

HPLC 测定硫酸氢氯吡格雷阿司匹林片有关物质

胡敏虹^{1,2}, 吴永江^{1*}(1.浙江大学药学院, 杭州 310058; 2.华东医药股份有限公司, 杭州 310000)

摘要: 目的 建立 HPLC 测定硫酸氢氯吡格雷阿司匹林片有关物质。方法 采用 Waters XBridge Shield RP₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 以 0.1% 三乙胺溶液(用磷酸调节 pH 值至 2.5±0.1)-甲醇为流动相进行梯度洗脱, 流速为 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长为 220 nm。结果 各杂质与主峰之间的分离度良好, 阿司匹林杂质 C、D、E、F 及氯吡格雷杂质 A 浓度分别在 0.59~178.32, 0.31~12.47, 0.33~13.21, 0.31~18.49 和 0.76~30.28 μg·mL⁻¹ 内与峰面积呈良好的线性关系, *r* 分别为 0.999 9, 1.000 0, 0.999 8, 0.999 7 和 0.999 9。阿司匹林杂质 C、D、E、F 及氯吡格雷杂质 A 加样回收率的平均值分别为 97.47%, 102.16%, 102.20%, 103.71% 和 104.16%, RSD 分别为 5.35%, 1.93%, 1.40%, 4.63% 和 2.45%。结论 本方法简便、准确可靠, 适用于硫酸氢氯吡格雷阿司匹林片中有关物质的控制。

关键词: 硫酸氢氯吡格雷阿司匹林片; 高效液相色谱法; 有关物质

中图分类号: R917.101 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)13-1610-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.13.014

引用本文: 胡敏虹, 吴永江. HPLC 测定硫酸氢氯吡格雷阿司匹林片有关物质[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(13): 1610-1614.

Determination of the Related Substances in Clopidogrel Bisulfate Aspirin Tablets by HPLC

HU Minhong^{1,2}, WU Yongjiang^{1*}(1.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2.Huadong Medicine Co., Ltd., Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HPLC method for determining the contents of the related substances in clopidogrel bisulfate aspirin tablets. **METHODS** The chromatographic analysis was performed on Waters XBridge Shield RP₁₈ column(250 mm×4.6 mm, 5 μm) with 0.1% triethylamine(adjusted with phosphoric acid to pH 2.5±0.1) and methanol as mobile phase using gradient elution at a flow rate of 1.0 mL·min⁻¹. The UV detection wavelength was 220 nm. **RESULTS** Clopidogrel bisulfate, aspirin and relate substances were well separated. The calibration curves were linear in the range of 0.59–178.32 μg·mL⁻¹ for aspirin impurity C(*r*=0.999 9), 0.31–12.47 μg·mL⁻¹ for aspirin impurity D(*r*=1.000 0), 0.33–13.21 μg·mL⁻¹ for aspirin impurity E(*r*=0.999 8), 0.31–18.49 μg·mL⁻¹ for aspirin impurity F(*r*=0.999 7), and 0.76–30.28 μg·mL⁻¹ for clopidogrel bisulfate impurity A(*r*=0.999 9), respectively. The average recoveries of aspirin impurity C, impurity D, impurity E, impurity F and clopidogrel bisulfate impurity A were 97.47%, 102.16%, 102.20%, 103.71% and 104.16% respectively, the RSDs were 5.35%, 1.93%, 1.40%, 4.63% and 2.45% respectively. **CONCLUSION** The method is simple, accurate, reliable, and can be used for the quality control of the related substances in clopidogrel bisulfate aspirin tablets.

KEYWORDS: clopidogrel bisulfate aspirin tablets; HPLC; related substances

硫酸氢氯吡格雷阿司匹林片由赛诺菲安万特公司研制开发, 商品名为 Duoplavin^[1]。硫酸氢氯吡格雷阿司匹林片最早于 2008 年 8 月在新加坡获得批准, 此后陆续于 2009 年和 2010 年在新西兰、澳大利亚、冰岛、挪威、瑞士及欧盟获得上市许可^[2]。

硫酸氢氯吡格雷是血小板聚集抑制剂, 用于预防和治疗因血小板高聚集状态引起的心、脑及其他动脉循环障碍疾病。使用阿司匹林联合氯吡格雷治疗时, 阿司匹林的药理作用并不影响氯吡

格雷抑制血小板的聚集作用, 但是氯吡格雷会增强阿司匹林通过胶原蛋白引起的抑制血小板聚集作用^[3-5]。可用于治疗血小板聚集引起的疾病, 包括稳定或不稳定的心绞痛、心血管和脑血管系统的疾病, 疗效确切, 在全球范围内的临床试验中得到证实。

本品临床应用广泛, 但目前各国药典中仅收录了阿司匹林原料药及单方制剂的有关物质检测方法, 而国内外对该复方制剂有关物质的研究未见报道。本品在杂质谱的研究过程中, 分析了工

作者简介: 胡敏虹, 女, 硕士生, 工程师 Tel: (0571)85057960
(0571)88208455 E-mail: yjwu@zju.edu.cn

E-mail: 19075868@qq.com *通信作者: 吴永江, 男, 博士, 教授 Tel:

艺过程、环境因素降解及稳定性留样降解等杂质的产生途径,并结合了原研制剂的杂质情况,确定了需要控制的杂质为阿司匹林杂质 C、D、E、F 及氯吡格雷杂质 A、C(氯吡格雷杂质 C 另外单独研究)。本研究建立了 HPLC 同时测定硫酸氢氯吡格雷阿司匹林片的有关物质,适用于该复方片中有关物质检测,以期为该药的质量控制提供技术支持。

1 仪器与试剂

Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司,仪器 1 编号: Z00510; 仪器 2 编号: Z00513); XS105 型电子分析天平、pH 计(瑞士梅特勒公司)。

阿司匹林对照品(批号: 100113-201104; 纯度: 100%)、硫酸氢氯吡格雷对照品(批号: 100819-201102; 纯度: 99.5%)、阿司匹林杂质 C(水杨酸对照品,批号: 100106-201104; 纯度: 99.9%)均购自中国食品药品检定研究院; 阿司匹林杂质 A(工艺杂质对照品,批号: 7-GHZ-16-1; 纯度: 98%)、B(工艺杂质对照品,批号: 4-EOD-151-1; 纯度: 98%)、D(乙酰水杨酰水杨酸对照品,批号: 27-SSR-160-1; 纯度: 98%)、E(双水杨酸酯对照品,批号: 8-SCC-170-1; 纯度: 98%)、F(乙酰水杨酸酐对照品,批号: 23-AZC-180-1; 纯度: 98%)均购自 Toronto Research Chemicals Inc.; 氯吡格雷杂质 A(EP 杂质 A: (S)-(O-氯苯基)-6,7-二羟噻吩[3,2-C]吡啶-5(4H)-醋酸盐酸盐对照品, European Directorate, 批号: Y0001335; 纯度: 99%)、B(EP 杂质 B: O-氯苯基-4,5-二氢噻吩[2,3-C]吡啶-6(7H)-乙酸酯对照品, U.S. Pharmacopeia, 批号: G2J411; 纯度: 98%)、D(EP 杂质 D 对照品, Molcan Corporation, 批号: 120110; 纯度: 99.9%); 硫酸氢氯吡格雷阿司匹林片(杭州华东医药集团新药研究院有限公司,批号: 140401, 140402, 140403; 规格: 每片 75 mg 或 100 mg); 甲醇为色谱纯(德国默克); 其余试剂为分析纯。

2 方法和结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Waters XBridge Shield RP₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相 A 为 0.1%三乙胺溶液(用磷酸调节 pH 值至 2.5±0.1), B 为甲醇; 梯度洗脱: 0~10 min, 72%A; 10~50 min, 72%→22%A; 50~51 min, 22%→72%A; 51~60 min, 72%A; 柱温: 40 °C; 检测波长: 220 nm; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 进样量: 5 μL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 空白辅料溶液的制备 按处方比例取空白辅料适量,乙腈溶解,摇匀,滤过,取滤液作为空白辅料溶液。

2.2.2 系统适用性溶液的制备 取阿司匹林对照品,硫酸氢氯吡格雷对照品,阿司匹林杂质 A、B、C、D、E、F 对照品,氯吡格雷杂质 A、B、D 对照品适量,配成单个定位溶液及混合系统适用性溶液。

2.2.3 杂质对照品溶液的制备 精密称取各个杂质对照品适量,用乙腈制成每 1 mL 中含阿司匹林杂质 D、E、F 各约 6 μg,阿司匹林杂质 C 约 9 μg,氯吡格雷杂质 A 约 15 μg 的溶液,作为对照品溶液。

2.2.4 供试品溶液的制备 称取本品细粉适量,精密称定,加乙腈适量,溶解并定量稀释制成每 1 mL 中约含氯吡格雷 2.25 mg、阿司匹林 3 mg 的溶液,滤过,取续滤液作为供试品溶液。

2.3 专属性试验

取空白辅料溶液、系统适用性溶液,按“2.1”项下色谱条件进样分析,各杂质及主峰间分离良好,分离度均>1.5,空白辅料峰对有关物质的检测无干扰,色谱图见图 1~2。

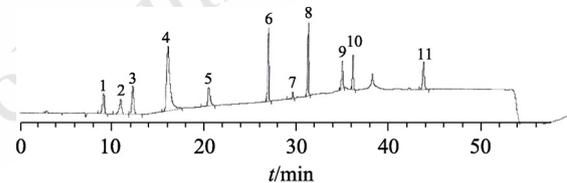


图 1 系统适用性溶液

1-阿司匹林杂质 A; 2-氯吡格雷杂质 A; 3-阿司匹林; 4-阿司匹林杂质 B; 5-阿司匹林杂质 C; 6-阿司匹林杂质 D; 7-阿司匹林杂质 F; 8-阿司匹林杂质 E; 9-氯吡格雷; 10-氯吡格雷杂质 B; 11-氯吡格雷杂质 D。

Fig. 1 System suitability test solution

1-aspirin impurity A; 2-clopidogrel bisulphate impurity A; 3-aspirin; 4-aspirin impurity B; 5-aspirin impurity C; 6-aspirin impurity D; 7-aspirin impurity F; 8-aspirin impurity E; 9-clopidogrel bisulphate; 10-clopidogrel bisulphate impurity B; 11-clopidogrel bisulphate impurity D.

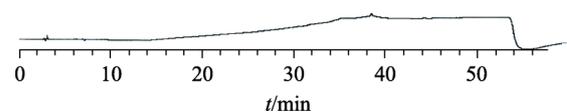


图 2 空白辅料

Fig. 2 Accessory blank

2.4 检测限和定量限

称取阿司匹林杂质 C、D、E、F 对照品和氯吡格雷杂质 A 对照品适量,用乙腈超声溶解,取溶液逐级降低浓度,进样测定,以信噪比 $S/N=10$ 计算定量限、 $S/N=3$ 计算检测限。阿司匹林杂质 C、D、E、F 对照品、氯吡格雷杂质 A 对照品的最低定量限分别为 0.91, 0.29, 0.31, 2.33, 0.69 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 检测限为 0.48, 0.06, 0.07, 0.60, 0.16 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.5 线性关系与范围

精密称取各个杂质对照品适量,加乙腈溶液制成贮备液;精密量取上述贮备液,用乙腈稀释制成不同浓度对照品溶液,进样,记录色谱图,以浓度(x , $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)为横坐标、以峰面积(y)为纵坐标,进行线性回归。结果见表 1。

表 1 线性试验结果

Tab. 1 Calibration curves test result

杂质	线性方程	r	线性范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
氯吡格雷杂质 A	$y=9.8055x-1.400$	0.999 9	0.76~30.28
阿司匹林杂质 C	$y=10.726x+1.43$	0.999 9	0.59~178.32
阿司匹林杂质 D	$y=14.8526x-0.0152$	1.000 0	0.31~12.47
阿司匹林杂质 E	$y=16.066x-2.1943$	0.999 8	0.33~13.21
阿司匹林杂质 F	$y=1.8342x+0.3436$	0.999 7	0.31~18.49

2.6 仪器精密度试验

按照有关物质分析方法,精密量取对照品溶液 5 μL ,注入液相色谱仪,连续 6 次,测得阿司匹林杂质 C、D、E、F 对照品和氯吡格雷杂质 A 对照品的峰面积 RSD 分别为 0.53%, 0.37%, 0.72%, 1.39%和 0.02%。结果表明,仪器精密度良好。

2.7 日内和日间精密度试验

平行称取样品(批号:140401)6 份,按“2.2.4”项下方法制备,按“2.1”项下条件进样测定,计算日内精密度;在不同天测定,计算日间精密度,结果见表 2。结果表明,有关物质测定的日内和日间精密度良好。

2.8 回收率试验

精密称取阿司匹林杂质 C 对照品约 12 mg,加乙腈溶解并稀释,配制成阿司匹林杂质 C 对照品 600 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的贮备液,精密量取 0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 3.0 mL 于 10 mL 量瓶中,同时精密加入已知杂质含量的复方片片粉适量,使每 1 mL 含阿司匹林及硫酸氢氯吡格雷各 3 mg,并稀释至刻度,滤

过,取 5 μL 注入液相色谱仪,另取杂质对照品同法测定,按外标法计算回收率。

表 2 供试品有关物质日内与日间精密度测定

Tab. 2 Intra and inter day precision determination of related substances in test sample %

项目	1	2	3	4	5	6	平均值	RSD
阿司匹林杂质 C	0.036	0.038	0.037	0.037	0.040	0.045	0.039	8.30
第 1 天	阿司匹林杂质 D	0.028	0.028	0.027	0.028	0.026	0.027	2.85
其他最大单杂	0.007	0.007	0.006	0.006	0.006	0.007	0.006	5.93
有关物质	0.094	0.096	0.093	0.096	0.094	0.099	0.096	2.18
阿司匹林杂质 C	0.035	0.038	0.034	0.036	0.036	0.036	0.036	3.97
第 2 天	阿司匹林杂质 D	0.036	0.036	0.034	0.037	0.036	0.036	2.10
其他最大单杂	0.007	0.006	0.006	0.006	0.007	0.006	0.006	8.60
有关物质	0.090	0.092	0.086	0.092	0.090	0.089	0.090	2.29
日间精密度	平均有关物质=0.093%, RSD=3.81%							

精密称取阿司匹林杂质 D、E、F 对照品约 6 mg,氯吡格雷杂质 A 对照品约 15 mg,加乙腈溶解并稀释,配制成阿司匹林 D、E、F 对照品 60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,氯吡格雷杂质 A 对照品 150 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的贮备液;精密量取 0.5, 1.0, 1.5 mL 于 10 mL 量瓶中,同时精密加入已知杂质含量的复方片片粉适量,使每 1 mL 含阿司匹林及硫酸氢氯吡格雷各 3 mg,并稀释至刻度,滤过,取 5 μL 注入液相色谱仪,另取杂质对照品同法测定,按外标法计算回收率。

阿司匹林杂质 C 的平均回收率为 97.47%, RSD 为 5.35%;阿司匹林杂质 D 的平均回收率为 102.16%, RSD 为 1.93%;阿司匹林杂质 E 的平均回收率为 102.20%, RSD 为 1.40%;阿司匹林杂质 F 的平均回收率为 103.71%, RSD 为 4.63%;氯吡格雷杂质 A 的平均回收率为 104.16%, RSD 为 2.45%,回收率均良好,结果见表 3。

2.9 溶液稳定性

2.9.1 对照品溶液稳定性 取阿司匹林杂质 C、D、E、F 和氯吡格雷杂质 A 的对照品溶液,分别在 0, 3, 6, 9, 12, 16 h 进样检测,杂质峰面积的 RSD 分别为 0.71%, 1.27%, 0.86%, 1.77%和 0.81%,表明对照品溶液在 16 h 内稳定。

2.9.2 供试品溶液稳定性 取本品适量,按“2.2.4”项下方法制成供试品溶液,室温下放置,按照“2.1”项下条件在不同时间进样分析,结果见表 4。结果表明,室温条件下,有关物质测定溶液在 15 h 内稳定。

表 3 回收率试验结果

Tab. 3 Results of recovery

杂质	样品中 含量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
阿司匹林 杂质 C	11.5	59.44	62.2	87.44		
	11.6	59.44	65.7	91.06		
	11.6	59.44	63.6	85.24		
	11.7	297.20	302.1	99.48		
	11.7	297.20	308.0	99.68		
	11.7	297.20	307.3	97.73		
	11.6	594.41	617.5	102.71		
	11.7	594.41	607.8	100.29	97.47	5.35
	11.7	594.41	622.2	101.92		
	11.6	891.61	892.5	98.58		
	11.6	891.61	897.5	99.36		
	11.6	891.61	890.6	98.80		
	11.7	1 783.22	1 792.5	100.27		
	11.6	1 783.22	1 787.7	99.60		
11.7	1 783.22	1 799.6	99.87			
阿司匹林 杂质 D	11.2	31.16	43.1	103.18		
	11.1	31.16	44.2	105.97		
	11.2	31.16	43.3	102.39		
	11.1	62.33	74.7	102.96		
	11.1	62.33	73.7	100.43	102.16	1.93
	11.1	62.33	75.3	101.95		
	11.1	93.49	106.2	98.76		
	11.1	93.49	106.6	102.14		
	11.2	93.49	103.5	101.66		
	阿司匹林 杂质 E	33.03	33.67	101.96		
33.03		34.76	105.25			
33.03		33.44	101.25			
66.05		66.16	100.17			
66.05		67.73	102.55	102.20	1.40	
66.05		67.04	101.50			
99.08		100.50	101.44			
99.08		102.14	103.09			
99.08		101.63	102.58			
阿司匹林 杂质 F		30.67	34.59	112.77		
	30.67	33.84	110.32			
	30.67	31.30	102.04			
	61.35	63.98	104.28			
	61.35	61.88	100.87	103.71	4.63	
	61.35	63.19	103.00			
	92.02	90.34	98.18			
	92.02	93.75	101.88			
	92.02	92.08	100.06			
	氯吡格雷 杂质 A	75.70	82.99	109.63		
75.70		80.23	105.99			
75.70		78.15	103.24			
151.40		158.34	104.59			
151.40		157.73	104.18	104.16	2.45	
151.40		153.76	101.56			
227.10		232.88	102.55			
227.10		237.16	104.43			
227.10	230.03	101.29				

表 4 有关物质溶液稳定性试验结果

Tab. 4 Test results of stability of related substance solution

项目	%					RSD
	0 h	4 h	8 h	13 h	15 h	
阿司匹林杂质 C	0.020	0.020	0.022	0.022	0.022	5.17
阿司匹林杂质 D	0.027	0.026	0.026	0.026	0.027	2.07
氯吡格雷杂质 B	0.038	0.036	0.038	0.039	0.041	4.73
其他最大单杂	0.006	0.006	0.006	0.005	0.006	7.71
有关物质	0.091	0.088	0.092	0.092	0.096	3.12

2.10 校正因子的测定

根据定义, 相对校正因子 $f = (A_{\text{主药对照品}}/C_{\text{主药对照品}}) / (A_{\text{杂质对照品}}/C_{\text{杂质对照品}})$, 所以可以用主成分对杂质线性的斜率比计算校正因子, 阿司匹林杂质相对于阿司匹林计算, 氯吡格雷杂质相对于氯吡格雷计算, 结果见表 5。

氯吡格雷阿司匹林片 0 月有关物质的测定, 自身对照法与加校正因子的自身对照法结果见表 6。

表 5 杂质的校正因子

Tab. 5 Correction factor of impurities

名称	斜率		相对校正因子		
	仪器 1	仪器 2	仪器 1	仪器 2	平均
阿司匹林	11.184 7	11.216 0	-	-	-
阿司匹林杂质 C	10.726 0	10.524 0	1.04	1.07	1.06
阿司匹林杂质 D	14.852 6	14.992 0	0.75	0.75	0.75
阿司匹林杂质 E	16.066 0	16.413 3	0.70	0.68	0.69
阿司匹林杂质 F	1.834 2	1.823 4	6.10	6.14	6.12
硫酸氢氯吡格雷	8.392 1	8.563 5	-	-	-
氯吡格雷杂质 A	9.805 5	10.216 0	0.86	0.84	0.85

表 6 不同方法测定的有关物质

Tab. 6 Relevant substances determined by different methods

批号	自身对照法加校正因子					自身对照法不加校正因子				
	阿司匹林杂质/%		氯吡格雷			阿司匹林杂质/%		氯吡格雷		
	C	D	E	F	杂质 A/%	C	D	E	F	杂质 A/%
140401	0.03	0.02	-	-	-	0.03	0.03	-	-	-
140402	0.03	0.02	-	-	-	0.03	0.03	-	-	-
140403	0.03	0.02	-	-	-	0.03	0.03	-	-	-

可见, 加校正因子自身对照法结果与不加校正因子自身对照法的检测结果相近, 可以用自身对照法测定样品的有关物质, 考虑氯吡格雷 A 杂质较难获得且属于重点监测杂质, 选用自身对照法加校正因子测定, 阿司匹林杂质 C 外购方便, 参照片剂标准中外标法测定^[6]。

2.11 耐用性考察

以有关物质项下系统适用性溶液作为试验样

品,对有关物质方法进行以下耐用性考察,柱温 $\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$,流速 $0.8\sim 1.2\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, $\text{pH}\pm 0.1$,三乙胺 $\pm 0.05\%$,参数的变化对结果无影响。

2.12 样品分析

采用本研究方法对 3 批氯吡格雷阿司匹林片进行分析,结果见表 7。

表 7 3 批样品的检验结果

样品批次	阿司匹林 杂质 C	氯吡格雷 杂质 A	其他最大 单杂	% 总杂质
140401	0.03	0.00	0.03	0.08
140402	0.03	0.00	0.03	0.09
140403	0.03	0.00	0.03	0.08

3 讨论

氯吡格雷阿司匹林片为复方制剂,按文献^[7]的方法进行试验,并以氯吡格雷杂质 A 及阿司匹林杂质 C 定位,发现基线漂移、杂峰较多;阿司匹林杂质 C 与氯吡格雷杂质 A 重叠。考虑先改善空白基线,再进行比例调整。按文献^[8]的方法,对样品、阿司匹林杂质 C 及氯吡格雷杂质 A 进行试验,溶剂空白峰较多,与主峰有重叠,且阿司匹林杂质 C 与氯吡格雷杂质 A 重叠;在此基础上,进行梯度调整,均无法得到满意的结果。参考文献^[9]中含量测定方法,改用 0.1%三乙胺及甲醇作为流动相,以含阿司匹林杂质 A、B、C、D、E、F 及氯吡格雷杂质 A、B、D 的样品试验,加以梯度改进。因甲醇导致柱压升高,柱温设为 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。因溶解样品的溶剂与流动相不一致引起溶剂效

应,进样量改为 $5\text{ }\mu\text{L}$ 。经方法学验证,本研究所建立的 HPLC 测定法,专属性强,结果准确可靠,适用于硫酸氢氯吡格雷阿司匹林片有关物质检测。

REFERENCES

- [1] LIU X Z. Determination of aspirin in clopidogrel bisulfate aspirin tablets by HPLC [J]. Guangzhou Chem Ind(广州化工), 2017, 45(9): 128-129, 132.
- [2] XU T T, WANG H X, JI J Y, et al. Study on the preparation and dissolution of clopidogrel bisulfate/aspirin tablets [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2015, 32(2): 85-91.
- [3] LI X, XING X M, YAN H. Study on preparation process of clopidogrel bisulfate and aspirin tablet [J]. J Pharm Res(药学研究), 2015, 34(10): 584-587.
- [4] SONG X L, ZHANG W W. Determination of Aspirin dissolution in Compound Aspirin tablets by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2003, 20(4): 308-310.
- [5] LI R, LI X F. Determination of three components in compound aspirin tablet by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2009, 26(2): 148-150.
- [6] 中国药典. 二部[S]. 2010: 附录 385.
- [7] KAHSAY G, VAN SCHEPDAEL A, ADAMS E. Development and validation of a liquid chromatographic method for purity control of clopidogrel-acetylsalicylic acid in combined oral dosage forms [J]. J Pharm Biomed Anal, 2012, 61: 271-276.
- [8] KAHSAY G, LAKSHMI DHULIPALLA R, VAN NYEN G, et al. Analysis of purity of clopidogrel and acetylsalicylic acid in combined oral dosage forms [J]. Curr Pharm Anal, 2013, 9(1): 82-91.
- [9] LIU S Q, LI J W, HUANG J, et al. Determination of the content of the compound clopidogrel bisulfate tablets by HPLC [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2008, 25(12): 983-986.

收稿日期: 2019-08-13

(本文责编: 李艳芳)