

中图分类号: R917; R927 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)24-0081-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.24.019



一测多评法检测头孢克洛胶囊中3种已知杂质*

路愫楠, 张素平, 王柳, 张轶华[△]

(河北省药品医疗器械检验研究院·国家药品监督管理局仿制药质量控制与评价重点实验室, 河北 石家庄 050200)

摘要:目的 建立同时检测头孢克洛胶囊中3种已知杂质的一测多评法。方法 采用高效液相色谱法, 色谱柱为 Waters Sunfire C₁₈ 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为 0.78% 磷酸二氢钠溶液 (pH 4.0, A) - [0.78% 磷酸二氢钠溶液 (pH 4.0) - 乙腈 (55:45, V/V), B], 梯度洗脱; 流速为 1.0 mL/min; 检测波长为 220 nm; 柱温为 25 °C; 进样量为 10 μL。以头孢克洛为内参物, 计算3种已知杂质的相对校正因子, 测定含量并与外标法测定结果比较。结果 头孢克洛 δ-3-异构体、水合羟基化头孢克洛、杂质 I 质量浓度分别在 2.79~55.75 μg/mL、1.54~30.80 μg/mL、2.65~53.02 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好; 检测限分别为 0.14、0.15、0.13 ng, 定量限分别为 0.42、0.46、0.40 ng; 精密度、稳定性、重复性试验结果的 RSD 均小于 2.0% (n=6); 平均加样回收率分别为 99.78%, 102.79%, 101.02%, RSD 分别为 1.90%, 0.75%, 1.01% (n=9); 相对校正因子分别为 0.83, 1.07, 1.34。一测多评法与外标法对3种杂质含量的测定结果基本一致。结论 所建立的方法操作简单, 结果准确, 可用于头孢克洛胶囊的杂质检测。

关键词: 一测多评法; 高效液相色谱法; 相对校正因子; 头孢克洛胶囊; 杂质

Detection of Three Known Impurities in Cefaclor Capsules by QAMS

LU Qienan, ZHANG Suping, WANG Liu, ZHANG Yihua

(Hebei Institute for Drug and Medical Device Control · NMPA Key Laboratory for Quality Control and Evaluation of Generic Drug, Shijiazhuang, Hebei, China 050200)

Abstract: Objective To establish a quantitative analysis of multi-components by single marker (QAMS) method for the simultaneous detection of three known impurities in Cefaclor Capsules. **Methods** High-performance liquid chromatography (HPLC) method was adopted. The chromatographic column was Waters Sunfire C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was 0.78% sodium dihydrogen phosphate solution (pH 4.0, A) - [0.78% sodium dihydrogen phosphate solution (pH 4.0) - acetonitrile (55:45, V/V), B], with gradient elution, the flow rate was 1.0 mL/min, the detection wavelength was 220 nm, the

*基金项目: 中央引导地方科技发展资金项目 [216Z2605G]。

第一作者: 路愫楠, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为药物分析, (电子信箱) 851264618@qq.com。

[△]通信作者: 张轶华, 女, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为药品质量标准和药物分析, (电子信箱) zhangyihua0915@163.com。

[11] SMELICK GS, HEFFRON TP, CHU L, et al. Prevalence of acid-reducing agents (ARA) in cancer populations and ARA drug-drug interaction potential for molecular targeted agents in clinical development[J]. Mol Pharm, 2013, 10(11): 4055-4062.

[12] CORTELLINI A, DI MAIO M, NIGRO O, et al. Differential influence of antibiotic therapy and other medications on oncological outcomes of patients with non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab versus cytotoxic chemotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(4): e002421.

[13] HOPKINS AM, BADAOU S, KICHENADASSE G, et al. Efficacy of Atezolizumab in Patients With Advanced NSCLC Receiving Concomitant Antibiotic or Proton Pump Inhibitor Treatment: Pooled Analysis of Five Randomized Control Trials[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(6): 758-767.

[14] FAILING JJ, FINNES HD, KOTTSCHADE LA, et al. Effects of commonly used chronic medications on the outcomes of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma[J]. Melanoma Res, 2016, 26(6): 609-615.

[15] GAUCHER L, ADDA L, SÉJOURNÉ A, et al. Associations between dysbiosis-inducing drugs, overall survival and tumor response in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 17588359211000591.

[16] IMHANN F, BONDER MJ, VICH VILA A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome[J]. Gut, 2016, 65(5): 740-748.

[17] LE BASTARD Q, AL-GHALITH GA, GRÉGOIRE M, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(3): 332-345.

[18] ZIMMERMANN P, CURTIS N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review[J]. J Infect, 2019, 79(6): 471-489.

[19] 金子妍, 何治尧, 徐琰. 免疫抑制剂用于肿瘤免疫治疗的免疫相关不良事件研究进展[J]. 中国药业, 2021, 30(20): 1-5.

(收稿日期: 2023-03-28; 修回日期: 2023-06-17)

column temperature was 25 °C, and the injection volume was 10 µL. The relative correction factors of three known impurities were calculated with cefaclor as the internal reference, the content of the impurities was determined and compared with that by the external standard method (ESM). **Results** The linear ranges of cefaclor δ -3-isomer, hydrated hydroxylated cefaclor and impurity I were 2.79 – 55.75 µg / mL, 1.54 – 30.80 µg / mL, 2.65 – 53.02 µg / mL respectively. The limits of detection (LOD) were 0.14, 0.15, 0.13 ng, and the limits of quantification (LOQ) were 0.42, 0.46, 0.40 ng, respectively. The RSDs of precision, stability and repeatability tests were all lower than 2.0% ($n = 6$). The average recovery rates were 99.78%, 102.79%, 101.02% with RSDs of 1.90%, 0.75% and 1.01% ($n = 9$) respectively. The relative correction factors were 0.83, 1.07, 1.34, respectively. The content of three impurities determined by QAMS method and ESM was similar. **Conclusion** The established method is simple and accurate, which can be used for the impurity detection of Cefaclor Capsules.

Key words: QAMS; HPLC; relative correction factor; Cefaclor Capsules; impurity

头孢克洛为第2代半合成头孢菌素类抗菌药物,其可抑制细菌细胞壁合成,临床主要用于治疗敏感菌所致呼吸系统、泌尿系统、耳鼻喉科、皮肤、软组织等的感染。2020年版《中国药典(二部)》记载了头孢克洛原料及制剂,在有关物质项下规定了头孢克洛峰与头孢克洛 δ -3-异构体峰之间的分离度应不小于2.0,规定了单个杂质和杂质总和的限度,但未对各已知杂质进行控制。头孢克洛原料及制剂的有关物质水合羟基化头孢克洛^[1]、头孢克洛 δ -3-异构体^[2-4]均有系统报道,也有对头孢克洛胶囊中12种未知杂质的检测^[5],但尚未见用一测多评法对3种已知杂质(头孢克洛 δ -3-异构体、水合羟基化头孢克洛、杂质I)进行定量控制的报道。高效液相色谱(HPLC)法是目前药品有关物质检查最常规的手段,但其常用的外标法常受杂质标准物质获得困难等因素制约。一测多评法由于在日常检验中省去了杂质标准物质,又同时考虑了杂质与主成分的响应因子可能不同所引起的测定误差,准确度较好^[6-15]。本研究中探讨了一测多评法用于控制头孢克洛胶囊中3种已知杂质的可行性,为该制剂的质量控制提供了参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Waters e2695型高效液相色谱仪,包括紫外-可见分光检测器(美国Waters公司);MCM36型电子天平(德国Sartorius公司,精度为0.001 mg)。

1.2 试剂

头孢克洛胶囊(某厂,批号分别为E382191102, E362191103, E392191104);头孢克洛对照品(中国食品药品检定研究院,批号为130481-202007,含量84.1%);头孢克洛 δ -3-异构体(欧洲药典对照品,批号为C0640000,含量100%);水合羟基化头孢克洛对照品(批号为PITBK-2-20190112-03,含量97.79%),杂质I对照品(批号为PITBK-E-EP-YN0529-01,含量97.74%),均购自广州牌牌生物科技有限公司;乙

腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Waters Sunfire C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 µm);流动相:0.78%磷酸二氢钠溶液(取磷酸二氢钠7.8 g,加水溶解并稀释至1 000 mL,用磷酸调pH至4.0;A)-[0.78%磷酸二氢钠溶液pH 4.0-乙腈(55:45, V/V);B],梯度洗脱(0~30 min时95%A→75%A, 30~45 min时75%A→0 A, 45~50 min时0 A, 50~51 min时0 A→95%A, 51~61 min时95%A);流速:1.0 mL/min;检测波长:220 nm;柱温:25 °C;进样量:10 µL;样品放置温度:4 °C。

2.2 溶液制备

取头孢克洛对照品适量,精密称定,用0.27%磷酸二氢钠溶液(pH 2.5,下同)溶解并制成每1 mL约含头孢克洛10 µg的对照品溶液。分别取头孢克洛、头孢克洛 δ -3-异构体、水合羟基化头孢克洛和杂质I对照品各适量,精密称定,用0.27%磷酸二氢钠溶液(pH 2.5)制成1 mg/mL的单一对照品贮备液;分别精密量取头孢克洛对照品贮备液0.1 mL、头孢克洛 δ -3-异构体对照品贮备液0.25 mL、水合羟基化头孢克洛对照品贮备液0.25 mL、杂质I对照品贮备液0.15 mL,置10 mL容量瓶中,用0.27%磷酸二氢钠溶液定容,摇匀,作为混合对照品溶液。取20粒样品内容物,研细,取约相当于头孢克洛(按C₁₅H₁₄ClN₃O₄S)0.5 g,精密称定,置100 mL容量瓶中,加0.27%磷酸二氢钠溶液溶解并定容,摇匀,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。

2.3 方法学考察

2.3.1 专属性试验

分离度考察:取混合对照品溶液适量,按2.1项下色谱条件进样测定,结果出峰顺序依次为头孢克洛 δ -3-异构体、头孢克洛、水合羟基化头孢克洛和杂质I,各峰间的分离度依次为10.9, 6.3, 5.1,均达到完全分离。详见图1。

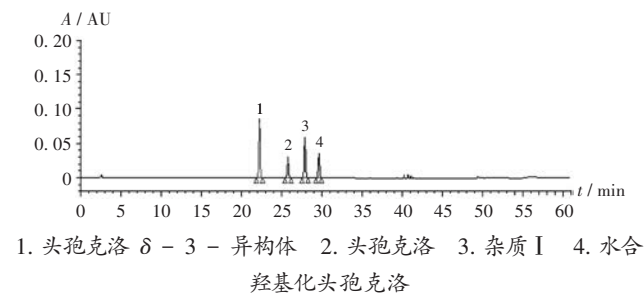


图 1 分离度考察高效液相色谱图

1. Cefaclor δ -3-isomer 2. Cefaclor 3. Impurity I 4. Hydrated hydroxylated cefaclor

Fig. 1 HPLC chromatograms of resolution test

破坏性试验:取供试品(批号为 E382191102)适量,约相当于头孢克洛 0.5 g,精密称定,置 100 mL 容量瓶中,分别按下述方法破坏。1)未破坏。加 0.27% 磷酸二氢钠(pH 2.5)溶解并定容,摇匀,滤过,取续滤液。2)酸破坏。加入 1 mol/L 盐酸 1 mL,室温放置 1 h,加 1 mol/L

氢氧化钠 1 mL,加 0.27% 磷酸二氢钠(pH 2.5)定容,摇匀,滤过,取续滤液。3)碱破坏。加入 1 mol/L 氢氧化钠 1 mL,室温放置 1 h,加 1 mol/L 盐酸 1 mL,加 0.27% 磷酸二氢钠(pH 2.5)定容,摇匀,滤过,取续滤液。4)氧化破坏。加入 30% 过氧化氢溶液 1 mL,室温放置 1 h,加 0.27% 磷酸二氢钠(pH 2.5)定容,摇匀,滤过,取续滤液。5)内容物热破坏。置 80℃ 加热 1 h,取出放冷,加 0.27% 磷酸二氢钠(pH 2.5)溶解并定容,摇匀,滤过,取续滤液。6)溶液热破坏。加适量 0.27% 磷酸二氢钠(pH 2.5)溶解,置 80℃ 加热 1 h,取出放冷,加 0.27% 磷酸二氢钠(pH 2.5)稀释并定容,摇匀,滤过,取续滤液。7)光破坏。取未破坏溶液适量,置 5 000 lx 照度下光照 24 h。取破坏后的溶液适量,按 2.1 项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果各降解杂质与主峰均分离良好。详见图 2。

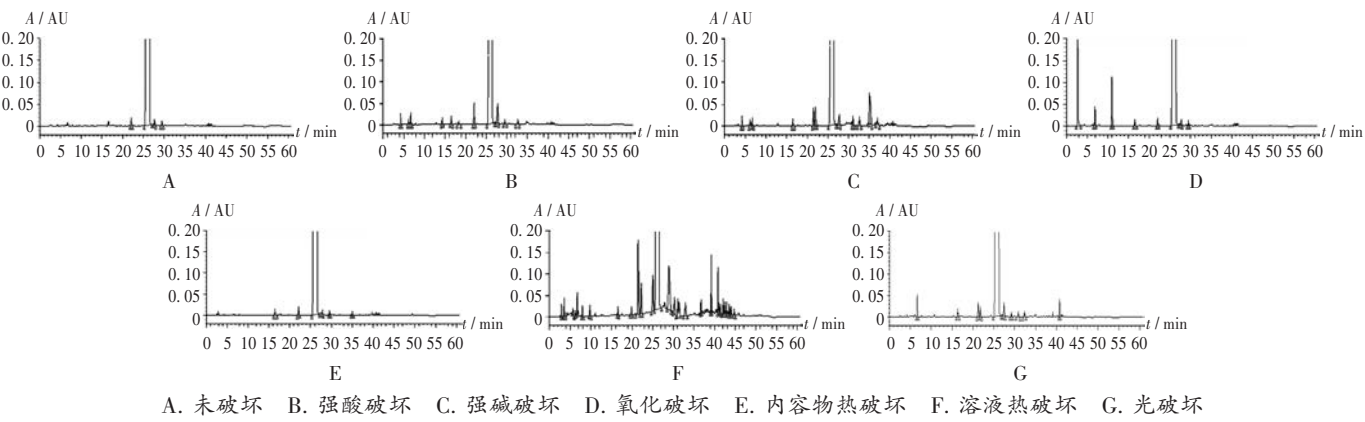


图 2 破坏性试验高效液相色谱图

A. No damage B. Strong acid damage C. Strong alkali damage D. Oxidative damage E. Content thermal damage F. Solution thermal damage G. Light damage

Fig. 2 HPLC chromatograms of damage test

2.3.2 线性关系考察

精密量取头孢克洛、头孢克洛 δ -3-异构体、水合羟基化头孢克洛和杂质 I 的对照品贮备液各适量,用 0.27% 磷酸二氢钠(pH 2.5)分别稀释,制成系列对照品溶液,以质量浓度(X , mg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归。回归方程及线性范围见表 1。

表 1 头孢克洛及 3 种已知杂质的回归方程及检测限、定量限
Tab. 1 Regression equations, LOD and LOQ of cefaclor and three known impurities

待测成分	回归方程	r	线性范围 ($\mu\text{g/mL}$)	检测限 (ng)	定量限 (ng)
头孢克洛	$Y_1 = 29\,802.249\,0X_1 + 813.330\,6$	0.999 9	1.05~21.06		
头孢克洛 δ -3-异构体	$Y_2 = 35\,322.857X_2 - 8\,253.915\,1$	0.999 9	2.79~55.75	0.14	0.42
水合羟基化头孢克洛	$Y_3 = 26\,163.941\,0X_3 - 3\,266.121\,1$	0.999 9	1.54~30.80	0.15	0.46
杂质 I	$Y_4 = 39\,935.013\,66X_4 - 3\,353.279\,2$	0.999 9	2.65~53.02	0.13	0.40

2.3.3 检测限与定量限考察

分别精密量取 2.3.2 项下最低质量浓度溶液适量,倍比稀释,并按 2.1 项下色谱条件进样测定,以信噪比为 10:1、3:1 时的进样量分别记作定量限、检测限。详见表 1。

2.3.4 精密度试验

取 2.3.2 项下最低质量浓度溶液适量,按 2.1 项下色谱条件连续进样测定 6 次,记录峰面积。结果,头孢克洛、头孢克洛 δ -3-异构体、水合羟基化头孢克洛和杂质 I 峰面积的 RSD 分别为 0.41%, 0.18%, 0.19%, 0.13% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.3.5 稳定性试验

取混合对照品溶液适量,于 5℃ 条件下放置 0, 6, 12, 24 h 时按 2.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果头孢克洛、头孢克洛 δ -3-异构体、水合羟基化头孢克洛和杂质 I 峰面积的 RSD 均小于 2.0%,表明混合

对照品溶液在 5℃放置 24 h 内基本稳定。取 2.2 项下供试品溶液,在 5℃条件下放置 0,6,12,24 h 时按 2.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果头孢克洛、头孢克洛 δ -3-异构体、水合羟基化头孢克洛、杂质 I 在 5℃放置 6 h 内基本稳定,12 h 时杂质 I 峰面积变大,24 h 时杂质 I 和水合羟基化头孢克洛均已降解。

2.3.6 重复性试验

称取样品适量,精密称定,各 6 份,按 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,记录峰面积并计算含量。结果,头孢克洛、头孢克洛 δ -3-异构体、水合羟基化头孢克洛、杂质 I 含量的 RSD 分别为 0.18%,0.18%,1.38%,1.32%($n=6$),表明方法重复性良好。

2.3.7 加样回收试验

取已知含量的样品(批号为 E382191102)适量,共

9 份,分别加入低、中、高质量浓度的对照品溶液,按 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,记录峰面积并计算回收率,结果见表 2。

2.4 相对校正因子(RCF)及相对保留时间(RRT)

以 2.3.2 项下各线性回归方程中头孢克洛的斜率除以已知杂质的斜率作为各成分的 RCF。结果头孢克洛 δ -3-异构体、水合羟基化头孢克洛、杂质 I 的 RCF 分别为 0.83,1.07,1.34,RRT 分别为 0.87,1.10,1.05。

2.5 耐用性试验

精密量取 2.2 项下混合对照品溶液适量,按 2.1 项下色谱条件进样测定,记录色谱图,考察不同液相色谱仪、品牌色谱柱、测定波长、柱温、流动相 pH、流速条件下的 RCF 及 RRT。结果表明,色谱条件发生一定变化时无显著影响。详见表 3、表 4(表中色谱柱规格均为 250 mm $\times$ 4.6 mm,5 μ m)。

表 2 头孢克洛已知杂质加样回收试验结果($n=9$)

Tab. 2 Results of the recovery test of cefaclor and three known impurities ($n=9$)

待测成分	样品含量(μ g)	加入量(μ g)	测得量(μ g)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)	待测成分	样品含量(μ g)	加入量(μ g)	测得量(μ g)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
头孢克洛	4.80	16.70	21.76	101.56				2.80	15.40	18.54	102.21		
δ -3-	4.80	16.70	21.88	102.28				2.80	18.50	21.97	103.62		
异构体	4.80	16.70	21.78	101.68				2.80	18.50	21.97	103.62		
	4.70	22.30	27.03	100.13				2.80	18.50	21.66	101.95		
	4.70	22.30	26.95	99.78	99.78	1.90	杂质 I	3.80	19.1	22.86	99.79		
	4.70	22.30	27.02	100.09				3.80	19.1	22.86	99.79		
	4.60	27.90	31.79	97.46				3.80	19.1	23.00	100.52		
	4.60	27.90	31.78	97.42				3.80	24.4	28.72	102.13		
	4.60	27.90	31.84	97.63				3.80	24.4	28.69	102.01	101.02	1.01
水合羟基化	2.90	12.30	15.59	103.17				3.80	24.4	28.83	102.58		
头孢克洛	2.90	12.30	15.58	103.09				3.70	29.7	33.55	100.51		
	2.90	12.30	15.64	103.58				3.70	29.7	33.60	100.67		
	2.80	15.40	18.51	102.20				3.70	29.7	33.75	101.78		
	2.80	15.40	18.49	101.88	102.79	0.75							

表 3 相对校正因子的耐受性考察结果

Tab. 3 Results of the durability test of relative correction factors

因素		RCF						因素		RCF					
		头孢克洛 δ -3-异构体		水合羧基化 头孢克洛		杂质 I				头孢克洛 δ -3-异构体		水合羧基化 头孢克洛		杂质 I	
液相色谱仪	沃特世	0.821		1.083		1.325		柱温	23℃	0.820		1.063		1.323	
	谱仪 安捷伦	0.832	0.831	1.080	1.075	1.349	1.335		25℃	0.822	0.821	1.062	1.063	1.323	1.324
	岛津	0.840		1.061		1.332			27℃	0.821		1.063		1.325	
色谱柱	Waters Sunfire C ₁₈ 柱	0.824		1.076		1.293		流动相	3.9	0.831		1.076		1.324	
	Agilent Zorbax Eclipse Plus C ₁₈ 柱	0.826	0.826	1.078	1.083	1.360	1.341		pH 4.0	0.840	0.836	1.080	1.075	1.370	1.342
	Agela Promasil C ₁₈ 柱	0.828		1.081		1.371			4.1	0.838		1.070		1.333	
检测波长	218 nm	0.822		1.061		1.342		流速	0.995 mL/min	0.821		1.063		1.350	
	220 nm	0.822	0.822	1.061	1.061	1.348	1.333		1.000 mL/min	0.823	0.833	1.063	1.063	1.346	1.348
	222 nm	0.822		1.061		1.340			1.005 mL/min	0.826		1.063		1.349	

表 4 相对保留时间的耐受性考察结果

因素		RRT					
		头孢克洛 δ -3-异构体		水合羟基化头孢克洛		杂质 I	
液相色谱仪	沃特世	0.868 1		1.106		1.054	
	安捷伦	0.870 3	0.869	1.096	1.100	1.061	1.058
	岛津	0.869 9		1.099		1.058	
色谱柱	Waters Sunfire C ₁₈ 柱	0.869 0		1.088		1.055	
	Agilent Zorbax Eclipse Plus C ₁₈ 柱	0.858 8	0.868	1.080	1.089	1.049	1.051
	Agela Promasil C ₁₈ 柱	0.879 0		1.099		1.051	
检测波长	218 nm	0.870 1		1.104		1.052	
	220 nm	0.870 1	0.870	1.108	1.107	1.052	1.052
	222 nm	0.870 1		1.109		1.052	
柱温	23 ℃	0.872 1		1.100		1.049	
	25 ℃	0.872 2	0.872	1.103	1.102	1.046	1.048
	27 ℃	0.872 2		1.103		1.046	
流动相	3.9	0.864 4		1.099		1.053	
pH	4.0	0.864 0	0.864	1.103	1.101	1.049	1.051
	4.1	0.864 1		1.101		1.051	
流速	0.995 mL/min	0.862 0		1.102		1.052	
	1.000 mL/min	0.865 5	0.864	1.102	1.102	1.052	1.052
	1.005 mL/min	0.868 8		1.102		1.052	

2.6 有关物质检测

取 3 批样品各适量,分别按 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,按加校正因子的主成分自身对照法计算各已知杂质含量,并与外标法计算结果比较。结果见表 5,可见,2 种方法对 3 种杂质含量的测定结果基本一致。

表 5 有关物质检测结果(%)

批号		头孢克洛 δ -3-异构体		水合羟基化头孢克洛		杂质 I	
		校正因子法	外标法	校正因子法	外标法	校正因子法	外标法
E382191102		0.10	0.11	0.04	0.04	0.08	0.10
E362191103		0.15	0.14	0.07	0.06	0.12	0.11
E392191104		0.11	0.11	0.04	0.04	0.07	0.07

3 讨论

由破坏试验结果可见,头孢克洛胶囊内容物加热破坏对峰影响较小,而对溶液加热破坏最敏感,产生较多杂质,在试验中溶液应控制温度,强酸、强碱和光破坏使头孢克洛 δ -3-异构体与水合羟基化头孢克洛含量均增加,氧化破坏在 11 min 左右会产生较大破坏产物。因此加强产品包装的密闭性和遮光性十分必要。

本研究考察了不同色谱条件对 RRT 的影响,确定了各已知杂质相对主成分(头孢克洛)的 RRT,利用标准曲线法测定 3 种已知杂质的校正因子,将供试品溶液稀释 500 倍作为自身对照,采用加校正因子的主成分

自身对照法,计算 3 种已知杂质的含量。所得结果与外标法所得结果无明显差异,表明 RCF 的计算结果准确。将测得的 RRT 和 RCF 载入质量标准,可供常规检验使用,能降低因主成分与杂质的绝对校正因子不同而引起的测定误差,且无须长期使用杂质对照品,可替代外标法用于准确测定已知有关物质的含量。

综上所述,本研究中所建立的方法操作简单,结果准确,可用于头孢克洛胶囊的杂质检测。

参考文献

[1] 刘 萍,胡利敏,田洪年,等. HPLC 法测定水合羟基化头孢克洛杂质研究[J]. 中国抗生素杂志,2022,47(1):48-54.

[2] 李蔷薇,李 强,邓俊丰,等. HPLC 法测定头孢克洛原料中杂质 C 的研究[J]. 中国抗生素杂志,2015,40(8):599-602.

[3] 江月华,邢亚红. HPLC 法测定头孢克洛颗粒中头孢克洛及其异构体[J]. 中国药物评价,2013,30(2):86-88.

[4] 顾晓红. HPLC 考察头孢克洛颗粒的有关物质[J]. 中国合理用药探索,2017,14(4):29-32.

[5] 傅小英,郑 悦,田增光,等. 头孢克洛胶囊有关物质考察[J]. 解放军药学报,2013,29(3):244-246.

[6] 张 茁. 加校正因子的主成分自身对照法测定复方奥美拉唑咀嚼片相关物质含量的分析[J]. 中国医药指南,2016,14(6):38-39.

[7] 庄贺飞,孟 夏,袁 杨,等. 加校正因子的主成分自身对照法测定复方奥美拉唑咀嚼片中有关物质的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(9):131-135.

[8] 李浩贤,林华庆,李俊健,等. HPLC-加校正因子的主成分自身对照法同时测定奥美沙坦酯氢氯噻嗪片中 4 种有关物质含量[J]. 中国药房,2020,31(7):825-830.

[9] 魏长勇,余敏灵. 替代对照品内加入法测定复方甘草片中的甘草苷和甘草酸[J]. 华西药学杂志,2020,35(4):442-446.

[10] 鹿贵花,杨 梅,胡丽娜. 加校正因子的主成分自身对照法同时测定咪喹莫特 5 个杂质[J]. 药物分析杂志,2017,37(7):1320-1328.

[11] 李建伟,宋素丽,申爱卓. 加校正因子的主成分自身对照法同时测定复方片剂中瑞格列奈有关物质[J]. 药物分析杂志,2015,35(8):1488-1494.

[12] 权勤波,王金凤,李 娜,等. 用替代对照品法和质谱数据库快速筛查保健品或中成药中添加镇静安神类药品[J]. 药物分析杂志,2015,35(1):154-160.

[13] 朱静毅,李 静,闻珊毓,等. 校正因子法同时测定非洛地平及其片剂中的 3 个杂质[J]. 药物分析杂志,2014,34(2):281-286.

[14] 许 佳,姜 涛,陈廷贵,等. 替代对照品法测定连翘中连翘酯苷 A 和连翘苷的含量[J]. 药物分析杂志,2013,33(10):1792-1795.

[15] 张 岩,王 帅,孟宪生,等. 等基线覆盖融合结合相对校正因子对柴胡抗溃疡有效组分的质量控制方法研究[J]. 药物分析杂志,2013,33(7):1185-1189.

(收稿日期:2023-02-16;修回日期:2023-07-29)