

HPLC 测定盐酸丙卡特罗片中有关物质的含量

冯文¹, 傅萍¹, 刘峰¹, 田洁^{2*} (1.四川省药品检验研究院/国家药品监督管理局药物制剂体内外相关性技术研究重点实验室, 成都 611731; 2.国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100000)

摘要: 目的 建立高效液相色谱法测定盐酸丙卡特罗片中的有关物质。方法 采用 Waters Symmetry ShieldTM C₁₈ (4.6 mm×150 mm, 5 μm), 以 1.0 mmol·L⁻¹ 庚烷磺酸钠-甲醇-醋酸(81:15:4)为流动相;流速为 1.0 mL·min⁻¹;柱温为 35 °C;检测波长为 254 nm。结果 杂质 A、B、C 线性相关系数均>0.999, 其平均回收率为 95.0%~105.0%(n=9), 校正因子分别为 1.0, 0.4, 0.5。结论 该法专属性强、简便可靠, 适用于盐酸丙卡特罗片有关物质检查, 为其质量控制提供检测依据。

关键词: 盐酸丙卡特罗片; 有关物质; 高效液相色谱法

中图分类号: R917.101 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)18-2239-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.18.008

引用本文: 冯文, 傅萍, 刘峰, 等. HPLC 测定盐酸丙卡特罗片中有关物质的含量[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(18): 2239-2244.

Determination of Related Compounds in Procaterol Hydrochloride Tablets by HPLC

FENG Wen¹, FU Ping¹, LIU Feng¹, TIAN Jie^{2*} (1.Sichuan Institute for Drug Control/NMPA Key Laboratory for Technical Research on Drug Products in Vitro and in Vivo Correlation, Chengdu 611731, China; 2.Center for Drug Evaluation, NMPA, Beijing 100000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HPLC method for the determination of related compounds in procaterol hydrochloride tablets. **METHODS** The determination method was developed on a Waters Symmetry ShieldTM C₁₈ column (4.6 mm×150 mm, 5 μm), with 1.0 mmol·L⁻¹ sodium heptanesulfonate-methanol-acetic acid(81:15:4) as mobile phase at a flow rate of 1.0 mL·min⁻¹. The column temperature was maintained at 35 °C and the UV detection wavelength was set at 254 nm.

RESULTS The correlation coefficient of impurity A, B and C was all more than 0.999 and the average recovery rates were 95.0%~105.0%(n=9). And the correction factors of impurity A, B, C were 1.0, 0.4, 0.5, respectively. **CONCLUSION** The method was specific, simple and reproducible for the determination of related compounds in procaterol hydrochloride tablets and provide reliable detection basis for its quality control.

KEYWORDS: procaterol hydrochloride tablets; related substances; HPLC

盐酸丙卡特罗为第 3 代高度选择性支气管 β₂ 受体兴奋剂,对支气管的 β₂ 受体具有高度选择性,其支气管扩张作用强而持久。盐酸丙卡特罗片在临床上广泛用于治疗支气管哮喘、喘息性支气管炎、肺气肿等^[1-4]。经研究发现,本品为高活性药物,治疗窗较窄,但本品稳定性较差,容易受金属离子影响而迅速降解,且本品在热、光、高湿条件下稳定性均较差,本品制剂过程中的稳定性成为仿制药一致性评价的痛点、难点,而可靠的有关物质评价方法对于制剂工艺的筛选尤为关键。盐酸丙卡特罗片的有关物质测定方法未见报道,本研究建立了一个可同时测定盐酸丙卡特罗片中主要降解杂质 A、B 和 C(图 1)及其他潜在降解杂质的方法,本法简便可靠,可为本品仿制药

一致性评价提供稳定、高效的有关物质分析方法。

1 仪器与试剂

Waters 2695 液相色谱仪(配紫外检测器及二极管阵列检测器,美国 Waters 公司); Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); Waters Symmetry ShieldTM C₁₈ (4.6 mm×150 mm, 5 μm); CPA255D 十万分之一电子天平(德国 Sartorius); BioHit 移液枪(德国 Sartorius, 规格分别为 10~100 μL, 20~200 μL, 100~1 000 μL, 1 000~5 000 μL)。

盐酸丙卡特罗片(浙江大冢制药有限公司 32 批次;上海迪冉郸城制药有限公司 30 批次;青岛国大药业有限公司 18 批次;安徽环球药业股份有限公司 31 批次,其中批号为 190129 用于方法学

作者简介:冯文,女,硕士,主管药师 Tel: (028)87877169 E-mail: 273344933@qq.com *通信作者:田洁,女,硕士,主任药师 Tel: (010)85242625 E-mail: tianjie@cde.org.cn

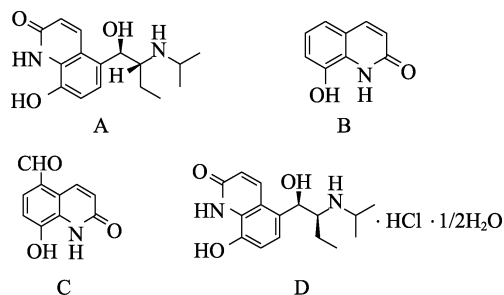


图1 盐酸丙卡特罗及其杂质化学结构式

A-苏式异构体(杂质 A); B-8-羟基喹诺酮(杂质 B); C-5-乙酰基-8-羟基喹诺酮(杂质 C); D-盐酸丙卡特罗。

Fig. 1 Chemical structure formula of procaterol hydrochloride and its impurities

A-threo isomer (impurity A); B-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one (impurity B); C-5-acetyl-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one (impurity C); D-procaterol hydrochloride.

验证)。盐酸丙卡特罗(中国食品药品检定研究院, 批号: 100275-201903; 含量: 96.7%); 戊烷磺酸钠(色谱纯, 国药集团化学试剂有限公司, 批号: 20190412); 空白辅料由各企业提供。杂质 B(8-羟基喹诺酮)为盐酸丙卡特罗合成起始物料, 由天津药物研究院药业有限责任公司提供。杂质 A(苏式异构体)、杂质 C(5-乙酰基-8-羟基喹诺酮)均为定向合成, 通过 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、UV 分别对 3 个杂质对照品进行结构确证, 并采用 HPLC 对各杂质进行了纯度标定, 纯度均为 100.0%。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 供试品溶液的制备 精密称取本品细粉适量(约相当于盐酸丙卡特罗 125 μg), 加流动相适量使溶解并稀释, 置 10 mL 量瓶中, 定容, 摇匀, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液。

2.1.2 对照品储备液的制备 精密称取杂质 A、杂质 B 和杂质 C 各约 10 mg, 分别加流动相适量使溶解并稀释, 置 100 mL 量瓶中, 定容, 摇匀, 作为对照品储备液。

2.1.3 对照品溶液的制备 精密量取对照品储备液 0.5 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 1 mL 置 10 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.1.4 对照溶液的制备 精密量取供试品溶液 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀。

2.1.5 系统适用性溶液 精密称取盐酸丙卡特罗对照品约 10 mg, 加流动相适量使溶解并稀释, 置 100 mL 量瓶中, 定容, 摇匀, 精密量取 1 mL, 加入

1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液 2 mL, 混匀, 于水浴中加热 3 h, 取出放冷, 加入 1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 2 mL, 用流动相稀释至 10 mL, 摇匀, 作为系统适用性溶液。

2.2 色谱条件

Waters Symmetry ShieldTM C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm); 以 1.0 mmol·L⁻¹ 庚烷磺酸钠-甲醇-醋酸(81:15:4)为流动相, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 柱温 35 $^{\circ}\text{C}$, 检测波长为 254 nm, 进样体积为 100 μL 。

2.3 系统适用性试验

精密量取空白辅料溶液、系统适用性溶液及供试品溶液各 100 μL 进样, 见图 2。从色谱图可以看出, 各杂质与主成分分离良好。

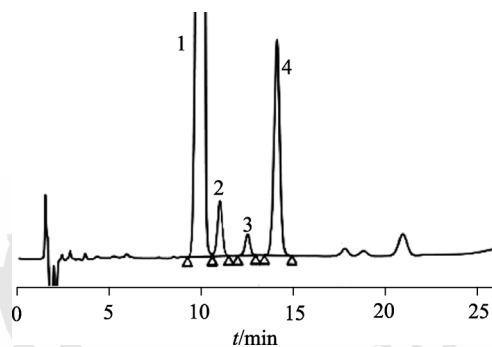


图2 系统适用性溶液图谱

1-丙卡特罗; 2-杂质 A; 3-杂质 B; 4-杂质 C。

Fig. 2 Chromatogram of system suitability solution

1-procaterol; 2-impurity A; 3-impurity B; 4-impurity C.

2.4 专属性试验

为考察在所选择的色谱条件下能否检出盐酸丙卡特罗可能产生的降解产物, 分别用高温、酸、碱、氧化、光照等剧烈条件对本品进行破坏, 试验如下。

未破坏溶液: 取本品, 按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液, 作为未破坏溶液。

酸破坏: 本品细粉适量(约相当于盐酸丙卡特罗 125 μg), 置带刻度的试管中, 加入 1.0 mol·L⁻¹ 盐酸 2.0 mL, 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热 3 h, 放冷, 用等浓度氢氧化钠溶液中和, 再用流动相加至 10 mL, 摇匀, 取续滤液作为酸破坏溶液; 同法配制酸空白溶液及酸破坏辅料溶液。

碱破坏: 本品细粉适量(约相当于盐酸丙卡特罗 125 μg), 置带刻度的试管中, 加入 1.0 mol·L⁻¹ 氢氧化钠 2.0 mL, 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热 3 h, 放冷, 用等浓度盐酸溶液中和, 再用流动相加至 10 mL, 摇匀, 取续滤液作为碱破坏溶液; 同法配制碱空白溶液及碱破坏辅料溶液。

高温破坏：取盐酸丙卡特罗片样品适量，于 105 ℃下放置 24 h，取破坏后样品适量(约相当于盐酸丙卡特罗 125 μg)，用流动相稀释，置 10 mL 量瓶中，定容，摇匀，滤过，取续滤液作为高温破坏溶液；同法配制高温辅料溶液。

光照破坏：取盐酸丙卡特罗片样品适量，于 5 000 Lx 光照射 5 d，取破坏后样品适量(约相当于盐酸丙卡特罗 125 μg)，用流动相稀释，置 10 mL 量瓶中，定容，摇匀，滤过，取续滤液作为光照破坏溶液；同法配制光照辅料溶液。

氧化破坏：取本品细粉适量(约相当于盐酸丙卡特罗 125 μg)，置带刻度的试管中，加入 30%过氧化氢溶液 1.0 mL，100 ℃加热 3 h，放冷，用流动相加至 10 mL，摇匀，取续滤液作为氧化破坏溶液；同法配制氧化空白溶液及辅料溶液。

取上述溶液各 100 μL，分别注入高效液相色谱仪，结果见图 3。由破坏性试验结果可知，本品在强酸、氧化条件下，相对较稳定；在高温、光照、碱性条件下均破坏出大量杂质，其中在光照条件下，降解杂质以杂质 C 为主，约 15%；高温破坏以杂质 A 为主，约 5.0%；在碱性条件下，丙卡特罗产生较多杂质，辅料也产生一定的破坏，其破坏峰主要在主峰以前，不干扰丙卡特罗的主要杂质测定。

2.5 线性与范围

精密称取盐酸丙卡特罗对照品 13.15 mg，杂质 A 对照品 10.57 mg，杂质 B 对照品 11.30 mg，杂质 C 对照品 11.22 mg，加流动相溶解并分别定量稀释制成含盐酸丙卡特罗 0.032 5，0.065 8，0.131 5，0.263 0，0.526 0，0.657 5 μg·mL⁻¹；含杂质 A 0.005 3，0.026 4，0.052 9，0.105 7，0.158 6 μg·mL⁻¹；含杂质 B 0.005 7，0.028 3，0.056 5，0.113 0，0.169 5，0.282 5 μg·mL⁻¹；杂质 C 0.005 6，0.028 1，0.056 1，0.112 2，0.168 3，0.280 5 μg·mL⁻¹ 的系列线性溶液。

精密量取各线性溶液各 100 μL，注入高效液相色谱仪，记录色谱图。以浓度(X)作为横坐标，待测组分峰面积(Y)作为纵坐标，绘制各组分标准曲线，见表 1。

2.6 检测限与定量限

将混合对照品溶液逐步稀释后进样测定，以色谱图中信噪比(S/N)为 3 : 1 和 10 : 1 分别确定检测限和定量限，结果见表 2。

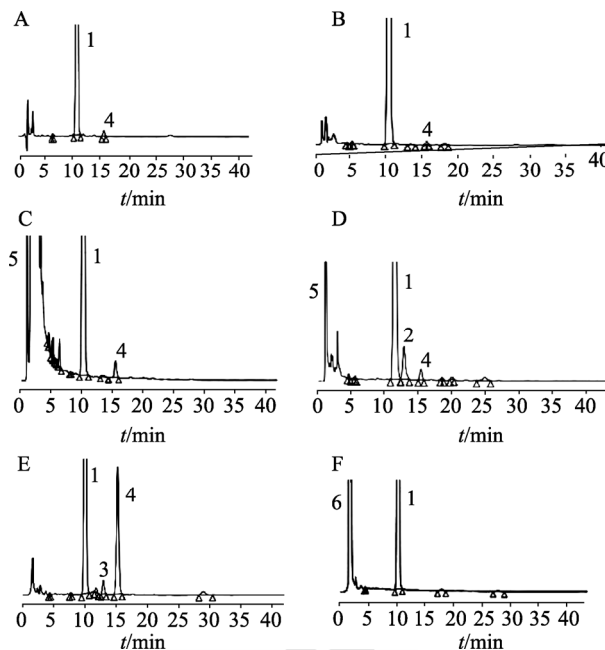


图 3 强制降解试验色谱图

A—未破坏；B—酸破坏；C—碱破坏；D—高温破坏；E—光照破坏；F—氧化破坏；1—丙卡特罗；2—杂质 A；3—杂质 B；4—杂质 C；5—其他杂质；6—过氧化氢。

Fig. 3 HPLC chromatograms for specificity

A—no destruction; B—acid destruction; C—alkali destruction; D—high temperature destruction; E—light destruction; F—oxidative destruction; 1—procaterol; 2—impurity A; 3—impurity B; 4—impurity C; 5—other magazine; 6—H₂O₂.

表 1 回归方程和范围结果

Tab. 1 Linear ranges and regression equations of components

组分名称	回归方程	r	线性范围/μg·mL ⁻¹
丙卡特罗	$Y=350\ 540X-4\ 205.9$	1.000 0	0.032 5~0.657 5
杂质 A	$Y=337\ 557X-2\ 808.6$	0.999 9	0.005 3~0.158 6
杂质 B	$Y=870\ 828X-1\ 971$	1.000 0	0.005 7~0.282 5
杂质 C	$Y=742\ 510X-2\ 176.4$	1.000 0	0.005 6~0.280 5

表 2 检测限和定量限(n=6)

Tab. 2 LOQ and LOD of the components(n=6)

组分名称	检测限		定量限		RSD/%
	浓度/ μg·mL ⁻¹	相当于样品 中检出量/%	浓度/ μg·mL ⁻¹	相当于样品 中检出量/%	
丙卡特罗	0.002	0.016	0.004	0.032	5.6
杂质 A	0.002	0.016	0.004	0.032	4.8
杂质 B	0.000 5	0.004	0.001	0.008	5.2
杂质 C	0.000 5	0.004	0.001	0.008	3.4

2.7 仪器精密度试验

精密吸取对照品溶液与对照溶液各 100 μL，按“2.2”项下色谱条件连续进样 6 次，记录色谱图，丙卡特罗与杂质 A、杂质 B、杂质 C 峰面积 RSD 分别为 0.3%，0.2%，0.3%，0.2%，表明本法

仪器精密度良好。

2.8 稳定性考察

精密吸取对照品溶液、对照溶液与供试品溶液各 100 μL ，按“2.2”项下色谱条件分别于 0，2，4，6，10，24 h 进样，记录色谱图，结果主成分及各已知杂质峰面积 RSD 均 $<5\%$ ($n=6$)，表明各溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.9 重复性试验

取同一批样品(安徽环球，批号：190129)，按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液 6 份，按“2.2”项下条件分析，已知杂质按外标法以峰面积计算含量，未知杂质按自身对照法以峰面积计算含量，结果显示，杂质 A、杂质 B、杂质 C 的 RSD 分别为 6.3%，1.7%和 1.5%，最大未知单杂 RSD 为 2.5%，总杂 RSD 为 1.1%。表明方法重复性良好。

2.10 回收率试验

精密量取“2.1.2”项下对照品储备液(约 0.1 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)1 mL，置 100 mL 量瓶中，加流动相稀释至刻度，摇匀，作为回收率对照品溶液。另按照各企业提供的处方及辅料，按相应比例混合成多组分多厂家共用空白辅料，添加相应的盐酸丙卡特罗原料药(天津药物研究院药业有限责任公司，批号：1812008，杂质均未检出)，作为阴性样品。称取阴性样品适量(约相当于盐酸丙卡特罗 125 μg)，共 9 份，再分别精密加入回收率对照品溶液 0.8，1.0，1.2 mL，各 3 份，分别置 10 mL 量瓶中，加流动相适量使溶解并稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液作为回收率试验 80%，100%，120% 的供试品溶液，按照拟定的色谱条件检测，结果见表 3~5。结果杂质 A 回收率为 97.8%，RSD%为 1.8%；杂质 B 回收率为 97.9%，RSD 为 0.7%；杂质 C 回收率为 97.2%，RSD 为 1.3%。表明该方法回收率较好。

2.11 杂质校正因子

在 2 台液相色谱仪上，使用 3 根色谱柱，分别取“2.5”项下线性溶液进样，以各成分进样量对峰面积进行回归，用盐酸丙卡特罗斜率除以各杂质斜率得各杂质相对校正因子。杂质 A、杂质 B、杂质 C 校正因子平均值分别为 1.0，0.4，0.5。

2.12 耐用性试验

微调色谱条件，改变因素包括流动相比比例 $\pm 2\%$ 、流速变化 $\pm 10\%$ 、柱温变化 $\pm 10\%$ 。以含有 3 种已知杂质的样品(青岛国大，批号：20181001)为耐用性试验溶液，考察条件改变对测定结果的影响。

表 3 杂质 A 回收率试验结果

Tab. 3 Results of the recovery tests of impurity A

本底含量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
0	0.841 6	0.828 5	98.44		
0	0.841 6	0.826 5	98.20		
0	0.841 6	0.796 1	94.59		
0	1.052 0	1.045 0	99.34		
0	1.052 0	1.027 6	97.68	97.8	1.8
0	1.052 0	1.006 7	95.70		
0	1.262 4	1.266 4	100.31		
0	1.262 4	1.228 9	97.35		
0	1.262 4	1.248 9	98.93		

表 4 杂质 B 回收率试验结果

Tab. 4 Results of the recovery tests of impurity B

本底 含量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/%
0	0.978 4	0.955 6	97.7		
0	0.978 4	0.956 2	97.7		
0	0.978 4	0.954 5	97.6		
0	1.223 0	1.207 4	98.7		
0	1.223 0	1.203 7	98.4	97.9	0.7
0	1.223 0	1.207 9	98.8		
0	1.467 6	1.426 4	97.2		
0	1.467 6	1.423 4	97.0		
0	1.467 6	1.438 4	98.0		

表 5 杂质 C 回收率试验结果

Tab. 5 Results of the recovery tests of impurity C

本底 含量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
0	0.841 6	0.822 0	97.7		
0	0.841 6	0.813 7	96.7		
0	0.841 6	0.816 1	97.0		
0	1.052 0	1.039 5	98.8		
0	1.052 0	1.033 2	98.2	97.2	1.3
0	1.052 0	1.026 5	97.6		
0	1.262 4	1.223 9	96.9		
0	1.262 4	1.190 6	94.3		
0	1.262 4	1.235 0	97.8		

经测定，上述各条件下，各杂质之间及各杂质与主成分之间分离度均良好，测得杂质 A、杂质 B、杂质 C 的 RSD 分别为 4.3%，4.7%和 0.1%，最大未知单杂 RSD 为 4.7%，总杂 RSD 为 3.0%。表明方法耐用性良好。

2.13 样品测定

按“2.2”项下色谱条件测定 4 个不同生产企业共 111 批的盐酸丙卡特罗片中有关物质，结果见表 6。

表 6 盐酸丙卡特罗片有关物质检查结果

Tab. 6 Determination results of related compounds in procaterol hydrochloride tablets

生产企业	样品数量/批	杂质 A/%	杂质 B/%	杂质 C/%	其他最大单杂/%	杂质总和/%	杂质个数
浙江大冢制药有限公司	32	0.07~0.41	0.03~0.09	0.28~0.53	0.07~0.37	0.5~1.8	4~10
上海迪冉郸城制药有限公司	30	0.11~0.61	0.00~0.09	0.28~0.91	0.07~0.56	0.6~2.7	5~14
青岛国大药业有限公司	18	0.02~0.46	0.02~0.09	0.42~1.49	0.05~0.71	0.6~3.2	5~11
安徽环球药业股份有限公司	31	0.15~1.08	0.04~0.12	0.26~1.26	0.13~0.77	1.1~3.6	7~13

2.14 限度

参照国家药品标准 YBH03032009 盐酸丙卡特罗口服溶液中有关注物质的限度要求,另根据杂质 A、杂质 B、杂质 C 的毒理数据,结合欧洲药品评价局(European Medicines Evaluation Agency, EMEA)关于清洁验证指导原则中的不产生反应的量(no observed effect level, NOEL)计算公式和 ICH Q3C(R5)附录 3 中的每日允许最大暴露量(permitted daily exposure, PDE)计算公式,计算已知杂质的 PDE 值,初步拟定本品限度为“供试品溶液色谱图中如有与系统适用性溶液中杂质 A、杂质 B、杂质 C 保留时间一致的色谱峰,按加校正因子(分别为 1.0, 0.4, 0.5)的自身对照计算,均不得过对照溶液主峰面积的 2 倍(2.0%),其他单个杂质按照自身对照法计算对照溶液主峰面积(1.0%),总杂质不得过 4.0%”。

3 讨论

推测各杂质产生机制如下:杂质 B(8-羟基喹诺酮)为盐酸丙卡特罗合成起始物料,另外丙卡特

罗发生逆 aldol 加成反应也可生成杂质 B 和(S)-2-异丙胺基丁醛,(S)-2-异丙胺基丁醛的 α 位容易消旋,可以与对映异构体(R)-2-异丙胺基丁醛互变,杂质 B 与(R)-2-异丙胺基丁醛重新发生 aldol 加成反应生成更加稳定的羟基和乙基反式的杂质 A。另丙卡特罗发生氧化裂解得到杂质 C 和烯胺,烯胺不稳定,可能水解成丙醛和异丙胺,具体机制见图 4。

采用盐酸丙卡特罗的碱性破坏溶液,分别参照中国药典 2015 年版^[5]、JP17^[6]以及文献[7-9]中盐酸丙卡特罗的有关物质检查法实验,发现主峰和部分杂质峰无法完全基线分离,且理论板数较低、杂质峰形较差,因此在相对条件较优的 JP17 的基础上进行优化调整。在 JP17 的色谱系统基础上重点对色谱柱和流动相进行考察,分别考察以下色谱柱①Agilent Zorbax C₁₈,②Waters X-BridgeC₁₈,③Waters Symmetry Shield™ C₁₈,实验发现采用色谱柱①,杂质 A 与杂质 B 色谱峰无法基线分离;采用色谱柱②,3 个已知杂质分离度均满足要求,

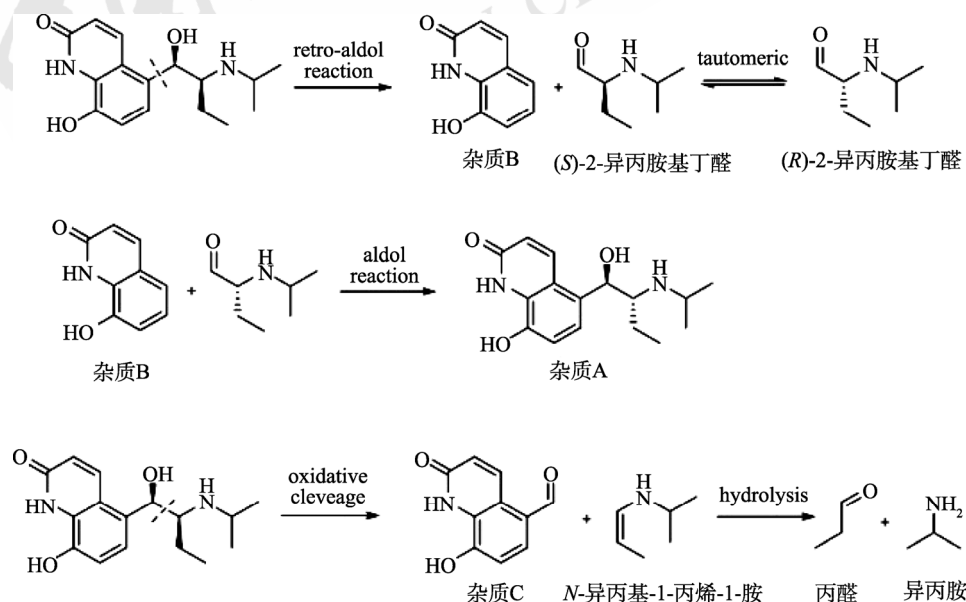


图 4 杂质 A、B、C 的产生机制

Fig. 4 Formation mechanism of impurities A, B and C

但保留时间较长, 杂质 C 约 31 min 出峰, 不利于实验分析; 采用色谱柱③, 杂质 C 受到相邻杂质干扰无法基线分离, 在此基础上, 调整流动相①用三乙胺调整流动相至 pH 2.8, ②庚烷磺酸钠溶液(0.87→1 000)-甲醇-冰醋酸(76:23:1), ③ 1.0 mmol·L⁻¹ 庚烷磺酸钠-甲醇-醋酸(81:15:4), 当采用色谱柱③、流动相③时, 各杂质峰之间以及与主成分峰之间分离度均良好, 且丙卡特罗保留时间为 10 min 左右, 辅料峰对待测组分无干扰。

参照中国药典 2015 年版四部<9001>《原料药物与制剂稳定性试验指导原则》, 考察 4 家企业盐酸丙卡特罗片(各 3 批)的杂质变化情况, 试验结果表明, 本品上市包装高温(60℃)10 d, 杂质 A 由 0.47%增至 2.72%; 裸片高湿放置 5 d, 所有样品中的主药全部降解为杂质 C, 且片子明显吸湿胀大, 颜色发黄; 裸片光照 10 d, 杂质 C 由 0.60%增至 2.61%。各企业选用的双铝包装能有效避光且提高样品在高湿下的稳定性, 但无法完全阻隔水分的渗透。

通过本实验建立的方法, 对市售 111 批样品进行检测, 样品的杂质总量为 0.506%~3.592%, 最低为浙江大冢的样品, 最高为安徽环球的样品。盐酸丙卡特罗片对光照、温度、湿度均较敏感, 因此建议该品种在阴凉遮光干燥处贮存。另外, 在实验中

发现盐酸丙卡特罗在部分金属离子存在条件下较为敏感, 在本品研发和生产过程中需要特别关注。

REFERENCES

- [1] BAI C S, YUAN H Y, ZHANG Z H, et al. Determination of procaterol hydrochloride oral solution by HPLC[J]. J Pharm Res(药学研究), 2013, 32(6): 338-339.
- [2] 庄敏, 袁橙, 刘鸿达, 等. 盐酸丙卡特罗舌下口腔速溶膜剂含量测定及溶出度的考察[J]. 中国卫生产业, 2018, 15(18): 62-64.
- [3] ZHANG W G, WANG Q, CHEN G S, et al. Study on procaterol hydrochloride sublingual dropping pill and stability[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(6): 542-545.
- [4] 杨辉. 盐酸丙卡特罗片工艺研究[J]. 广东药学, 2003, 13(2): 13-14.
- [5] 中国药典. 二部[S]. 2015: 1069.
- [6] The Japanese Pharmacopoeia (17 edition)[S]. 2017: 1466-1467.
- [7] 阳志军, 杨雅兰. 盐酸丙卡特罗口服液加速试验样品的含量测定方法[J]. 现代食品与药品杂志, 2007, 17(4): 64-66.
- [8] YANG Z J, YANG Y L, LIU W L. Study on the stability of procaterol hydrochloride oral solution[J]. J Mod Food Pharm(现代食品与药品杂志), 2006, 16(5): 32-34.
- [9] 陈爱瑛, 徐世芳, 姜丽霞. 高效液相色谱法测定盐酸丙卡特罗滴丸含量及有关物质[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(5): 703-704.

收稿日期: 2020-07-02

(本文责编: 曹粤锋)