剂;EP 法采用流动相 A(pH 7.0)为溶剂以溶解替卡西林钠原料药和稀释对照溶液。本研究分别对 3 种溶剂进行考察,结果发现,因替卡西林钠原料药和制剂均易溶于水,以水作溶剂溶解样品,便于操作且节约环保;但经稳定性试验研究发现,样品室温度设为 25 °C,与 pH 6.4 的磷酸盐缓冲液和流动相 A(pH 7.0)2 种溶剂相比,以水为溶剂溶解样品,有关物质检查结果 8 h 内主峰面积变化不大(RSD≤1%),但杂质数目明显增多,总杂质质量增大。而采用 pH 6.4 的磷酸盐缓冲液和流动相 A(pH 7.0)为溶剂溶解样品进行有关物质测定,两者测定结果无显著性差异。但是在制剂注射用替卡西林钠克拉维酸钾的检查中发现,以 pH 6.4 的磷酸盐缓冲液为溶剂溶解样品,该溶剂峰对克拉维酸钾峰稍有干扰。故本研究选择了以流动相 A(pH 7.0)为溶剂溶解样品和稀释对照溶液,既能够保证样品的稳定性,又能够消除溶剂峰的干扰。

3.2 与国家药品标准、欧洲药典测定方法的比较

有关物质方法的关注点在于方法的专属性与灵敏度,即杂质被有效地检出。国家药品标准替卡西林钠及注射用替卡西林钠克拉维酸钾检测方法采用等度洗脱,本研究参照欧洲药典中替卡西林钠有关物质测定方法,并对方法加以改进,采用梯度洗脱法对样品进行检测。运用本色谱条件不但主峰与杂质峰出峰时间适宜,并能有效地分离各个杂质峰,使得杂质检出能力增强,能更科学更有效地对本品进行质量控制。本方法建立时,在 EP 7.0 系统适用性条件的基础上,通过专属性试验研究制定了系统适用性试验溶液的配制方

法,将样品溶液置 80 °C 水浴中加热破坏 1 h 作为系统适用性试验溶液。结果表明本方法省略了已知杂质对照品,却可产生与使用对照品相同的效果,既可满足欧洲药典的规定要求,又增强了系统适用性试验的可操作性和有效性。对于破坏试验产生的杂质峰需结合 LC/MS 试验进行进一步分析,以确定杂质峰的归属情况。

3.3 原料及制剂的检测

原料及制剂的检测结果显示,国内不同生产企业产品的杂质 A 含量、最大单杂量和杂质总量相差较大,某生产企业的产品室温留样仍在合格范围内,提示本品的杂质主要在生产过程中引入,因此生产厂家应调整工艺条件,以控制杂质的来源。由影响因素试验结果可知,由于贮藏条件不同,同一厂家同一批次样品中的杂质 A 含量有一定差异,提示温湿度是影响杂质 A 的关键因素,故本品应在规定条件下贮藏。

REFERENCES

- [1] LAROCHE E, PAWLAK B. Occurrence of antibiotic resistance and class 1, 2 and 3 integrand in *Escherichia coli* isolated from a densely populated estuary (Seine, France) [J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2009(68): 118-130.
- [2] 郁和平. 阿莫西林/克拉维酸和替卡西林/克拉维酸对人类粒细胞活性的影响[J]. *国外医药: 抗生素分册*, 1998, 19(2): 96.
- [3] 曹春强, 郭鹏, 张晓菊. 替卡西林钠克拉维酸钾序贯疗法治疗老年社区获得性肺炎疗效观察[J]. *临床合理用药*, 2009, 2(11): 53-54.
- [4] JIANG W L. Nonfermentative gram negative bacilli infection and antibacterial drugs therapy [J]. *Chin Pharm Aff(中国药事)*, 2009, 23(7): 710-712.
- [5] XIE M F. Validation the importance of pharmaceutical test of stability of pharmaceutical solution [J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2005, 25(1): 107-109.
- [6] LI J, SHI S L, YANG J B. Determination of related substances of pramipexole hydrochloride by correction factor [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2015, 32(11): 1366-1370.
- [7] YUAN C P, LIANG H J, LIN B S, et al. HPLC determination of impurities of fexofenadine hydrochloride in fexofenadine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride sustained release capsules [J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2014, 34(11): 2021-2029.
- [8] Office of the British Pharmacopoeia Commission. *British Pharmacopoeia* [S]. 2011ed. London: Published on the Recommendation of the Medicines Commission, 2010: 2095-2097.
- [9] The Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe(EDQM). *European Pharmacopoeia* [S]. 7th Edition. Strasbourg, France: Published on the Council of Europe, 2010: 3091-3092.

收稿日期: 2015-11-20