

195~400 nm 光谱区的所有色谱光谱信息,发现主要杂质峰(2.4, 7.7, 20.3 min)均在 254 nm 附近有最大吸收,且在 254 nm 波长处检测到的杂质峰个数最多。故选择 254 nm 为检测波长。

### 3.2 茵拉西坦稳定性

参考文献[3-4]报道的有关物质测定方法以甲醇-水为流动相,稳定性均较差,需临用新配。经试验发现,当以甲醇-水(60:40)为流动相及溶剂时,4 h 内杂质总量由 0.12%上升至 0.97%,不能满足试验需要,且试验结果不可靠。用乙腈-水(35:65)为流动相及溶剂时,样品稳定性较好,4 h 内杂质个

数及杂质总量稳定,测定精密度较高,试验结果可靠。

### REFERENCES

- [1] WS<sub>1</sub>-(X-027)-2001Z(国家药品监督管理局国家药品标准) [S]. 2001: 965-966.
- [2] YBH01292006(国家食品药品监督管理局标准) [S]. 2006.
- [3] XU J X. Determination of related substances in aniracetam dispersible tablets by HPLC [J]. Acad J Guangdong Coll Pharm(广东药学院学报), 2009, 25(4): 373-375.
- [4] LI F L, CAO X Q, LI D J, et al. Determination of aniracetam granules and its related substances by HPLC [J]. Shangdong Pharm Ind(山东医药工业), 2002, 21(5): 9.

收稿日期: 2012-03-07

## HPLC 测定盐酸拉贝洛尔的含量及有关物质

郑金琪<sup>1</sup>, 付莉娜<sup>2</sup>, 刘超<sup>2</sup>, 郑国钢<sup>1</sup>(1.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004; 2.浙江工业大学, 杭州 310014)

**摘要:**目的 建立盐酸拉贝洛尔的含量测定及有关物质的检查方法。方法 采用高效液相色谱法,色谱柱为 Agilent TC-C<sub>18</sub> 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),以甲醇-0.1 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠溶液(55:45)为流动相,柱温为 50 °C,流速为 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长为 230 nm。结果 盐酸拉贝洛尔峰与盐酸拉贝洛尔酮峰及强制破坏产生的降解产物峰均分离良好;盐酸拉贝洛尔在 43.39~390.5 μg·mL<sup>-1</sup> 内与峰面积呈良好线性关系,  $r=1.000$ ;回收率为 99.8%(RSD=0.50%,  $n=9$ );最低检出限为 0.853 6 ng;供试品溶液在 24 h 内稳定。结论 该方法专属性强,准确、灵敏,可用于盐酸拉贝洛尔的含量测定和有关物质检查。

**关键词:** 盐酸拉贝洛尔; 含量测定; 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(2013)01-0086-05

### Determination of Content and Related Substances of Labetalol Hydrochloride by HPLC

ZHENG Jinqi<sup>1</sup>, FU Lina<sup>2</sup>, LIU Chao<sup>2</sup>, ZHENG Guogang<sup>1</sup>(1.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China; 2.Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish a method to determine the content and related substances of labetalol hydrochloride. **METHODS** HPLC was adopted on an Agilent TC-C<sub>18</sub> column(250 mm×4.6 mm, 5 μm) using an isocratic mobile phase consisting of methanol-0.1 mol·L<sup>-1</sup> monosodium phosphate (55:45) with a flow rate of 1.0 mL·min<sup>-1</sup>. The column temperature was kept at 50 °C and the detection wavelength was set at 230 nm. **RESULTS** The resolution between the peaks of labetalol hydrochloride and labetalone hydrochloride and other peaks was good. The concentration-response relationship was linear over the range of 43.39~390.5 μg·mL<sup>-1</sup>( $r=1.000$ ). The average recovery was 99.8%(RSD=0.50%,  $n=9$ ) and the limit of detection was 0.853 6 ng. The solution was stable for 24 h. **CONCLUSION** The method is specific, accurate, sensitive and can be used for the determination of content and related substances of labetalol hydrochloride.

**KEY WORDS:** labetalol hydrochloride; content determination; related substances; HPLC

盐酸拉贝洛尔(5-[1-羟基-2-(1-甲基-3-苯丙胺基)-乙基]水杨酰胺盐酸盐)是一种兼具  $\alpha$ 、 $\beta$  受体阻滞作用的抗高血压药物<sup>[1-2]</sup>,主要用于治疗各种类型高血压。盐酸拉贝洛尔分子结构中含有酚羟基

和酰胺基,易被氧化和水解,在生产和贮藏过程中亦可能产生降解物。经查阅,USP34 版<sup>[3]</sup>和国家标准<sup>[4]</sup>均采用 TLC 检查盐酸拉贝洛尔有关物质,且 USP34 版<sup>[3]</sup>标准采用双展开剂法进行检查,TLC

作者简介: 郑金琪,男,硕士,主管药师 Tel: (0571)86459422

E-mail: jingqizheng@hotmail.com

的分离度、灵敏度和准确度均较低;BP2012版<sup>[5]</sup>/EP7.0版<sup>[6]</sup>采用HPLC检查盐酸拉贝洛尔有关物质,使用毒性较大的四氢呋喃作流动相。在2011年国家药典委员会组织的化药质量标准提高工作中,为严格有效地控制药品的质量,笔者参考USP34版<sup>[3]</sup>标准中含量测定的色谱条件,采用改进的HPLC,革除毒性较大的四氢呋喃,研究并建立了HPLC测定盐酸拉贝洛尔有关物质的方法。

## 1 仪器与试剂

SHIMADZU LC-20AT 高效液相色谱仪(日本岛津公司,LC-20AT 泵,SPD-M20A 二极管阵列紫外检测器),LC solution 色谱工作站。

盐酸拉贝洛尔对照品(中国药品生物制品检定所,批号:100484-201001,含量:99.8%);盐酸拉贝洛尔酮对照品(批号:7110502002,含量:99.7%) 和 3 批盐酸拉贝洛尔样品(批号:502-101201,502-101204 和 502-101205)均由江苏天禾迪赛诺制药有限公司提供;甲醇为色谱纯;水为重蒸水;其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent TC-C<sub>18</sub>柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相:甲醇-0.1 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠溶液(55:45);柱温:50℃;流速:1.0 mL·min<sup>-1</sup>;检测波长:230 nm,进样量:10 μL。

### 2.2 溶液的制备

**2.2.1 有关物质** 取本品适量,精密称定,加流动相溶解并定量稀释制成每1 mL中含5.0 mg的溶液,作为供试品溶液;精密量取1.0 mL,置200 mL量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液。

**2.2.2 含量测定** 精密称取本品与盐酸拉贝洛尔对照品各约10 mg,置50 mL量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液和对照品溶液。

### 2.3 有关物质考察

**2.3.1 专属性试验** 本品生产工艺中的起始物料为盐酸拉贝洛尔酮,一步反应合成拉贝洛尔,继而加盐酸形成盐酸盐,因而合成工艺中可能引入的杂质为盐酸拉贝洛尔酮。取盐酸拉贝洛尔酮对照品和盐酸拉贝洛尔对照品各适量,加流动相溶解并稀释制成每1 mL中各约含10 μg的混合溶液,

按“2.1”项下色谱条件进样,结果见图1A。盐酸拉贝洛尔酮和盐酸拉贝洛尔的分离度>3.0,理论板数按盐酸拉贝洛尔峰计算>2 000。

**2.3.2 强酸破坏试验** 取盐酸拉贝洛尔约125 mg,置25 mL量瓶中,加流动相10 mL使溶解,加3.0 mol·L<sup>-1</sup>盐酸溶液5.0 mL,放置24 h,加3.0 mol·L<sup>-1</sup>氢氧化钠溶液5.0 mL中和后,用流动相稀释至刻度,摇匀,取10 μL进样,结果见图1B。

**2.3.3 强碱破坏试验** 取盐酸拉贝洛尔约125 mg,置25 mL量瓶中,加流动相10 mL使溶解,加3.0 mol·L<sup>-1</sup>氢氧化钠溶液5.0 mL,放置24 h,加3.0 mol·L<sup>-1</sup>盐酸溶液5.0 mL中和后,用流动相稀释至刻度,摇匀,取10 μL进样,结果见图1C。

**2.3.4 热破坏试验** 取盐酸拉贝洛尔约125 mg,置25 mL量瓶中,加流动相15 mL使溶解,在80℃水浴中加热4 h,放冷至室温,用流动相稀释至刻度,摇匀,取10 μL进样,结果见图1D。

**2.3.5 氧化破坏试验** 取盐酸拉贝洛尔约125 mg,置25 mL量瓶中,加流动相10 mL使溶解,加30%过氧化氢溶液5.0 mL,放置24 h,用流动相稀释至刻度,摇匀,取10 μL进样,结果见图1E。

**2.3.6 光破坏试验** 盐酸拉贝洛尔约125 mg,置25 mL量瓶中,加流动相15 mL使溶解,在(4 500±500)Lx 照度下放置24 h,用流动相稀释至刻度,摇匀,取10 μL进样,结果见图1F。

结果显示,各强制破坏试验产生的降解产物与主成分均能很好分离,均在相对主峰3.5倍保留时间内出峰,证实建立的有关物质方法可行。

**2.3.7 相对响应因子和检测限** 取“2.3.1”项下盐酸拉贝洛尔酮和盐酸拉贝洛尔的混合溶液,进行相对响应因子测定。盐酸拉贝洛尔酮与盐酸拉贝洛尔的相对响应因子为1.68。考虑到盐酸拉贝洛尔酮的响应值高于盐酸拉贝洛尔,为方便实验,采用以盐酸拉贝洛尔为自身对照测定杂质,限度更严。取上述溶液采用逐步稀释的方法,测得盐酸拉贝洛尔酮和盐酸拉贝洛尔的检测限(S/N≈3)分别为0.770 4 ng和0.853 6 ng,相对样品的最低检出均≤0.01%。

**2.3.8 稳定性试验** 取批号为502-101201的供试品溶液,分别于0,1,3,6,12和24 h进行有关物质测定,结果见表1,可见供试品溶液在24 h内基本稳定。

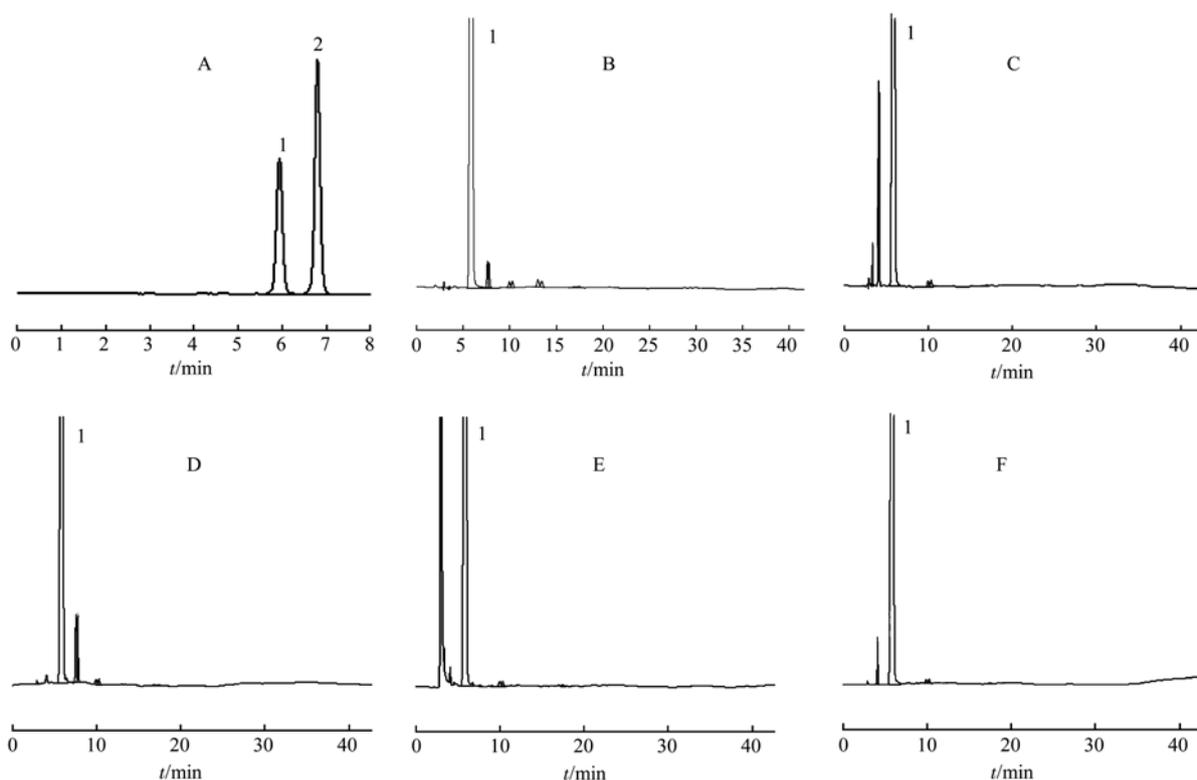


图1 盐酸拉贝洛尔专属性试验高效液相色谱图

A-盐酸拉贝洛尔和盐酸拉贝洛尔酮; B-强酸破坏; C-强碱破坏; D-氧化破坏; E-热破坏; F-强光破坏; 1-盐酸拉贝洛尔; 2-盐酸拉贝洛尔酮

Fig 1 Chromatograms of specificity test of labetalol hydrochloride

A-labetalol hydrochloride and labetalone hydrochloride; B-treated with 1.0 mol·L<sup>-1</sup> HCl; C-treated with 1.0 mol·L<sup>-1</sup> NaOH; D-treated with heat; E-treated with 10% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; F-treated with strong light; 1-labetalol hydrochloride; 2-labetalone hydrochloride

表1 稳定性试验结果

Tab 1 The results of stability test

时间/h	0	1	3	6	12	24
最大单杂/%	0.06	0.05	0.05	0.06	0.05	0.05
杂质总量/%	0.14	0.14	0.15	0.15	0.14	0.15

**2.3.9 有关物质测定** 取本品3批样品,按“2.2.1”项下方法制备成供试品溶液与对照溶液,按“2.1”项下色谱条件试验,用自身对照法考察。精密量取对照溶液10 μL,注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分色谱峰的峰高约为满量程的20%,再精密量取供试品溶液和对照溶液各10 μL,分别注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的3.5倍。供试品溶液的色谱图中如显杂质峰,单个杂质不得过0.3%,杂质总量不得过0.5%。测定结果见表2和图2,均符合规定。

## 2.4 含量测定

**2.4.1 线性关系考察** 取盐酸拉贝洛尔对照品约10 mg,精密称定,置10 mL量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,作为标准贮备液;分别精密量取该溶液0.4, 1.0, 1.6, 2.0, 2.4, 3.0, 3.6 mL,

表2 盐酸拉贝洛尔含量及有关物质测定结果(n=2)

Tab 2 Determination results of contents and related substances of labetalol hydrochloride(n=2)

批号	含量/%	有关物质/%	
		最大单杂	杂质总量
502-101201	99.8	0.06	0.14
502-101204	99.7	0.05	0.13
502-101205	100.0	0.05	0.15

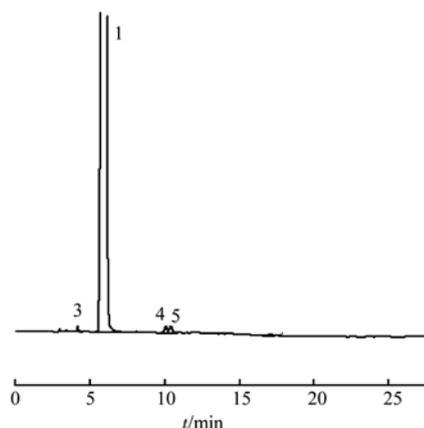


图2 盐酸拉贝洛尔有关物质的高效液相色谱图

1-盐酸拉贝洛尔; 3-5-杂质

Fig 2 HPLC chromatogram of related substances of labetalol hydrochloride

1-labetalol hydrochloride; 3-5-impurity

置 10 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 分别取上述溶液 10  $\mu\text{L}$  注入液相色谱仪, 记录色谱图, 以浓度  $C(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$  对峰面积  $A$  作标准曲线, 线性回归方程为  $A=12\ 221C+38\ 762$ ,  $r=1.000$  ( $n=7$ )。由此可见盐酸拉贝洛尔浓度在 43.39~390.5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  内与峰面积呈良好的线性关系。

**2.4.2 准确度试验** 取批号为 502-101201 的样品各约 4.0 mg, 分别置 9 个 50 mL 量瓶中, 分别加入一定量盐酸拉贝洛尔对照品各 3 份, 按“2.2.2”项下方法分别配制成低、中、高 3 种不同浓度的溶液(80%, 100%, 120%)各 3 份, 分别取上述溶液 10  $\mu\text{L}$ , 注入液相色谱仪, 以外标法测定并计算含量, 平均回收率与 RSD 值分别为 99.8%和 0.50%。结果见表 3。

表 3 回收率试验结果

Tab 3 Results of recovery test

样品量/ mg	加入量/ mg	测得量/ mg	回收率/ %	平均回 收率/%	总平均 回收率/%	RSD/ %
4.03	3.86	7.86	100.1			
3.95	4.48	8.41	100.3	100.1		
4.12	4.21	8.29	99.8			
4.08	5.78	9.82	99.9			
3.88	6.52	10.36	99.8	99.9	99.8	0.50
3.76	5.32	9.05	100.0			
3.86	7.44	11.17	98.7			
4.13	8.07	12.19	100.3	99.5		
3.98	7.96	11.86	99.4			

**2.4.3 仪器精密度试验** 取盐酸拉贝洛尔对照品溶液, 连续重复进样 6 次, 结果 RSD 为 0.37%。

**2.4.4 重复性试验** 取批号为 502-101201 的样品, 按“2.2.2”项下方法制备成供试品溶液, 连续测定含量 6 次, 结果 RSD 为 0.12%。

**2.4.5 样品含量测定** 取本品 3 批样品, 按“2.2.2”项下制备供试品溶液和对照品溶液, 按“2.1”项下色谱条件试验, 测定含量, 结果见表 2。

### 3 讨论

#### 3.1 色谱方法的选择

与 HPLC 比较, TLC 的灵敏度和分离度均较低, 且不易定量检测, 标准中供试品溶液的浓度高达 40  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ <sup>[3]</sup>或 80  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ <sup>[4]</sup>, 在实际实验过程中易产生拖尾现象, 影响实验结果。HPLC 分离效果好, 灵敏度高, 能进行定量检测, 供试品溶液浓度较低, 测定结果准确。因此, 笔者参考 USP34 版<sup>[3]</sup>盐酸拉贝洛尔片含量测定的色谱条件, 建立了 HPLC 含量测定方法, 同时也建立了分离度、灵敏度和准确度均更好的 HPLC 检查有关物

质的方法, 取得了满意的结果。

#### 3.2 色谱条件的优化

参考 BP2012 版<sup>[5]</sup>/EP7.0 版<sup>[6]</sup>盐酸拉贝洛尔有关物质测定和 USP34 版<sup>[4]</sup>盐酸拉贝洛尔片含量测定的色谱条件, 考虑到溶剂对实验者身体健康和环境的影响, 避免使用四氢呋喃, 选用甲醇和磷酸盐缓冲液为流动相。USP34 版<sup>[4]</sup>标准中的柱温为 60  $^{\circ}\text{C}$ , 为常规十八烷基硅烷键合硅胶柱的最高使用温度, 长时间使用, 会影响色谱柱寿命, 增加色谱柱损耗。故在实验中, 对色谱柱的柱温和流动相中甲醇和磷酸盐缓冲液的比例进行了考察。当柱温为 60  $^{\circ}\text{C}$ , 甲醇与磷酸盐缓冲液的比例为 35:65 时, 拉贝洛尔的出峰时间约为 16.0 min, 峰形较钝, 有分叉迹象, 柱效很低; 当柱温降为 40  $^{\circ}\text{C}$  时, 保留时间延长至 62.8 min, 峰形分叉。试着提高甲醇比例至 55%, 降低柱温至 25  $^{\circ}\text{C}$ , 拉贝洛尔的保留时间约为 11.5 min, 峰形分叉; 提高柱温至 50  $^{\circ}\text{C}$ , 拉贝洛尔的保留时间提前至约 6.3 min, 出峰时间合适, 柱效较高, 峰形尖锐对称。经盐酸拉贝洛尔与盐酸拉贝洛尔酮的分离度实验及盐酸拉贝洛尔的强制降解实验, 此色谱条件能使主峰与盐酸拉贝洛尔酮及各降解物质峰均完全分离。

#### 3.3 色谱行为分析

在色谱条件的优化实验中发现, 当流动相中甲醇比例较低或柱温较低时, 盐酸拉贝洛尔保留时间延长, 柱效大大降低, 色谱峰变钝或分叉, 原因是盐酸拉贝洛尔为一对非对映异构体混合物<sup>[7-9]</sup>, 在出峰较慢时因色谱行为略有差异, 有一定程度的分离。当流动相中甲醇比例或柱温提高时, 非对映异构体色谱行为趋于一致, 色谱峰尖锐对称。当柱温为 60  $^{\circ}\text{C}$  时, 较低的甲醇比例并不能使非对映异构体的色谱行为完全一致, 而高柱温反而会加速色谱柱的损耗; 相反, 提高甲醇比例至 55%, 同时降低柱温至 50  $^{\circ}\text{C}$ , 非对映异构体的色谱行为基本一致, 同时能使十八烷基硅烷键合硅胶柱有较长的使用寿命。

#### 3.4 检测波长的选择

取盐酸拉贝洛尔对照品和盐酸拉贝洛尔酮对照品各适量, 加流动相溶解并稀释制成每 1 mL 中各约含 10  $\mu\text{g}$  的混合溶液, 进行 HPLC-UV 测定, 结果显示盐酸拉贝洛尔和盐酸拉贝洛尔酮均在 230 nm 波长处有较大吸收; 同时降解试验显示,

各降解杂质均在 230 nm 波长处有较大吸收,因而选用 230 nm 波长测定有关物质。

### 3.5 非对映异构体的检查

盐酸拉贝洛尔为一对非对映异构体, Carvalho<sup>[7]</sup>、Bragg<sup>[8]</sup>和 Geol<sup>[9]</sup>等采用 LC-MS/MS、CEC-MS 和毛细管电泳法对盐酸拉贝洛尔非对映异构体的分离和测定进行了详细的研究, BP2012 版<sup>[5]</sup>/EP7.0 版<sup>[6]</sup>亦采用衍生化 GC 对非对映异构体的比例进行了控制。在本实验中,以单一色谱峰作为一种物质进行分析。

### 3.6 含量测定方法的选择

国家标准<sup>[4]</sup>中采用高氯酸非水滴定法测定含量,使用了对环境污染大的醋酸汞试液。根据环保要求,标准提高过程中要求革除醋酸汞试液。考虑到 HPLC 具有分离分析的作用,能排除杂质干扰;盐酸拉贝洛尔具有紫外吸收,能提高方法的准确度与灵敏度,含量测定由高氯酸非水滴定法修改为 HPLC 外标对照品法,色谱条件同有关物质测定方法,结果方法的线性、准确度和精密

度均良好,测定结果与高氯酸非水滴定法一致。

## REFERENCES

- [1] MEYERS F H, JAWETZ E, GOLDLIEN A. Lange Medical Publications [M]. Los Angeles: CA, 1980: 95-104.
- [2] GU T H, GU D G. The clinical pharmacological and toxicological progression of benzaminosalicylamidi hydrochloridum [J]. Chin J New Drugs Chin Rem(中国新药与临床杂志), 1984, 3(3): 28-30.
- [3] USP 34 [S]. 2011: 3255-3256.
- [4] WS-10001-(HD-0659)-2002, State Drug Standard(国家药品标准) [S]. 2002, 7: 212.
- [5] BP [S]. 2012: 1259-1260.
- [6] EP 7.0 [S]. 2011: 2327-2328.
- [7] CARVALHO T M, CAVALLI R C, MARQUES M P, et al. Stereoselective analysis of labetalol in human plasma by LC-MS/MS: application to pharmacokinetics [J]. Chirality, 2009, 21(8): 738-744.
- [8] BRAGG W, NORTON D, SHAMSI S A. Optimized separation of beta-blockers with multiple chiral centers using capillary electrochromatography-mass spectrometry [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2008, 875(1): 304-316.
- [9] GOEL T V, NIKELLY J G, SIMPSON R C, et al. Chiral separation of labetalol stereoisomers in human plasma by capillary electrophoresis [J]. J Chromatogr A, 2004, 1027(1/2): 213-221.

收稿日期: 2012-04-17

## LC-MS/MS 分析有机磷农药中毒

陈立<sup>1</sup>, 王凌<sup>1</sup>, 王少明<sup>1</sup>, 庄波阳<sup>2</sup>, 陈鼎雄<sup>2</sup>(1.福建医科大学省立临床医学院/福建省立医院药学部, 福州 350001; 2.福建省药品检验所, 福州 350001)

**摘要:** 目的 建立一种同时检测人血浆中 9 种有机磷农药的高效液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)。方法 色谱柱为 Thermo C<sub>18</sub>(4.6 mm×250 mm, 5 μm), 柱温 25 °C, 流动相为乙腈-水(含 20 mmol·L<sup>-1</sup> 醋酸铵和 0.1%甲酸)(85:15), 流速 0.3 mL·min<sup>-1</sup>。血浆样品采用乙腈沉淀蛋白, 质谱以正离子方式检测, 采用多重反应监测模式(MRM)。结果 9 种有机磷农药的线性范围为 0.05~10 μg·mL<sup>-1</sup>, 定量下限为 0.05 μg·mL<sup>-1</sup>, 检测限在 0.1~5 ng·mL<sup>-1</sup> 之间, 方法回收率在 93.23%~107.5% 之间, 批内、批间精密密度均 <10%, 稳定性良好。结论 该方法准确灵敏、简单快速, 可用于筛查、测定患者体内的有机磷农药, 有效辅助临床对中毒患者的诊断和疗效评价。

**关键词:** 血浆; 有机磷; 高效液相色谱串联质谱法; 检测

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)01-0090-06

## Poison Analysis of Organophosphorus Pesticides by LC-MS/MS

CHEN Li<sup>1</sup>, WANG Ling<sup>1</sup>, WANG Shaoming<sup>1</sup>, ZHUANG Boyang<sup>2</sup>, CHEN Dingxiong<sup>2</sup>(1. Department of Pharmacy, Provincial Clinical College of Fujian Medical University/Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China; 2. Fujian Provincial Institute for Drug control, Fuzhou 350001, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish a liquid chromatography/tandem mass spectrometry method(LC-MS/MS) to simultaneously determine nine organophosphorus pesticides in human plasma. **METHODS** The analytes were chromatographed on a Thermo C<sub>18</sub> (4.6 mm×250 mm, 5 μm) column at 25 °C. The mobile phase was consisted of acetonitrile and water including

作者简介: 陈立, 男, 副主任药师 Tel: (0591)88216354 E-mail: chenhuang459105@yeah.net