

HPLC法与滴定法测定磷酸伯氨喹原料药含量的比较^Δ

李思源*, 杨颖(广州市药品检验所, 广州 510160)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2962-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.26

摘要 目的:为第五版《国际药典》磷酸伯氨喹原料药的标准修订提供依据。方法:参照各国磷酸伯氨喹及其制剂的检验标准,采用高效液相色谱法(HPLC)与高氯酸电位滴定法、亚硝酸钠永停滴定法测定磷酸伯氨喹原料药的含量并进行比较。结果:采用HPLC法,磷酸伯氨喹的检测质量浓度线性范围为128.1~384.2 μg/ml($r=0.9999$);检测限为0.18 μg/ml,定量限为0.59 μg/ml;精密度、稳定性、重复性试验的RSD<1%;回收率为99.42%~101.14%(RSD=0.6, $n=9$);破坏性试验和耐用性试验的专属性均较好;3批样品的含量分别为92.1%、92.3%、92.0%。采用高氯酸电位滴定法,精密度、重复性试验的RSD均为1.6%;该方法滴定终点突跃不明显;3批样品的含量分别为99.1%、99.7%、98.7%。采用亚硝酸钠永停滴定法,精密度、重复性试验的RSD<1%;该方法滴定终点突跃明显;3批样品的含量分别为96.9%、97.1%、96.7%。采用亚硝酸钠外指示剂法相比亚硝酸钠永停滴定法的精密度更好;3批样品的含量分别为99.6%、100.0%、99.5%。结论:高氯酸电位滴定法操作简便、快速,但精密度、重复性相对较差,检测结果包含杂质喹西特含量。亚硝酸钠永停滴定法操作简便,精密度和重复性较好,但反应时间长,检测结果也包含杂质喹西特含量。而HPLC法分离效果好、准确性高,能有效分离磷酸伯氨喹原料药中的主要杂质喹西特,适用于其质量控制。

关键词 磷酸伯氨喹原料药;含量测定;高效液相色谱法;滴定法

Comparative Study on the Content Determination of Primaquine Phosphate by HPLC and Titration

LI Siyuan, YANG Ying(Guangzhou Institute for Drug Control, Guangzhou 510160, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for revising the standards of primaquine phosphate in International Pharmacopoeia (the fifth edition). METHODS: Based on inspection standards for primaquine phosphate and its preparations in different countries, HPLC, perchloric acid potentiometric titration and sodium nitrite dead-stop titration were adopted to determine and compare the contents of primaquine phosphate. RESULTS: In HPLC, the linear range of primaquine phosphate was 128.1-384.2 μg/ml ($r=0.9999$); the limit of detection was 0.18 μg/ml, the limit of quantification was 0.59 μg/ml; RSDs of precision, stability and reproducibility tests were lower than 1%; recovery was 99.42%-101.14% (RSD=0.6, $n=9$); destructive test and durability test showed good specificity; the contents of 3 batches of samples were 92.1%, 92.3% and 92.0%, respectively. In perchloric acid potentiometric titration, RSDs of precision and reproducibility tests were 1.6%; the titration jump was not obvious; the contents were 99.1%, 99.7% and 98.7%, respectively. In sodium nitrite dead-stop titration, RSDs of precision and reproducibility tests were lower than 1%; the titration jump was obvious; the contents were 96.9%, 97.1% and 96.7%, respectively. Sodium nitrite external indicator titration showed better precision than dead-stop titration; the contents were 99.6%, 100.0% and 99.5%, respectively. CONCLUSIONS: Perchloric acid potentiometric titration is simple and rapid, but with relatively poor precision and reproducibility, and it contains quinocide. Sodium nitrite dead-stop titration is simple with good precision and reproducibility but long reaction time, and it also contains quinocide, the HPLC method shows good separation and high accuracy, can effectively separate the quinocide in primaquine phosphate, and it is suitable for the quality control of primaquine phosphate.

KEYWORDS Primaquine phosphate; Content determination; HPLC; Titration

磷酸伯氨喹是8-氨基喹啉类中毒性最小、疗效最高的抗疟药,能根治间日疟,对三日疟、恶性疟和卵形疟组织期的虫株也有杀灭作用,临床上为控制复发和阻止疟疾传播的首选^[1]。但该药现有标准参差不齐,个别标准方法存在对杂质研究不深入、监测不到位的情况。故本研究通过参照各国磷酸伯氨喹及其制剂的检验标准^[2-6],对高效液相色谱法(HPLC)与高氯酸电位滴定法、亚硝酸钠永停滴定法测定磷酸伯氨喹原料药的含量进行比较,并依据比较结果,重点围绕HPLC法建立测定磷酸伯氨喹原料药含量的方法。目前,所建立的HPLC法已被2015年版《中国药典》(二部)收载,但本研究主要是为第五版《国际药典》磷酸伯氨喹原料药的标准修订提供依据。

1 材料

Δ 基金项目:全球基金项目国家药品标准提高课题(No.GF2012-38)

* 主管药师,硕士。研究方向:药物分析。电话:020-26282368

1.1 仪器

1200型HPLC仪,包括G1312A型泵、G1322A型脱气机、G1316A型柱温箱、G1329A型自动进样器和G1314B型紫外检测器(美国Agilent公司);LC-20AT型HPLC仪,包括LC-20AT型泵、DGU-20A5型脱气机、CTO-20A型柱温箱、SIL-20AC型自动进样器和SPD-20A型紫外检测器(日本Shimadzu公司);T50型自动电位滴定仪、XS205DU型十万分之一电子天平、MT-5型百万分之一电子天平(瑞士Mettler-Toledo公司);Milli-Q Reference型纯水仪(美国Millipore公司)。

1.2 药品与试剂

磷酸伯氨喹原料药(国内某制药公司,批号:1201002、1201003、1201004);磷酸伯氨喹对照品(批号:G0J115,纯度:98.2%)、喹西特对照品(批号:F0K057,纯度:100.0%)均购自美国药典委员会;乙腈、四氢呋喃为色谱纯,三氟乙酸、冰乙酸、溴化钾、碘化钾、盐酸为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 HPLC法

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Inertsil C₈(75 mm×4.6 mm, 3 μm); 流动相:水-乙腈-四氢呋喃-三氟乙酸(90:9:1:0.1, V/V/V/V); 流速:1.5 ml/min; 检测波长:265 nm; 柱温:40 ℃; 进样量:10 μl。

2.1.2 溶液的制备 (1)对照品溶液:取磷酸伯氨喹对照品适量,精密称定,加流动相溶解并稀释制成每1 ml含磷酸伯氨喹0.26 mg的溶液,即得。(2)供试品溶液:取样品适量,精密称定,加流动相溶解并稀释制成每1 ml含磷酸伯氨喹0.26 mg的溶液,即得。(3)系统适用性溶液:取磷酸伯氨喹和喹西特对照品各适量,加流动相溶解并制成每1 ml含磷酸伯氨喹0.26 mg和喹西特5 μg的混合溶液,作为系统适用性溶液。

2.1.3 系统适用性试验 取系统适用性溶液、供试品溶液各10 μl,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图1。结果,磷酸伯氨喹峰的保留时间约为12.5 min,喹西特峰的相对保留时间约为0.8;喹西特峰与磷酸伯氨喹峰的分离度>2.5;理论板数按磷酸伯氨喹峰计≥3 000。

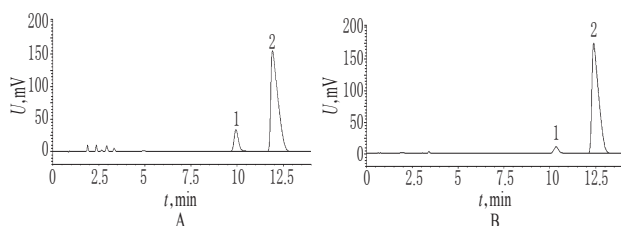


图1 高效液相色谱图

A.系统适用性溶液;B.供试品溶液;1.喹西特;2.磷酸伯氨喹

Fig 1 HPLC chromatograms

A.system suitability solution; B.test sample solution; 1.quinocidine; 2.primaquine phosphate

2.1.4 破坏性试验 取“2.1.2”项下供试品溶液(批号:1201002)适量,共5份,每份5 ml,分别进行如下破坏性试验。(1)光破坏:取一份在254 nm光源下照射1 h;(2)热破坏:取一份置于100 ℃水浴中加热1 h;(3)酸破坏:取一份滴加1 mol/L盐酸溶液0.1 ml,摇匀,60 ℃水浴中加热30 min,再滴加1 mol/L氢氧化钠溶液适量中和;(4)碱破坏:取一份滴加1 mol/L氢氧化钠溶液0.1 ml,摇匀,于60 ℃水浴中加热30 min,滴加1 mol/L盐酸溶液适量中和;(5)氧化破坏:取一份滴加30%过氧化氢0.1 ml,摇匀,于60 ℃水浴中加热30 min。取上述各破坏性试验溶液适量,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图2。结果,碱破坏溶液在主峰前会产生一个破坏峰,干扰含量测定,其余破坏溶液产生的破坏峰均不会影响到主峰的检出。虽然本方法对碱破坏产物进行测定的专属性差,但是流动相及配制溶剂均为酸性(经测定,pH=2.1),在该试验条件下,样品测定不受碱破坏产物干扰。

2.1.5 线性关系考察 取磷酸伯氨喹对照品适量,用流动相溶解并稀释制成质量浓度分别为128.1、192.1、256.1、320.2、384.2 μg/ml的系列对照品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以质量浓度(x, μg/ml)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得磷酸伯氨喹的回归方程为 $y=11\,994x+22\,547$ ($r=0.999\,9$)。结果表明,磷酸伯氨喹检测质量浓度线性范围为128.1~384.2 μg/ml。

2.1.6 检测限与定量限考察 取“2.1.2”项下对照品溶液适量,逐级稀释,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。当信噪比为3:1时,得检测限为0.18 μg/ml;当信噪比为

10:1时,得定量限为0.59 μg/ml。

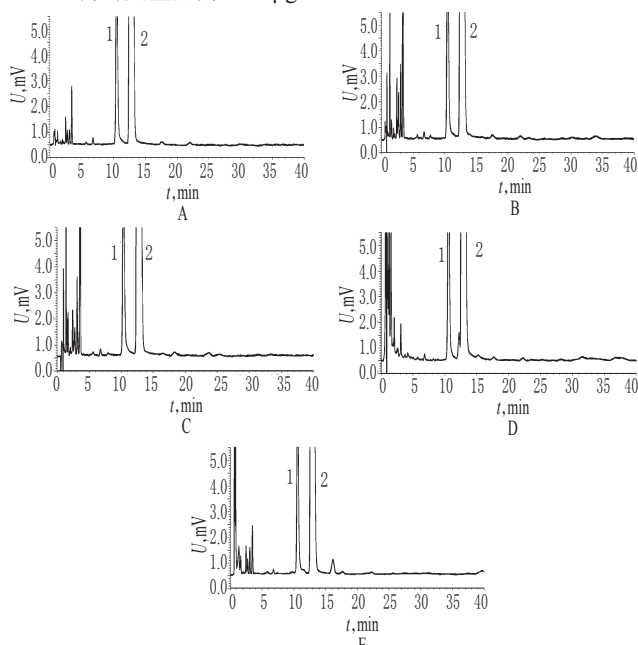


图2 破坏性试验高效液相色谱图

A.光破坏;B.热破坏;C.酸破坏;D.碱破坏;E.氧化破坏;1.喹西特;2.磷酸伯氨喹

Fig 2 HPLC chromatograms of specificity test

A.destroyed by light; B.destroyed by heat; C.destroyed by acid; D.destroyed by alkaline; E.destroyed by oxidation; 1.quinocidine; 2.primaquine phosphate

2.1.7 精密度试验 取“2.1.2”项下对照品溶液适量,按“2.1.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果,磷酸伯氨喹峰面积的RSD=0.3%(n=6),表明仪器精密度良好。

2.1.8 稳定性试验 取同一供试品溶液(批号:1201002)适量,分别于室温下放置0、6、12、18、24 h时按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,磷酸伯氨喹峰面积的RSD=0.2%(n=5),表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.1.9 重复性试验 取样品(批号:1201002)适量,共6份,按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并按外标法计算含量。结果,磷酸伯氨喹的平均含量为92.1%,RSD=0.5%(n=6),表明本方法重复性良好。

2.1.10 回收率试验 取磷酸伯氨喹对照品约2.1、2.6、3.1 mg,各3份,精密称定,分别置于10 ml量瓶中,用流动相溶解并稀释至刻度,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算回收率,结果见表1。

2.1.11 耐用性试验 以Inertsil C₈(75 mm×4.6 mm, 3 μm)为固定相,分别用Agilent 1200和Shimadzu LC-20AT型HPLC仪测定系统适用性溶液,考察色谱仪耐用性。使用Agilent 1200型HPLC仪,分别用3种规格、4个牌号的5根色谱柱测定系统适用性溶液,考察色谱柱耐用性。结果,两种型号色谱仪和6根色谱柱均能满足系统适用性要求,方法耐用性好,详见表2。

2.1.12 样品含量测定 取3批样品各适量,按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并按外标法计算样品含量。结果,各批(批号:1201002、1201003、1201004)样品含量分别为92.1%、92.3%、92.0%(n=2)。

表1 回收率试验结果(n=9)

Tab 1 Results of recovery test(n=9)

加入量,mg	测得量,mg	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%
2.055	2.043	99.42		
2.101	2.125	101.14		
2.072	2.070	99.90		
2.694	2.682	99.55		
2.514	2.507	99.72	99.9	0.6
2.625	2.614	99.58		
3.150	3.134	99.49		
3.108	3.121	100.42		
3.162	3.170	100.25		

表2 耐用性试验结果

Tab 2 Results of durability test

色谱仪/色谱柱	主峰与唑西特峰分离度	主峰理论板数
Agilent 1200/Inertsil C ₈ (75 mm×4.6 mm,3 μm)	3.3	4 029
Agilent 1200/ACE C ₈ (75 mm×4.6 mm,3 μm)	4.2	3 860
Agilent 1200/Ecosil C ₈ (75 mm×4.6 mm,3 μm)	4.1	3 650
Agilent 1200/ZORBAX C ₈ (150 mm×4.6 mm,5 μm)	3.9	4 967
Agilent 1200/Ecosil C ₈ (250 mm×4.6 mm,5 μm)	3.7	9 553
Shimadzu LC-20AT/Inertsil C ₈ (75 mm×4.6 mm,3 μm)	3.5	4 633

2.2 高氯酸电位滴定法

2.2.1 滴定方法 取样品约0.15 g,精密称定,加冰乙酸40 ml溶解,按2010年版《中国药典》(二部)附录ⅦA项下电位滴定法,用高氯酸滴定液(0.1 mol/L)滴定,并将滴定的结果用空白试验校正。每1 ml高氯酸滴定液(0.1 mol/L)相当于22.77 mg的磷酸伯氨喹。

2.2.2 空白试验 取冰乙酸溶液40 ml,按“2.2.1”项下方法滴定,结果消耗高氯酸滴定液(0.1 mol/L)0.014 ml。

2.2.3 精密度试验 取磷酸伯氨喹对照品约0.15 g,共6份,精密称定,分别按“2.2.1”项下方法滴定。结果,平均含量为99.1%,RSD=1.6%(n=6),表明仪器的精密度相对较差(与HPLC法相比)。

2.2.4 重复性试验 取样品(批号:1201002)约0.15 g,共6份,精密称定,按“2.2.1”项下方法滴定。结果,平均含量为98.9%,RSD=1.6%(n=6),表明本方法重复性相对较差(与HPLC法相比)。

2.2.5 绘制滴定曲线 取样品(批号:1201002)约0.15 g,精密称定,按“2.2.1”项下方法滴定,绘制滴定曲线,详见图3。结果表明,本方法滴定终点突跃不明显。

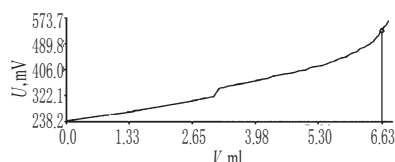


图3 高氯酸电位滴定法滴定曲线

Fig 3 Titration curve of perchloric acid potentiometric titration

2.2.6 样品含量测定 取3批样品各约0.15 g,精密称定,按“2.2.1”项下方法滴定。结果,各批(批号:1201002、1201003、1201004)样品含量分别为99.1%、99.7%、98.7%(n=2)。

2.3 亚硝酸钠永停滴定法

2.3.1 滴定方法 取样品约0.3 g,精密称定,加水40 ml、盐酸(1→2)15 ml、溴化钾2 g溶解,按2010年版《中国药典》(二部)附录ⅦA项下永停滴定法滴定,用亚硝酸钠滴定液(0.05 mol/L)滴定。每1 ml亚硝酸钠滴定液(0.05 mol/L)相当于

22.77 mg的磷酸伯氨喹。

2.3.2 空白试验 取水40 ml,按“2.3.1”项下方法滴定。结果,消耗的亚硝酸钠滴定液(0.05 mol/L)为0 ml。

2.3.3 精密度试验 取磷酸伯氨喹对照品约0.3 g,共6份,精密称定,按“2.3.1”项下方法滴定。结果,平均含量为97.2%,RSD=0.9%(n=6),表明仪器精密度良好。

2.3.4 重复性试验 取样品(批号:1201002)约0.3 g,共6份,精密称定,按“2.3.1”项下方法滴定。结果,平均含量为96.7%,RSD=0.8%(n=6),表明本方法重复性良好。

2.3.5 绘制滴定曲线 取样品(批号:1201002)约0.3 g,精密称定,按“2.3.1”项下方法滴定,绘制滴定曲线,详见图4。结果表明,本方法滴定终点突跃明显。

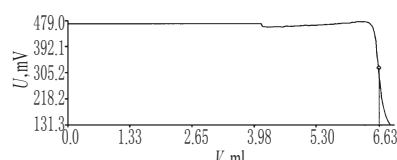


图4 亚硝酸钠永停滴定法滴定曲线

Fig 4 Titration curve of sodium nitrite dead-stop titration

2.3.6 样品含量测定 取3批样品各0.15 g,精密称定,按“2.3.1”项下方法进行滴定。结果,各批(批号:1201002、1201003、1201004)样品含量分别为96.9%、97.1%、96.7%(n=2)。

2.3.7 亚硝酸钠外指示剂法滴定对比试验 取样品约0.3 g,精密称定,加水40 ml、盐酸(1→2)15 ml、溴化钾2 g,置于磁力搅拌器上搅拌使溶解,用亚硝酸钠滴定液(0.05 mol/L)滴定,以碘化钾淀粉试液作指示剂,将滴定管尖端插入液面下滴定,近终点时,拔出液面,滴定至终点。每1 ml亚硝酸钠滴定液(0.05 mol/L)相当于22.77 mg磷酸伯氨喹。取磷酸伯氨喹对照品约0.3 g,共6份,精密称定,按上述方法滴定。结果,平均含量为99.7%,RSD=0.7%(n=6),表明相比亚硝酸钠永停滴定法,外指示剂法精密度更好。经测定,3批样品(批号:1201002、1201003、1201004)含量分别为99.6%、100.0%、99.5%(n=2)。

3 讨论

在本研究过程中发现,HPLC法含量测定结果比滴定法测定结果小,并在相对保留时间为0.8处存在一个含量约为7%的杂质。经采用LC-MS/MS仪、二极管阵列检测器等对该杂质进行验证,确证该杂质为唑西特,其与伯氨喹为同分异构体中的位置异构。查阅文献可知,唑西特为抗疟药,存在扑疟喹啉类毒性,主要表现为溶血性及高铁血红蛋白血症。高铁血红蛋白血症主要出现在与其他抗疟药同时服用时,故唑西特的存在会增加磷酸伯氨喹毒性^[7-8]。

结合唑西特的分子结构可知,高氯酸电位滴定的反应部位为伯氨喹1位碳上的氨基。唑西特与伯氨喹该结构一致,对高氯酸电位滴定均有响应,故高氯酸电位滴定法测定的含量包括唑西特含量。此外,高氯酸电位滴定终点突跃并不明显,结果精密度和重复性相对较差,在实际检验中,同批多份测定结果偏差较大。亚硝酸钠永停滴定磷酸伯氨喹,其原理并非为重氮化反应,而是硝化反应(氧化还原反应),反应部位为4位碳上的氨基,唑西特与伯氨喹该结构一致,均可与亚硝酸钠反应,故亚硝酸钠永停滴定法测定的含量也包括唑西特含量。此外,对于硝化反应,反应物浓度高时反应速度较快,临近终点反应物浓度低时反应速度慢,故用永停滴定法确定终点会使终点提前。采用外指示剂法滴定,精密度比永停滴定法好,但该方法耗时较长(约30 min),可操作性不强。

中药酚酸类成分的纳滤分离行为对比研究^Δ

瞿其扬^{1*}, 方诗琦¹, 彭国平^{1,2}, 李红阳¹, 时浩¹, 顾佳美¹, 李存玉^{1,2#} (1.南京中医药大学药学院, 南京 210023; 2.江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 南京 210023)

中图分类号 R282.71 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2965-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.27

摘要 目的:探讨不同孔径聚酰胺纳滤膜对中药酚酸类成分纳滤分离的影响及其纳滤浓缩的适用性。方法:选择常用药材丹参、金银花及制剂中间体茶多酚提取物,以其中含有的酚酸类成分为研究对象,以制剂生产中常用的水提液作为纳滤原液,经不同孔径聚酰胺纳滤膜处理后,通过高效液相色谱法分析药液中各成分纳滤前后的含量变化。结果:丹参素、原儿茶醛、咖啡酸等能较好地透过3种孔径的纳滤膜;迷迭香酸、绿原酸、表没食子儿茶素没食子酸酯、新绿原酸、表儿茶素没食子酸酯等成分随膜孔径变小,截留率有不同程度提升;而丹酚酸B除了600~800 Da膜有少量截留外,在低分子量膜中几乎全被截留。结论:分子量对中药酚酸类成分的纳滤分离行为有重要影响;纳滤浓缩对中药酚酸类成分提取有较好的应用前景。

关键词 纳滤膜;酚酸;截留率;分子量

Comparative Study of Separation on Phenolic Acids Components by Nanofiltration Process

QU Qiyang¹, FANG Shiqi¹, PENG Guoping^{1,2}, LI Hongyang¹, SHI Hao¹, GU Jiamei¹, LI Cunyu^{1,2} (1.School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2.Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effect of polyamide on the separation on phenolic acids components by nanofiltration process. METHODS: Phenolic acids components were selected as targets, extracted from the *Salvia miltiorrhiza*, *Lonicera japonica* or intermediate preparations (tea polyphenols) with water, and filtered with membranes with different pore sizes. The content changes of components were analyzed by HPLC. RESULTS: Danshensu, protocatechuic aldehyde and caffeic acid could better transmit nanofiltration membranes with 3 different pore sizes; with the decrease of pore size, the rejection rates of neochlorogenic acid, chlorogenic acid, rosmarinci acid, ECG and EGCG grew in different levels. But salvianolic acid B was almost retained by the membrane with low molecular weight except 600-800 Da. CONCLUSIONS: Molecular weight importantly influenced nanofiltration separation on phenolic acid components; nanofiltration has a good prospect in enrichment of phenolic acids components.

KEYWORDS Nanofiltration membrane; Phenolic acids; Rejection rate; Molecular weight

相比较,HPLC法分离能力、专属性强,能有效分离喹西特,使测定结果更准确,更适用于磷酸伯氨喹原料药的质量控制。在标准拟定中,对于原料药,如杂质可严格控制,一般首选容量分析法。但是,综合考虑磷酸伯氨喹中杂质及各含量测定方法的对比情况,本课题组最终选定HPLC法进行测定^[9]。

综上所述,高氯酸电位滴定法操作简便、快速,但精密度、重复性相对较差,检测结果包含杂质喹西特含量。亚硝酸钠永停滴定法操作简便,精密度和重复性较好,但反应时间长,检测结果也包含杂质喹西特含量。而HPLC法分离效果好、准确性高,能有效分离磷酸伯氨喹原料药中的主要杂质喹西特,适用于其质量控制。

参考文献

- [1] Greenwood B, Mut T. Malaria in 2002[J]. *Nature*, 2002, 415(6 872):670.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[S]. 2010年

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81503258)

* 硕士研究生。研究方向:中药化学与分析。电话:025-86798186。E-mail:18351895393@163.com

通信作者:讲师,博士。研究方向:中药成分分离精制及分析。电话:025-86798186。E-mail:licunyuok@163.com

版.北京:中国医药科技出版社,2010:1 156.

- [3] British Pharmacopoeia Commission Office. *British Pharmacopoeia: Volume II* [S]. 2015. 661.
- [4] World Health Organization. *The International Pharmacopoeia: Fourth Edition* [S]. 2006: 258.
- [5] European Directorate for Quality Medicines & HealthCare. *European Pharmacopoeia: Volume II* [S]. 2014.8.0.3 099.
- [6] The United States Pharmacopoeial Convention. *USP38-NF 33* [S]. 2015:4 994.
- [7] Elbashir AA, Saad B, Ali ASM, et al. Enantioselective analysis of primaquine and its impurity quinocidine by capillary electrophoresis[J]. *Biomed Chromat*, 2009, 33 (3) : 295.
- [8] Lysenko AY. Use of quinocidine in treatment and prophylaxis of vivax malaria[J]. *Bull World Health Organ*, 1960, 22: 641.
- [9] 杨颖,李思源,彭词艳,等.HPLC法测定磷酸伯氨喹片的含量及均匀度[J]. *中国药房*, 2013, 24(8):754.

(收稿日期:2015-08-14 修回日期:2016-05-02)

(编辑:刘柳)