

# 加校正因子的主成分自身对照法测定 赖诺普利氢氯噻嗪片中有关物质的含量

马春靖<sup>1</sup>, 闫冬<sup>2</sup>, 姚宏涛<sup>2</sup>, 高静<sup>2\*</sup>, 夏品思<sup>3</sup>, 谭中英<sup>2</sup>, 戴荣华<sup>1\*</sup>

(1. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016; 2. 辽宁亿灵科创生物医药科技有限公司, 辽宁 本溪 117000;  
3. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847)

**[摘要]** 目的: 建立加校正因子的主成分自身对照法测定赖诺普利氢氯噻嗪片中有关物质的含量。方法: Ultimate XB-C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相 0.05 mol·L<sup>-1</sup> 磷酸盐缓冲溶液(pH 7.3 ± 0.1)-乙腈(85:15), 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 检测波长 210 nm, 柱温 30 °C, 进样量 10 μL。测定赖诺普利及其杂质赖诺普利相关物质 A, 氢氯噻嗪及其杂质苯并噻二嗪相关物质 A 的线性方程, 以斜率计算杂质相对于主成分的校正因子, 用相对保留时间确定各杂质位置。其他有关物质的含量采用自身对照法计算。结果: 赖诺普利相关物质 A 和苯并噻二嗪相关物质 A 的相对保留时间分别为 1.88, 0.69, 校正因子分别为 1.16, 0.87。3 批样品中苯并噻二嗪相关物质 A 的质量分数分别为 0.671%, 0.673%, 0.660%, 其他杂质均低于检测限。结论: 该方法简便快速, 可准确测定赖诺普利氢氯噻嗪片中有关物质的含量。

**[关键词]** 赖诺普利氢氯噻嗪片; 有关物质; 校正因子; 自身对照

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)20-0086-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014200086

## HPLC Method with Correction Factor for Determination of Content of the Related Substances in Lisinopril and Hydrochlorothiazide Tablets

MA Chun-jing<sup>1</sup>, YAN Dong<sup>2</sup>, YAO Hong-tao<sup>2</sup>, GAO Jing<sup>2\*</sup>,  
XIA Pin-si<sup>3</sup>, TAN Zhong-ying<sup>2</sup>, DAI Rong-hua<sup>1\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;  
2. Liaoning E-living Biological and Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Benxi 117000, China;  
3. School of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China)

**[Abstract]** **Objective:** The self contrast and correction factor method was established to determine the content of the related substances in lisinopril and hydrochlorothiazide tablets. **Method:** Chromatography was carried out by reversed-phase technique to a Ultimate XB-C<sub>18</sub> (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) with a mobile phase composed of 0.05 mol·L<sup>-1</sup> phosphate buffer (pH 7.3 ± 0.1) -acetonitrile (85:15) pumped at a flow-rate of 1.0 mL·min<sup>-1</sup>. The detection was carried out at a wavelength of 210 nm and a column temperature of 30 °C. The injection volume was 10 μL. The slope of linear equation was used to determine the correction factor of lisinopril related compound A and benzothiadiazine related compound A. **Result:** The relative retention times of lisinopril related compound A and benzothiadiazine related compound A were 1.88 and 0.69, respectively. The correction factors of lisinopril related compound A and benzothiadiazine related compound A were 1.16 and 0.87, respectively. The contents of benzothiadiazine related compound A from three batches of samples were 0.671%, 0.673% and 0.660%. Other impurities weren't detected. **Conclusion:** The method was simple, efficient and

**[收稿日期]** 20140118(004)

**[第一作者]** 马春靖, 硕士, 从事药物质量控制研究, Tel:13609818581, E-mail:mcj870122@163.com

**[通讯作者]** \*戴荣华, 副教授, 硕士生导师, 从事药物质量控制分析方法的研究, Tel:024-23984392, E-mail:ronghuadai@sina.com;

\*高静, 硕士, 高级工程师, 从事药品质量标准研究, Tel:0414-5864101, E-mail:sunnygao@lnpharm-tech.com

accurate for analyzing the related substances in lisinopril and hydrochlorothiazide tablets.

**[Key words]** lisinopril and hydrochlorothiazide tablets; the related substances; the correction factor; the self contrast

赖诺普利化学名为 1- $\{N-[(S)-1\text{-羧基-3-苯基丙基}]-L\text{-赖氨酸}\}-L\text{-脯氨酸二水合物}$ ,是一种新型长效口服血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI),是ACEI中唯一不需要激活或代谢即有生物活性的药物,以原型进入血液循环,不含巯基,非脂溶性<sup>[1-3]</sup>。氢氯噻嗪化学名为 6-氯-3,4-二氢-2*H*-1,2,4-苯并噻二嗪-7-磺酰胺-1,1-二氧化物,是一中效利尿药,亦有降压作用,并能增强其他降压药的作用<sup>[4]</sup>。赖诺普利氢氯噻嗪片是合理、有效和独特的治疗高血压药物,其降压效果显著,不良反应与单用赖诺普利相似,患者使用也不易出现耐药性<sup>[5]</sup>。

目前我国在对复方制剂的杂质检查分析及质量控制方面相对比较薄弱,而杂质又是影响药品质量安全的一个重要因素<sup>[6]</sup>。针对赖诺普利氢氯噻嗪片中主要降解产物赖诺普利相关物质 A(S)-2- $\{(3S, 8aS)-3-(4\text{-aminobutyl})-1, 4\text{-dioxohexahydropyrrolo}[1, 2-a]\text{pyrazin-2}(1H)\text{-yl}\}-4\text{-phenylbutanoic acid}$  和苯并噻二嗪相关物质 A 4-amino-6-chloro-1,3-benzenedisulfonamide,我国国家标准<sup>[7]</sup>中未明确对其进行限度的规定,仅通过自身对照法规定了最大单一杂质和总杂质的限度,而《美国药典》<sup>[8]</sup>中采用外标法对其进行了含量测定,并且明确规定了这两个杂质的限度,但是检测条件相对复杂。为了简便、准确地控制赖诺普利氢氯噻嗪片中有关物质的含量,本研究参照《美国药典》<sup>[8]</sup>中复方奥美拉唑缓释胶囊和盐酸特比萘芬原料药的有关物质的含量测定,建立了加校正因子的主成分自身对照法同时测定赖诺普利氢氯噻嗪片中 2 种已知杂质的含量,以保证药品质量和临床用药的安全有效。

## 1 材料

**1.1 仪器** 1200 系列高效液相色谱仪(包括 G1314B VWD 检测器, G1329A 自动进样器, G1311A 四元泵, Chem Stations 处理软件, 美国安捷伦科技有限公司), AR1530/c 型电子天平(奥豪森仪器有限公司), TGL-16G 型离心机(上海安亭科学仪器厂), PHS-3C 型酸度计(上海精密科学仪器有限公司)。

**1.2 试药** 赖诺普利(批号 100814-200701, 含量为 91.2%)、氢氯噻嗪(批号 100309-200702, 含量为 99.8%)对照品购自中国食品药品检定研究院,赖诺

普利相关物质 A(美国药典标准物质,批号 FOG386, 含量为 89%), 苯并噻二嗪相关物质 A(sigma, 批号 10F027, 含量为 98%), 空白辅料(自制), 乙腈(色谱纯, 国药集团化学试剂有限公司), 氢氧化钠(分析纯, 天津博迪化工股份有限公司), 四丁基氢氧化铵(分析纯, 天津市科密欧化学试剂有限公司), 磷酸二氢钠(分析纯, 西陇化工股份有限公司), 水为纯净水, 赖诺普利氢氯噻嗪片(某企业提供, 批号 20120206, 20120208, 20120210)。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的制备

**2.1.1 对照品溶液** 取赖诺普利对照品(按无水物计)约 30 mg、氢氯噻嗪对照品约 37.5 mg, 精密称定, 分别置 100 mL 量瓶中, 加流动相适量, 超声 20 min 使溶解, 放置至室温, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为各对照品储备溶液。

取赖诺普利相关物质 A 对照品约 10 mg、苯并噻二嗪相关物质 A 对照品约 12.5 mg, 精密称定, 分别置 100 mL 量瓶中, 加流动相适量, 超声 20 min, 放置至室温, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为各杂质对照品储备溶液。精密量取杂质对照品储备溶液各 15 mL, 分别置 50 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为各杂质对照品二级储备溶液。精密量取杂质对照品储备溶液各 3 mL, 分别置 50 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为各杂质对照品溶液。

**2.1.2 供试品溶液** 取本品 20 片, 研细, 精密称取细粉适量(约相当于赖诺普利 60 mg), 置 100 mL 量瓶中, 加流动相适量, 超声 20 min, 放置至室温, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液作为供试品储备溶液。精密量取供试品储备溶液 5 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。

**2.1.3 对照溶液** 精密量取供试品溶液 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为对照溶液。

**2.1.4 系统适用性溶液的制备** 精密量取杂质对照品溶液各 3 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加供试品溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为系统适用性溶液。

**2.1.5 阴性对照溶液的制备** 取混合空白辅料(约相当于赖诺普利 30 mg), 置 100 mL 量瓶中, 加

流动相适量,超声 20 min,放置至室温,加流动相稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为阴性对照溶液。

**2.2 色谱条件与系统适用性** Ultimate XB-C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相 0.05 mol·L<sup>-1</sup>磷酸盐缓冲溶液(pH 7.3±0.1)-乙腈(85:15),检测波长 210 nm,柱温 30℃,流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,进样体积 10 μL。精密量取系统适用性溶液 10 μL,注入液相色谱仪,记录色谱图,系统适用性色谱图中各色谱峰分离度均符合要求,理论板数按赖诺普利峰计算不低于 4 000;赖诺普利峰、氢氯噻嗪峰的拖尾因子均小于 2,见图 1A。

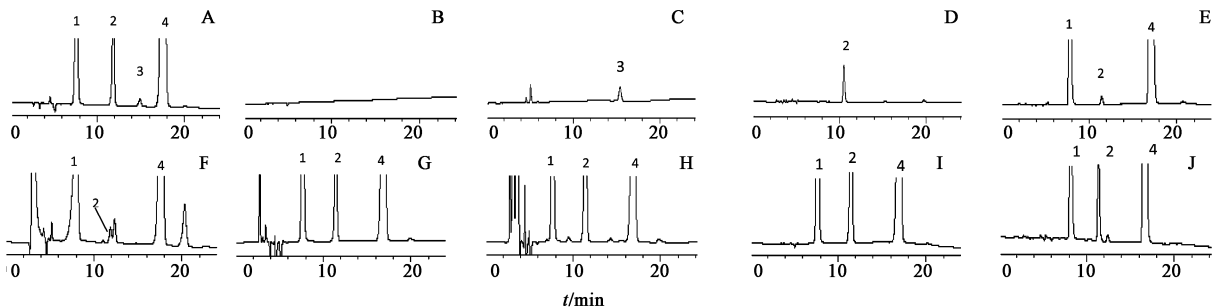
### 2.3 方法学考察

**2.3.1 专属性试验** 精密量取阴性对照溶液、各杂质对照品溶液、供试品溶液各 10 μL,分别注入液相色谱仪。试验结果表明,阴性对照溶液对于赖诺普利氢氯噻嗪片的测定无干扰见图 1B~E。

**2.3.2 破坏性试验** 按 2.1.2 项下方法操作,制备供试品储备溶液,精密量取以上供试品储备溶液 5 份各 5 mL,置于 5 个试管中,处理如下①酸破坏:加入 1 mol·L<sup>-1</sup>盐酸溶液 2 mL,置 95℃水浴加热破坏 30 min,冷却,加 1 mol·L<sup>-1</sup>氢氧化钠溶液 2

mL,平行配制酸空白溶液。②碱破坏:加入 1 mol·L<sup>-1</sup>氢氧化钠溶液 2 mL,置 95℃水浴加热破坏 120 min,冷却,加 1 mol·L<sup>-1</sup>盐酸溶液 2 mL,平行配制碱空白溶液。③氧化破坏:加入 30% 双氧水 2 mL,置 50℃水浴加热破坏 10 min,冷却,平行配制氧化空白溶液。④高温破坏:置 95℃水浴加热破坏 15 min,冷却。⑤光照破坏:置 4 500 Lx 灯下照 3 d。将 5 份破坏后的样品分别转移到 10 mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀。按 2.2 项下操作,记录色谱图 1 F~J。利用二极管阵列检测器对各破坏条件下的主峰进行峰纯度检查,主峰纯度因子均>980,峰纯度符合要求。由于该制剂是复方制剂,因此也分别对各原料、原料混合物、辅料混合物、原辅料混合物进行酸、碱、氧化、高温和光照破坏性试验。

结果表明,样品经酸、碱、氧化、高温、光照破坏性试验后,在氧化条件下产生较明显的降解产物,其他破坏条件相对稳定,阴性对照溶液不干扰降解产物的检测,片剂在生产过程中未引起主药的降解和杂质的增加,且原料之间、原料与辅料之间不发生相互作用。检测条件可以有效的检测出降解产物。



A. 系统适用性试验;B. 阴性对照;C. 赖诺普利相关物质 A 对照品;D. 苯并噻二嗪相关物质 A 对照品;E. 供试品;F. 氧化破坏;G. 酸破坏;H. 碱破坏;I. 高温破坏;J. 光照破坏;1. 赖诺普利;2. 苯并噻二嗪相关物质 A;3. 赖诺普利相关物质 A;4. 氢氯噻嗪

图 1 复方赖诺普利氢氯噻嗪 HPLC

### 2.3.3 线性关系、相对保留时间和校正因子的测定

精密量取赖诺普利相关物质 A 对照品储备溶液适量,加流动相稀释至刻度,摇匀,制备赖诺普利相关物质 A 质量浓度为 0.535,2.675,5.351,10.701,16.052,26.753 mg·L<sup>-1</sup> 的系列对照品溶液;同法制备苯并噻二嗪相关物质 A 质量浓度为 0.184,1.836,3.672,7.344,11.016,18.360 mg·L<sup>-1</sup> 的系列对照品溶液,制备赖诺普利质量浓度为 0.276,2.755,5.510,11.021,16.531,27.552 mg·L<sup>-1</sup> 的系列对照品溶液,制备氢氯噻嗪质量浓度为 0.187,1.872,3.744,7.489,11.233,18.722 mg·L<sup>-1</sup> 的系列

对照品溶液。

按 2.2 项下操作,记录峰面积。以质量浓度 C(mg·L<sup>-1</sup>)为横坐标,峰面积 A 为纵坐标作图,得赖诺普利相关物质 A、苯并噻二嗪相关物质 A、赖诺普利、氢氯噻嗪的回归方程、线性范围和相关系数。以各浓度点色谱峰的平均保留时间(t<sub>R</sub>)计算赖诺普利相关物质 A 相对于赖诺普利的相对保留时间(RRT),RRT = t<sub>R</sub>赖诺普利相关物质 A / t<sub>R</sub>赖诺普利;同理计算苯并噻二嗪相关物质 A 相对于氢氯噻嗪的相对保留时间。以赖诺普利和赖诺普利相关物质 A 的线性方程斜率计算杂质相对于主成分的校正因子 f, f =

$k_{\text{赖诺普利}}/k_{\text{赖诺普利相关物质 A}}$ ,其中  $k_{\text{赖诺普利}}$  为赖诺普利的线性方程斜率,  $k_{\text{赖诺普利相关物质 A}}$  为赖诺普利相关物质 A 的线性方程斜率;同理计算苯并噻二嗪相关物质 A 相对于氢氯噻嗪的校正因子。结果表明,赖诺普利相关物质 A、苯并噻二嗪相关物质 A、赖诺普利和氢氯噻嗪线性关系良好,  $r$  均达到 0.999,赖诺普利相关物质 A 和苯并噻二嗪相关物质 A 相对于各自主

成分的相对保留时间分别为 1.88,0.69,校正因子分别为 1.16,0.87,结果见表 1,2。

**2.3.4 检测限和定量限** 将各杂质对照品储备溶液逐级稀释,分别以 3 倍和 10 倍信噪比 ( $S/N = 3, 10$ ) 计算,赖诺普利相关物质 A 和苯并噻二嗪相关物质 A 的检测限和定量限如表 1 所示。

表 1 赖诺普利氢氯噻嗪片中杂质和主成分回归方程、线性范围、检测限和定量限 ( $n = 6$ )

杂质和主成分	回归方程	$r$	线性范围/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	检测限/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	定量限/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
赖诺普利相关物质 A	$Y = -0.874\ 97 + 17.206\ 79X$	0.999 8	0.535 ~ 26.753	0.164 5	0.548 4
苯并噻二嗪相关物质 A	$Y = -0.104\ 44 + 41.039\ 56X$	0.999 9	0.184 ~ 18.360		
赖诺普利	$Y = 0.125\ 37 + 19.801\ 66X$	0.999 9	0.276 ~ 27.552	0.056 1	0.187 0
氢氯噻嗪	$Y = 5.669\ 44 + 35.662\ 06X$	0.999 1	0.187 ~ 18.722		

表 2 赖诺普利氢氯噻嗪片中杂质的相对保留时间和校正因子

色谱柱批号	化合物	RRT	$f$
2101.77	赖诺普利相关物质 A	1.87	1.15
	苯并噻二嗪相关物质 A	0.69	0.87
2101.80	赖诺普利相关物质 A	1.89	1.17
	苯并噻二嗪相关物质 A	0.69	0.86
2101.76	赖诺普利相关物质 A	1.87	1.17
	苯并噻二嗪相关物质 A	0.69	0.89
平均值	赖诺普利相关物质 A	1.88	1.16
	苯并噻二嗪相关物质 A	0.69	0.87

氢氯噻嗪质量浓度 0.5%, 1%, 1.5% (即 1.875, 3.75, 5.625  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 的混合溶液,每个浓度各配制 3 份。按 2.2 项下操作,记录峰面积,并计算平均回收率和 RSD,结果如表 3 所示,表明方法准确度良好。

**2.3.8 溶液稳定性试验** 将供试品溶液置冰箱内保存,分别于 0, 2, 4, 6, 8 h 进样;将杂质对照品溶液置冰箱内保存,分别于 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 h 进样。

试验结果表明,供试品溶液置冰箱内放置 8 h,赖诺普利、氢氯噻嗪及苯并噻二嗪相关物质 A 峰面积的 RSD 均  $< 5.0\%$ ;杂质对照品溶液置冰箱内放置 24 h,赖诺普利相关物质 A、苯并噻二嗪相关物质 A 峰面积 RSD 均  $< 5.0\%$ ,说明供试品溶液冰箱内放置 8 h 稳定性良好,杂质对照品溶液冰箱内放置 24 h 稳定性良好。

**2.3.9 耐用性试验** 分别考察了 3 根不同批号色谱柱,柱温变化  $\pm 5\text{ }^\circ\text{C}$ ,检测波长变化  $\pm 5\text{ nm}$ 、pH 变化  $\pm 0.1$ 、流动相比比例变化  $\pm 1\%$  条件下,系统适用性和有关物质含量的变化,表明系统适用性均符合要求,有关物质含量无明显变化,方法耐用性良好。

**2.4 样品测定** 取赖诺普利氢氯噻嗪片 3 批(批号 20120206, 20120208, 20120210),按 2.1.2 和 2.1.3 项下方法操作,制备供试品溶液和对照溶液,分别精密吸取 10  $\mu\text{L}$ ,注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分色谱峰保留时间的 2 倍。赖诺普利相关物质 A 按校正后的峰面积计算(乘以校正因子 1.16),不得大于对照溶液中赖诺普利主峰面积的 2 倍(2%);苯并噻二嗪相关物质 A 按校正后的峰面积计算(乘以校正因子 0.87),不得大于对照溶

**2.3.5 仪器精密度试验** 按 2.1.4 项下方法操作,制备一份系统适用性溶液,重复进样 6 次,计算赖诺普利相关物质 A 和苯并噻二嗪相关物质 A 峰面积的 RSD 分别为 0.96%, 0.64%。结果表明,仪器精密度良好。

**2.3.6 重复性试验** 取同一批赖诺普利氢氯噻嗪片(20120206),按 2.1.2 项下方法操作,制备 6 份供试品溶液,分别精密量取 10  $\mu\text{L}$ ,注入液相色谱仪,计算苯并噻二嗪相关物质 A 含量的 RSD 3.85%。结果表明,方法重复性良好。

**2.3.7 回收率试验** 取同一批赖诺普利氢氯噻嗪片(20120206)的研磨细粉适量(约相当于赖诺普利 30 mg),精密称定,共 9 份,分别加入赖诺普利相关物质 A 对照品二级储备溶液适量,配制赖诺普利相关物质 A 质量浓度分别相当于供试品溶液中赖诺普利质量浓度 1%, 2%, 3% (即 3, 6, 9  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 的混合溶液,每个浓度各配制 3 份;同理配制苯并噻二嗪相关物质 A 质量浓度分别相当于供试品溶液中

表 3 赖诺普利氢氯噻嗪片杂质回收率试验

杂质	加入量 /μg	测得量 /μg	回收率 /%	平均值 /%	RSD /%
赖诺普利	27.07	26.64	98.41	100.5	3.05
相关物质 A	27.07	26.27	97.04		
	27.07	26.56	98.12		
	54.15	55.74	102.9		
	54.15	52.78	97.47		
	54.15	53.46	98.73		
	81.22	84.92	104.6		
	81.22	84.47	104.0		
	81.22	83.54	102.9		
苯并噻二嗪	18.11	17.03	94.05	98.18	5.42
相关物质 A	18.11	19.26	106.3		
	18.11	18.80	103.8		
	36.22	34.61	95.54		
	36.22	36.56	100.9		
	36.22	37.22	102.8		
	54.33	49.51	91.13		
	54.33	51.09	94.03		
	54.33	51.65	95.06		

液中氢氯噻嗪主峰面积(1%)。按不加校正因子的主成分自身对照法计算其他未知有关物质的含量,结果 3 批样品中均未检出其他未知有关物质。结果如表 4 所示。

表 4 有关物质含量测定 %

批号	赖诺普利杂质 A	苯并噻二嗪相关物质 A	未知杂质
20120206	-	0.67	-
20120208	-	0.67	-
20120210	-	0.66	-

注: - 表示低于检测限。

### 3 讨论

目前在药品有关物质的测定中,由于有关物质和主成分的化学结构并不完全相同,其响应值可能也不一样,所以不加校正因子的主成分自身对照法在有关物质的限量方面存在着明显的缺陷<sup>[9]</sup>;杂质对照品法则因对照品价格昂贵,并且需要长期提供,造成实际应用中受到很大限制<sup>[10]</sup>。因此,本文用加校正因子的主成分自身对照法同时测定赖诺普利氢氯噻嗪片中 2 个已知杂质的含量,该方法不必长期提供杂质对照品,消除了杂质与主成分响应因子不

同所引起的测定误差<sup>[11]</sup>。结果表明,该方法可准确测定赖诺普利氢氯噻嗪片中有关物质的含量。

为准确测定杂质相对于主成分的相对保留时间和校正因子,本文采用标准曲线法测定校正因子,以控制求算校正因子过程中的各种误差因素。同时考虑到色谱系统的耐用性,本文采用三根不同批号色谱柱测定校正因子。结果表明,本方法测得的相对保留时间和校正因子在不同批号色谱柱上有较好的重复性<sup>[11]</sup>。

经测定赖诺普利相关物质 A 和苯并噻二嗪相关物质 A 的检测限分别为 0.164 5, 0.056 1 mg · L<sup>-1</sup>,表明本法能检测出供试品中约 0.05% 的赖诺普利相关物质 A 杂质和 0.015% 的杂质苯并噻二嗪相关物质 A。该方法对赖诺普利氢氯噻嗪片中的 2 个已知杂质均有较高的检测灵敏度,适用于本品中有关物质的含量测定。

### [参考文献]

- [1] 赵哲. 赖诺普利的药理特性和临床应用[J]. 天津药学, 1999, 11(1): 10.
- [2] 何莉, 蔡溱. 赖诺普利的临床应用新进展[J]. 药学服务与研究, 2006, 6(6): 450.
- [3] 张惠琴, 胡雄伟. 血管紧张素转换酶抑制剂抗高血压的发展与研究[J]. 医学理论与实践, 2004, 17(6): 647.
- [4] 黄荻, 丁莉坤, 丁黎, 等. 复方赖诺普利片人体药动学研究[J]. 中国药学杂志, 2008, 43(4): 304.
- [5] 天士力. 降压治疗新进展的代表——赖诺普利氢氯噻嗪片[J]. 中国社区医药, 2009, 25(14): 18.
- [6] 练富林, 李洪雪, 施月芹, 等. 化学药物复方制剂中杂质的检查与控制[J]. 药学进展, 2009, 33(3): 112.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 赖诺普利氢氯噻嗪片标准[S]. YBH01852008.
- [8] USP[S]. 2009: 2795.
- [9] 张玲, 李纬, 陆小平. 关于 HPLC 法测定药品中杂质含量的讨论[J]. 中国药品标准, 2002, 3(6): 10.
- [10] 丁锐, 纪宏, 陈思, 等. 用加校正因子的主成分自身对照法测定注射用前列地尔中有关物质的含量[J]. 中国药科大学学报, 2010, 41(5): 462.
- [11] 庄贺飞, 孟夏, 袁杨, 等. 加校正因子的主成分自身对照法测定复方奥美拉唑咀嚼片中有关物质的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 131.

[责任编辑 顾雪竹]