

单磷酸阿糖腺苷有关物质检测方法的优化

张智婷, 杨承勇, 刘冰滢, 吴娜, 陈华*, 邓锋

(广东省药品检验所, 广州 510700)

摘要 目的: 优化单磷酸阿糖腺苷有关物质的 HPLC 测定方法。方法: 采用色谱柱 ChromCore AQC₁₈ (4.6 mm × 150 mm, 5 μm), 流动相 A 为含 0.01 mol · L⁻¹ 四丁基氢氧化铵与 0.1 mol · L⁻¹ 磷酸二氢钾的缓冲液, 流动相 B 为甲醇, 梯度洗脱, 流速为 1.0 mL · min⁻¹, 柱温 30 °C, 检测波长 258 nm。结果: 主成分与各杂质间的分离度良好; 主成分及各杂质在各自浓度范围内呈现良好的线性关系 ($r > 0.9999$); 单磷酸阿糖腺苷原料药各杂质的平均加样回收率为 95.0% ~ 99.2%, RSD 为 1.0% ~ 4.4% ($n = 9$), 注射用单磷酸阿糖腺苷各杂质的平均加样回收率为 91.8% ~ 102.1%, RSD 为 0.5% ~ 4.8% ($n = 9$)。结论: 该方法简便、快捷、准确、专属性强, 可用于单磷酸阿糖腺苷有关物质的测定。

关键词: 单磷酸阿糖腺苷; 有关物质; 高效液相色谱法; 方法优化

中图分类号: R 921.2

文献标识码: A

文章编号: 1009-3656(2024)04-0352-06

doi: 10.19778/j.chp.2024.04.005

Improvement of determination method for related substances in vidarabine monophosphate

ZHANG Zhiting, YANG Chenyong, LIU Bingying, WU Na, CHEN Hua*, DENG Feng

(Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510700, China)

Abstract Objective: To improve the method for the determination of related substances in vidarabine monophosphate. **Methods:** The analysis was performed on an ChromCore AQC₁₈ column (4.6 mm × 150 mm, 5 μm) with mobile phase A of an aqueous solution containing 0.01 mol · L⁻¹ tetrabutylammonium hydroxide and 0.1 mol · L⁻¹ potassium dihydrogen phosphate and mobile phase B of methanol by gradient elution at the flow rate of 1.0 mL · min⁻¹. The column temperature was maintained at 30 °C and the UV detection wavelength was set at 258 nm. **Results:** Related substances were effectively separated from the principal component. Vidarabine monophosphate and its four impurities showed a good linear relationship in the self-concentration ranges ($r > 0.9999$). The average recoveries and were 95.0% - 99.2% with RSDs ($n = 9$) of 1.0% - 4.4% related substances in vidarabine monophosphate and 91.8% - 102.1% with RSDs of 0.5% - 4.8% ($n = 9$) for vidarabine monophosphate for injection, respectively. **Conclusion:** The improved method is simple, rapid and specific, and can be used for the determination of related substances in vidarabine monophosphate.

Key words: vidarabine monophosphate; related substances; HPLC; method optimization

* 基金项目: 广东省医学科学技术研究基金(项目编号: B2021404, B2023270, B2023309, B2023322); 广东省药品监督管理局科技创新项目(项目编号: 2022TDZ203); 广东省药品检验所内项目(项目编号: SN2022022, SN2022003)

第一作者简介: 张智婷, 硕士; 研究方向: 生化药物分析。Tel: 020-81887684; E-mail: zhiting_z@126.com

** 通讯作者简介: 陈华, 主任药师; 研究方向: 生化药物分析。Tel: 020-81887684; E-mail: gdchenhua@sina.com

单磷酸阿糖腺苷是一种人工合成的腺嘌呤核苷类抗病毒药,为阿糖腺苷的第2代制剂。注射用单磷酸阿糖腺苷在我国批准的适应症为“用于治疗疱疹病毒感染所致的口炎、皮炎、脑炎及巨细胞病毒感染”^[1]。

现行单磷酸阿糖腺苷原料药质量标准中,有关物质检查项方法不一,国家质量标准 WS1-(X-060)-2001Z、YBH02742007 等标准为纸层析法^[2,3],限度为5.0%,其他标准均为液相色谱法,但只控制总杂,限度从1.0%到5.0%不等。关于注射用单磷酸阿糖腺苷现行的16份质量标准中,质量标准 WS1-(X-061)-2001Z 无有关物质项^[4],仅有质量标准 YBH05162018、YBH05222018 与 YBH00322014^[5~7]对阿糖腺苷、腺嘌呤等已知杂质进行控制,其余均仅控制杂质总量。经笔者所在课题组验证发现,多批样品除了检测出阿糖腺苷及腺嘌呤两种已知杂质,还有两个明显可见的未知杂质,该结果与之前报道的文献[8]相一致,另外,部分样品按照现行标准检验,未能洗脱出样品中所有杂质。因此笔者对单磷酸阿糖腺苷原料药及其注射用制剂有关物质的检测方法进行优化,并对4种有关物质进行考察,为该原料药及其制剂有关物质的检测提供新方法。

1 仪器与试药

1.1 仪器

LC-20AT 型高效液相色谱仪(日本岛津公司);MS205DU 十万分之一电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

对照品:腺嘌呤(批号:110886-201102;含量:99.4%)由中国食品药品检定研究院(简称“中检院”)提供,阿糖腺苷(批号:FRXHM-FK;含量:98.0%)由东京化成工业株式会社提供,9-β-阿拉伯呋喃糖基腺嘌呤-5'-单磷酸 5'-9-β-阿拉伯呋喃糖基腺嘌呤(杂质 A)(批号:X461-20180226R;含量:99.3%)和 9-β-阿拉伯呋喃糖基腺嘌呤-3',5'-二磷酸(杂质 B)(批号:X462-171201;含量:99.8%)均由广东隆赋药业股份有限公司提供;单磷酸阿糖腺苷对照品(批号:140710-201703;含量:99.8%)中检院提供;单磷酸阿糖腺苷原料药为6个企业提供的6批样品;注射用单磷酸阿糖腺苷为15个企业提供的162批样品(规格0.1 g或0.2 g);甲醇为色谱纯;四丁基氢氧化铵、磷酸二氢钾、乙二胺四乙酸二钠及盐酸为分析纯;水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为 ChromCore AQC₁₈(4.6 mm×150 mm, 5 μm);流动相 A 为含 0.01 mol·L⁻¹四丁基氢氧化铵和 0.1 mol·L⁻¹磷酸二氢钾的缓冲液,流动相 B 为甲醇,梯度洗脱 40 min,洗脱程序见表1;流速为 1.0 mL·min⁻¹,进样量为 20 μL,检测波长为 258 nm,柱温为 30 ℃。

表1 梯度洗脱条件

Tab. 1 Condition of gradient elution

t/min	流动相 (mobile phase) A/%	流动相 (mobile phase) B/%
0	85	15
5	85	15
30	70	30
30.1	85	15
40	85	15

2.2 溶液的制备

2.2.1 系统适用性溶液 取腺嘌呤对照品、阿糖腺苷对照品、杂质 A 对照品、杂质 B 对照品与单磷酸阿糖腺苷对照品适量,加 0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液溶解并稀释制成每 1 mL 中含腺嘌呤、阿糖腺苷、杂质 A、杂质 B 各 5 μg 与单磷酸阿糖腺苷 100 μg 的混合溶液。

2.2.2 对照品溶液(原料药) 精密称取腺嘌呤对照品、阿糖腺苷对照品、杂质 A 对照品、杂质 B 对照品适量,加 0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液溶解并定量稀释制成每 1 mL 中含腺嘌呤与阿糖腺苷各 0.2 μg、杂质 A 和杂质 B 各 0.6 μg 的对照品溶液。

2.2.3 对照品溶液(制剂) 精密称取腺嘌呤对照品、阿糖腺苷对照品、杂质 A 对照品、杂质 B 对照品适量,加 0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液溶解并定量稀释制成每 1 mL 中含腺嘌呤与阿糖腺苷各 0.4 μg、杂质 A 和杂质 B 各 1 μg 的对照品溶液。

2.2.4 供试品溶液(原料药) 取本品,精密称定,加 0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液溶解并定量稀释制成每 1 mL 中含单磷酸阿糖腺苷 200 μg 的溶液。

2.2.5 供试品溶液(制剂) 取本品 1 瓶,加 0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液溶解并定量稀释制成每 1 mL 中含单磷酸阿糖腺苷 200 μg 的溶液。

2.2.6 对照溶液(原料药) 精密量取“2.2.4”项下供试品溶液 1 mL,置 100 mL 量瓶中,加 0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.7 对照溶液(制剂) 精密量取“2.2.5”项下供试品溶液 1 mL,置 100 mL 量瓶中,加 0.01 mol · L⁻¹ 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.8 线性对照品储备液 精密称取腺嘌呤对照品、阿糖腺苷对照品、单磷酸阿糖腺苷对照品、杂质 A 对照品、杂质 B 对照品适量,加 0.01 mol · L⁻¹ 盐酸溶液溶解并定量稀释制成每 1 mL 中含上述对照品分别为 3.02、3.05、2.02、5.22、10.12 μg 的对照品储备液溶液。

2.3 系统适用性试验

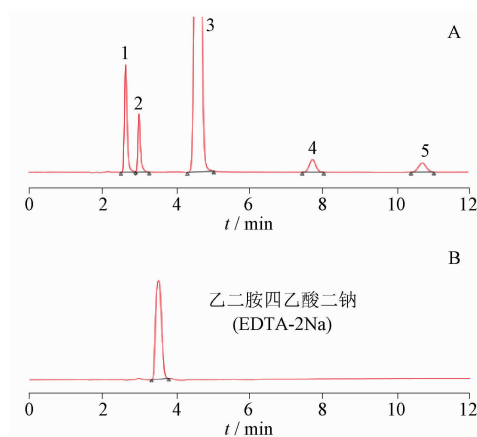
取“2.2.1”项下系统适用性溶液,按“2.1”项下色谱条件分析,记录色谱图。系统适用性图谱中,各相邻峰之间的分离度均不小于 3.0,单磷酸阿糖腺苷及各杂质峰的理论塔板数均大于 5 000。色谱图见图 1。

2.4 专属性试验

2.4.1 辅料干扰试验 取乙二胺四乙酸二钠 10 mg,加 0.01 mol · L⁻¹ 盐酸溶液配制成浓度为 2 μg · mL⁻¹ 的空白辅料溶液。按“2.1”项下色谱条件分析,记录色谱图,结果显示,注射用单磷酸阿糖腺苷的辅料及溶剂无干扰。色谱图见图 1。

2.4.2 破坏性试验 精密称取单磷酸阿糖腺苷原料药约 10 mg,共 5 份,置 50 mL 量瓶中,分别进行酸(1 mol · L⁻¹ HCl)、碱(1 mol · L⁻¹ NaOH)、氧化(过氧化氢)、高温(98 ~ 100 °C)和光照(4 000 lx)破坏试验,其中酸、碱破坏样品需中和。同时,精密

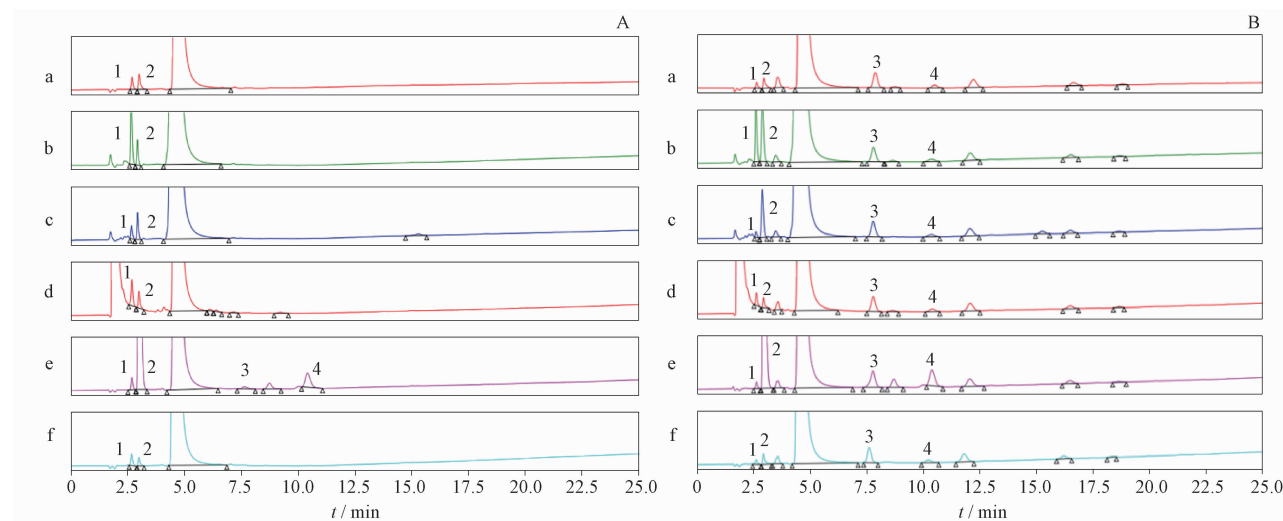
量取“2.2.5”项下的供试品溶液 2 mL,共 5 份,分别对其进行上述的 5 种破坏性试验。取上述各破坏溶液,按“2.1”项下色谱条件分析,色谱图见图 2。结果显示,在不同破坏条件下,主峰与各杂质峰分离度均良好,表明本方法专属性强。原料药与制剂在光照条件下较为稳定;酸性条件下主要增加杂质为腺嘌呤和阿糖腺苷;碱性和高温条件下主要增加杂质为阿糖腺苷且伴随其他杂质产生;氧化条件下较不稳定,杂质总量增加。



1. 腺嘌呤(adenine) 2. 阿糖腺苷(vidarabine) 3. 单磷酸阿糖腺苷(vidarabine monophosphate) 4. 杂质 A(impurity A) 5. 杂质 B(impurity B)

图 1 系统适用性溶液(A)空白辅料溶液(B)色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of system suitability solution(A) and blank excipient solution(B)



a. 未破坏溶液(no degradation) b. 酸破坏溶液(acid destruction) c. 碱破坏溶液(alkali destruction) d. 氧化破坏溶液(oxidative degradation) e. 高温破坏溶液(high temperature degradation) f. 光照破坏溶液(light destruction) 1. 腺嘌呤(adenine) 2. 阿糖腺苷(vidarabine) 3. 杂质 A(impurity A) 4. 杂质 B(impurity B)

图 2 原料药破坏溶液(A)制剂破坏溶液(B)色谱图

Fig. 2 Chromatograms of degradation solution of vidarabine monophosphate(A) and vidarabine monophosphate for injection(B)

2.5 线性关系考察

精密量取“2.2.8”项下腺嘌呤、阿糖腺苷、单磷酸阿糖腺苷对照品储备液,加0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液依次稀释1、5、10、20、50、100倍,精密量取“2.2.8”项下杂质A对照品、杂质B对照品储备液,加0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液依次稀释2、5、10、20、50、100倍,按“2.1”项下色谱条件分析,记录色谱图。以浓度(*X*)为横坐标,峰面积(*Y*)为纵坐标进行线性回归,单磷酸阿糖腺苷及各杂质的浓度线性范围见表2。

2.6 检测限和定量限考察

取“2.2.2”项下混合对照品溶液,用0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液逐步稀释,并按“2.1”项下色谱条件分析,按信噪比为3:1计算检出限,以信噪比为10:1计算定量限。结果见表2。

2.7 仪器精密度试验

取“2.2.2”项下混合对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件连续进样6次,记录峰面积,计算得出腺嘌呤、阿糖腺苷、杂质A和杂质B峰面积的RSD分别为0.12%、0.81%、1.02%、2.35%,表明仪器精密度良好。

2.8 重复性试验

按“2.2.4”或“2.2.5”项下供试品溶液制备方法平行制备6份,按“2.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积,计算得出原料药的腺嘌呤、阿糖腺苷、杂质A和杂质B含量的RSD分别为7.27%、5.24%、6.55%、3.25%,制剂的腺嘌呤、阿糖腺苷、杂质A和杂质B含量的RSD分别为5.68%、4.37%、5.16%、4.08%,表明本方法重复性良好。

2.9 回收率试验

取原料药(企业A,批号19110303,含腺嘌呤0.07%、阿糖腺苷0.03%、杂质A0.13%、杂质B0.39%)或制剂(企业B,批号20032201,含腺嘌呤0.02%、阿糖腺苷0.08%、杂质A0.34%、杂质B0.09%)加入相当于80%、100%、120%的杂质对照品,每个浓度各3份,计算回收率。回收率结果见表3。

2.10 样品的测定

取6家企业的6批次单磷酸阿糖腺苷原料药,及15家企业的162批次注射用单磷酸阿糖腺苷,按“2.2.4”、“2.2.5”项下配制溶液,照“2.1”项下色谱条件分析,结果见表4~5。

表2 线性、检测限和定量限的检测结果

Tab. 2 Results of linear, detection limit and quantitation limit

组分 (component)	线性范围 (linear range)/ (μg·mL ⁻¹)	回归方程 (regression equation)	<i>r</i>	定量限 (limit of quantitation)/ (μg·mL ⁻¹)	检出限 (limit of detection)/ (μg·mL ⁻¹)
腺嘌呤(adenine)	0.030 2~3.020 0	<i>Y</i> = 33 956 <i>X</i> + 358	0.999 9	0.026 0	0.010 4
阿糖腺苷(vidarabine)	0.030 5~3.050 0	<i>Y</i> = 57 671 <i>X</i> + 223	0.999 9	0.025 5	0.009 3
单磷酸阿糖腺苷(vidarabine monophosphate)	0.020 2~2.020 0	<i>Y</i> = 26 482 <i>X</i> + 985	0.999 9	0.020 2	0.006 7
杂质A(impurity A)	0.052 2~2.610 0	<i>Y</i> = 20 214 <i>X</i> + 330	0.999 9	0.052 2	0.021 1
杂质B(impurity B)	0.101 2~5.060 0	<i>Y</i> = 15 950 <i>X</i> + 358	0.999 9	0.101 2	0.030 3

表3 回收率结果

Tab. 3 Recovery results

类别 (category)	杂质 (impurity)	回收率(recovery, <i>n</i> = 3)/%			平均回收率 (average recovery, <i>n</i> = 9)/%	RSD (<i>n</i> = 9)/%
		80%	100%	120%		
原料药(vidarabine monophosphate)	腺嘌呤(adenine)	94.11	94.80	95.95	95.0	1.0
	阿糖腺苷(vidarabine)	99.17	101.01	97.50	99.2	3.5
	杂质A(impurity A)	94.53	95.46	97.07	95.7	1.8
	杂质B(impurity B)	94.76	94.17	100.19	96.4	4.4
制剂(vidarabine monophosphate for injection)	腺嘌呤(adenine)	92.94	92.69	92.29	92.6	0.5
	阿糖腺苷(vidarabine)	103.75	105.94	96.68	102.1	4.3
	杂质A(impurity A)	90.91	91.28	93.28	91.8	1.5
	杂质B(impurity B)	90.20	92.51	99.96	94.2	4.8

表 4 单磷酸阿糖腺苷原料药有关物质检查结果(%)

Tab. 4 Inspection results of related substances in vidarabine monophosphate

生产企业 (company)	批号 (Lot No.)	腺嘌呤 (adenine)	阿糖腺苷 (vidarabine)	杂质 A (impurity A)	杂质 B (impurity B)	最大未知杂质 (max unknown impurity)	未知杂质总和 (total unknown impurity)
A	200424-02	0.06	0.02	—	—	—	—
B	G01200204	0.04	0.04	—	0.30	0.08	0.10
C	20190302	0.02	0.01	—	0.29	—	—
D	19110303	0.07	0.03	0.13	0.39	0.08	0.15
E	SD191204	0.01	0.04	—	0.05	0.05	0.10
F	20200504	0.11	0.54	0.20	—	0.16	0.48

注(note): “—” 代表未检出(representative not detected)

表 5 单磷酸阿糖腺苷制剂-有关物质检查结果(%)

Tab. 5 Inspection results of related substances in vidarabine monophosphate for injection

生产企业 (company)	批号 (Lot No.)	腺嘌呤 (adenine)	阿糖腺苷 (vidarabine)	杂质 A (impurity A)	杂质 B (impurity B)	最大未知杂质 (max unknown impurity)	未知杂质总和 (total unknown impurity)
a	4	0.01 ~ 0.02	0.06 ~ 0.08	0.11 ~ 0.34	0.09 ~ 0.27	0.07 ~ 0.20	0.18 ~ 0.39
b	16	0.01 ~ 0.17	0.14 ~ 0.37	0.15 ~ 0.42	—	0.07 ~ 0.53	0.07 ~ 0.89
c	8	0 ~ 0.05	0.03 ~ 0.05	—	0.17 ~ 0.48	0.08 ~ 0.14	—
d	22	0 ~ 0.19	0.05 ~ 0.11	0 ~ 0.07	0.11 ~ 1.69	0.04 ~ 0.20	0.10 ~ 0.44
e	9	0.01	0.02 ~ 0.09	—	0.26 ~ 0.32	0.07 ~ 0.14	0.16 ~ 0.29
f	21	0 ~ 0.05	0 ~ 0.16	—	0 ~ 0.54	0 ~ 0.12	0 ~ 0.21
g	9	0.01 ~ 0.02	0.05 ~ 0.11	—	0 ~ 0.23	0 ~ 0.08	0 ~ 0.14
h	7	—	0.03 ~ 0.04	—	0.23 ~ 0.67	0.09 ~ 0.13	0.25 ~ 0.38
i	8	0.02 ~ 0.04	0.01 ~ 0.05	—	—	—	—
j	10	—	0.03 ~ 0.04	—	0.26 ~ 0.56	0.05 ~ 0.11	0.14 ~ 0.26
k	12	0 ~ 0.04	0.03 ~ 0.06	—	0.16 ~ 0.67	0.02 ~ 0.15	0.04 ~ 0.47
l	11	—	0.01 ~ 0.02	—	0 ~ 0.09	0.04 ~ 0.07	0.10 ~ 0.20
m	18	—	0.17 ~ 0.20	—	0.05 ~ 0.09	0.07 ~ 0.10	0.14 ~ 0.23
n	3	0.02 ~ 0.03	0.08 ~ 0.09	—	0.22 ~ 0.24	0.03 ~ 0.04	0.08 ~ 0.10
o	4	—	0.02 ~ 0.04	—	0.24 ~ 0.55	0.03 ~ 0.04	0.08 ~ 0.12

注(note): “—” 代表未检出(representative not detected)

3 讨论

3.1 流动相体系的优化

总结现行标准中单磷酸阿糖腺苷原料药和制剂有关物质的检测方法,可归纳纸层析方法和高效液相色谱法,而色谱法则有两类色谱系统。研究发现,纸层析方法不灵敏,色谱法的两类色谱系统分别存在以下问题:

四丁基氢氧化铵-磷酸二氢钾缓冲液-甲醇系统:该系统为固定比例流动相,记录色谱图至单磷酸阿糖腺苷主峰保留时间的 2 ~ 3 倍,实验中发现,部分产品在单磷酸阿糖腺苷主峰保留时间 3 ~ 10 倍时仍有杂质峰出现。对于不同产品,使用原有标准未能有效地检测出所有杂质。若记录色谱图至 10 倍

以上的主峰保留时间,会则导致分析时间过长,检测效率低;若提高流动相中甲醇比例,图谱中腺嘌呤和阿糖腺苷两种已知杂质峰则会移动至溶剂峰的附近,从而受到干扰,且分离度难以达到要求。

磷酸盐缓冲液-甲醇系统:使用该系统时,检出的单个杂质数量及总杂质均比四丁基氢氧化铵-磷酸二氢钾缓冲液-甲醇系统少,未能检测出产品中所有杂质,推测可能存在部分杂质峰未从单磷酸阿糖腺苷主峰分离出。

因此本研究在四丁基氢氧化铵-磷酸二氢钾缓冲液-甲醇系统基础上优化色谱条件,进行梯度洗脱,结果表明各物质有较好的分离度,已知杂质与未知杂质出峰时间合适,提高检测效率。

3.2 辅料的检测

注射用单磷酸阿糖腺苷的辅料包括甘露醇、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、乙二胺四乙酸二钠、氢氧化钠。通过企业提供的处方,配制相应浓度的辅料溶液,按照拟定方法进行样检测。结果显示只有辅料乙二胺四乙酸二钠在 258 nm 处有响应,但对有关物质测定无干扰。

3.3 杂质限度的拟定

本品制剂为注射用单磷酸阿糖腺苷,参考《中华人民共和国药典》2020 年版药品杂质分析指导原则和 ICH 要求,根据给药剂量及生产安全严格质控,并结合各已知杂质的毒理数据,建议原料拟定限度为:腺嘌呤与阿糖腺苷不得过 0.1%,杂质 A 和杂质 B 不得过 0.3%,最大未知杂质不得过 0.1%,未知杂质总量不得过 0.5%。

经对单磷酸阿糖腺苷制备方法的考察,4 种杂质中腺嘌呤为降解杂质,杂质 A 与杂质 B 为工艺杂质,阿糖腺苷既是降解杂质也是工艺杂质。通过对杂质 A 与杂质 B 的结构分析,两者均无基因毒性,其代谢产物亦无基因毒性,因此杂质 A 和杂质 B 作为一般杂质控制。由于现行标准过低,企业产品很容易达到现行标准要求,导致市场上该品种质量参差不齐。考虑目前国内企业控制制剂中杂质的水平与能力较低,并结合杂质的毒理数据,建议适当放宽制剂的杂质限度,建议拟定的限度为:腺嘌呤与阿糖腺苷不得过 0.2%,杂质 A 和杂质 B 不得过 0.5%,最大未知杂质不得过

0.2%,未知杂质总量不得过 1.0%。

参考文献

- [1] 欧银燕. 关于注射用单磷酸阿糖腺苷适应症的探讨[J]. 求医问药(学术版),2011,9(12):166.
- [2] 国家食品药品监督管理局质量标准[S]. WS1-(X-060)-2001Z.
State Food and Drug Administration National Drug Standards. WS1-(X-060)-2001Z.
- [3] 国家食品药品监督管理局质量标准[S]. YBH02742007.
State Food and Drug Administration National Drug Standards. YBH02742007.
- [4] 国家食品药品监督管理局质量标准[S]. WS1-(X-061)-2001Z.
State Food and Drug Administration National Drug Standards. WS1-(X-061)-2001Z.
- [5] 国家食品药品监督管理局质量标准[S]. YBH05162018.
State Food and Drug Administration National Drug Standards. YBH05162018.
- [6] 国家食品药品监督管理局质量标准[S]. YBH05222018.
State Food and Drug Administration National Drug Standards. YBH05222018.
- [7] 国家食品药品监督管理局质量标准[S]. YBH00322014.
State Food and Drug Administration National Drug Standards. YBH00322014.
- [8] 焦旭雯,梁蔚阳. HPLC 法测定注射用单磷酸阿糖腺苷中的有关物质[J]. 中国药师,2015,18(4):652.
JIAO XW, LING WY. Determination of Related Substances in Vidarabine Monophosphate for Injection by HPLC [J]. China Pharm, 2015, 18(4): 652.

(收稿日期:2023-10-07)