

HPLC-PDA 法检测 17 种兽药中非法添加 氨茶碱、二羟丙茶碱的研究

班付国¹, 邹素华², 吴宁鹏^{1*}, 李慧素¹

(1. 河南省兽药监察所, 郑州 450008; 2. 林州中农生物肽科技有限公司, 河南林州 456550)

[收稿日期] 2014-07-27 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2014) 12-0032-07 [中图分类号] S859.83

[摘要] 建立了 17 种兽药中非法添加氨茶碱和二羟丙茶碱的高效液相色谱法。以十八烷基键合硅胶为填充剂, 0.025 mol/L 磷酸二氢钾溶液-甲醇为流动相, 二极管阵列检测器全波长 (200~400 nm) 扫描, 270 nm 进行测定, 并采用峰纯度检查和光谱相似度检查辅助对照品比对方法, 对非法添加药物进行确证。在此液相色谱条件下, 氨茶碱和二羟丙茶碱与其他物质峰能很好的分离, 两种药物在 0.5~200 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好, 相关系数 r 均为 1.0000。按外标法以峰面积计算, 氨茶碱和二羟丙茶碱的平均回收率分别为 92.6%~108.3%、93.5%~105.9%, RSD 分别为 0.05%~3.6%、0.2%~3.7%。结果表明, 该方法适合兽药中氨茶碱和二羟丙茶碱的检测。

[关键词] 氨茶碱; 二羟丙茶碱; 高效液相色谱法; 峰纯度检查; 光谱相似度检查

Determination of Aminophylline and Diprophylline in 17 Kinds of Veterinary Drugs by HPLC-PDA

BAN Fu-guo¹, ZOU Su-hua², WU Ning-peng^{1*}, LI Hui-su¹

(1. Henan Institute of Veterinary Drug Control, Zhengzhou 450008, China; 2. Linzhou Sinagri Biological Peptides Technology Co Ltd, Linzhou, Henan 456550, China)

Abstract: A method for the determination of aminophylline and diprophylline in 17 kinds of veterinary drugs was developed by the high performance liquid chromatography with photo-diode array detector (HPLC-PDA). It was tested with C18 column, using 0.025 mol/L potassium dihydrogen phosphate solution and methanol as the mobile phase. The detection wavelength was set at 270 nm and simultaneously collected the spectrum at wavelength of 200~400 nm. Peak purity test and spectrum similar test were helped to identify the aminophylline and diprophylline. The concentration of the aminophylline and diprophylline in the range of 0.5~200 $\mu\text{g/mL}$ showed a good linear relationship, $r=1.0000$. The average recoveries of the drugs ranged from 92.6% to 108.3% at spiked levels with RSD less than 3.7%. The results showed that the method was suitable for detection of aminophylline and diprophylline in veterinary drugs.

Key words: aminophylline; diprophylline; HPLC method; peak purity test; spectrum similar test

氨茶碱和二羟丙茶碱为茶碱类平喘药物, 其作用机理是抑制磷酸二酯酶, 使 cAMP 的水解速度变慢, 抑制组胺和慢反应物质等过敏介质的释放, 从

而减少由这些物质引起的黏膜充血性水肿、腺体分泌和支气管痉挛^[1]。其中氨茶碱在兽医临床上主要用于缓解支气管哮喘症状, 也用于肺水肿的患病

基金项目: 河南省重点科技攻关计划 (编号: 132102110078)

作者简介: 班付国, 研究员, 从事兽药质量监测与监督。

通讯作者: 吴宁鹏。E-mail: wnpeking2002@163.com

动物^[1];二羟丙茶碱常用于治疗支气管哮喘、慢性阻塞性肺气肿等,但尚未在兽医临床上应用。通过对市场上销售的抗菌药物调查,发现有些企业为提高药物疗效而在兽药中非法添加茶碱类药物,从而获得更大利润。为了打击这种非法行为,建立兽药中非法添加茶碱类药物的检测方法是必要的。目前,农业部公告第 2508 号已公布了氟苯尼考制剂中非法添加烟酰胺、氨茶碱检查方法^[2]。本研究选择氨茶碱和二羟丙茶碱作为测试药物,氟喹诺酮类及其他制剂为目标制剂,建立了 17 种兽药中非法添加氨茶碱和二羟丙茶碱的 HPLC-PDA 检测方法。

1 仪器与试剂

1.1 仪器与试剂 高效液相色谱仪(Waters UPLC, PDA, Empower2 色谱工作站软件);电子分析天平:METTLER XP205,感量 0.00001 g;离心机:型号 Sigma 3-30K;超声清洗器:KQ3200E 型,昆山市超声仪器有限公司;磷酸二氢钾,分析纯,汕头市西陇化工厂有限公司;甲醇,色谱纯, Sigma 公司;水由实验室 MILLIPORE 超纯水仪自制,符合实验室一级水要求。

1.2 试药 氨茶碱对照品(批号:0844-9802),二羟丙茶碱对照品(批号:100417-200501),均来自中国药品生物制品检定所。氨茶碱、二羟丙茶碱原料药由某制药有限公司提供。喹诺酮类制剂(包括诺氟沙星注射液及可溶性粉、环丙沙星注射液及可溶性粉、氧氟沙星注射液及可溶性粉、甲磺酸培氟沙星注射液及可溶性粉、恩诺沙星注射液)、替米考星注射液及预混剂、盐酸多西环素可溶性粉、酒石酸泰乐菌素可溶性粉、磷酸泰乐菌素预混剂、金花平喘散、荆防败毒散、麻杏石甘散 17 种药物均为市售产品,经检测,均不含氨茶碱和二羟丙茶碱,符合国家标准。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 参考文献^[3-4]用十八烷基键合硅胶为填充剂;以甲醇-磷酸二氢钾溶液(0.025 mol/L)(V/V, 28:72)为流动相,二极管阵列(PDA)检测器检测采集波长为 200~400 nm,分辨率为 1.2 nm;记录 270 nm 波长处的色谱图。该条件下,对照品溶液出峰时间顺序依次是二羟丙茶碱和氨茶碱,相邻色谱峰之间的分离度均符合要求,且色谱峰尖锐对称。结果见图 1。

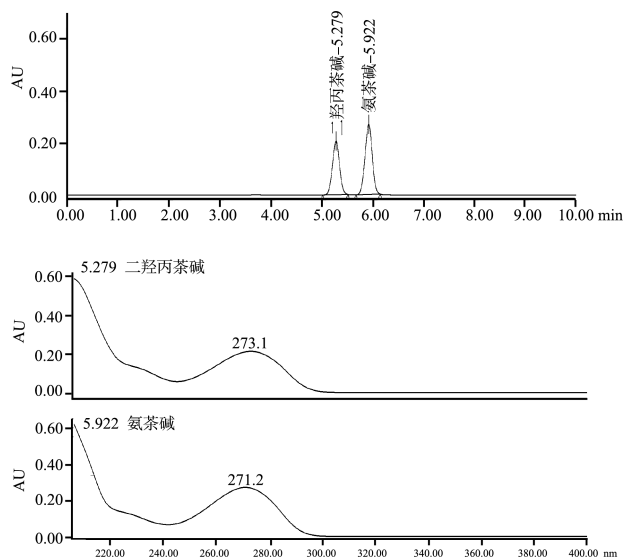


图 1 二羟丙茶碱和氨茶碱对照品色谱光谱图

2.2 溶液配制

2.2.1 对照品贮备液配制 分别精密称取氨茶碱、二羟丙茶碱对照品适量,用 10% 甲醇溶解稀释制成浓度为 1 mg/mL 的混合对照溶液,作为对照品贮备液,置 4℃ 冰箱保存。

2.2.2 非法添加供试品溶液配制(模拟) 取无非法添加的各供试品适量(可溶性粉、预混剂和中药散剂称取 5.0 g,注射液量取 3.0 mL),置 100 mL 容量瓶中,分别添加氨茶碱和二羟丙茶碱各 25 mg,加 10% 甲醇溶液适量,振摇使溶解后定容至刻度,摇匀,精密量取 5.0 mL,置 100 mL 容量瓶中,用 10% 甲醇溶液稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。中药散剂和预混剂用适量 10% 甲醇溶液超声提取 30 min,冷却后用 10% 甲醇溶液稀释至刻度,摇匀,室温条件下,7500 r/min 离心 5 min,取上清液,精密量取 5.0 mL 置 100 mL 量瓶中,用 10% 甲醇溶液稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。

2.2.3 空白溶液配制 取无非法添加的各供试品,除不添加氨茶碱和二羟丙茶碱外,其他操作按 2.2.2 项下配制。

2.2.4 光谱库溶液配制 分别精密称取氨茶碱和二羟丙茶碱适量,用 10% 甲醇溶液稀释制成浓度为 25 μg/mL 的混合对照溶液。

2.3 峰纯度检测 对供试品溶液色谱图中氨茶碱和二羟丙茶碱色谱峰进行峰纯度检查,结果见图 2~图 5 和表 1。

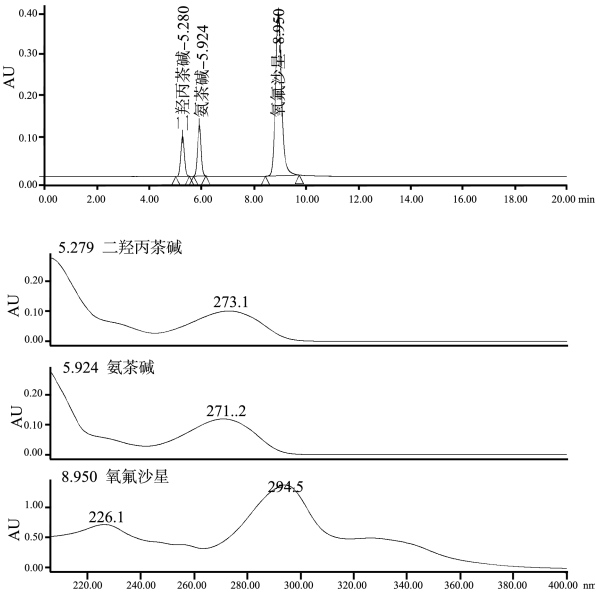


图2 供试品(氧氟沙星可溶性粉)添加氨茶碱和二羟丙茶碱的色谱光谱图

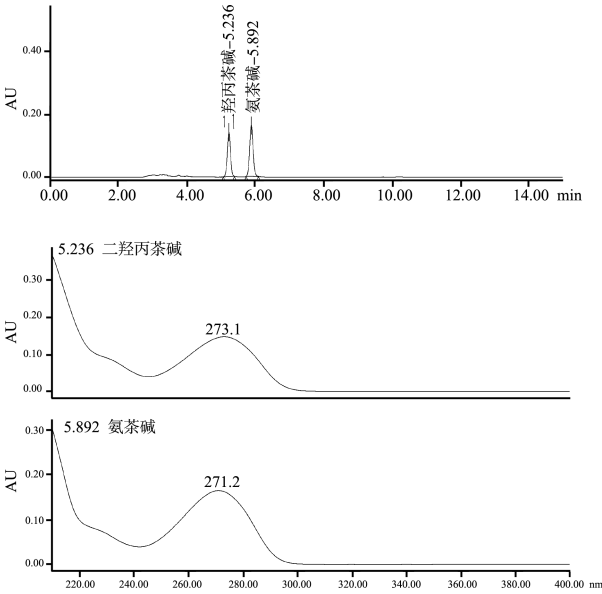


图3 供试品(荆防败毒散)添加氨茶碱和二羟丙茶碱的色谱光谱图

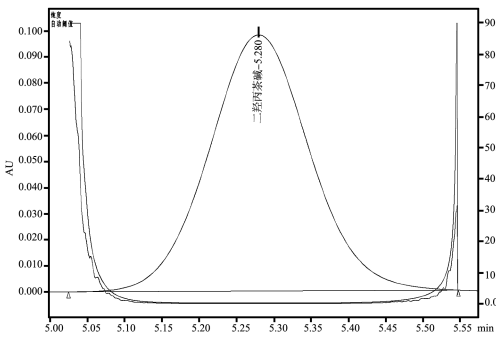


图4 供试品(氧氟沙星可溶性粉)添加氨茶碱和二羟丙茶碱的纯度峰

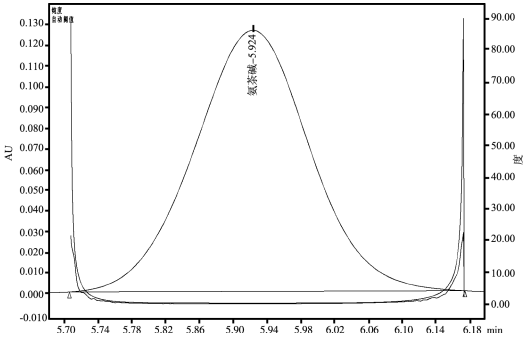


图5 供试品(荆防败毒散)添加氨茶碱和二羟丙茶碱的纯度峰

表1 供试品(氧氟沙星可溶性粉)峰纯度检查结果表

供试品中的色谱峰	纯度角度	纯度阈值	结果	匹配角度	匹配阈值	结果
二羟丙茶碱色谱峰	0.037	0.246	单一物质峰	0.052	1.023	光谱相似
氨茶碱色谱峰	0.054	0.252	单一物质峰	0.141	1.023	光谱相似

结果显示,三个中药制剂、泰乐菌素及替米考星制剂和盐酸多西环素可溶性粉均无紫外吸收,对检出无干扰,氟喹诺酮类制剂虽有紫外吸收,但与2种添加物均能很好的分离,且氨茶碱峰和二羟丙茶碱峰的纯度角度均小于纯度阈值,表明在此液相条件下,氨茶碱和二羟丙茶碱的出峰处无其他干扰峰,为单一物质峰,方法可行。

2.4 光谱相似度检查 对供试品溶液中氨茶碱、二羟丙茶碱峰的光谱图与光谱库进行匹配,匹配角度均小于匹配阈值(表1),表明供试品溶液中相应色谱峰的光谱与氨茶碱、二羟丙茶碱对照品的光谱非常相似,可认为是同一物质。

2.5 方法学考察

2.5.1 专属性考察 按照2.1项下色谱条件,分别对氨茶碱、二羟丙茶碱对照品溶液、供试品溶液、样品空白溶液进行分析。结果表明,样品空白溶液中无氨茶碱和二羟丙茶碱吸收峰,供试品色谱图中氨茶碱和二羟丙茶碱与相邻峰的分离度均大于1.5。同时,峰纯度检查结果也显示在此液相条件下,二者均为单一物质峰。

2.5.2 耐用性 调节柱温为25、30和35℃,二羟

丙茶碱、氨茶碱峰保留时间随着柱温的升高而前移;选择不同品牌和型号的色谱柱,如 Waters XBridge C18 (4.6×250 mm, 5 μm)、Agilent ZORBAX SB-C18 (4.6×250 mm, 5 μm)、Waters XBridge C18(4.6×150 mm, 5 μm)、SHIMADZ VP-ODS(150×4.6 mm, 5 μm)等色谱柱,结果显示,保留时间稍有变化,二羟丙茶碱和氨茶碱的出峰顺序没有变化,两种物质的分离度均能够满足要求。

2.5.3 线性与范围 精密量取对照品储备液适量,用10%甲醇溶液配制成浓度为0.5、1、2、5、10、25、50、100、200 μg/mL的系列混合对照品溶液,进样量10 μL,从低浓度到高浓度依次进样分析。以峰面积Y对浓度X进行线性回归,氨茶碱和二羟丙茶碱的回归方程分别为: $Y=49174X+1473.4$, r 为1; $Y=36876X-709.48$, r 为1。结果表明,两种药物的浓度在0.5~200 μg/mL范围内均呈良好的线性关系。

2.5.4 检测限 取对照品贮备液,进行梯度稀释后添加到空白对照制剂中,从低浓度到高浓度依次进样检测,光谱图(图6、图7)未失真的最低添加浓度作为检测限^[5-6],17种兽药中氨茶碱和二羟丙茶碱检测限均为0.2 mg/g(或mg/mL)。

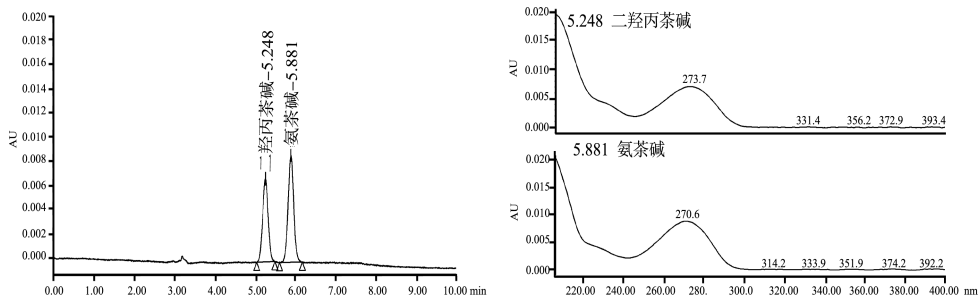


图6 供试品(荆防败毒散)添加氨茶碱和二羟丙茶碱的检测限色谱光谱图

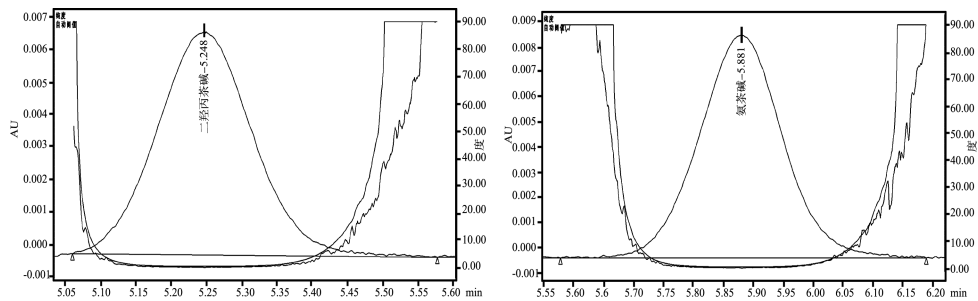


图7 供试品(荆防败毒散)添加氨茶碱和二羟丙茶碱检测限的纯度峰

2.5.5 精密度 取对照品溶液,按照色谱条件重复进样6次,测定峰面积。结果表明:氨茶碱和二羟丙茶碱保留时间的*RSD*均为0.37%,峰面积的*RSD*均为0.75%,表明此方法符合精密度的要求。

2.5.6 加样回收率试验 由于添加量较大,故本试验使用原料药代替标准物质进行阳性添加试验,即取无非法添加的各供试品适量(可溶性粉、

预混剂 和 中 药 散 剂 称 取 5.0 g, 注 射 液 量 取 3.0 mL),按照三个添加量(10、25、50 mg)分别添加氨茶碱和二羟丙茶碱原料药,每个添加量三个平行,具体结果见表2。其中氨茶碱回收率在92.6%~108.3%之间,*RSD*在0.05%~3.6%之间,二羟丙茶碱回收率在93.5%~105.9%之间,*RSD*在0.2%~3.7%之间。

表 2 回收率结果表

空白药物		添加量/mg	回收率/%									
			氨茶碱					二羟丙茶碱				
			1	2	3	均值/%	<i>RSD</i> /%	1	2	3	均值/%	<i>RSD</i> /%
中药制剂	麻杏石甘散	10	94.31	91.49	92.85	92.9	1.5	97.28	99.52	98.95	98.6	1.2
		25	93.43	92.68	91.59	92.6	1.0	97.73	98.21	97.90	98.2	0.4
		50	94.75	94.06	95.21	94.7	0.6	97.90	98.66	98.68	98.4	0.4
	荆防败毒散	10	95.51	95.55	96.59	95.9	0.6	105.28	105.94	106.53	105.9	0.6
		25	99.27	99.38	99.17	99.3	0.1	104.77	105.47	104.71	105.0	0.4
		50	100.81	100.48	100.48	100.6	0.2	100.81	100.48	100.48	104.2	2.9
	金花平喘散	10	93.09	93.65	91.80	92.8	1.0	96.37	96.92	96.39	96.6	0.3
		25	94.59	93.55	94.01	94.0	0.6	98.09	96.71	97.62	97.5	0.7
		50	95.41	95.15	95.43	95.3	0.2	98.33	98.15	98.48	98.3	0.2
替米考星制剂	替米考星注射液	10	100.71	95.96	97.72	98.1	2.4	99.44	100.38	100.76	100.2	0.7
		25	100.88	100.84	100.95	100.9	0.05	102.14	102.48	104.83	103.2	1.4
		50	102.33	100.75	103.78	102.3	1.5	103.13	101.62	103.80	102.8	1.1
	替米考星预混剂	10	104.66	104.09	104.73	104.5	0.3	100.35	100.48	99.35	100.1	0.6
		25	108.22	105.53	107.82	107.2	1.4	104.85	101.28	103.44	103.2	1.7
		50	105.44	104.51	107.00	105.6	1.2	101.57	100.76	102.34	101.6	0.8
泰乐菌素制剂	磷酸泰乐菌素预混剂	10	101.10	100.08	100.34	100.5	2.0	100.26	99.38	99.25	99.6	0.6
		25	103.38	106.29	104.94	104.9	1.4	100.52	101.13	101.34	101.0	0.4
		50	100.07	104.05	103.56	102.6	2.1	101.77	100.90	99.22	100.6	1.3
	酒石酸泰乐菌素可溶性粉	10	100.92	100.24	100.02	100.4	0.5	102.78	98.23	98.02	99.7	2.7
		25	100.33	99.96	99.72	100.01	0.3	99.31	99.02	99.05	99.1	0.2
		50	100.01	101.33	99.24	100.2	1.0	98.58	100.13	99.90	99.5	0.8
喹诺酮类制剂	烟酸诺氟沙星注射液	10	101.44	102.05	101.19	101.6	0.4	102.53	102.73	101.92	102.4	0.4
		25	102.92	102.34	101.05	102.1	0.9	102.97	103.65	102.36	103.0	0.6
		50	102.44	102.62	103.12	102.7	0.3	104.82	104.48	103.44	104.2	0.7
	氧氟沙星注射液	10	96.81	101.29	96.51	98.2	2.7	101.49	107.52	101.56	103.5	3.3
		25	102.90	100.30	96.99	100.1	3.0	103.82	101.59	102.48	102.6	1.1
		50	102.92	100.67	101.21	101.6	1.2	104.20	103.30	102.86	103.4	0.7
	盐酸环丙沙星注射液	10	102.87	103.94	103.68	103.5	0.5	102.54	102.33	101.69	103.2	0.4
		25	102.42	104.01	102.87	103.1	0.8	104.28	104.53	103.64	104.2	0.4
		50	103.46	104.12	104.31	104.0	0.4	104.53	104.94	104.33	104.6	0.3

续表												
空白药物		添加量/mg	回收率/%									
			氨茶碱					二羟丙茶碱				
			1	2	3	均值/%	RSD/%	1	2	3	均值/%	RSD/%
喹诺酮类 制剂	恩诺沙星注射液	10	97.55	95.05	98.09	96.9	1.7	101.27	100.12	102.40	101.3	1.1
		25	99.47	102.86	102.19	101.5	1.8	102.08	104.97	102.87	103.3	1.4
		50	104.23	102.86	103.86	103.6	0.7	105.41	104.95	105.54	105.3	0.3
	甲磺酸培氟沙星注射液	10	99.01	95.35	96.13	96.8	2.0	98.12	99.00	98.72	98.6	0.4
		25	99.46	97.31	96.81	97.9	1.4	99.59	98.89	99.28	99.2	0.4
		50	99.41	97.86	98.12	98.5	0.8	101.48	100.63	100.42	100.8	0.6
	氧氟沙星可溶性粉	10	97.00	99.47	97.36	98.0	1.4	99.33	100.24	100.52	100.0	0.6
		25	101.71	98.49	101.66	100.6	1.8	104.29	102.10	99.41	101.9	2.4
		50	103.28	100.79	97.05	100.3	3.0	103.31	99.93	96.29	99.8	3.5
	乳酸诺氟沙星可溶性粉	10	103.38	102.83	99.85	102.0	1.9	101.68	102.74	99.83	101.4	1.4
		25	101.91	101.42	100.26	101.2	0.8	101.40	102.39	102.01	101.9	0.5
		50	102.44	102.62	103.12	102.1	0.2	101.41	101.83	101.81	101.7	0.2
	乳酸环丙沙星可溶性粉	10	103.58	103.31	105.85	104.2	1.3	98.21	98.71	100.54	99.2	1.2
		25	106.48	110.75	107.54	108.3	2.0	101.41	108.45	102.21	104.0	3.7
		50	110.05	105.01	102.99	99.2	3.6	104.24	99.71	103.09	93.5	2.2
	甲磺酸培氟沙星可溶性粉	10	95.51	96.89	92.41	94.9	2.4	96.06	96.49	97.13	96.6	0.6
		25	96.92	96.73	96.97	96.9	0.1	98.25	96.98	96.95	97.4	0.8
		50	97.93	99.12	97.20	98.1	1.0	96.97	98.76	97.46	97.7	1.0
四环素类 制剂	盐酸多西环素可溶性粉	10	102.57	102.34	101.34	102.1	0.6	102.49	101.16	99.85	101.2	1.3
		25	101.84	101.24	101.22	101.4	0.4	101.62	101.10	100.10	100.9	0.8
		50	100.88	103.07	102.39	102.1	1.1	100.05	102.19	101.11	101.1	1.1

3 讨 论

3.1 色谱条件的确定 参考相关文献^[7-8],本试验选择了甲醇-磷酸二氢钾溶液(0.025 mol/L)作为流动相,采用等度洗脱,甲醇-磷酸二氢钾溶液(0.025 mol/L)的体积比例为24:76时,2种药物的分离度为2.8;体积比例为28:72时,2种物质的分离度为3.2,且峰型对称,因此选择甲醇-磷酸二氢钾溶液(0.025 mol/L)(V/V,28:72)为流动相^[9-10]。

本试验中,二羟丙茶碱和氨茶碱的最大吸收波长均在270 nm,2种药物能很好的分离且峰型尖锐对称,通过对其色谱峰的纯度比对,二种药物的纯度阈值均远远大于纯度角度,说明这两种药物在该色谱条件下不受其他因素的影响。

3.2 稀释溶剂的选择 根据氨茶碱和二羟丙茶碱的理化性质,分别选择了水、10%甲醇、20%甲醇和50%甲醇作为稀释溶剂,结果发现,水为溶媒时,随着放置时间的推移,两种药物的保留时间前移;而

10%甲醇、20%甲醇和50%甲醇作为溶媒时,随着放置时间的推移,其保留时间几乎不变,同时考察三种稀释溶剂的回收率,发现三种溶剂提取中药散剂和预混剂时,其回收率无差别。因此,选用10%甲醇作为稀释溶剂。

目前,国内外多采用HPLC法^[11-13]测定茶碱和二羟丙茶碱含量,也有采用动力学分光光度法^[14]测定茶碱和二羟丙茶碱含量;对于中药制剂中非法添加止咳平喘类药物氨茶碱和二羟丙茶碱的检测方法,国内主要有TLC法^[15]、HPLC法^[16]和HPLC-MS/MS法^[17],农业部公告第2508号^[2]氟苯尼考制剂中非法添加烟酰胺、氨茶碱检查方法采用了HPLC-PDA法,梯度洗脱。本试验采用HPLC-PDA法,等度洗脱,对除氟苯尼考制剂外的17种制剂进行检测,具有较好的准确度和重复性。

4 结 论

本方法采用液相色谱法结合二极管阵列检测

不同细胞进行牛血清中牛源病毒检测的比较试验

袁良玉¹, 黄敏¹, 卢美玲¹, 吕冰凌¹, 潘海龙¹, 孟丽^{2*}

(1. 成都生物制品研究所有限责任公司, 成都 610023; 2. 中国生物技术股份有限公司, 北京 100029)

[收稿日期] 2014-10-13 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2014) 12-0038-05 [中图分类号] S852.653

[摘要] 对不同细胞进行牛血清中牛源病毒检测的比较实验, 选出用于牛血清中病毒检测的最适合外源病毒增殖的细胞, 从而提高血清中病毒的检出率, 以确保用于疫苗生产的牛血清安全可靠。将牛腹泻病毒、牛腺病毒、牛细小病毒、牛副流感病毒、呼肠孤病毒和狂犬病毒接种到培养好的 MDBK 细胞、VERO 细胞、BT 细胞中, 逐日观察细胞的病变情况, 待观察到 10% 细胞出现病变或者培养 7 d 后, 进行免疫荧光染色, 选出适合用于六种病毒增殖的细胞系。结果显示, BT 细胞对所有病毒敏感, VERO 细胞对 BAV、BVDV 病毒不敏感, MDBK 对 REO、BVDV、RV 三种病毒不敏感。综合比较后, 选择 BT 细胞为 BPIV、BPV、BAV、BVDV 的增殖及实验用细胞, VERO 细胞为 REO、RV 的增殖及实验用细胞。

[关键词] 细胞; 病毒; 增殖

作者简介: 袁良玉, 硕士, 医学生物学工程师, 从事生物制品的质量控制工作。

通讯作者: 孟丽。E-mail: jade_yuan@163.com

器, 经峰纯度检测能确认 2 种药物出峰处无杂质干扰, 经光谱相似度检查锁定非法添加物, 通过保留时间与对照品进行比对的方法确定非法添加物, 具有较好的准确度和精密度, 重复性良好, 可以用于兽药中非法添加氨茶碱和二羟丙茶碱的检测。

参考文献:

- [1] 中国兽药药典委员会. 兽药使用指南 (化学药品卷) [M]. 北京: 中国农业出版社, 2010.
- [2] 中华人民共和国农业部公告第 2508 号. 氟苯尼考制剂中非法添加烟酰胺、氨茶碱检查方法 [S].
- [3] 张幸国, 饶跃峰, 赵青威. 高效液相色谱法测定人血浆中丙羟茶碱的含量 [A]. 2006 年浙江省药品法规与临床药理学学术研讨会论文汇编 [C]. 2006 年.
- [4] 翁水旺. HPLC 测定双塞通片中二羟丙基茶碱的含量 [J]. 华西药学杂志, 2004, 19(4): 288-289.
- [5] 董玲玲, 范强, 杨星, 等. 氟苯尼考粉中非法添加烟酰胺和氨茶碱的 HPLC-PDA 检测方法的建立 [J]. 中国兽药杂志, 2014, 48(5): 47-50.
- [6] 郝利华, 于晓辉, 董玲玲, 等. HPLC-PDA 法同时测定黄芪多糖注射液非法添加的四种解热镇痛类药物 [J]. 中国兽药杂志, 2012, 46(8): 28-31.
- [7] 郑琰, 李荣华. 高效液相色谱法测定茶碱麻黄碱片中茶碱与盐酸麻黄碱含量 [J]. 中国药业, 2008, 17(21): 27.
- [8] 高向波, 王玉梅. HPLC 法同时测定复方氨茶碱口服液

茶碱和盐酸麻黄碱的含量 [J]. 儿科药理学杂志, 2007, 13(3): 24-25.

- [9] 陈新善, 耿铮, 刘春光, 等. HPLC 法测定高原康胶囊中氨茶碱的含量 [J]. 解放军药理学学报, 2012, 28(6): 529-530.
- [10] 陈邦元, 郭贵宾, 丁妍. HPLC 法测定止咳平喘片中氨茶碱的含量 [J]. 东南国防医药, 2007, 9(4): 267-269.
- [11] 王建, 吴珺. HPLC 法测定氨茶碱注射液的含量 [J]. 西北药理学杂志, 2010, 25(4): 252-253.
- [12] Yin C, Tang C, Wu X. HPLC determination of aminophylline, methoxyphenamine hydrochloride, noscapine and chlorphenamine maleate in compound dosage forms with an aqueous-organic mobile phase [J]. Pharm Biomed Anal, 2003, 33(1): 39-43.
- [13] 于河先. 高效液相色谱法测定二羟丙茶碱的含量 [J]. 2012, 25(2): 215-216.
- [14] Iturriaga H, Coello J, Maspocho S, et al. Kinetic-spectrophotometric determination of theophylline, dyphylline, and proxiphylline by use of partial least-squares regression [J]. Anal Bioanal Chem, 2002, 374(1): 33-38.
- [15] 王铁松, 全禹, 郑洁, 等. 薄层色谱法快速筛查降脂、降压、止咳平喘类中药制剂的 29 种添加化学药物 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(11): 857-861.
- [16] 华玉琴, 祝波, 梁成章. 高效液相色谱法检测止咳平喘类中药制剂中违法添加的茶碱 [J]. 中国药业, 2007, 16(24): 34-35.
- [17] 宋祥珍, 李莉, 张自强. 非法添加止咳平喘类中药制剂的 HPLC-MS/MS 检测系统研究 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(10): 1822-1828.

(编辑: 侯向辉)