

HPLC 测定保泰松原料及糖衣片剂有关物质的改进研究

孙婷, 张西如*, 张菁, 张轶华(河北省药品检验研究院, 石家庄 050011)

摘要: 目的 建立保泰松原料及糖衣片剂中 5 个已知杂质及其他未知杂质检测方法。方法 分离条件: Agilent Eclipse XDB-C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm), 柱温为 30 °C, 流动相为醋酸铵缓冲液(取醋酸铵 2.72 g, 加水 700 mL 溶解, 用冰醋酸调节 pH 值至 4.1, 加水至 1 000 mL, 摇匀)-乙腈(58:42), 流速为 1.5 mL·min⁻¹, 检测波长为 254 nm, 进样量为 20 μL。结果 5 个已知杂质在 25 min 内能够完全分离, 其中杂质 A、B、C、D 均在 5~30 μg·mL⁻¹, 杂质 E 在 0.03~0.15 μg·mL⁻¹ 具有良好的线性关系; 最低检出限量分别为 27.86, 28.52, 26.28, 31.96, 0.24 ng; 原料、糖衣片剂中 5 个已知杂质的平均回收率分别为 98.1%, 99.3%, 97.6%, 97.4%, 95.1% 和 96.9%, 97.1%, 96.6%, 96.1%, 94.7%。结论 改进的方法灵敏度更高、定量准确, 重复性更好, 可有效控制保泰松原料及糖衣片剂中杂质含量。

关键词: 保泰松; 有关物质; 高效液相色谱法; 杂质; 保泰松片; 杂质分离; 质量控制; 方法改进

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)03-0357-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.03.011

引用本文: 孙婷, 张西如, 张菁, 等. HPLC 测定保泰松原料及糖衣片剂有关物质的改进研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(3): 357-362.

Improvement Research of a Determination Method for the Related Substance in Crude and Preparation of Phenylbutazone by HPLC

SUN Ting, ZHANG Xiru*, ZHANG Jing, ZHANG Yihua(Hebei Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method to detect five kinds of known impurities and others unknown impurities in phenylbutazone crude drug and coated tablet. **METHODS** The HPLC analysis was performed on a Agilent Eclipse XDB-C₁₈ (5 μm, 4.6 mm×250 mm) column; the column temperature was 30 °C; the mobile phase consisted of ammonium acetate buffer (take ammonium acetate 2.72 g, dissolve 700 mL of water, adjust the pH to 4.1 with glacial acetic acid, add water to 1 000 mL, shake well) and acetonitrile(58:42) at the flow rate of 1.5 mL·min⁻¹, the detection wavelength was 254 nm, and injection volume was 20 μL. **RESULTS** Five kinds of impurities were completely separated in 25 min, and good linear relationships of A, B, C, D were obtained in the range of 5–30 μg·mL⁻¹, good linear relationships of E was obtained in the range of 0.03–0.15 μg·mL⁻¹, the limit of detection of were respectively 27.86, 28.52, 26.28, 31.96, 0.24 ng; the average recoveries were respectively 98.1%, 99.3%, 97.6%, 97.4%, 95.1% and 96.9%, 97.1%, 96.6%, 96.1%, 94.7%. **CONCLUSION** The improved method is more sensitive and reproducible, and can be used for quality control of the crude drug and preparation of phenylbutazone efficiently.

KEY WORDS: phenylbutazone; related substance; HPLC; impurity; phenylbutazone tablets; impurities separation; quality control; method improvement

保泰松(phenylbutazone), 又名苯基丁氮酮, 属于解热镇痛抗炎药, 其作用机制是抑制环氧化酶的活性, 从而抑制花生四烯酸最终生成前列环素(PGI₁)、前列腺素(PGE₁、PGE₂)和血栓素 A₂(TXA₂)。临床上常用于治疗类风湿性关节炎、风湿性关节炎及痛风。误服过量或用法不当可引起不良反应, 症状为恶心、呕吐、上腹部疼痛、腹泻与便秘^[1]。常用的制剂主要是保泰松糖衣片、

保泰松丸及保泰松注射液。近期大量研究发现保泰松及其衍生物新的生物活性, 例如, 刘家萌发现了具有良好的抗 HIV 活性的 4-羟基羟基保泰松^[2]。

保泰松原料及糖衣片剂的现行质量标准收载于卫生部药品标准二部第五册^[3], 均未设置安全性指标有关物质检查项。笔者参阅相关文献^[4-12], 发现保泰松片有关物质测定方法的文献中, 有色谱条件为以乙腈-水(磷酸调 pH 至 3.0)(50:50)为流

基金项目: 河北省科技计划项目(162777106D)

作者简介: 孙婷, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0311)85212008
(0311)85212008 E-mail: meshall1983@126.com

E-mail: 122547652@qq.com

*通信作者: 张西如, 女, 主任药师

Tel:

动相,检测波长为 239 nm^[9]。笔者在实际检验中发现,在该色谱条件下无法对收集到的 5 个已知杂质^[10]进行有效分离。本研究对 HPLC 测定保泰松原料及糖衣片剂中 5 个已知杂质及未知杂质的色谱柱类型、流动相组成和所选取的 pH 值进行了比较,优化了试验条件,从而建立了简便的等度洗脱系统分离 5 个杂质,采用外标法定量,同时也可检测出其他未知杂质,采用自身对照法定量^[10]。本实验所建立的方法可使保泰松、5 个已知杂质及其他未知杂质得到很好分离,定量准确无干扰,为更好地控制产品质量提供了更有效的检测方法。

1 仪器与试剂

Agilent 1260 型 HPLC 仪,包括 G1321C 四元泵、G1327B 自动进样器、G1317A 柱温箱、G1314 紫外可变波长检测器、Agilent1260 EZChrom 化学工作站(美国 Agilent 公司);XS105 型十万分之一电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司);MCM36 型百万分之一电子天平(Sartorius 公司);KQ5200DE 超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

保泰松对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100481-200601;含量:99.9%,使用前不需干燥);5 个杂质对照品来源均为 EP;保泰松原料药(不同生产企业提供 4 批样品);保泰松糖衣片(不同生产企业提供 4 批样品,规格均为 0.1 g);乙腈(色谱纯, Fisher Scientific 公司);水为超纯水;冰醋酸(分析纯,天津市风船化学试剂科技有限公司);醋酸钠(分析纯,天津市赢达稀贵化学试剂厂)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件的选择

色谱柱为 Agilent Eclipse XDB-C₁₈(5 μm, 4.6 mm×250 mm);以醋酸铵缓冲液(取醋酸铵 2.72 g,加水 700 mL 溶解,用冰醋酸调节 pH 值至 4.1,加水至 1 000 mL,摇匀)-乙腈(58:42)为流动相;检测波长为 254 nm;柱温为 30 ℃;流速为 1.5 mL·min⁻¹;进样量为 20 μL。理论板数按保泰松计算≥3 000,保泰松峰与其他杂质峰的分度均符合规定。

2.2 系统适用性溶液的制备

精密称取保泰松及 5 个杂质(杂质 A 为布马地宗,杂质 B 为 4-羟基保泰松,杂质 C 为 1,2-二苯肼,杂质 D 为偶氮苯,杂质 E 为盐酸联苯胺)对照

品各适量,加乙腈制成含保泰松 25 μg·mL⁻¹和杂质对照品各 25 μg·mL⁻¹的溶液。

2.3 供试品溶液的制备

2.3.1 原料药 精密称取保泰松原料 100 mg,乙腈溶解后定容至 10 mL 量瓶中,即得。

2.3.2 糖衣片剂 取本品,除去包衣,精密称取细粉适量(约相当于保泰松 0.1 g),乙腈溶解后定容至 10 mL 量瓶中,摇匀,滤过,取续滤液,注入液相色谱仪,记录色谱图。

2.3.3 空白辅料 模拟厂家处方,称取空白辅料适量(约 1 片量),乙腈溶解后定容至 10 mL 量瓶中,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.4 对照品溶液的制备

2.4.1 杂质对照品溶液 精密称取保泰松 A、B、C、D 杂质对照品各 5 mg,乙腈溶解后定容至 50 mL 量瓶中,作为储备溶液。临用前,取储备液 2.5 mL,置 10 mL 量瓶中,加乙腈稀释至刻度。

2.4.2 杂质 E 对照品溶液 精密称取保泰松 E 杂质对照品 1 mg,乙腈溶解后定容至 100 mL 量瓶中,作为储备溶液。精密量取储备液 1 mL,置 100 mL 量瓶中,加乙腈稀释至刻度摇匀,精密量取上述溶液 5 mL,置 10 mL 量瓶中,加乙腈稀释至刻度摇匀,即得。

2.4.3 自身对照溶液 精密量取“2.3”项下制备的供试品溶液 1 mL,置 100 mL 量瓶中,用乙腈稀释至刻度,摇匀,精密量取上述溶液 1 mL,置 10 mL 量瓶中,用乙腈稀释至刻度,摇匀,即得。

2.5 测定法

吸取空白辅料溶液,系统适用性溶液,对照品溶液及供试品溶液各 20 μL,注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法以峰面积计算已知杂质,按自身对照法计算未知杂质。

2.6 方法学考察

2.6.1 检出限和定量限 将杂质对照品溶液进行适当稀释后制得一系列不同浓度的溶液,进样分析,以信噪比 S/N=3 作为检出限, S/N=10 作为定量限, A、B、C、D、E 检出限分别为 27.86, 28.52, 26.28, 31.96, 0.24 ng, 定量限分别为 91.53, 94.41, 99.61, 96.55, 0.47 ng。

2.6.2 线性关系考察 配制一系列浓度的 A、B、C、D, 4 个杂质的混合对照品溶液浓度分别为 5,

10, 20, 25, 30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 配制一系列浓度的 E 杂质对照品溶液, 浓度分别为 0.03, 0.04, 0.05, 0.10, 0.15 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。各取 20 μL 注入液相色谱仪, 测定各杂质峰面积, 以各杂质对照品浓度为横坐标, 色谱峰面积为纵坐标绘制标准曲线, 计算 5 个杂质 A, B, C, D, E 回归方程分别如下: $Y=1.696\times 10^4X-7.390\times 10^4$, $r=0.9994$, $Y=1.270\times 10^4X-1.523\times 10^3$, $r=0.9993$, $Y=1.126\times 10^5X+8.333\times 10^2$, $r=0.9995$, $Y=8.226\times 10^4X-2.272\times 10^4$, $r=0.9994$, $Y=1.126\times 10^5X+8.333\times 10^2$, $r=0.9995$, 杂质 A、杂质 B、杂质 C、杂质 D 均在 5~30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好, 杂质 E 在 0.03~0.15 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。

2.6.3 精密度考察 精密吸取杂质对照品溶液 20 μL , 连续进样 6 次, 测定 5 个杂质 A、B、C、D 和 E 色谱峰峰面积, 计算 RSD 分别为 1.3%, 1.4%, 1.2%, 1.6%, 1.7%。

2.6.4 专属性试验 该方法可有效分离保泰松原料及其制剂中相关杂质, 制剂辅料所带来的相关色谱峰不干扰测定, 空白溶剂峰也不干扰测定。该法具有较好的专属性。

2.6.5 破坏性试验

2.6.5.1 未破坏溶液的制备 称取保泰松 100 mg, 乙腈溶解后定容至 10 mL 量瓶中, 摇匀, 作为供试品溶液 A。

2.6.5.2 强酸破坏溶液的制备 称取保泰松 100 mg, 加 2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液 1 mL, 室温下放置 10 min, 加 2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的氢氧化钠溶液中和至 pH 值为 7.0, 再用乙腈定容至 10 mL 量瓶中, 摇匀, 作为供试品溶液 B。

2.6.5.3 强碱破坏溶液的制备 称取保泰松 100 mg, 加 2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钠的溶液 1 mL, 室温下放置 10 min, 加 2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液中和至 pH 值为 7.0, 再用乙腈定容至 10 mL 量瓶中, 摇匀, 作为供试品溶液 C。

2.6.5.4 高温破坏溶液的制备 称取保泰松 100 mg, 加乙腈 3 mL 溶解, 于 90 $^{\circ}\text{C}$ 高温烘箱中放置 5 h, 取出, 放置室温, 用乙腈定容至 10 mL 量瓶中, 摇匀, 作为供试品溶液 D。

2.6.5.5 氧破坏溶液的制备 称取保泰松 100 mg, 加 30%过氧化氢溶液 2 mL, 室温下放置 30 min, 加乙腈定容至 10 mL 量瓶中, 摇匀, 作为

供试品溶液 E。

2.6.5.6 光破坏溶液的制备 取适量保泰松供试品置培养皿中, 在日光下放置 5 h 后, 称取保泰松 100 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加乙腈稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液 F。

分别取上述供试品溶液(A~F)20 μL , 注入液相色谱仪, 记录色谱图。结果显示, 未破坏试验(溶液 A)图谱中保留时间约 11 min 有一较大杂质, 而在碱破坏试验(溶液 C)图谱中该杂质几乎不见, 说明该杂质在碱环境中易被破坏降解, 转化成其他杂质。结果见图 1。

2.6.6 回收率试验 取未含上述 5 个杂质的保泰松原料及糖衣片剂各 9 份, 每份含主成分约 100 mg, 精密称定, 分别置 10 mL 量瓶中, 精密加入混合杂质对照品溶液(A, B, C, D 各 250 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, E 为 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)0.8, 1.0, 1.2 mL, 每一浓度平行做 3 份, 按“2.3”项下方法制得供试品溶液, 分别精密吸取 20 μL 注入液相色谱仪, 测定色谱峰面积, 计算回收率。结果见表 1~5。

2.7 溶液稳定性试验

取保泰松原料、糖衣片剂各 100 mg, 置 10 mL 量瓶中, 分别加乙腈稀释至刻度, 摇匀, 取得 3 份供试品溶液。分别测定其室温放置 0, 0.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 的主峰峰面积, RSD 为 0.65%; 杂质 B 及总杂质的峰面积 RSD 分别为 1.3%和 1.0%, 未有新杂质引入。

2.8 样品的测定

采用面积归一化法, 分别按建立的方法测定了不同生产企业提供的保泰松原料、糖衣片剂的有关物质。上述 5 个杂质在原料和制剂中均未检出杂质 E, 但有检出其他已知及未知杂质。原料和糖衣片剂各 3 批的结果见表 6~7。

3 讨论

3.1 流动相组成选择

在试验初级阶段采用梯度洗脱方式同时测定样品中的所有杂质, 但在系统适用性试验中, 已知杂质 B 和杂质 C 无法达到有效分离。随之, 试验了不同流动相比比例的梯度洗脱程序, 均未得到很好的改善。最后尝试将梯度洗脱改为等度洗脱, 并将 pH 值调为 4.1, 并提高流速至 1.5 $\text{mL}\cdot\text{L}^{-1}$, 大大缩短了分析时间, 杂质和样品的分离度良好。

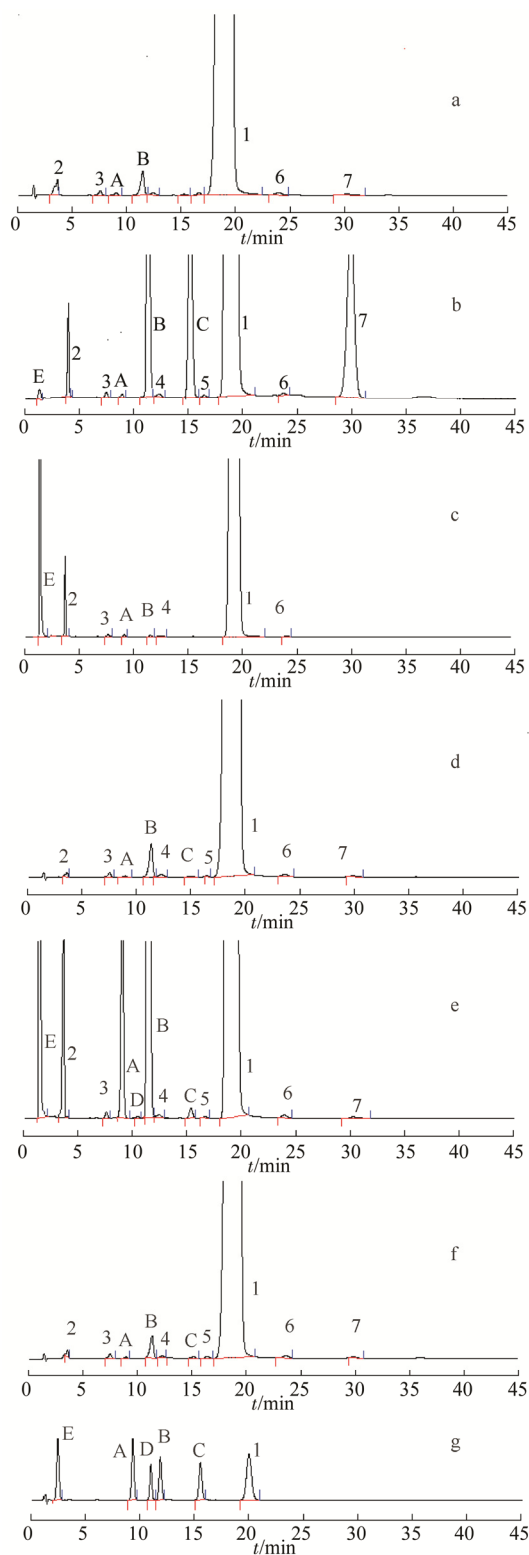


图1 破坏性试验及系统适用性色谱图

a-未破坏溶液；b-强酸破坏溶液；c-强碱破坏溶液；d-高温破坏溶液；e-氧化破坏溶液；f-光破坏溶液；g-系统适用性溶液；1-保泰松；2~7为6个未知杂质。

Fig. 1 Chromatogram of system suitability and destructive test
a-undamaged solution; b-sample destroyed by acid; c-sample destroyed by base; d-sample destroyed by heat; e-sample destroyed by oxidation; f-sample destroyed by light; g-system suitability solution; 1-phenylbutazone; 2-7-unknown impurity.

表1 杂质A平均回收率测定结果($n=9$)

Tab. 1 The results of impurity A recovery test($n=9$)

	浓度	原有量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/%	RSD/%
原料	低	0	0.400	0.391		
	中	0	0.500	0.490	98.1	0.79
	高	0	0.600	0.591		
糖衣片	低	0	0.400	0.378		
	中	0	0.500	0.490	96.9	0.81
	高	0	0.600	0.589		

表2 杂质B平均回收率测定结果($n=9$)

Tab. 2 The results of impurity B recovery test($n=9$)

	浓度	原有量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/%	RSD/%
原料	低	0	0.400	0.396		
	中	0	0.500	0.498	99.3	0.98
	高	0	0.600	0.596		
糖衣片	低	0	0.400	0.383		
	中	0	0.500	0.491	97.1	0.84
	高	0	0.600	0.585		

表3 杂质C平均回收率测定结果($n=9$)

Tab. 3 The results of impurity C recovery test($n=9$)

	浓度	原有量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/%	RSD/%
原料	低	0	0.400	0.387		
	中	0	0.500	0.492	97.6	0.89
	高	0	0.600	0.586		
糖衣片	低	0	0.400	0.380		
	中	0	0.500	0.484	96.6	0.66
	高	0	0.600	0.588		

表4 杂质D平均回收率测定结果($n=9$)

Tab. 4 The results of impurity D recovery test($n=9$)

	浓度	原有量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/%	RSD/%
原料	低	0	0.400	0.382		
	中	0	0.500	0.495	97.4	0.93
	高	0	0.600	0.587		
糖衣片	低	0	0.400	0.379		
	中	0	0.500	0.480	96.1	0.89
	高	0	0.600	0.586		

表5 杂质E平均回收率测定结果($n=9$)

Tab. 5 The results of impurity E recovery test($n=9$)

	浓度	原有量/ng	加入量/ng	测得量/ng	回收率/%	RSD/%
原料	低	0	0.80	0.766		
	中	0	1.00	0.979	95.1	1.18
	高	0	1.20	1.103		
糖衣片	低	0	0.80	0.751		
	中	0	1.00	0.984	94.7	1.39
	高	0	1.20	1.102		

表 6 样品已知杂质测定结果

Tab. 6 The determination results of known related substances

样品	已知杂质/%				
	A	B	C	D	E
原料 1	—	0.058	0.001	0.003	—
原料 2	—	0.031	0.004	0.001	—
原料 3	0.003	0.010	0.002	—	—
原料 4	—	—	—	—	—
糖衣片 1	—	1.937	0.003	0.006	—
糖衣片 2	—	0.398	0.081	0.001	—
糖衣片 3	0.073	0.502	0.009	—	—
糖衣片 4	—	—	—	—	—

注：“—”为未检出。

Note: “—” were not detected.

表 7 样品未知杂质测定结果

Tab. 7 The determination results of unknown related substances

样品	未知杂质/%					
	1	2	3	4	5	6
原料 1	—	0.001	0.001	0.001	—	—
原料 2	0.001	0.001	0.001	0.001	0.004	0.009
原料 3	—	—	—	—	—	0.001
原料 4	0.002	0.001	0.001	—	—	—
糖衣片 1	—	0.183	0.045	0.181	—	—
糖衣片 2	0.006	0.005	0.002	0.002	0.008	0.057
糖衣片 3	—	—	—	—	—	0.071
糖衣片 4	0.010	0.005	0.004	—	—	—

注：“—”为未检出。

Note: “—” were not detected.

3.2 检测波长选择

采用紫外检测器检测样品,以 EP 中梯度洗脱法,检测波长为 240 nm(杂质 A~D)和 280 nm(杂质 E)检测发现,该方法色谱柱的耐用性较差,且无法在同一条件下同时检出杂质 A~E。本研究发现 5 个杂质及保泰松对照品在 254 nm 处检出量均有一定的提高且分离效果良好,故选择 254 nm 为检测波长。

3.3 耐用性考察

用 5 种不同厂家的色谱柱对保泰松片样品进行耐用性试验。结果显示采用 5 种不同厂家的色谱柱,主峰与已知杂质及未知杂质分离度均>1.5,且按保泰松峰计,理论板数均>4 000,峰纯度良好。表明该方法耐用性良好。

3.4 杂质 C 稳定性的考察

在实际试验过程中发现,杂质 C 对照品溶液在配制好后,放置 6 h 后,杂质 C 会转变为杂质 D。

因此,杂质 C 对照品溶液要求临用现配。

3.5 是否去包衣

曾考虑不去包衣进行试验,在操作过程中发现,该糖衣制剂中糖衣为水溶性,而保泰松为非水溶性,若对未去包衣的样品进行配制,该样品溶液会产生分层现象,不利于试验分析。因此,该实验仍采取去包衣的方式来制备供试品溶液。

3.6 方法需改进的目的

随着药品检验技术的发展,方法适用性指标越来越受到人们的关注,在中国药典 2015 年版二部中,就有很多质量标准在有关物质项下增加了系统适用性试验。越来越多的不良反应事件,也让公众的目光聚焦到药品安全性指标的控制是否完善上。而最能够揭示质量标准是否能够对安全性指标进行良好把控的方法便是该方法是否能够检测出已知杂质,且主成分是否能够与已知杂质达到良好的分离效果。因此,体现安全性指标的有关物质检测项,是非常有必要在标准中制定的。并且通过实际检验分析,其中杂质 B(4-羟基保泰松)和杂质 E(盐酸联苯胺)均为代谢一级毒性物质,需严格把控。本研究在此需求的推动下,改进了保泰松的有关物质的检测方法,能够更加准确、有效地检验保泰松原料及糖衣片剂的已知杂质及未知杂质。为保泰松片质量风险监控提供了有效依据。

3.7 有关物质测定结果的分析

保泰松原料及糖衣片剂现行标准中,未设置有关物质检查项,有的文献中虽也提供了可以检查保泰松有关物质的方法,但该方法未检测出保泰松 5 个已知杂质。通过本研究所采用的方法检测出的保泰松原料及糖衣制剂的有关物质结果可知,该方法可以有效检测出保泰松原料及糖衣制剂的 5 个已知杂质及未知杂质,且本研究采用的色谱条件具有良好分离效果,能够满足检验需求,且灵敏度高、准确度高。另外,糖衣片剂中杂质 B(4-羟基保泰松)检出结果约为 0.4~1.9,经对保泰松片生产企业电话咨询,发现不同企业样品采用的原料来源不同,而在保泰松原料生产工艺中需强碱(C_2H_5ONa)催化, C_2H_5ONa 的生产过程中,不可避免的会带入一部分氢氧化钠,此外,在进行实际存过程中,考虑到 C_2H_5ONa 具有明显的吸水作用,会产生一部分的氢氧化钠,因此对游离的氢氧化钠去除不完全就容易产生副产物杂质

B(4-羟基保泰松)。并且在考察影响因素的实验中也发现, 杂质 B(4-羟基保泰松)在高温的环境中也存在增高的现象。因此推断高温干燥也是杂质 B 增高的原因之一。通过相关性分析发现, 随着贮藏环境温度的升高、相对湿度的增大, 杂质 B 的量都会呈现增长的趋势。严重影响了产品质量, 可能会影响用药安全和疗效。

3.8 小结

通过以上方法学研究, 可证明该色谱条件具有良好的系统适用性, 适合测定保泰松片中保泰松原料及制剂有关物质, 且该方法还可同时测定保泰松原料及糖衣片剂的含量测定, 并且该方法灵敏度高, 分离效果及效能好, 准确度高, 能够较好地控制该制剂的药用质量, 为该同类品种药品监督提供有力依据。

REFERENCES

- [1] GAO L Y. Determination for the content of the Poltazen with gaseous chromatography [J]. J Shengyang Normal Univ Social Sci Ed(沈阳师范大学学报), 2004, 22(2): 128-130.
- [2] LIU J M. Modern prevention and treatment of tuberculosis [J]. Mod Prevent Med(现代预防医学), 2002, 28(1): 11-14.
- [3] Ch.PC Vol II Fifth volumes(卫生部药品标准二部, 第五册)[S]. 1996: 65.
- [4] SUN J W, MA H T. Determination of phenylbutazone tablets by HPLC [J]. Northwest Pharm J(西北药学杂志), 2010, 25(5): 332-333.
- [5] LI L, CHEN N J, JIANG Y. HPLC method for content determination of phenylbutazone tablets [J]. Chin J Med Sci(中国医药科学), 2015, 5(17): 61-63.
- [6] ZHANG L, BAI Q S, WANG L. Content determination and quality control of compound belladonna oral solution [J]. J Pharm Anal(药物分析杂志), 2013, 33(8): 1407-1410.
- [7] MU T N, WANG H, LIU Y Q, et al. Determination of phenylbutazone in cosmetics by high performance liquid chromatography [J]. Daily Chem Indust(日用化学工业), 2011, 41(6): 459-461.
- [8] 杜兴. HPLC 法测定风湿松片中保泰松及氨基比林的含量 [J]. 西北药学杂志, 1999, 14(2): 53.
- [9] LI L, JIANG Y, CHEN N J. HPLC determination of related substances of phenylbutazone tablets [J]. China Med Pharm (中国医药科学), 2015, 5(19): 72-74.
- [10] WANG X L, LIU X F, XI Z F, et al. Construction of a determination method for the related substance in crude drug and preparation of miconazole nitrate [J]. J Pharm Anal(药物分析杂志), 2012, 32(11): 2025-2030.
- [11] ZHAO J L, ZHANG M, ZHANG X R, et al. Improvement on determination of hydroquinone and phenol inwhitening cosmetics by HPLC [J]. J Pharm Anal(药物分析杂志), 2017, 37(3): 508-513.
- [12] CHE H Y, YANG Y Y, FENG A P. Determination of phenylbutazone and chlorphenamine maleate in arthrosis analgesics tablets by HPLC [J]. Chin Pharm Affa(中国药事), 2003, 17(3): 167-168.

收稿日期: 2017-08-01
(本文责编: 蔡珊珊)