

## 米格来宁片有关物质和含量测定方法研究

宋军, 李青翠\*, 孙晋鹏, 刘建祯, 郭峰兵

(山西省食品药品检验所, 太原 030031)

**摘要 目的:**建立米格来宁片有关物质与含量测定的 HPLC 方法。**方法:**采用 Thermo Acclaim™ 120 C<sub>18</sub> 柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 色谱柱; 有关物质流动相: 以 0.01 mol · L<sup>-1</sup> 醋酸钠溶液-乙腈进行梯度洗脱; 含量测定流动相为 0.01 mol · L<sup>-1</sup> 醋酸钠溶液-乙腈 (85:15); 流速 1.0 mL · min<sup>-1</sup>; 检测波长 275 nm; 进样量 10 μL。**结果:**安替比林和咖啡因分别与 11 种杂质完全分离, 分离度大于 1.5, 测定杂质 F 校正因子为 1.01, 采用高分辨液质联用仪和 ADMET Predictor 软件推断主要未知杂质结构与毒性; 含量测定咖啡因在 11.0 ~ 109.6 μg · mL<sup>-1</sup> 浓度范围内线性关系良好 ( $r=1.0000$ ), 平均回收率为 99.03% ( $n=9$ ), 定量限为 4.4 ng; 安替比林在 109.96 ~ 1099.6 μg · mL<sup>-1</sup> 浓度范围内线性关系良好 ( $r=1.0000$ ), 平均回收率为 100.56% ( $n=9$ ), 定量限为 11.0 ng。测定 3 个药厂 9 批产品结果均符合规定。**结论:**本方可用于测定米格来宁片中有关物质 (杂质 F ≤ 0.03%, 总杂质 ≤ 0.05%) 以及安替比林和咖啡因的含量 (安替比林: 98.8% ~ 101.4%, 咖啡因: 84.4% ~ 107.5%)。

**关键词:**米格来宁片; 有关物质; 安替比林; 咖啡因; 含量测定; 高效液相色谱法

中图分类号: R 921.2

文献标识码: A

文章编号: 1009-3656(2023)02-0000-00

doi: 10.19778/j.chp.2023.02.00?

## Determination of related substances and the contents of migliening tablets

SONG Jun, LI Qingcui\*, SUN Jinpeng, LIU Jianzhen, GUO Fengbing

(Shanxi Institute for Food and Drug Control, Taiyuan 030031, China)

**Abstract Objective:** To establish a method for the determination of related substances and contents in Migliening Tablets by HPLC. **Methods:** Thermo Acclaim™ 120 C<sub>18</sub> column (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) was used for chromatographic column. The mobile phase of related substances was gradient elution with 0.01 mol · min<sup>-1</sup> sodium acetate solution-acetonitrile (85:15). The flow rate was 1.0 ml · min<sup>-1</sup>. The detection wavelength was 275 nm. The injection volume was 10 μL. **Results:** Antipyrine and caffeine were completely separated from 11 impurities, the separation degree was greater than 1.5, and the calibration factor of impurity F was 1.01, the structure and toxicity of main unknown impurities were inferred by high resolution liquid chromatography-mass spectrometry and ADMET Predictor software, and the linear relationship of caffeine was good in the range of 11.0 - 109.6 μg · mL<sup>-1</sup> ( $r=1.0000$ ), with an average recovery of 99.03% ( $n=9$ ), in the range of 109.96 - 1099.6 μg · mL<sup>-1</sup> in antipyrine, the linear relationship was good ( $r=1.0000$ ), the average recovery was 100.56% ( $n=9$ ), and the quantitative limit was 11.0 ng. The test results of 9 batches of products from 3 pharmaceutical factories were in accordance with the regulations. **Conclusion:** The method can be used for the determination of related substances (impu-

第一作者简介: 宋军, 药师; 研究方向: 药品质量标准研究。Tel: 0351-2029722; E-mail: 1552981405@qq.com

\* 通讯作者简介: 李青翠, 主任药师; 研究方向: 药品质量研究与安全评价。Tel: 0351-2026057; E-mail: lqc8819@sina.com

urities  $F \leq 0.03\%$ , total impurities  $\leq 0.05\%$ ) and the contents of antipyrine and caffeine (antipyrine:  $98.8\% - 101.4\%$ , caffeine:  $84.4\% - 107.5\%$ ).

**Key words:** migliening tablets; related substances; antipyrine; caffeine; content determination; high performance liquid chromatography

米格来宁片又名安比咖片<sup>[1]</sup>,是由安替比林、咖啡因、枸橼酸组成的复方制剂,安替比林是在1883年由Knorr等人第一次合成,是在安乃近生产过程中的中间副产品<sup>[2]</sup>。咖啡因是在1820年由P. J. 佩尔蒂埃首次从咖啡中提取出来,1861年通过可可碱甲基化人工合成<sup>[3]</sup>。米格来宁片为解热镇痛药,主治偏头疼,可能引起皮疹,发绀,虚脱,粒细胞减少等不良反应,甚至导致过敏性休克<sup>[4-7]</sup>。安替比林为吡唑酮类化合物,口服吸收迅速、完全,镇痛作用机制主要是抑制前列腺素的合成;解热作用是通过下丘脑体温调节中枢,使散热过程加强(周围血管扩张、血流量加大加速以及出汗)所致<sup>[8]</sup>。本品中咖啡因作用于大脑皮层的高位中枢,促使精神兴奋,与安替比林有协同作用<sup>[9]</sup>。

米格来宁片现收载于《卫生部药品标准》1963年版,法定标准中采用容量法测定安替比林与咖啡因的含量,但对其有关物质缺乏控制。本文系统的考察了样品中原料引入杂质及生产和贮存过程中降解产物等可能存在的有关物质,建立了专属性强的HPLC有关物质检查方法,共检出11个杂质,通过与杂质对照品DAD图谱和保留时间比对确认了8个杂质,测定了杂质F的校正因子,对样品中主要未知杂质,采用高分辨液质联用仪,初步推断其结构,进一步采用ADMET Predictor毒性分析软件预测其毒性。同时建立操作简便、准确度高,可以同时测定两主成分的HPLC含量测定方法<sup>[10-11]</sup>。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

Thermo U3000 高效液相色谱仪;岛津 LC-20AT 系列高效液相色谱仪;梅特勒 XS105-DU 电子天平;Q Exactive Focus 液质联用仪。

### 1.2 试剂

米格来宁片由国内的3家企业提供,共9批,规格均为:每片含安替比林270 mg、咖啡因27 mg、枸橼酸3 mg;咖啡因原料(批号CA201710051、CA201710052、CA201708023);咖啡因对照品(171215-201512);安替比林对照品(100506-201602);咖啡因杂质A(100121-201104);咖啡因杂

质D(101110-201202)等均购自于中国食品药品检定研究院;咖啡因杂质B(LGC MM0176.02);咖啡因杂质E(LGC MM0494.06);咖啡因杂质F(TLC 20170421B);安替比林杂质A(曼哈格170814);4-亚硝基安替比林(TRC N491955);4-氨基安替比林对照品(WiTEGA 281340);乙腈:色谱纯,其他试剂:分析纯,水为自制实验室用水和超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱:Thermo Acclaim™ 120 C<sub>18</sub>柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm);有关物质流动相:A相为0.01 mol · L<sup>-1</sup>醋酸钠溶液(取0.82 g无水醋酸钠,加水1 000 mL使溶解,加三乙胺2 mL与四氢呋喃15 mL,混匀,用冰醋酸调pH至6.0),B相为乙腈,进行梯度洗脱,梯度洗脱程序见表1;含量流动相:0.01 mol · L<sup>-1</sup>醋酸钠溶液(取0.82 g无水醋酸钠,加水1 000 mL使溶解,加三乙胺2 mL与四氢呋喃15 mL,混匀,用冰醋酸调pH至6.0)-乙腈(85:15);流速:1.0 mL · min<sup>-1</sup>;检测波长:275 nm;进样量:10 μL。

表1 梯度洗脱程序

Tab. 1 Gradient elution procedure

时间 (time)/min	流动相比例(ratio of mobile phase)/%	
	A	B
0	100	0
10	100	0
11	30	70
25	30	70
26	100	0
40	100	0

### 2.2 溶液的制备

**2.2.1 有关物质供试品溶液与对照溶液** 取本品细粉适量,加流动相A溶解并稀释制成每1 mL中约含安替比林2.7 mg的溶液,滤过,取续滤液作为供试品溶液;精密量取1 mL,置100 mL量瓶中,用流动相A稀释至刻度,摇匀,精密量取5 mL,置50 mL量瓶中,用流动相A稀释至刻度,摇匀,作为

对照溶液。

### 2.2.2 有关物质杂质对照品溶液与破坏试验溶液

称取安替比林、咖啡因对照品,咖啡因已知杂质(杂质 A、B、D、E、F),安替比林已知杂质(4-亚硝基安替比林、4-氨基安替比林、依达拉奉)适量,制成每 1 mL 中约含安替比林 2.7 mg,咖啡因 0.27 mg,各杂质 10  $\mu\text{g}$  的混合溶液,以及每 1 mL 中约含 10  $\mu\text{g}$  的单个杂质对照品溶液;取本品 20 片,精密称定,研细,精密称取适量(约含安替比林 270 mg),共 5 份,分别进行光照[置于(4 500  $\pm$  500) lx, 7 d]、高温加热(60  $^{\circ}\text{C}$  水浴, 24 h)、酸破坏(加 3 mol  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 盐酸溶液 5 mL, 放置 24 h, 加 3 mol  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液中和)、碱破坏(加 3 mol  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液 5 mL, 放置 1 h, 加 3 mol  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 盐酸溶液中和)、氧化破坏(加 30% 过氧化氢 5 mL, 放置 48 h), 加流动相 A 稀释至刻度, 过滤, 取续滤液作为破坏试验溶液。

### 2.2.3 含量测定供试品溶液与对照品溶液 取本

品 20 片,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于安替比林 270 mg),置 100 mL 量瓶中,加水适量,超声使溶解,放冷,用水稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 10 mL,置 50 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。精密称取安替比林对照品与咖啡因对照品适量,加水溶解并定量稀释制成每 1 mL 中约含安替比林 540  $\mu\text{g}$  与咖啡因 54  $\mu\text{g}$  的混合溶液,摇匀,作为对照品溶液。

### 2.3 有关物质杂质谱

采用已知杂质对照品和制剂破坏产物混合溶液,建立杂质谱,取混合溶液 10  $\mu\text{L}$  注入液相色谱仪,记录色谱图,结果见图 1。11 个杂质中有 8 个经过与杂质对照品 DAD 光谱图和保留时间比对,确认⑥号、①号、③号、②号、⑤号杂质分别为 USP 咖啡因杂质 A、B、D、E、F;④号、⑩号、? 杂质分别为 4-亚硝基安替比林、4-氨基安替比林、安替比林杂质 A(依达拉奉);⑦号、⑧号、⑨号为未知杂质。

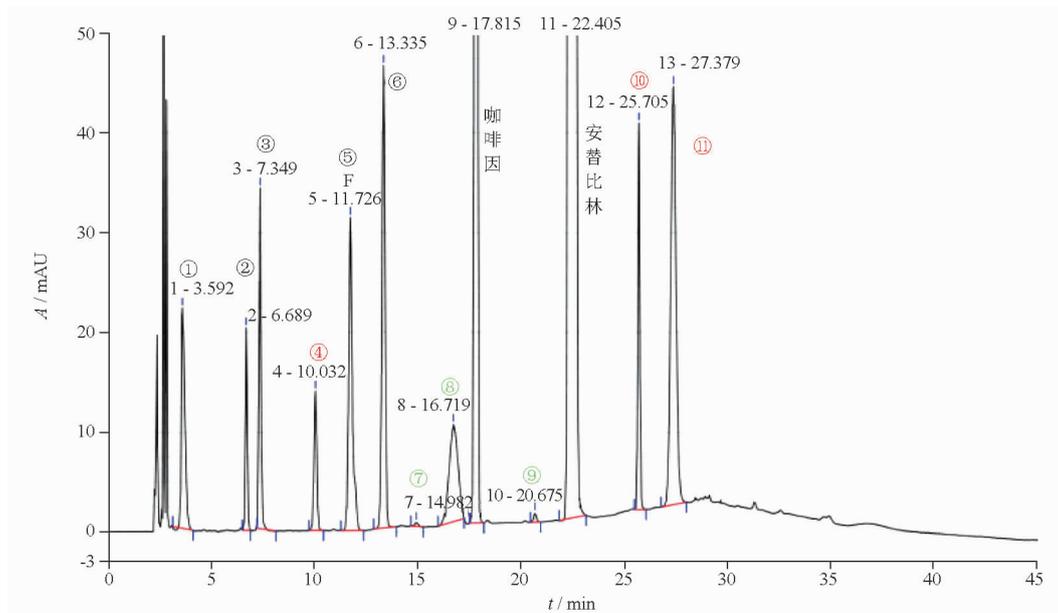


图 1 杂质谱图

Fig. 1 Chromatogram of impurity spectrum

### 2.4 专属性破坏试验

取米格来宁片进行破坏试验,经碱性破坏时,②号、⑤号杂质明显增加,氧化破坏时,⑧号、⑨号杂质明显增加,高温、酸和光照破坏时杂质无明显变化,见图 2。

### 2.5 未知杂质定性分析及毒性研究

⑧号杂质为氧化产物的主要未知杂质,采用 Q Exactive Focus 液质联用仪,实测  $[M + H]^+$  为

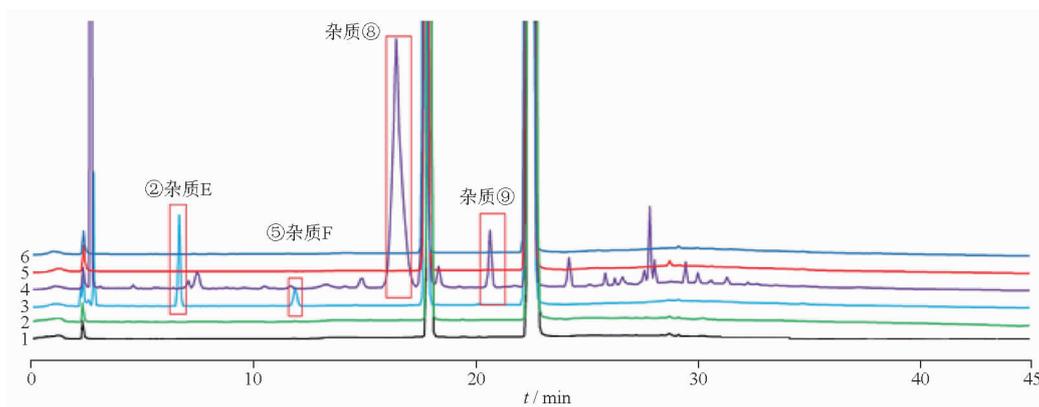
237.086 21,对应分子式为  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ 。利用 Mass Frontier 进一步对杂质二级质谱图进行解析,根据小分子碎裂机理的 Fragmentation Library<sup>TM</sup> 碎裂谱图库,对不同碎片离子及其所对应的结构进行自动归属,见图 3。结合 Compound Discoverer 药物杂质鉴定软件,综合解析确定本品为 1-苯基-4-羟基-2,3-二(羟甲基)-5-吡唑啉酮,结构式见图 4。各杂质结构及名称见表 2。

采用 ADMET Predictor 毒性分析软件,发现⑧号杂质具有小鼠致癌性,同时还具有肝脏不良反应,致突变性等。其中小鼠的半数致死浓度为  $20.592 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (口服), MUT m97 + 1537 菌的致突变概率为 28%, MUT m102 + wp2 菌的致突变概率为

54%, Ser LDH、Ser AST、Ser ALT 三种肝样酶表达升高的可能性依次为 63%、85%、80%。

### 2.6 杂质 F 校正因子测定<sup>[12-14]</sup>

米格来宁片与咖啡因原料中均检出杂质 F,测定其校正因子,结果见表 3。



1. 未破坏 (non-destruction) 2. 酸破坏 (acid destruction) 3. 碱破坏 (alkaline destruction) 4. 氧化破坏 (oxidative destruction) 5. 高温破坏 (high temperature destruction) 6. 光照破坏 (light destruction)

图 2 破坏试验色谱图

Fig. 2 Chromatogram of stress condition test

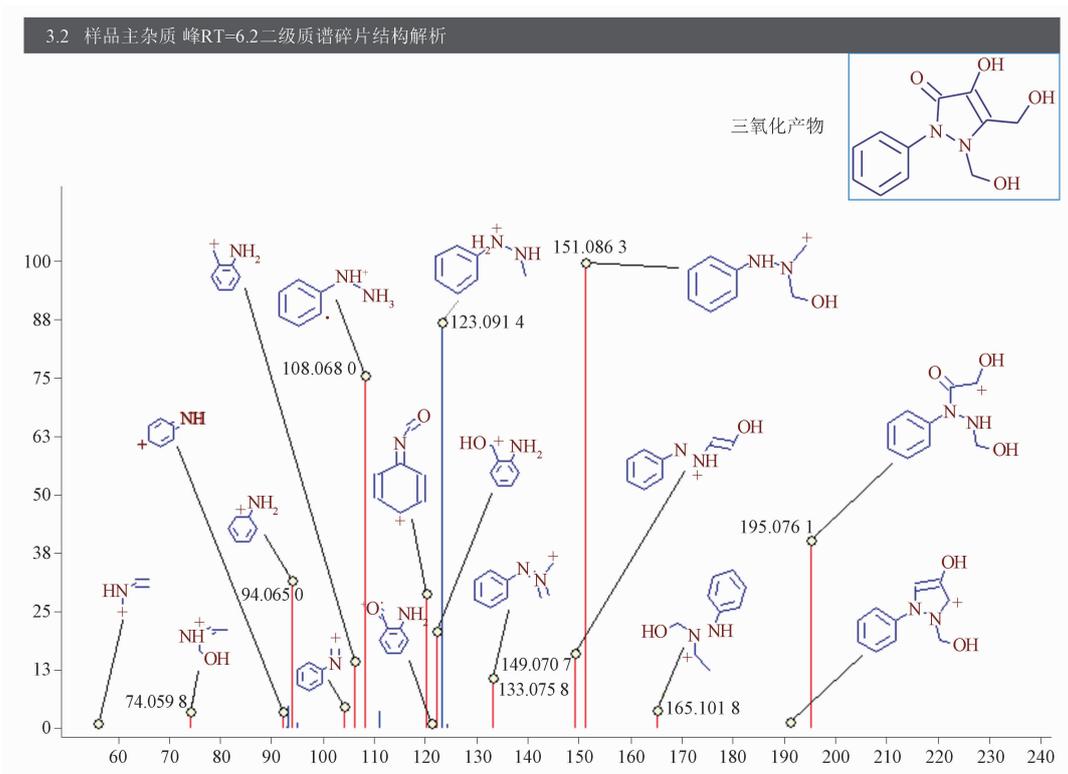


图 3 二级质谱图

Fig. 3 Secondary mass spectrum

### 2.7 定量限与检测限

分别取对照品适量,稀释制成适当浓度的溶液,

以  $S/N = 3$  时为检测限,  $S/N = 10$  时为定量限,结果见表 4。

## 2.8 线性关系试验

精密称取咖啡因对照品和安替比林对照品适量置于同一量瓶中,用水溶解并稀释成每 1 mL 含 0.27 mg 咖啡因、2.7 mg 安替比林的溶液,精密量取 2、5、10、15、20 mL 分别置于 50 mL 的量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,作为线性溶液。以峰面积为纵坐标,浓度为横坐标绘制标准曲线,得咖啡因和安替比林的回归方程分别为:

$$Y = 0.3388X + 0.0377 \quad r = 1.0000$$

$$Y = 0.2113X + 0.6123 \quad r = 1.0000$$

结果表明咖啡因浓度在 11.0 ~ 109.6  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,安替比林浓度在 109.96 ~ 1 099.6  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  范围内,与峰面积呈良好的线性关系。

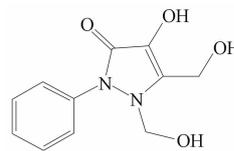


图4 安替比林三氧化物示意图

Fig. 4 Diagram of antipyrine trioxide

表2 各杂质结构及名称

Tab. 2 Structure and name of each impurity

编号 (number)	归属 (ascription)	化学名称 (chemical name)	结构式 (structural formula)	分子式及 CAS 号 (molecular formula and CAS)
①	咖啡因杂质 B (caffeine impurity B)	6-氨基-5-甲酰氨基-1,3-二甲基尿嘧啶 (6-Amino-5-formylamino-1,3-dimethyluracil)		C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 7597-60-6
②	咖啡因杂质 E (caffeine impurity E)	3-甲基-5-甲基氨基-3H-咪唑-4-羧酸甲基酰胺 (3-methyl-5-methylamino-3H-imidazole-4-carboxylic methylamide)		C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O 107605-95-8
③	咖啡因杂质 D (caffeine impurity D)	可可碱 (theobromine)		C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 83-67-0
④	安替比林已知杂质 (antipyrine known impurities)	4-亚硝基安替比林 (4-nitroso-antipyrine)		C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 885-11-0
⑤	咖啡因杂质 F (caffeine impurity F)	1,7-二甲基黄嘌呤 (1,7-dimethylxanthine)		C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 611-59-6
⑥	咖啡因杂质 A (caffeine impurity A)	茶碱 (theophylline)		C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 58-55-9
⑧	安替比林未知杂质(LC-MS 确认) [Unknown impurities in antipyrine (LC-MS confirm)]	1-苯基-4-羟基-2,3-二(羟甲基)-5-吡唑啉酮 [1-phenyl-4-hydroxy-2,3-bis(hydroxymethyl)-5-pyrazolone]		C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
⑩	安替比林已知杂质 (antipyrine known impurities)	4-氨基安替比林 (4-Aminoantipyrine)		C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O 83-07-8
⑪	安替比林已知杂质 (antipyrine known impurities)	依达拉奉 (edaravone)		C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O 89-25-8

## 2.9 重复性试验

按照“2.2.3”项下方法制备含量测定用供试品溶液 6 份,按照“2.1”项下的色谱条件进样分析,安替比林含量的 RSD 为 0.15%,咖啡因含量的 RSD 为 0.13%。

## 2.10 准确度试验

分别精密称取安替比林对照品、咖啡因对照品处方量的 80%、100%、120% 各 3 份,分别置 50 mL 量瓶中,再加入处方量的辅料,加水使溶解并稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 5 mL,置 50 mL

量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液;按照“2.1”项下的色谱条件测定,计算回收率。咖啡

因平均回收率为 99.03%,RSD 为 0.32%;安替比林平均回收率为 100.56%,RSD 为 0.42%。

表 3 杂质 F 校正因子测定

Tab. 3 Determination of correction factor of impurity F

仪器 (instrument)	化合物 (compound)	线性回归方程 (linear regression equation)	线性范围 (mg · mL <sup>-1</sup> )	相对校正因子 (relative correction factor)	均值 (mean value)
Ultimate 3000	杂质 F(impurity F)	$y = 0.4573x - 0.0032$	0.2010 ~ 4.0200	1.016	1.01
	咖啡因(caffeine)	$y = 0.4646x + 0.0019$	0.2016 ~ 4.0320		
岛津 LC-20AT(Shimadzu LC-20AT)	杂质 F(impurity F)	$y = 20.971x - 55.205$	0.2010 ~ 4.0200	1.006	
	咖啡因(caffeine)	$y = 21.094x + 540.39$	0.2016 ~ 4.0320		

## 2.11 稳定性试验

按照“2.2”项下的方法制备含量测定和有关物质测定用供试品溶液,按照“2.1”项下的色谱条件,分别于 0、2、4、6、8、12 h 进样分析,安替比林含量的 RSD 为 0.10%,咖啡因含量的 RSD 为 0.16%,有关物质测定中杂质 F 与总杂质含量 RSD 均为 5.2%。

表 4 检测限与定量限结果

Tab. 4 Detection limit (LOD) and quantitative limit (LOQ) results

项目 (project)	安替比林 (antipyrine)	咖啡因 (caffeine)
有关物质(related substances)	LOD/ng	0.8
	LOQ/ng	2.7
含量测定(determination of content)	LOQ/ng	4.4

## 2.12 耐用性考察

照“2.2”项下的方法制备含量测定和有关物质测定用供试品溶液,分别采用 2 台高效液相色谱仪 (Ultimate 3000 和 Agilent1200),测定样品的含量和有关物质,结果各峰分离度较好,表明方法耐用性良好。

## 2.13 有关物质

取本品,按“2.2.1”项下的方法制备供试品和对照溶液,按“2.1”项下的方法测定,供试品溶液色谱图中如有杂质峰,杂质 F 峰面积不得大于对照溶液咖啡因主峰面积(0.10%),各杂质峰面积的和不得大于对照溶液咖啡因主峰面积(0.1%)。有关物质典型色谱图见图 5。

## 2.14 含量测定

取本品,按“2.2.3”项下的方法制备供试品和对照品溶液,按“2.1”项的方法测定,含安替比林应

为标示量的 95.0%~105.0%;含咖啡因应为标示量的 90.0%~110.0%。样品测定结果见表 5,结果均符合规定。含量测定典型色谱图见图 6。

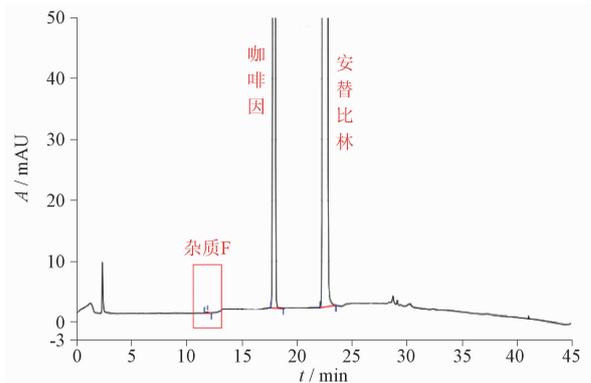


图 5 有关物质典型色谱图

Fig. 5 Typical chromatograms of related substances

## 3 讨论

### 3.1 梯度洗脱程序的优化

通过摸索不同比例的梯度洗脱程序,考察了起始原料、合成中间体副产物及破坏产生的降解杂质等有关物质的峰形、保留时间、分离度,确定了目前使用的梯度洗脱程序,可以使各有关物质色谱峰之间均达到完全分离,且峰形良好。

### 3.2 检测波长的选择

咖啡因及其杂质在 275 nm 处均有较强吸收;安替比林与其杂质在 275 nm 处也有较大吸收,具有足够的检测灵敏度,因此选择 275 nm 作为检测波长。主成分及各杂质 DAD 扫描吸收图见图 7。

### 3.3 杂质 F 限度的确定

经查询,⑤号杂质 F 具有遗传毒性。按照使用说明书,本品为口服制剂,成人一次 1 片,一日根据需要服用 1~3 次。按照 EMEA 及 FDA 遗传毒性杂

质指导原则,并参考 ICH Q3B 制剂杂质控制限度,其基因毒性杂质的控制限度应为  $120 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ,带  
入日用量 3 片(以咖啡因计 81 mg),杂质 F 限度计

算值为 0.15%;再参考 EP 9.0 与 USP 41 咖啡因原料有关物质的限度,单个杂质不得过 0.1%;综合考虑,建议⑤号杂质 F 拟定限度为 0.10%。

表 5 含量和有关物质测定结果

Tab. 5 Content and related substances

生产厂家 (manufacturer)	批号 (lot No.)	含量(content)/%		有关物质(related substance)/%	
		安替比林 (antipyrine)	咖啡因 (caffeine)	杂质 F (impurity F)	总杂质 (total impurity)
1	171105	99.8	98.4	0.02	0.04
	170901	99.0	100.0	0.02	0.02
	170801	100.2	100.9	0.02	0.05
2	170204	99.3	101.3	0.02	0.05
	170507	98.8	101.9	0.02	0.02
	170607	99.0	102.3	0.02	0.03
3	171001	100.8	107.5	0.03	0.03
	161204	99.6	105.7	0.02	0.04
	171001	101.4	106.9	0.02	0.04

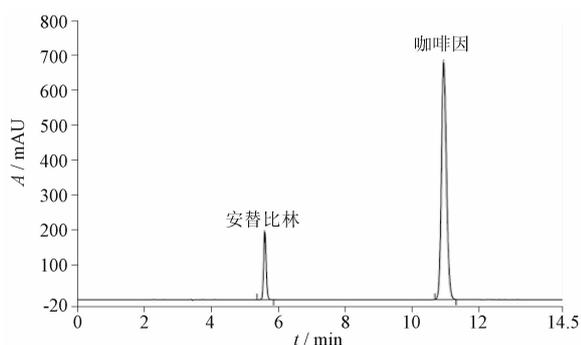


图 6 含量测定典型色谱图

Fig. 6 Typical chromatogram for content determination

#### 4 小结

现行标准中安替比林与咖啡因含量测定均采用滴定法,咖啡因含量测定时,样品需要进行多次萃取,不仅操作繁琐,容易引起误差,且所使用的氯仿试剂毒性较大,严重危害人体健康;且该方法经回收率试验,咖啡因回收率为 94.5%~97.9%,回收率明显偏低。本文建立了同时测定米格来宁片中安替比林与咖啡因两组分含量的 HPLC 方法,并进行了方法学验证。本方法准确度高,专属性强,操作简便。

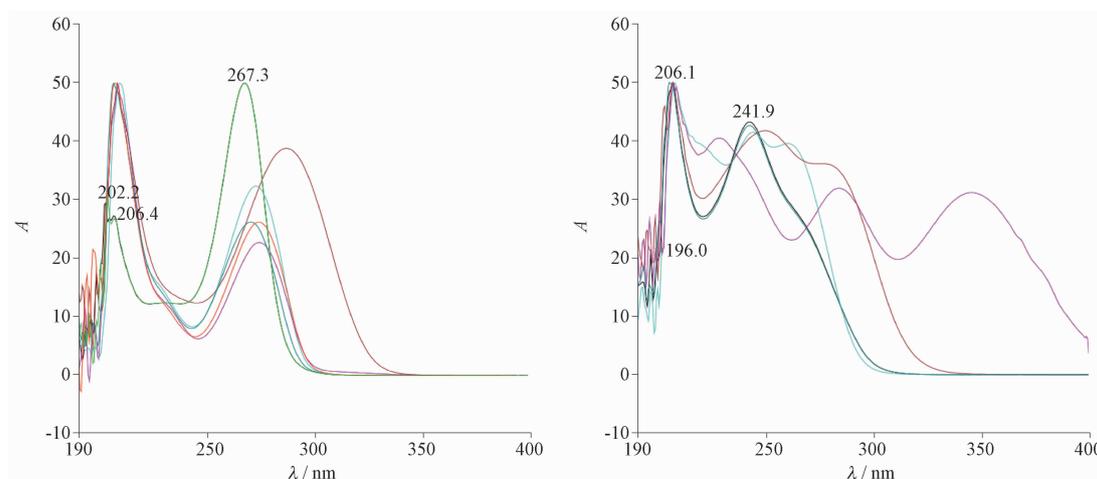


图 7 DAD 扫描吸收图

Fig. 7 Chromatograms of DAD scanning absorption

## 参考文献

- [ 1 ] 卫生部药品标准 1963 年版[S]. 1963:193  
Ministry of Health Drug Standards 1963 Edition [S]. 1963:193
- [ 2 ] 张喜珍. 安替比林母液回收综合利用技术研究[J]. 煤炭与化工,2013,36(6):144  
ZHANG XZ. Study on comprehensive utilization technology of mother liquor recovery of antipyrine [J]. Coal d Chem Ind, 2013, 36 (6) : 144
- [ 3 ] 杜德平. 咖啡因合成工艺改进[D]. 山东大学,2005:6  
DU DP. Improvement of Caffeine Synthesis [D]. Shandong University, 2005:6
- [ 4 ] 陈白灵. 解热镇痛药的临床应用于不良反应[J]. 中国医药指南,2012,10(12):381  
CHEN BL. Clinical application of antipyretics and analgesics in adverse reactions [J]. Chin Med Guid, 2012, 10 (12) : 381
- [ 5 ] 郝春梅. 口服米格来宁片引起固定型药疹 1 例[J]. 皮肤病与性病,1996,1:92  
Hao CM. One case of fixed drug eruption caused by oral antipyrine and caffeine citrate tablets [J]. Dermatol Venereol,1996, 1:92
- [ 6 ] 刘维斌. 口服米格来宁致过敏性休克 1 例[J]. 实用医学杂志,2008,25(12):1954  
LIU WB. Anaphylactic shock caused by oral administration of antipyrine and caffeine citrate tablets [J]. J Pract Med, 2008, 25 (12) : 1954
- [ 7 ] 高谦,单萍,李成建. 复方氨林巴比妥所致过敏反应文献概述[J]. 中国药物滥用防治杂志,2016,22(5):293  
GAO Q,SHAN P, LI CJ. Literature review of allergic reactions induced by compound aminophyll and barbital [J]. Chin J Drug Abuse Prev Treat, 2016, 22 (5) : 293
- [ 8 ] 李允武. 常规法与简化样本法计算汉族健康人安替比林药动参数的比较[J]. 中国现代应用药学杂志,2002,19(7):24  
LI YW. Comparison of pharmacokinetic parameters of antipyrine calculated by conventional method and simplified sample method [J]. Chin J Mod Appl Pharm,2002, 19 (7) : 24
- [ 9 ] 牛静崧. 咖啡因剂量对人体的影响[J]. 食品安全导刊,2018,35:48  
NIU JS. Effects of caffeine dose on human body [J]. Chin Food Saf Mag, 2018, 35:48
- [ 10 ] 王玉杰. HPLC 测定米格来宁片中安替比林和咖啡因的含量[J]. 中国药品标准,2006,7(2):41  
WANG YJ. Determination of antipyrine and caffeine in antipyrine and caffeine citrate tablets by HPLC [J]. Drug Stand China, 2006,7(2): 41
- [ 11 ] 刘震凌. HPLC 法测定米格来宁片中安替比林与咖啡因的含量[J]. 中国卫生标准管理,2016,4(7):118  
LIU ZL. Determination of antipyrine and caffeine in antipyrine and caffeine citrate tablets by HPLC [J]. Chin Health Stand Manag, 2016,4(7): 118
- [ 12 ] 中华人民共和国药典 2020 年版. 四部[S]. 2020:480  
ChP 2020. Vol IV [S]. 2020:480
- [ 13 ] 左文飞. 泮托拉唑钠杂质校正因子的测定[J]. 中国医学杂志,2012,47(24):2029  
ZUO WF. Determination of impurity correction factor of pantoprazole sodium[J]. Chin Med J,2012,47(24): 2029
- [ 14 ] 李建伟. 加校正因子的主成分自身对照法测定复方片剂中瑞格列奈有关物质[J]. 药物分析杂志,2012,35(8):1488  
LI JW. Principal component self-control method with correction factor for the determination of reglinide related substances in compound tablets [J]. Chin J Pharm Anal, 2012, 35 (8) : 1488

(收稿日期:2022-03-18)