

基于国家评价性抽检的盐酸丙卡特罗片质量分析与研究

程智, 刘峰, 谢华, 张涌灵, 罗岚, 郭志渊* (四川省药品检验研究院, 成都 611731)

摘要 目的: 通过对国内上市的盐酸丙卡特罗片的检验及研究, 从安全性、有效性、刻痕及质量可控性等方面对其进行全面质量分析评价, 进一步完善质量标准。方法: 按照现行质量标准对盐酸丙卡特罗片进行法定检验, 查阅国内外标准及文献, 赴生产企业实地调研, 开展有关物质、金属元素、崩解行为、溶出度与溶出曲线和刻痕等5个方面的探索研究。结果: 111批次样品按标准检验, 合格率为100%; 在探索性研究中, 新建了有关物质测定法, 样品中的杂质普遍偏高且与金属元素和水分的含量基本呈正相关, 杂质主要来源于制剂和贮藏过程; 采用应用视觉技术对各企业样品及原研制剂在水中的崩解行为及时间进行考察, 所有样品均在3 min内全部崩解; 参照日本橙皮书将小杯法修订为浆法, 考察各企业样品的溶出度及在4种介质中的溶出曲线, 以原研制剂为参比品, 考察结果相似, 除1家企业的样品因为原辅料不相容引起主药在水中降解外, 其余样品的溶出量均在15 min达到85%; 参比制剂和部分国产样品带有中间刻线, 半片均匀度结果表明均为非功能性刻痕, 另半片在无内包装放置24 h后稳定性差。结论: 现行标准中缺少有关物质检查项, 亟待完善; 样品的安全性风险较大, 功能性刻痕有待完善。

关键词: 盐酸丙卡特罗片; 国家评价性抽检; 质量分析; 安全性; 刻痕

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)07-0735-10

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.07.002

Quality Analysis and Study on Procaterol Hydrochloride Tablets on National Drug Evaluation Sampling Inspection

Cheng Zhi, Liu Feng, Xie Hua, Zhang Yongling, Luo Lan, Guo Zhiyuan* (Sichuan Institute for Drug Control, Chengdu 611731, China)

Abstract Objective: Through the inspection and study of domestic-listed procaterol hydrochloride tablets, the comprehensive quality analysis and evaluation were carried out in the respects of safety, effectiveness, notch and quality controllability in order to further improve the quality standard. **Methods:** According to the current quality standard, the legal inspection of procaterol hydrochloride tablets was carried out, the domestic and foreign standards and literature were consulted, the field investigation in the production enterprises was conducted, and the researches on related substances, metal elements, disintegration behavior, dissolution, dissolution curve and notch have been done. **Results:** The qualified rate of 111 batches of samples was 100%. In the exploratory

基金项目: 国家科技重大专项-重大新药创制“药物一致性评价关键技术与标准研究”项目资助(编号 2017ZX09101001); 国家药品抽检计划项目(编号 国药监药管〔2019〕2号); 中央补助地方经费项目(编号 中检监督函〔2019〕6号)

作者简介: 程智; Tel: (028) 87877145; E-mail: 305684761@qq.com

通信作者: 郭志渊; Tel: (028) 87877145; E-mail: gejiwan@sina.com

study, a new method for determination of related substances was established. The impurities in the samples were generally high and positively correlated with the content of metal elements and moisture. The impurities mainly came from preparations and storage processes. The disintegration behavior and time of samples and original preparation in water were investigated by using visual technology. All samples disintegrated within 3 minutes; Referring to the *Japanese Orange Book*, the small cup method was revised to be paddle method, and the dissolution and dissolution curves of samples from various enterprises in four media were investigated. The results were similar with the original preparation as a reference. Except for one case where the sample of one enterprise caused the main drug to degrade in water due to incompatibility of raw auxiliary materials, the dissolution amount of the other samples have reached into 85% within 15 min. The reference preparation and some domestic samples have intermediate score lines, and the uniformity results of half tablets show that they can not be effectively divided, and the stability of the other half tablets is poor after being placed without inner packaging for 24 hours. **Conclusion:** The relevant substances in the current standards are missing and need to be improved urgently. The safety risks of the samples are greater, and the functional scores need to be improved.

Keywords: procaterol hydrochloride tablets; national evaluation sampling inspection; quality analysis; security; notch

盐酸丙卡特罗 (Procaterol Hydrochloride), 为选择性 β_2 受体激动剂类支气管扩张药。原研机构为大冢制药 (日本), 1980年片剂在日本上市, 后续又推出了口服溶液、粉雾剂和气雾剂等。目前, 国内1家企业取得原料药批准文号, 7家企业取得片剂批准文号, 规格均为 $25 \mu\text{g}$, 其中1家企业所用原料药及辅料均从大冢制药 (日本) 进口; 原研制剂未进口。国家药品监督管理局药品审评中心公布的参比制剂为大冢制药 (日本) 盐酸丙卡特罗片 ($25 \mu\text{g}$)。原料药与片剂的现行标准为《中华人民共和国药典》2020年版二部 (以下简称《中国药典》), 进口原料药同时执行进口注册标准 JX20040139; JP17 收载原料, 日本橙皮书收载片剂。

本品生物活性强, 规格小, 治疗窗窄, 适用于治疗支气管哮喘、喘息性支气管炎等肺部疾病。不良反应较多, 一般不良反应有皮疹、心悸、心律失常等, 严重不良反应为休克、过敏和低血钾。国家药品不良反应监测系统的数据显示, 近3年仅四川地区不良反应400例, 严重不良反应8例。且本品在儿童用药上较为普遍, 对剂量准确性的要求更为严格。因此, 本品的稳定性、安全性和临床使用方面值得关注^[1]。

盐酸丙卡特罗片被列为2019年国家药品监督管理局全国药品质量评价性抽检计划品种。本文对4家生产企业的111批次盐酸丙卡特罗片在按照法定

方法检验的基础上, 结合深入的探索性研究, 对盐酸丙卡特罗片的质量现状进行评价, 对质量控制及一致性评价研究提出建议。

1 抽样情况

111批次盐酸丙卡特罗片涉及生产企业4家, 批准文号4个, 抽样覆盖率均为57.14%; 覆盖25个省、市、自治区。其中, 从生产企业抽样4批次 (3.60%)、医疗机构抽样23批次 (20.72%)、经营单位抽样84批次 (75.68%)。

2 标准检验结果及标准评价

111批次盐酸丙卡特罗片执行《中国药典》2015年版二部 (与《中国药典》2020年版二部的方法和限度一致) 标准, 按标准检验, 合格率为100%。目前, 国内的执行标准较为统一, 但有关物质检查项缺项, 溶出度测定采用的是小杯法。

3 调研发现的问题与调研结果

盐酸丙卡特罗片为上市多年品种, 采用函调、电话、实地走访和文献检索等方式围绕药品的安全性、有效性、质量可控性和药品临床使用的问题开展了调研, 发现的问题和结果主要包括以下六部分内容。

3.1 质量可控性

盐酸丙卡特罗为高生物活性药物, 不良反应较多, 临床上的最低剂量为 $5 \mu\text{g}$, 且当前呼吸系统疾病频发, 本品多用于6个月以上的儿童, 相应的盐酸丙卡特罗口服溶液和氨溴特罗口服溶液均为目

前儿科一线用药,但在前期对国内某企业生产的盐酸丙卡特罗口服溶液进行有关物质测定时发现主药极易降解,效期内杂质质量明显增大。而现行片剂标准未设置有关物质检查项,安全性风险极大,另溶出度测定采用的是小杯法;原料药标准的有关物质项与国外药典相比,控制的杂质均较为宽松,并且原料药的化学结构式未注明手性中心的构型,易与已知杂质混淆。质量标准有待提高。

3.2 安全性

由于没有现行有关物质检查方法,目前稳定性考察主要集中在性状、溶出度、含量均匀度和含量测定等项目,缺乏有关物质方面的考察,而主药不稳定易降解。

3.3 有效性

本品需在5分钟内起效,为快速释放制剂,原研制剂在日本橙皮书中收录的四条溶出曲线均在15 min就到达了85%。国内的处方和工艺与原研制剂均有所不同,目前国内只有1家企业在开展一致性评价研究。体内外相关性有待研究。

3.4 生产工艺

各生产企业之间以及与原研制剂比较,处方差异明显,需考察原辅料的相容性并探讨影响产品质量的关键工艺参数。另根据文献报道^[2]盐酸丙卡特罗易受微量重金属的影响产生降解,而工艺中各个环节均易带入微量的金属元素,并且具体是哪些金属元素对主药有影响且这些影响的程度和发生的原理均未可知。

3.5 金属元素的测定

《ICH Q3D 元素杂质指南(EMA/CHMP/ICH)》指出,药品中的元素杂质不能为患者提供任何治疗效果,所以它们在药品中的含量需要被控制在可接受限度范围内。需测定盐酸丙卡特罗原料药和片剂中的1类元素、2A类元素以及工艺过程中易带入且会引起主药降解的金属元素。

3.6 功能性刻痕

本品的说明书在用法用量中明确描述“儿童可依据年龄、症状和体重适当增减”,临床上有用1/2甚至1/3片的情况,而原研药以及国内其中3家企业的样品均带有中间刻线,按照《仿制口服片剂功能性刻痕设计和研究的一般要求》的规定,刻线应达到功能性刻痕的标准。而据反馈,国内企业只

模仿原研制剂的样品外观,未关注其功能性,而原研制剂研发已久,目前国内外各生产企业对中间刻线的功能性研究不足。需对盐酸丙卡特罗片的中间刻线进行考察。

4 探索性研究

4.1 有关物质相关研究

新建HPLC法,以日本橙皮书收录的杂质A(苏式异构体)、杂质B(8-羟基喹诺酮)和杂质C(5-甲酰基-8-羟基喹诺酮)作为已知杂质,参照国家药品标准YBH03032009盐酸丙卡特罗口服溶液中有关物质的限度要求和根据文献资料中杂质的毒理数据^[3-5]计算已知杂质的PDE值,拟定限度为杂质A、杂质B、杂质C按加校正因子的自身对照法均不得过2.0%,其他单个杂质按自身对照法不得过1.0%,总杂质不得过3.0%。对抽取到的111批次样品进行测定,4批不合格,合格率为96.4%,不合格率3.6%。影响因素(高温、高湿及光照)与加速试验中的原料药均稳定,各企业片剂普遍对光、湿、热均不稳定,裸片高湿放置5天均明显吸湿胀大,颜色发黄且主成分全部降解,高温10天杂质A增长明显,光照10天杂质C增长明显;国内各企业目前采用的铝铝包装能有效避光,但无法完全阻隔水分的渗透,带包装样品高湿下放置10天后水分增长了1.46%。

4.2 原辅料相容性研究

试验结果表明,与本次抽检样品涉及的所有辅料混合后的原料药以及单独的原料药在单独高温和单独光照条件下放置10天后,最大单个杂质均在0.10%以下,总杂质在0.30%以下,两者没有显著差异,辅料在单独高温和单独光照后不会加速盐酸丙卡特罗杂质的生成。在单独高湿的条件下,原料药与D-甘露醇、玉米淀粉、淀粉、微晶纤维素、羟丙甲纤维素、低取代羟丙甲纤维素、交联聚维酮XL、交联聚维酮XL-10、乳糖混合后以及单独的原料放置10天后,杂质质量未发现明显的增长,有关物质稳定。但是,在与硬脂酸镁混合的原料药中杂质C在10天内从0.00%增至1.45%;其他杂质无显著差异。在与羧甲淀粉钠混合的原料药中,杂质B在10天内从0.00%增至0.05%,杂质C在10天内从0.00%增至1.08%,其他杂质10天内从0.02%增至1.17%,见图1。

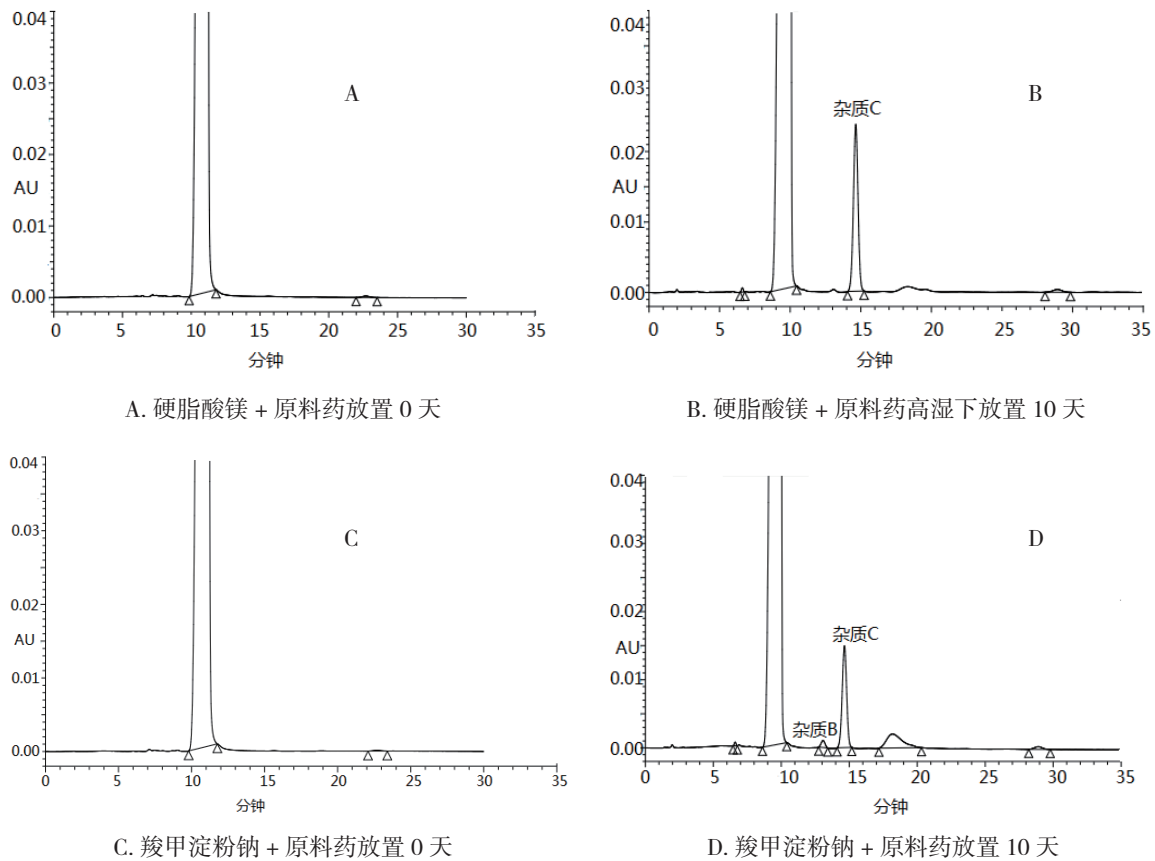


图1 原辅料相容性研究典型图谱

比较分析发现,与主药不相容的有2种辅料:硬脂酸镁和羧甲淀粉钠。而本次样品涉及所有辅料中只有这2种为金属离子型碱性辅料,并且该2种辅料在制备合成中也易引入金属元素,其只在高湿的条件下才会使主药明显降解,以上都比较符合水介导的金属催化反应条件^[6]。

4.3 金属元素对盐酸丙卡特罗降解影响的研究

以不锈钢中主要含有的铁、铬、铜、铝、镍、锰、钼、钛、铌9种金属元素和不相容辅料中自带的镁、钠2种元素为对象,采用平行反应仪,以本次抽取样品涉及生产工艺中所用到的最高温度80℃为加热条件,水作为介质,取11种金属元素的标准溶液与原料(1 mg:10 mg)在水中以1000转/分钟的速率加热搅拌,分30、90、180 min三个时

间点取样,进行有关物质检查,监测11种金属元素对原料药(也称主药)的影响情况。镍、锰、钼、钛、铌、钠6种金属元素对原料没有产生明显影响,铁、铬、铜、铝和镁均使原料药发生了不同程度的降解。其中,铬主要是使主药降解成杂质C;铝、铜和镁会使主药全部降解,但降解后的产物基本在有关物质检测系统中检测不到;铁会引起部分主药的构型翻转生成杂质A及使部分主药降解成杂质C,见图2。由此可以得出2种辅料与主药不相容的原因分别是硬脂酸镁中的镁离子会使主药明显降解;而羧甲淀粉钠本身与主药相容,但由于其引湿性强,在水介导下易带入其他微量金属元素从而导致与主药相容性差。

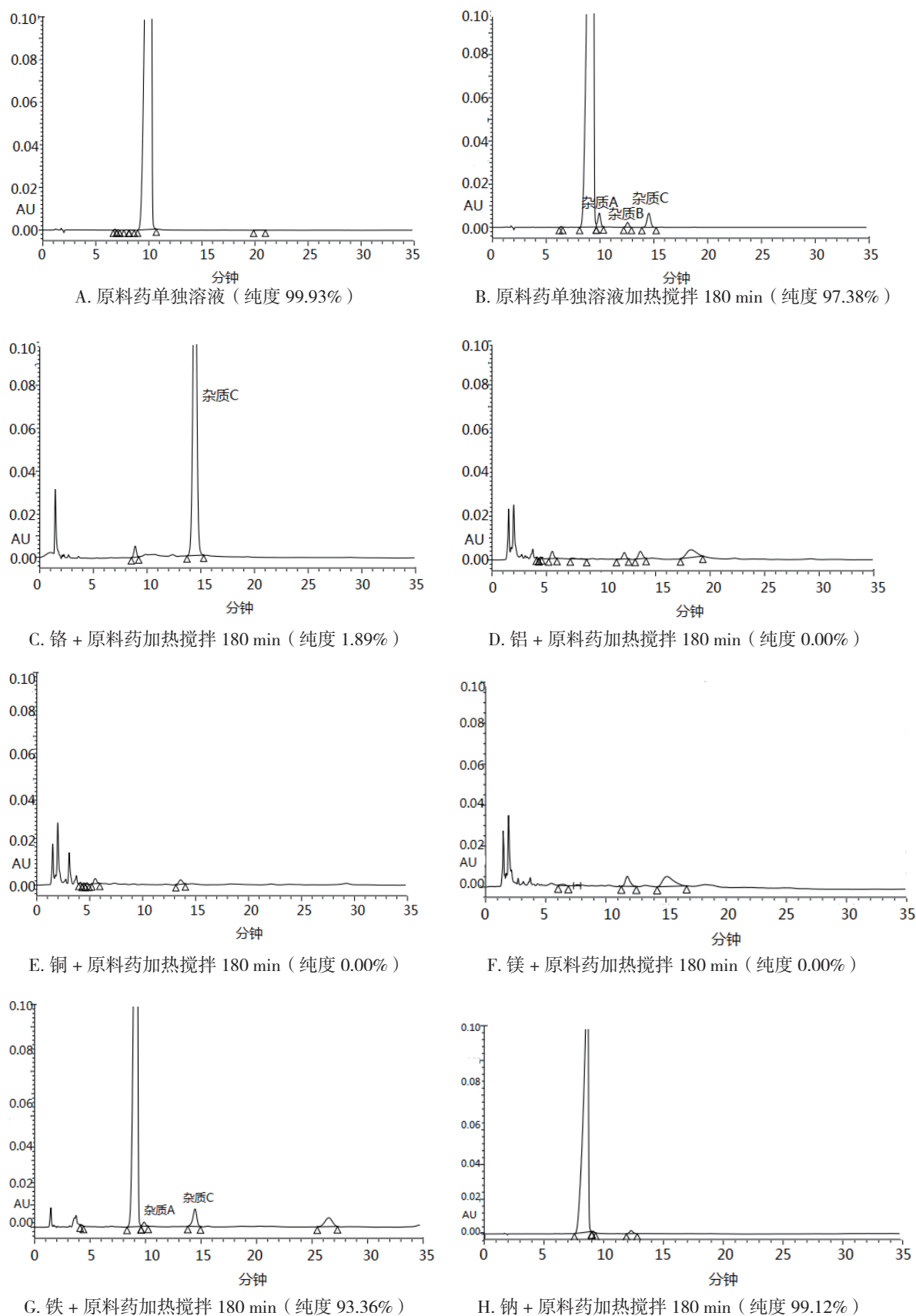


图2 金属元素对盐酸丙卡特罗降解影响研究典型图谱

由上述研究可知,主药遇水易不稳定,各杂质的生成多与元素周期表中的过渡金属有关,生产设备主材不锈钢中的主要成分即为此类金属,在整个制剂工艺过程中均有可能引入微量金属元素,特别是在湿法制粒的工艺中,最有效可行的方法是将主药进行保护。因此,选用药品中常用的金属稳定剂EDTA^[7]和柠檬酸^[8],按上述的相同方法,在搅拌液中分别按与原料药比例10:1的配方加入稳定剂进行测定,比较添加与未添加稳定剂的有关物质情况和主药纯度。结果表明,EDTA可以有效稳定铝、铜、铁、镁,柠檬酸可以有效稳定铬;同时,对于两种不相容辅料,加入一定量的EDTA均可以有效降低其对主药的影响。

4.4 原料和片剂中金属元素的测定

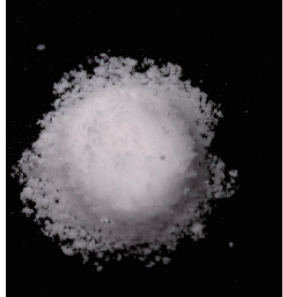







采用ICP-MS技术对抽检涉及的3批次盐酸丙卡特罗原料药和111批次盐酸丙卡特罗片中的金属元素(Ti、Mn、Mo、Nb、Al、Cu、Fe、Cr)及非有意加入的1类元素(As、Cd、Pb、Hg)及2A类元素(V、Co、Ni)共15种金属元素进行考察;由于本品处方中有硬脂酸镁的加入,故暂未对Mg进行测定。结果,1类和2A类金属元素均未检出;原料药均检出Al、Ti、Fe,其中Fe全部检出且含量最高(为5.93 ppm);片剂中均检出Al、Cr、Mn、

Fe、Cu,其中Fe全部检出且含量最高(为332.5 ng/片);各企业样品检出量差异较大,与有关物质的测定结果基本呈正相关。



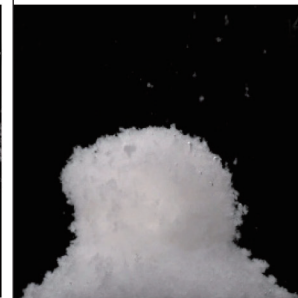

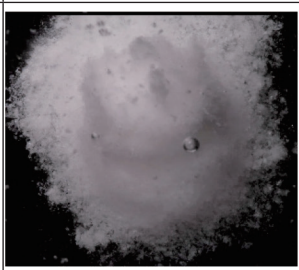
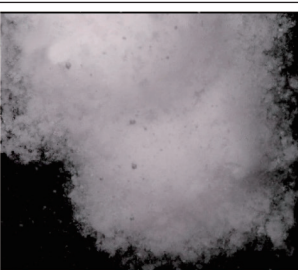
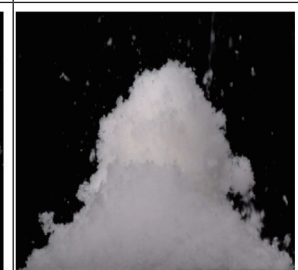
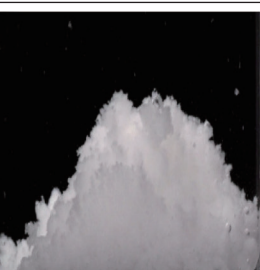


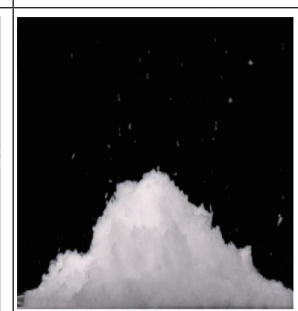

4.5 应用视觉技术考察崩解行为及崩解时间研究

采用应用视觉技术,用高分辨相机对原研制剂及4家国产制剂在水中的崩解过程分别于侧机位和顶机位进行拍摄,直观地对过程进行记录,以探讨各样品在崩解时间和崩解行为上的异同,见表1。结果表明,全部样品均在3 min内完全崩解,崩解行为无明显差异。崩解剂的选择和添加是影响片剂崩解的重要因素,原研制剂及国内各企业的处方在崩解剂的选用上差异最大,其中原研企业、国内企业1和国内企业4没有添加特定的崩解剂,国内企业3添加了羧甲淀粉钠和低取代羟丙纤维素作为崩解剂,国内企业2添加了交联聚维酮XL和交联聚维酮XL-10作为崩解剂。对比各企业样品在1 min时的崩解情况,国内企业1与原研企业完全一致,其他3家企业样品的崩解和溶散均较原研制剂提前,但到3 min各样品都能达到完全崩解。提示,添加特定崩解剂对本品的有效崩解并非必要条件,如要添加也应采用质量与主药相容性较好的崩解剂,并注意控制崩解剂的量。

表1 各企业制剂崩解行为典型截图

企业	顶机位时间		侧机位时间	
	1 min	3 min	1 min	3 min
原研企业				
国内企业1				

续表 1

企业	顶机位时间		侧机位时间	
	1 min	3 min	1 min	3 min
国内企业 2				
国内企业 3				
国内企业 4				

4.6 溶出曲线与溶出度研究

日本橙皮书收录了盐酸丙卡特罗片（规格 25 μg）的溶出曲线数据。以 900 mL 体积的四种溶出介质（水、pH1.2 盐酸溶液、pH4.0 醋酸盐溶液、pH6.8 磷酸盐溶液），采用桨法（50 转/分）进行溶出度试验，分别以 5、10、15、20 min 作为取样时间点，进行溶出曲线对比研究，以原研制剂作为参比制剂。由测定结果可知，参比制剂及 3 家国内企业样品在四种介质中溶出行为较相似，15 min 时溶出量均达到 85% 以上；国内企业 3 样品除在水中结果偏低外，在其他三个介质中均在 15 min 达到了 85%，与其他企业的样品无差异。在前面的研究中笔者发现主药易受到微量金属元素的影响而降解，在溶出曲线测定的过程中发现一个现象，随机的样品，特别是水中测定的样品在同时分别放于不同的

玻璃进样小瓶后测得的值差异很大，因为考虑到玻璃的材质中也会带有微量的金属元素，故将进样小瓶换做聚四氟乙烯材质后，这一现象得到了很好的改善。另外，所有样品只有国内企业 3 样品在水中的溶出量受到影响，推测是因为其样品中同时含有两种与主药不相容的辅料：硬脂酸镁和羧甲淀粉钠，且其处方中的硬脂酸镁是在所有样品中添加量最多的，所以样品自身的稳定性相对较差。结合各方面的研究，推测其在水中溶出量偏低的原因为主药在水中的降解，建议企业优化处方。

在此基础上将溶出度测定法修订为桨法，以水为溶出介质，15 min 取样测定，限度为 85%，测定结果与溶出曲线结果一致，其中 87 批次样品合格，24 批次样品不合格，合格率为 78.38%，不合格率为 21.62%，不合格样品全部为国内企业 3 生产。

4.7 体内外相关性模拟研究

采用GastroPlus软件建立盐酸丙卡特罗的吸收、分布、代谢及排泄模型，建立参比制剂体外溶出曲线与体内药代动力学曲线之间的相关性模型，并建立仿制药体外溶出曲线与体内药代动力学曲线之间的相关性模型。从溶出曲线与溶出度研究部分可知：在各仿制药中，除国内企业3的样品在水介质中15 min时溶出量未达到85%以外，其余各厂家

样品在各种介质中15 min的溶出量均达到了85%，认为各企业仿制药与参比品具有生物等效性。进一步假设盐酸丙卡特罗片在体内的释放行为与其溶出行为相似，将与参比品差异最大的国内企业3样品（水介质）的溶出曲线加载到软件中，通过500名虚拟人群体的模拟试验与单次模拟试验得出其样品也具有生物等效性的结论，见图3与图4。

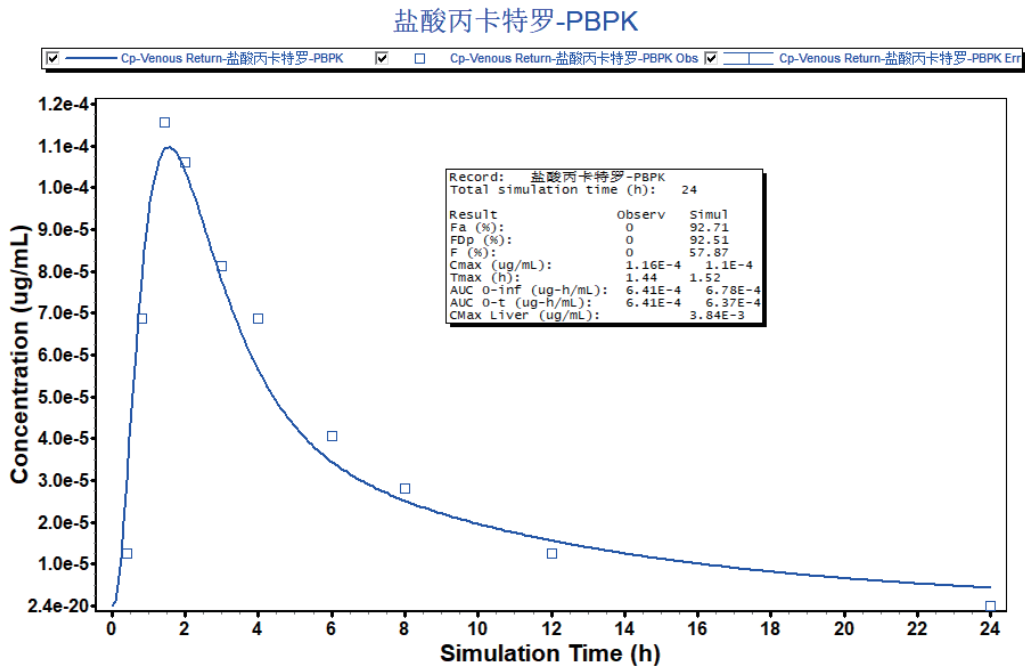


图3 PK曲线模拟与实测结果图（点是实测数值，曲线为模型拟合结果）

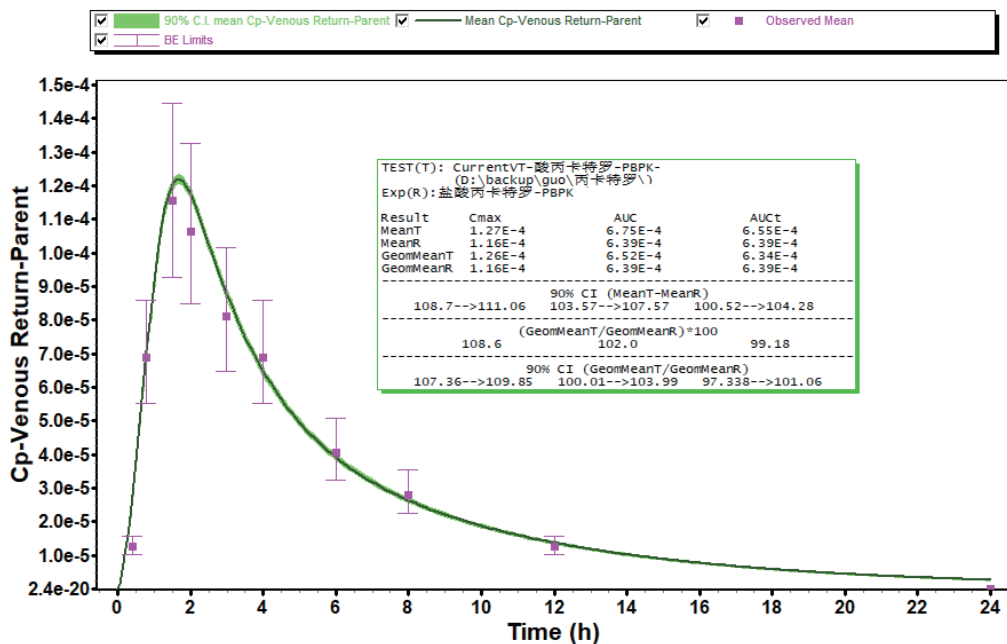


图4 国内企业3样品群体虚拟生物等效性模拟结果

4.8 中间刻痕研究

考虑本品的特性,重点对本次抽检涉及带刻痕的所有批次盐酸丙卡特罗片(共81批次样品)以及原研制剂进行半片均匀度、分割重量损失以及分割后部分在 $25\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/60\%\pm 5\%\text{RH}$ 放置24小时后有关物质变化情况考察。所有批次样品的分割重量损失在3.0%以内,说明各企业的盐酸丙卡特罗片在手工分割后均为相对完整的半片,碎屑量较小。81批次国产制剂的半片均匀度 $A+2.2S$ 在8.23~38.91之间,按15.0的限度进行限定,只有8批次样品(9.88%)是符合规定的,48批次样品(59.26%)的结果大于20.0,原研制剂结果为25.13,与国产制剂的结果一致,3家国内企业之间结果差异不大。所有样品在 $25\text{ }^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}$ 条件下放置24 h后杂质C和总杂质量增大明显,其中原研制剂、国内企业1和国内企业2样品中杂质C大约增大了1倍,国内企业3更有1批样品的总杂质量超过了拟定的限度。

5 讨论及建议

5.1 质量标准

原料药现行标准中未体现两个手性中心构型及其消旋体的特性,有关物质项控制不全面,建议修订原料药化学结构式和有关物质项,增订旋光度项;增订片剂有关物质项,参照日本橙皮书修订片剂溶出度项。

5.2 制剂处方

常用润滑剂硬脂酸镁中的镁离子易使主药降解,建议减少或避免使用带有金属元素的辅料;引湿性强的羧甲淀粉钠与主药不相容,建议减少或避免使用引湿性强的辅料;主药对微量金属元素敏感,原料药及各企业样品中均在不同程度上检出了金属元素,应重视原辅料中金属元素残留情况,必要时可加入适量金属络合剂(如EDTA、柠檬酸等)减少主药降解。

5.3 生产工艺

主药遇水易受多种微量金属元素影响而降解,故应重点关注湿法制粒过程中影响主药稳定性的因素,如温度、水分、生产设备材质及金属元素等。

5.4 包装

本品对水分极敏感,目前国内各生产企业采用的双铝包装无法完全阻隔水分的渗透,建议采用双铝箔板加自封式铝箔袋(内附高效干燥剂)的包装,避免光和水分的影

5.5 临床应用

目前市场上的盐酸丙卡特罗片包括原研制剂所带刻痕的功能性不全,无法完全满足功能性刻痕的要求,各企业需重新对样品进行功能性刻痕的专项研究并改进工艺和处方。另外,本品极易受水分影响而降解,半片在缺失内包装保护后安全性风险较大,这是在设计半片使用方式时必须解决的问题。片剂是盐酸丙卡特罗研发的第一种制剂,随着水平的提高,之后又相继上市了口服溶液(规格 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$)和颗粒剂(规格 $1\text{ g}:50\text{ }\mu\text{g}$)。由于该品种是需要及时起效的支气管扩张剂,近几年又开发出了粉雾剂($10\text{ }\mu\text{g/吸}$)和气雾剂($10\text{ }\mu\text{g/揆}$)等。可以看到,口服溶液、粉雾剂和气雾剂等剂型可以将规格控制得更低,更易到达作用部位且更快起效。而临床上用到二分之一片或三分之一片的情况更多是针对6岁以下的儿童,本品在过多用药时更易产生不良反应,且药品在儿童体内的吸收、代谢及排泄等过程比成人更为复杂,因此必须严格控制用药剂量。据调研,针对儿童用药,医生会优先选择口服溶液等更低规格的剂型。那么,盐酸丙卡特罗片的刻痕是否可以取消并修改说明书、低剂量的用药情况用其他剂型代替还是保留片剂的刻痕并对其刻痕的功能性进行全面研究等问题,需要监管部门和各生产企业共同探讨。

综上,盐酸丙卡特罗片现行标准中的有关物质检查缺项,有待进一步完善;总体质量状况评价为一般,安全性和稳定性风险较大。

参考文献:

- [1] 陈蓉蓉. 盐酸丙卡特罗(美普清)对于小儿支气管肺炎的疗效分析[J]. 临床合理用药, 2013, 6(8): 69-70.
- [2] 阳志军, 杨雅兰, 刘文亮. 盐酸丙卡特罗口服溶液工艺的研究[J]. 现代食品与药品杂志, 2006, 16(5): 32-34.
- [3] Kobayashi H, Masuda M, Kashiya E, et al. Pharmacokinetic Study of the Oral Administration of Procaterol Hydrochloride Hydrate $50\text{ }\mu\text{g}$ in Healthy Adult Japanese Men[J]. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2010, 48(11): 744-750.
- [4] Chen T, Chafetz L. Kinetics of Procaterol Auto-oxidation in Buffered Acid Solutions[J]. Journal of Pharmaceutical

- Sciences, 1987, 76 (9) : 703-706.
- [5] Shintani S, Takai M, Yamashita S, et al. Pharmacological Properties of Metabolites of Procaterol Hydrochloride[J]. Oyo Yakuri, 1979, 17 (4) : 639-661.
- [6] 欧阳昆冰, 席振峰. 碱在过渡金属催化的有机化学反应中的作用[J]. 化学学报, 2013, 71: 13-25.
- [7] 谭菊英. 一例由重金属检查发现改变生产工艺的事例[J]. 中国药事, 2016, 30 (4) : 394-396.
- [8] 李盼盼, 王冉, 左利民, 等. 离子色谱法测定复方氨基酸(15)双肽(2)注射液中柠檬酸的含量[J]. 药物分析杂志, 2018, 38 (12) : 2175-2179.

(收稿日期 2021年2月24日 编辑 邹宇玲)