

顶空气相色谱法测定 Selexipag 合成 中间体的残留溶剂

齐海娟, 崔浩亮, 邓晓晴, 王洪朋, 高双双, 哈 婧

(河北科技大学化学与制药工程学院, 河北石家庄 050018)

摘 要:为了更好地控制 Selexipag 的产品质量, 保证用药安全, 建立了顶空气相色谱法, 对 Selexipag 两个中间体 4-[(5,6-二苯基吡嗪-2 基)(异丙基)氨基]-1-丁醇(S5)和 N-(2-氯乙酰基)甲基磺酰胺(S7)合成过程中残留的溶剂量进行检测。色谱柱为 Kromat PC-624(V)(30.0 m×0.32 mm×1.8 μm)毛细管柱, 程序升温方式, FID 检测器温度为 250 °C, 进样口温度为 200 °C, 顶空瓶平衡温度为 80 °C, 顶空瓶平衡时间为 30 min, 两个中间体所涉及的溶剂包括甲醇、乙醇、二氯甲烷、丙酮、乙酸异丙酯、甲苯及四氢呋喃。结果表明, 在此色谱条件下被测溶剂完全分离, 各溶剂标准曲线相关系数 r^2 均大于 0.997, 平均回收率为 95.1%~106.2%, 精密度、稳定性及重复性的 RSD 值范围为 1.78%~4.60%。气相色谱法操作简单, 准确度高, 可用于检测 Selexipag 原料药中残留的有机溶剂, 为其中间体的质量控制提供科学依据。

关键词:色谱分析; 顶空气相色谱; 残留溶剂; Selexipag; 中间体; 含量测定

中图分类号: TQ460.7; R927.2 **文献标志码:** A

Determination of residual solvents in synthetic intermediate of Selexipag by headspace gas chromatography

QI Haijuan, CUI Haoliang, DENG Xiaoqing, WANG Hongpeng, GAO Shuangshuang, HA Jing

(School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China)

Abstract: In order to better control the quality of Selexipag products and ensure drug safety, headspace gas chromatography is established to detect the amount of solvent remaining in the synthesis of Selexipag intermediates 4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl) amino]-1-butanol (S5) and N-(2-chloroacetyl) methyl sulfonamide (S7). Gas chromatography is adopted with Kromat PC-624(V) capillary column (30.0 m×0.32 mm×1.8 μm). The FID detector temperature and injection port temperature are 250 °C and 200 °C, respectively. The headspace sampling is used at temperature 80 °C for 30 min. The solvents revolved are methanol, ethanol, acetone, dichloromethane, isopropylacetate, tetrahydrofuran and methylbenzene. The tested component could be completely separated under the chromatographic conditions. The correlation coefficient of each solvent

收稿日期:2019-01-15; 修回日期:2019-03-25; 责任编辑:张士莹

基金项目:河北省药监局食品药品安全项目(ZD2015025)

第一作者简介:齐海娟(1993—),女,内蒙古通辽人,硕士研究生,主要从事药物分析方面的研究。

通信作者:哈 婧教授。E-mail:hajing02@163.com

齐海娟,崔浩亮,邓晓晴,等.顶空气相色谱法测定 Selexipag 合成中间体的残留溶剂[J].河北科技大学学报,2019,40(3):226-232.

QI Haijuan, CUI Haoliang, DENG Xiaoqing, et al. Determination of residual solvents in synthetic intermediate of Selexipag by headspace gas chromatography[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2019, 40(3): 226-232.

standard curve is greater than 0.997 and the mean recoveries of all components are in range of 95.1%~106.2%. The RSD values of precision, stability and repeatability range from 1.78% to 4.60%. The analytical method is simple, accurate and sensitive, and it can be used for the determination of residual solvents in Selexipag, which provides scientific basis for the quality control of intermediates.

Keywords: chromatographic analysis; headspace gas chromatography; residual solvent; Selexipag; intermediate; content determination

赛乐西帕(Selexipag, 商品名为 Uptravi)是一种口服前列环素受体(IP受体)激动剂,在人体内被羧酸酯酶水解为活性代谢物,Selexipag及其活性代谢产物对IP受体的选择性优于其他前列腺素受体^[1-3],可有效降低肺动脉压力,用于治疗成人肺动脉高压症^[4-5]。2015年12月21日,Selexipag经美国食品药品监督管理局标准审评批准后上市,具有良好的市场前景^[6-7]。目前,已有研究大多是关于Selexipag药理及合成方面的,在质量控制方面,虽有关于Selexipag原料药残留溶剂检测的相关方法,但并未涉及对其中间体合成过程中残留溶剂的检测。

Selexipag的合成路线较短,4-[(5,6-二苯基吡嗪-2基)(异丙基)氨基]-1-丁醇(S5)和N-(2-氯乙酰基)甲基磺酰胺(S7)是Selexipag合成过程中的2个重要中间体。依据药品审批要求,为了更好地控制Selexipag最终产品质量,必须对2个中间体合成过程中所涉及的残留溶剂进行检测,并进行方法学验证^[8-10]。根据文献^[11]可知:Selexipag合成中的中间体S5在合成、纯化及精制过程中涉及到甲醇、乙醇、二氯甲烷、丙酮、乙酸异丙酯等有机溶剂;S7涉及到甲苯、四氢呋喃等有机溶剂。根据《中华人民共和国药典》(2015年版)第四部分“残留溶剂测定法”项下残留溶剂及限度规定,二氯甲烷、四氢呋喃、甲醇、甲苯为二类溶剂(限度分别为0.06%,0.072%,0.3%和0.089%),乙醇、丙酮及乙酸异丙酯为三类溶剂(限度均为0.5%)^[12]。笔者采用顶空气相色谱法,建立了7种有机溶剂的测定方法,并对3批样品进行了检测,以期对Selexipag中间体的质量控制提供参考。

1 主要仪器与试剂

GC7900气相色谱仪,中国天美科学仪器有限公司提供;DK3001A顶空进样器,中国北京中兴分析仪器新技术研究所提供;GH20高纯氢发生器、GA2000A低噪音空气泵,中国北京中兴汇利科技发展有限公司提供;AL204万分之一电子天平,瑞士Mettler公司提供。

S5与S7为河北省药用分子重点实验室自制产品,S5的批号分别为20180301,20180401及20180415,S7批号分别为20180417,20180501及20180519。试验所用试剂甲醇、乙酸异丙酯及二氯甲烷,天津市大茂化学试剂厂提供;四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)及乙醇,天津市永大化学试剂有限公司提供;甲苯及丙酮,洛阳市化学试剂厂提供。所用试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

顶空进样,平衡温度为80℃,平衡时间为30min,阀箱温度为100℃,传输线温度为110℃,定量环的体积为1mL。

色谱柱为Kromat PC-624(V)(30.0m×0.32mm×1.8μm),固定相为6%(体积分数,下同)氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷。采用程序升温,初始温度为40℃,保持5min,以20℃/min升至180℃,保持5min。FID检测器温度为250℃,进样口温度为200℃,分流比为20:1,载气为N₂。

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品溶液的配制

精密称取各对照品适量,配制成每1mL中含有甲醇30mg、二氯甲烷6mg、丙酮50mg、乙醇50mg、乙酸异丙酯50mg的对照品溶液,用DMSO溶解,作为对照品储备液1。然后逐级稀释成每1mL含甲醇120μg、二氯甲烷24μg、丙酮200μg、乙醇200μg、乙酸异丙酯200μg的溶液,作为混合对照品溶液2。

2.2.2 供试品溶液的配制

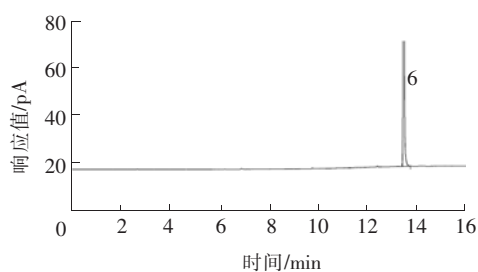
精密称取 0.2 g 的供试品 S5 于 20 mL 顶空瓶中,精密加入 5 mL DMSO,超声溶解,密封。精密称取 0.2 g 的供试品 S7 于 20 mL 顶空瓶中,精密加入 5 mL DMF,超声溶解,密封。

2.2.3 标准曲线溶液的配制

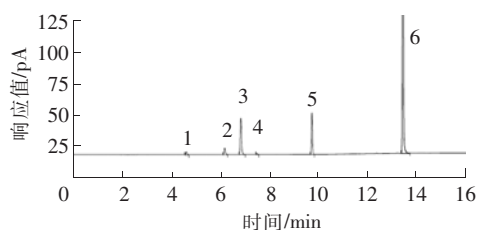
精密移取 10,30,50,70,100 μL 的对照品储备液 1,分别置于 10 mL 的容量瓶中,用 DMSO 定容,即得 S5 残留溶剂系列质量浓度的对照品溶液。S7 残留溶剂系列质量浓度的对照品溶液配制过程同 S5,定容溶液改用 DMF。

2.3 系统适用性

精密移取对照品溶液 1、对照品溶液 2、空白溶液 DMF 及 DMSO 各 5 mL,放入 20 mL 的顶空瓶中,密封。在前述色谱条件下进行测定,记录气相色谱图,见图 1 和图 2。在所得的色谱图中,各组分峰的理论塔板数均大于 6 000,各个相邻峰的分度均大于 1.5,空白溶剂对样品测定无干扰。

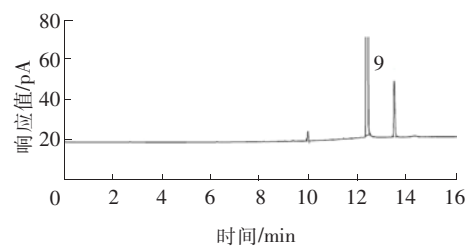


a) 空白溶液 DMSO

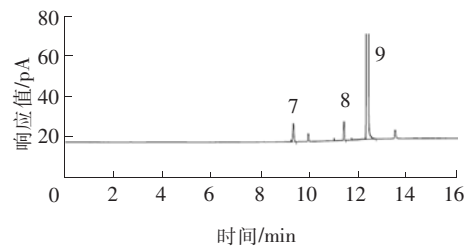


b) 对照品溶液 1

1—甲醇;2—乙醇;3—丙酮;4—二氯甲烷;
5—乙酸异丙酯;6—DMSO。



a) 空白溶液 DMF



b) 对照品溶液 2

7—四氢呋喃;8—甲苯;9—DMF。

图 1 S5 残留溶剂气相色谱图

Fig.1 Gas chromatograms of residual solvent in S5

图 2 S7 残留溶剂气相色谱图

Fig.2 Gas chromatograms of residual solvent in S7

2.4 线性关系

精密移取系列质量浓度的对照品溶液各 5 mL,置于 20 mL 顶空瓶中,按 2.1 项色谱条件进行测定,记录各峰面积。以峰面积为纵坐标,以各对照品的质量浓度为横坐标,进行线性回归,分别得到 S5 及 S7 残留溶剂的线性方程及线性范围,结果见表 1。

表 1 残留溶剂线性测定结果

Tab.1 Result of linearity test for the residual solvent

中间体	溶剂	线性方程	r^2	线性范围/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$
S5	甲醇	$y = 0.057x + 0.282$	0.998 0	32.07~320.7
	乙醇	$y = 0.475x + 0.840$	0.997 9	51.2~512.0
	二氯甲烷	$y = 0.093x + 0.283$	0.997 5	6.1~61.0
	丙酮	$y = 0.475x + 2.720$	0.997 5	52.0~520.0
	乙酸异丙酯	$y = 0.394x + 4.800$	0.997 0	52.4~524.0
S7	甲苯	$y = 0.825x + 1.843$	0.997 6	7.2~72.0
	四氢呋喃	$y = 0.455x + 1.611$	0.997 0	10.1~101.0

2.5 精密度

精密移取对照品溶液 1 与混合对照品溶液 2 各 5 mL,放入 20 mL 的顶空瓶中,平行制备 6 份,按 2.1 项色谱条件进行测定,记录各峰面积,计算各残留溶剂峰面积的 RSD 值,结果见表 2。由表 2 可以看出,RSD 值均小于 4.0%,表明该方法的精密度良好。

2.6 重复性

取批号为 20180301(S5)及 20180417(S7)供试品,

采用 2.2.2 项方法配制供试品溶液,平行制备 6 份,按 2.1 项的色谱条件进行检测,记录色谱峰图。S5 的残留溶剂中的甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷及乙酸异丙酯均未检出,S7 残留溶剂中的甲苯未检出,四氢呋喃的平均含量为 0.032%,RSD 值为 4.6%,表明该方法重复性良好,结果见表 3。

表 2 残留溶剂精密度测定结果

Tab.2 Result of precision test for the residual solvent

中间体	溶剂	RSD 值/%
S5	甲醇	2.8
	乙醇	1.8
	二氯甲烷	2.9
	丙酮	3.1
	乙酸异丙酯	3.6
S7	甲苯	1.8
	四氢呋喃	3.4

表 3 残留溶剂重复性测定结果

Tab.3 Result of repeatability test for the residual solvent

序号	取样量/g	峰面积	四氢呋喃质量分数/%	质量分数平均值/%	RSD 值/%
1	0.201 2	11.0	0.033	0.032	4.6
2	0.199 3	10.9	0.033		
3	0.199 8	10.2	0.031		
4	0.201 7	11.0	0.033		
5	0.201 8	9.9	0.031		
6	0.200 7	11.0	0.033		

2.7 稳定性

取批号为 20180301(S5)及 20180417(S7)供试品,按 2.2.2 项方法配制供试品溶液,平行制备 5 份,分别在 0,2,4,6,8 h 采用 2.1 项的试验条件进行检测,记录色谱图。S5 残留溶剂中甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷及乙酸异丙酯均未检出,S7 残留溶剂中甲苯未检出,四氢呋喃的平均含量为 0.037%,RSD 值为 4.2%,结果见表 4,表明 2 个中间体溶液在 8 h 内稳定性良好。

表 4 残留溶剂稳定性测定结果

Tab.4 Result of stability test for the residual solvent

时间/h	取样量/g	峰面积	四氢呋喃质量分数/%	质量分数平均值/%	RSD 值/%
0	0.201 2	10.8	0.039	0.037	4.2
2	0.201 6	9.8	0.038		
4	0.200 5	9.9	0.036		
6	0.203 6	10.3	0.037		
8	0.206 9	10.6	0.035		

2.8 回收率

精密称取批号为 20180301(S5)的供试品 0.2 g,置于 20 mL 顶空瓶中,共 9 份。由对照品储备液 1 配制低、中、高 3 种浓度(各溶剂限度的 80%,100%,120%)的混合对照品溶液,分别精密加入 3 种不同浓度的混合对照品 5.0 mL,每种浓度各制备 3 份。按 2.1 项色谱条件进行测定,记录各峰面积,按外标法进行计算,中间体 S7 的试验过程同上(样品批号为 20180417),结果见表 5。

表5 加样回收试验的结果

Tab.5 Results of recovery test

中间体	溶剂	回收率($n=3$)/%			回收率均值($n=9$)/%	RSD值/%
		80%浓度	100%浓度	120%浓度		
S5	甲醇	108.6	103.3	106.7	106.2	2.5
	乙醇	99.5	94.1	96.7	96.7	2.8
	二氯甲烷	109.7	102.5	101.5	104.5	4.3
	丙酮	101.4	108.5	103.7	104.5	3.5
	乙酸异丙酯	103.6	102.7	106.8	104.3	2.1
S7	甲苯	94.4	97.8	99.2	97.4	2.5
	四氢呋喃	92.7	94.7	98.3	95.1	3.0

2.9 检测限与定量限

将2.2.1项混合对照品溶液逐级稀释,分别以信噪比为3和10时的质量浓度作为检测限和定量限。进样分析,记录气相色谱图,见图3和图4,测得甲醇、乙醇、二氯甲烷、丙酮、乙酸异丙酯、甲苯及四氢呋喃的检测限分别为4.5,7.5,0.9,7.5,7.5,3.0和2.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$,定量限分别为15,25,3,25,25,10和8 $\mu\text{g}/\text{mL}$,定量限的精密度RSD值分别为4.3%,2.9%,3.6%,2.8%,3.0%,4.5%和4.6%,表明定量限的精密度良好。

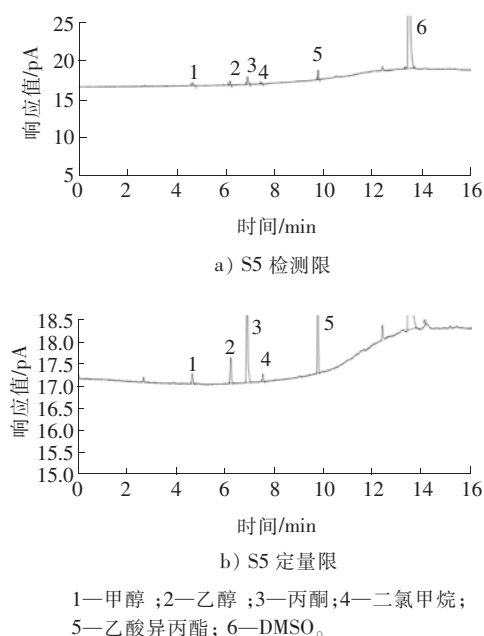


图3 Selexipag 中间体 S5 残留溶剂检测限、定量限色谱图

Fig.3 Detection limit and quantitation limit chromatograms of residual solvent in S5

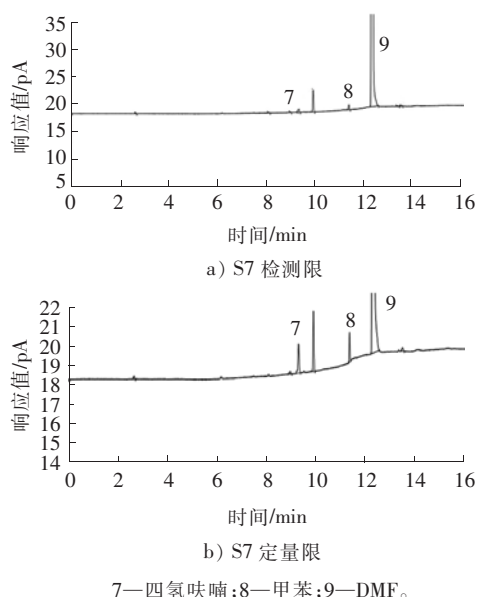


图4 Selexipag 中间体 S7 残留溶剂检测限、定量限色谱图

Fig.4 Detection limit and quantitation limit chromatograms of residual solvent in S7

2.10 样品的测定

精密称取 S5(编号为 20180301,20180401 及 20180415)和 S7(编号为 20180417,20180501 及 20180519)各 3 批样品,按照 2.2.2 项方法制备供试品溶液,每批 2 份,按“2.1”项色谱条件进行分析,甲醇、乙醇、二氯甲烷、乙酸异丙酯及丙酮均未检出,S7 的 3 批样品中甲苯未检出,四氢呋喃的质量分数分别为 0.040%,0.050%和 0.050%。

3 讨论

3.1 进样方式的选择

气相的进样方式有直接进样及顶空进样,直接进样快速方便、精密度好,顶空进样温度较低,可避免样品热解损失以及非挥发性物质对进样口和毛细管柱的污染^[13-16],同时顶空进样对于低沸点组分的检测灵敏度高^[17-21],适用于对挥发性物质的测定,故选择顶空进样方式检测残留溶剂。

3.2 溶剂的选择

顶空气相色谱法选用的溶剂一般为水,但由于2个中间体不溶于水,故先后考察了DMSO及DMF溶剂。DMSO对于2个中间体具有良好的溶解性,但由于DMSO中存在杂质,会影响S7残留溶剂中甲苯的测定,故对于S5的溶剂选用DMSO,S7的溶剂选用DMF。

3.3 顶空条件的选择

采用单因素考察方法确定了最佳平衡时间和平衡温度。固定平衡时间,考察不同平衡温度(75,80,100℃)下待测物响应值的变化。发现随着温度的升高,待测物响应值增加,但由于80℃与100℃的响应值无差异,考虑温度过高会使样品发生热解,故选择平衡温度为80℃。固定平衡温度,考察不同平衡时间(30,35,40 min)对待测物响应值的影响。发现随着时间的延长,待测物的响应值并无明显增加,故选择平衡时间为30 min。

3.4 顶空瓶溶剂体积的选择

分别考察了溶剂体积为3,4,5,6 mL时响应值的变化情况。发现随着溶剂体积的增加,响应值增加,当溶剂体积为6 mL时响应值有所下降,可能是因为溶剂体积过大会导致顶空瓶密封性下降,所以将溶剂体积确定为5 mL。

4 结 语

通过对溶剂及其体积和平衡时间等条件的优化实验,建立了顶空毛细管气相色谱法,对Selexipag两个中间体4-[(5,6-二苯基吡嗪-2基)(异丙基)氨基]-1-丁醇和N-(2-氯乙酰基)甲基磺酰胺合成过程中7种有机溶剂的残留量进行了检测。方法操作简便,灵敏度高(定量限低于2015年版《中华人民共和国药典》中规定的残留溶剂限度),准确度高(回收率为95.1%~106.2%),重复性好,分离度符合要求。但本研究仅对Selexipag中间体中的甲醇、乙醇、二氯甲烷、丙酮、乙酸异丙酯、甲苯及四氢呋喃7种溶剂进行了检测,尚未对中间体中的其他物质进行研究。为了保证用药安全,未来还需对中间体中的相关物质做进一步的研究。

参考文献/References:

- [1] US FDA. Full Prescribing Information: UPTRAVI (Selexipag) Tablets[EB/OL]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207947s000lbl.pdf, 2015-12-01.
- [2] 钱清华, 桂玉梅, 高慧. 治疗肺动脉高压新药 Selexipag 的研究进展[J]. 连云港职业技术学院学报, 2018, 31(2): 1-6.
QIAN Qinghua, GUI Yumei, GAO Hui. Advances in research on Selexipag, a new drug for pulmonary hypertension[J]. Journal of Lianyungang Vocational and Technical College, 2018, 31(2): 1-6.
- [3] 夏训明. 美国 FDA 批准 Uptravi(Selexipag)片剂治疗肺动脉高压[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(1): 35.
- [4] 张新房, 孙慧娟, 祝美华, 等. 新型前列腺素受体激动剂 Selexipag[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(19): 2161-2164.
ZHANG Xinfang, SUN Huijuan, ZHU Meihua, et al. A novel prostacyclin receptor agonist, Selexipag [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2016, 25(19): 2161-2164.
- [5] 王艳, 张四喜, 闫荟羽, 等. 治疗肺动脉高压新药——Selexipag 研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(15): 1540-1545.
WANG Yan, ZHANG Sixi, YAN Huiyu, et al. Advances in research of pulmonary hypertension: Selexipag[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2017, 37(15): 1540-1545.
- [6] 佚名. 美国 FDA 批准治疗肺动脉高压药物 Selexipag 上市[J]. 中国执业药师, 2016, 13(3): 54.
- [7] 李兴民. 一种塞乐西帕的合成方法[P]. 中国专利: CN 105949135, 2016-09-21.
- [8] ICH 指导委员会. 药品注册的国际技术要求[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [9] 李眉, 马玉楠. 简介 ICH 关于药品中溶剂残留量的指导原则[J]. 中国药师, 1998, 1(3): 119-120.
- [10] 李丽丽, 王洪朋, 田海伟, 等. 顶空气相色谱法测定 Selexipag 中 6 种有机溶剂残留量[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(1): 93-96.
LI Lili, WANG Hongpeng, TIAN Haiwei, et al. Determination of 6 residual solvents in Selexipag by headspace gas chromatography[J].

Journal of China Pharmaceutical University, 2018, 49(1): 93-96.

- [11] 方倩,王辉,尚振华.赛乐西帕的合成工艺[J].中国新药杂志,2018,27(7):822-826.
FANG Qian,WANG Hui,SHANG Zhenhua, et al. Synthetic process of Selexipag [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2018, 27(7): 822-826.
- [12] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2015.
- [13] 张小妮,刘雪峰,王嫦鹤,等.顶空气相色谱法测定盐酸罗匹尼罗原料药的溶剂残留[J].西北药学杂志,2015,30(6):699-701.
ZHANG Xiaoni, LIU Xuefeng, WANG Changhe et al. Determination of residual solvents in ropinirole hydrochloride by headspace gas chromatography [J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2015, 30(6): 699-701.
- [14] 张丽姝,余东来,王淼,等.顶空毛细管气相色谱法同时测定罗库溴铵起始物料 LK-7 中的 8 种残留溶剂[J].沈阳药科大学学报,2018,35(7):547-551.
ZHANG Lishu, SHE Donglai, WANG Miao, et al. Determination of eight residual solvents in the starting material of rocuronium bromide by headspace capillary gas chromatography [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2018, 35(7): 547-551.
- [15] 孙鹏振,付素珍,董敏,等.顶空气相色谱法测定盐酸安舒法辛原料药中 5 种残留溶剂[J].烟台大学学报(自然科学与工程版),2018,31(2):177-182.
SUN Pengzhen, FU Suzhen, DONG Min, et al. Headspace gas chromatography determination of five residual solvents in ansofaxine hydrochloride[J]. Journal of Yantai University (Natural Science and Engineering Edition), 2018, 31(2): 177-182.
- [16] 王建明,曹晓玲,曹旺华.顶空气相色谱法测定丹参酮 II A 磺酸钠原料药中的溶剂残留量[J].河北工业科技,2006,23(5):267-268.
WANG Jianming, CAO Xiaoling, CAO Wanghua. Determination of residual solvents in sodium tanshinon II A silate by headspace GC[J]. Hebei Journal of Industrial Science and Technology, 2006, 23(5): 267-268.
- [17] 余秋丽,黄琦,于秋洋,等.顶空毛细管气相色谱法测定帕瑞昔布钠中的残留溶剂含量[J].沈阳药科大学学报,2017,34(10):889-892.
YU Qiuli, HUANG Qi, YU Qiuyang, et al. Determination of five residual solvents in parecoxib sodium by gas chromatography with head-space sampling[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2017, 34(10): 889-892.
- [18] 韩月,李成文,刘秀鹏,等.埃索美拉唑钠中七种残留溶剂的测定[J].承德医学院学报,2017,34(2):140-142.
- [19] 罗毅,姜建彪,常青.顶空-气相色谱法与吹扫捕集-气质联用法测定水中乙醛、丙烯醛、丙烯腈、吡啶的方法比较[J].河北工业科技,2017,34(3):208-213.
LUO Yi, JIANG Jianbiao, CHANG Qing. Comparison of headspace-GC with purge and trap-GC/MS methods in determination of acetaldehyde, acrolein, acrylonitrile and pyridine [J]. Hebei Journal of Industrial Science and Technology, 2017, 34(3): 208-213.
- [20] 刘英,刘葵葵,邓玉晓,等.顶空气相色谱法同时测定硫酸沃拉帕沙原料药中 7 种有机溶剂的残留量[J].中国药房,2018,29(16):2224-2227.
LIU Ying, LIU Kuikui, DENG Yuxiao, et al. Simultaneous determination of 7 residual solvents in vorapaxar sulfate raw material by headspace GC[J]. Chinese Pharmacy, 2018, 29(16): 2224-2227.
- [21] 黄卫娟,杨丽玲,王淑芬,等.顶空气相色谱法同时测定醒脑静注射液中 6 种有机溶剂的残留量[J].中国药房,2017,28(27):3868-3871.
HUANG Weijuan, YANG Liling, WANG Shufen, et al. Simultaneous determination of 6 residual organic solvents in Xingnaojing injection by headspace GC [J]. Chinese Pharmacy, 2017, 28(27): 3868-3871.