

HPLC 法测定二甲双胍格列本脲片(II)中格列本脲的有关物质

史芳, 连亚飞, 秦甲

(河南中帅医药科技股份有限公司, 郑州 450001)

摘要 目的: 建立 HPLC 法测定二甲双胍格列本脲片(II)中格列本脲的有关物质。方法: 色谱柱为 C_8 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μ m), 流动相 A 为 pH 3.5 的磷酸二氢铵溶液(取磷酸二氢铵 1.725 g, 加水 300 mL 溶解, 用磷酸调节 pH 至 3.5 ± 0.05), 流动相 B 为乙腈, 梯度洗脱, 流速为 1.0 mL · min⁻¹, 柱温为 40 °C, 检测波长为 230 nm。结果: 格列本脲与已知杂质及强制破坏产生的降解产物均分离良好; 格列本脲杂质 I、格列本脲杂质 II、格列本脲杂质 B、格列本脲杂质 C、格列本脲杂质 D、格列本脲杂质 E 和格列本脲的定量下限分别为 0.037、0.016、0.021、0.074、0.049、0.073 和 0.049 μ g · mL⁻¹, 检测下限分别为 0.011、0.004 7、0.006 2、0.022、0.015、0.022 和 0.015 μ g · mL⁻¹; 格列本脲杂质 I、II、B、C、D、E 和格列本脲的质量浓度分别在 0.037 43~2.245 5 μ g · mL⁻¹ ($r=0.999 9$), 0.015 62~0.780 8 μ g · mL⁻¹ ($r=1.000$), 0.020 76~0.778 5 μ g · mL⁻¹ ($r=1.000$), 0.073 69~0.736 9 μ g · mL⁻¹ ($r=0.999 9$), 0.049 30~0.739 5 μ g · mL⁻¹ ($r=0.999 9$), 0.073 28~0.732 8 μ g · mL⁻¹ ($r=0.999 9$) 和 0.051 49~0.386 2 μ g · mL⁻¹ ($r=0.999 7$) 范围内与峰面积呈良好的线性关系; 杂质 I、II、B、C、D、E 低、中、高 3 种浓度的平均回收率 ($n=9$) 分别为 106.1%、102.6%、101.0%、100.0%、101.3% 和 99.0%。3 批样品有关物质测定结果显示, 各已知杂质的含量均低于 0.2%, 其他最大单个杂质的含量均低于 0.1%, 除杂质 I 外, 杂质总量均低于 0.5%。结论: 本方法可以用于二甲双胍格列本脲片(II)中格列本脲的有关物质测定。

关键词: 二甲双胍格列本脲片; 复方制剂; 格列本脲; 有关物质; 高效液相色谱法

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2019)11-2051-08

doi: 10.16155/j.0254-1793.2019.11.18

Determination of related compounds of glyburide in glyburide and metformin hydrochloride tablets (II) by HPLC

SHI Fang, LIAN Ya-fei¹, QIN Jia¹

(Zhongshuai Pharmaceutical SCI&TECH CO., Ltd., Zhengzhou 450001, China)

Abstract Objective: To establish an HPLC method for the determination of related substances of glyburide in glyburide and metformin hydrochloride tablets (II). **Methods:** C_8 (250 mm × 4.6 mm, 5 μ m) column was adopted in this study, and the mobile phase A was monobasic ammonium phosphate buffer solution (dissolve 1.725 g of monobasic ammonium phosphate in 300 mL of water, and adjust to pH 3.5 ± 0.05 with phosphoric

第一作者 Tel: 13838289317; E-mail: 547355476@qq.com

acid); and the mobile phase B was acetonitrile with gradient elution at the flow rate of $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. The column temperature was $40 \text{ }^\circ\text{C}$, and the detection wavelength was 230 nm . **Results:** Glyburide was well separated from the known impurities and the forced degradation products. The limits of quantitation were $0.037, 0.016, 0.021, 0.074, 0.049, 0.073, 0.049 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ for glyburide impurity I glyburide impurity, II glyburide impurity, B glyburide impurity, C glyburide impurity, D glyburide impurity, E and glyburide, respectively. The limits of detection were $0.011, 0.0047, 0.0062, 0.022, 0.015, 0.022$ and $0.015 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. There was a good linearity separately over the ranges $0.03743\text{--}2.2455 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r=0.9999$) of glyburide related impurity I, $0.01562\text{--}0.7808 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r=1.000$) of glyburide related impurity II, $0.02076\text{--}0.7785 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r=1.000$) of glyburide related impurity B, $0.07369\text{--}0.7369 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r=0.9999$) of glyburide related impurity C, $0.04930\text{--}0.7395 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r=0.9999$) of glyburide related impurity D, $0.07328\text{--}0.7328 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r=0.9999$) of glyburide related impurity E, $0.05149\text{--}0.3862 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r=0.9997$) of glyburide. The average recovery rates ($n=9$) were $106.1\%, 102.6\%, 101.0\%, 100.0\%, 101.3\%$ and 99.0% at the concentration level of low, medium and high concentrations, respectively. The results of related substances in the three batches of samples showed that the content of each known impurities was less than 0.2% , and the content of the other single impurities was less than 0.1% . Except for impurity I, the content of total impurities was less than 0.5% . **Conclusion:** The method is suitable for the determination of related substances of glyburide in glyburide and metformin hydrochloride tablets (II).

Keywords: glyburide and metformin hydrochloride tablets; compound preparations; glyburide; related compound; HPLC

盐酸二甲双胍和格列本脲均为临床常用的降糖药,两者作用机制不同,联用具有协同作用,减少用药量,降低不良反应,可有效地发挥控制血糖的作用^[1-2]。目前国内对二甲双胍格列本脲片的研究多是对盐酸二甲双胍和格列本脲含量的研究,对有关物质尤其是格列本脲特定杂质的分析较少^[3-8]。本文主要对格列本脲的有关物质进行了研究。《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)2015年版和美国药典40版^[9-10]收录的二甲双胍格列本脲片质量标准均采用HPLC法测定格列本脲有关物质,《中国药典》2015年版控制了已知杂质格列本脲杂质I和II,美国药典40版控制了已知杂质I,其他杂质作为未知杂质进行控制。欧洲药典9.0版格列本脲项下共收录5个已知杂质^[11],其中,杂质A与《中国药典》2015年版杂质I相同。各已知杂质结构见图1。参考上述二甲双胍格列本脲片药典方法,重点关注复方制剂中相关的辅料对杂质检测的干扰以及强制降解试验中主药与各杂质的分离情况,建立了测定格列本脲有关物质的HPLC法。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 1260型高效液相色谱法色谱仪(安捷伦

公司),U3000型高效液相色谱仪(ThermoFisher公司),Inertsil C₈-3色谱柱($250 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$;填料:辛烷基硅烷键合硅胶;岛津公司);EX125DZH型十万分之一分析天平(奥豪斯公司);KQ-500E超声波清洗器($500 \text{ W}, 40 \text{ kHz}$;昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 试药

二甲双胍格列本脲片(II)(自制,批号为20180208、20180208-2,规格:5 mg格列本脲与500 mg盐酸二甲双胍);二甲双胍格列本脲片(II)(三峡赛诺维制药有限公司,批号为180202,规格:5 mg格列本脲与500 mg盐酸二甲双胍);对照品格列本脲(含量99.5%,批号100135-201105)、杂质I(含量100.0%,批号100149-200603)、杂质II(含量100.0%,批号100150-201504),中国食品药品检定研究院;盐酸二甲双胍对照品(由原料标定而得,含量99.5%,批号P031-170219-R);杂质B对照品(USP,含量100.0%,批号FOF178);杂质C对照品(TLC,含量99.3%,批号2192-002A5);杂质D对照品(LGC,含量99.4%,批号147108);杂质E对照品(TLC,含量98.5%,批号2208-083A2)。

乙腈(色谱纯,Merck公司),磷酸二氢铵(分析纯,天津市大茂化学试剂厂),磷酸(色谱纯,天津市

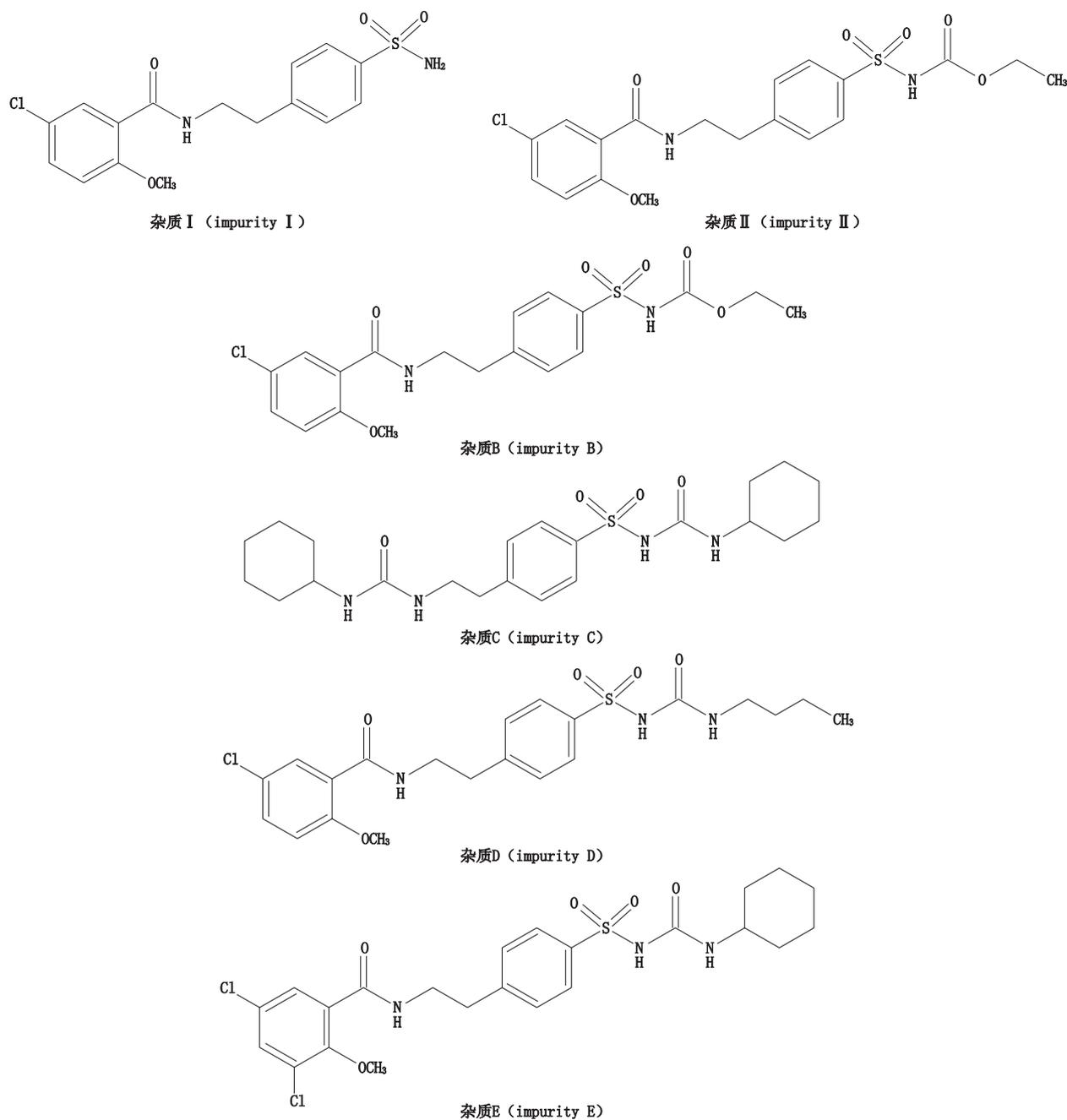


图1 格列本脲各已知杂质的结构式

Fig. 1 Structures of glyburide's known impurities

大茂化学试剂厂),水为自制纯化水。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 供试品溶液 取二甲双胍格列本脲片(II)30片,研细,取细粉适量(约相当于格列本脲12.5 mg),精密称定,置50 mL量瓶中,加稀释剂[乙腈-水(50:50)]适量,超声(500 W,40 kHz)20 min使格列

本脲溶解,放冷,用稀释剂稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.1.2 对照溶液 精密量取供试品溶液1 mL,置100 mL量瓶中,用稀释剂稀释至刻度,摇匀,精密量取1 mL,置10 mL量瓶中,稀释剂稀释至刻度,摇匀,即得。

2.1.3 对照品储备液 取杂质I(杂质A)、II、B、C、

D、E 和格列本脲的对照品适量,精密称定,用稀释剂溶解配制成各杂质和格列本脲对照品储备液,根据各检测项下要求,分别稀释配制溶液。

2.1.4 混合对照品溶液 取各杂质对照品储备液适量,用稀释剂定量稀释制成每 1 mL 中含杂质 I 约 1.5 μg 、杂质 II B、C、D、E 各约 0.5 μg 的混合溶液,即得。

2.1.5 系统适用性溶液 取格列本脲对照品、杂质 I 对照品和盐酸二甲双胍对照品各适量,精密称定,用稀释剂溶解并稀释制成每 1 mL 中含格列本脲 0.25 mg、杂质 I 1.5 μg 和盐酸二甲双胍 25.0 mg 的溶液,作为系统适用性溶液。

2.2 色谱条件与系统适用性

色谱柱为 Inertsil C_8 -3 色谱柱 (250 mm \times 4.6 mm, 5 μm), 流动相 A 为 pH 3.5 的磷酸二氢铵溶液 (取磷酸二氢铵 1.725 g, 加水 300 mL 溶解, 用磷酸调节 pH 至 3.5 ± 0.05), 流动相 B 为乙腈, 进行梯度洗脱, 流速为 1.0 mL \cdot min⁻¹, 柱温为 40 $^{\circ}\text{C}$, 检测波长为 230 nm, 进样量为 20 μL 。梯度洗脱程序见表 1。

表 1 梯度洗脱程序

Tab. 1 The program of gradient elution

时间 (time)/min	流动相 A (mobile phase A)/%	流动相 B (mobile phase B)/%
0	60	40
5	60	40
20	42	58
45	42	58

精密量取系统适用性溶液 20 μL 注入液相色谱仪, 进样测定, 记录色谱图。在上述色谱条件下, 格列本脲重复进样的 RSD ($n=5$) 为 0.04%; 格列本脲杂质 I 重复进样的 RSD ($n=5$) 为 1.7%, 系统适用性良好。

2.3 专属性试验

取本品, 约相当于格列本脲 2.5 mg, 分别置 10 mL 量瓶中, 在不同条件下进行强制降解试验, 条件如下: (1) 未破坏样品; (2) 酸破坏: 加 1 mol \cdot L⁻¹ 盐酸 2 mL, 置 60 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中, 破坏 2 h; (3) 碱破坏: 加 1 mol \cdot L⁻¹ 氢氧化钠溶液 2 mL, 置 60 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中, 破坏 6 h; (4) 光照破坏: 药物光照稳定性试验箱

中放置 5 d; (5) 高温破坏: 60 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中, 破坏 6 h; (6) 氧化破坏: 3% 双氧水 1 mL, 室温放置 17 h。6 种条件下的样品均用乙腈定容至刻度, 同时取空白辅料适量, 置 10 mL 量瓶中, 采用与样品相同的破坏方式, 制备各破坏条件下的空白辅料样品, 精密量取各溶液 20 μL 注入液相色谱仪测定, 色谱图见图 2。空白溶剂、空白辅料样品无干扰; 经强酸、高温和氧化强制降解后, 降解杂质主要为杂质 I; 在光照和强碱条件下相对稳定。降解试验后各杂质与主成分的分离度均符合规定, 同时, 对样品进行物料平衡的计算 (以未经破坏样品的主峰为 100%), 结果表明, 各破坏后样品的主峰与杂质峰面积总和, 均在 95%~105% 范围内, 物料基本守恒。

2.4 定量下限和检测下限

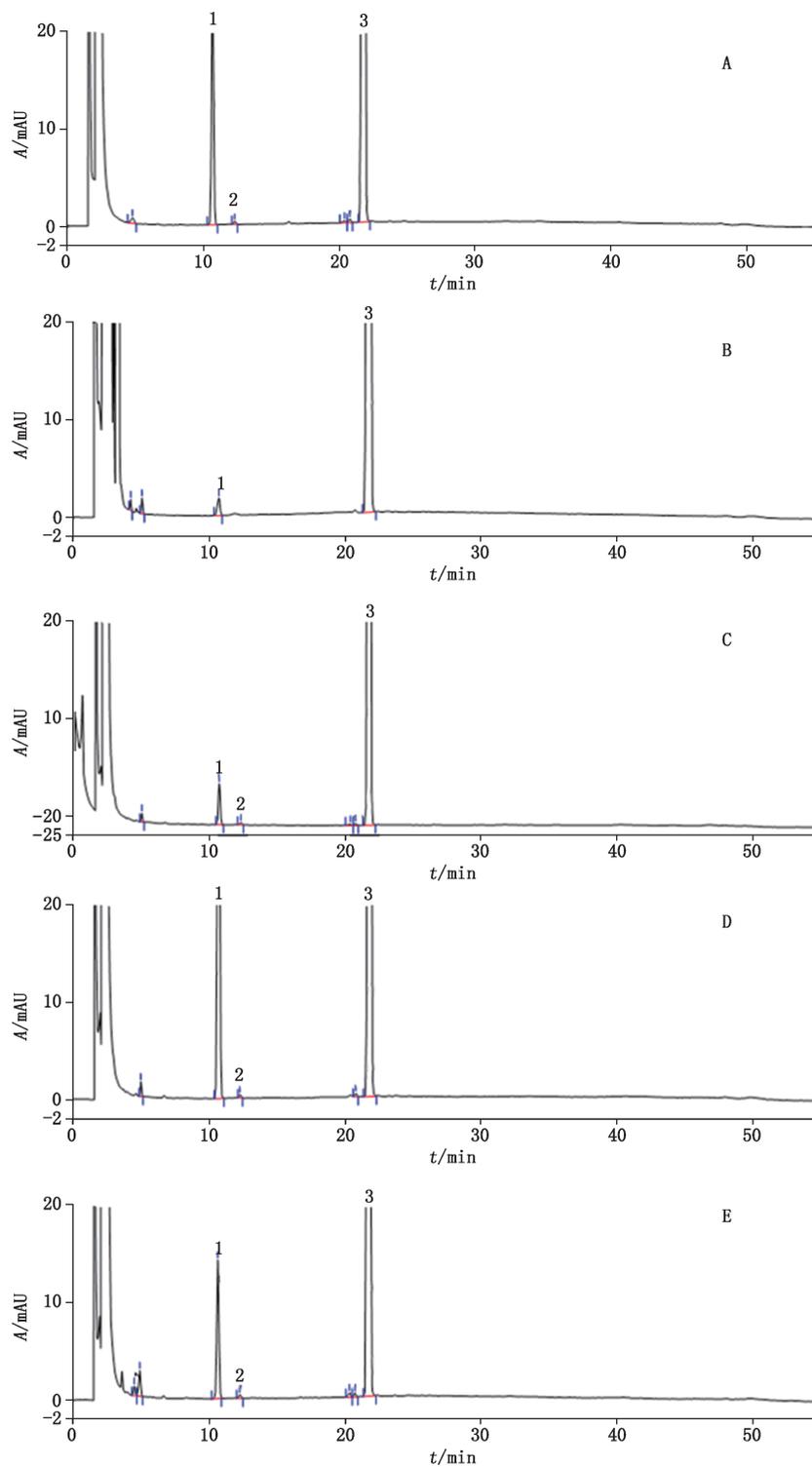
取各成分对照品储备液, 逐步稀释后依法进样, 记录峰面积, 选取信噪比约为 10:1 时对应的各杂质的浓度作为样品的定量下限, 3:1 时对应的各杂质的浓度作为样品的检测下限, 结果格列本脲杂质 I、II、B、C、D、E 和格列本脲定量下限分别为 0.037、0.016、0.021、0.074、0.049、0.073 和 0.049 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 检测下限分别为 0.011、0.004 7、0.006 2、0.022、0.015、0.022 和 0.015 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.5 线性关系考察

分别精密量取各成分对照品储备液适量, 配制成浓度分别为定量下限、杂质限度 (杂质 I 限度为 0.6%, 其他 0.2%) 20%、50%、80%、100%、150% 的线性溶液。将线性溶液注入液相色谱仪, 记录峰面积, 以杂质浓度 C 为横坐标, 峰面积 A 为纵坐标, 在定量下限至限度 150% 内以峰面积对溶液浓度进行线性回归, 得线性方程, 根据回归方程计算相对校正因子^[12], 结果如表 2 所示。

2.6 精密度试验

2.6.1 重复性 取各杂质对照品储备液, 按照“2.1.4”项下方法配制对照品溶液; 按照“2.1.1”项下方法平行配制 2 份供试品溶液, 作为未加标溶液; 另称取 6 份样品, 向样品中加入 100% 限度浓度的杂质对照品, 作为加标溶液。取上述各溶液, 分别进样测定, 以外标法计算各杂质的回收率, 6 份加标溶液杂质 I、II、B、C、D、E 平均回收率分别为 104.5%、102.6%、101.2%、101.3%、102.3% 和 105.1%, RSD 分别为 1.8%、0.23%、0.34%、1.5%、0.27% 和 0.43%, 表明方法的重复性良好。



1. 杂质 I (impurity I) 2. 杂质 B (impurity B) 3. 格列本脲 (glyburide)

A. 酸降解 (acid degradation) B. 碱降解 (base degradation) C. 光照降解 (light degradation) D. 高温降解 (high temperature degradation) E. 氧化降解 (oxidation degradation)

图 2 降解试验色谱图

Fig. 2 Chromatograms of degradation tests

表 2 杂质回归方程

Tab. 2 Regression equations of impurity

杂质 (impurity)	浓度范围 (concentration range)/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	线性方程 (liner equation)	r	相对校正因子 (relative correction factor)
格列本脲 (glyburide)	0.051 49~0.386 2	$A=66.10C+0.011 4$	0.999 4	/
杂质 I (impurity I)	0.037 43~0.2.245 5	$A=82.72C+0.018 2$	0.999 9	0.80
杂质 II (impurity II)	0.015 62~0.780 8	$A=71.73C+0.051 8$	1.000	0.92
杂质 B (impurity B)	0.020 76~0.778 5	$A=70.87C-0.029 4$	0.999 4	0.93
杂质 C (impurity C)	0.073 69~0.736 9	$A=37.67C-0.053 6$	0.999 9	1.76
杂质 D (impurity D)	0.049 30~0.739 5	$A=69.89C+0.072 0$	0.999 9	0.95
杂质 E (impurity E)	0.073 28~0.732 8	$A=56.02C-0.002 5$	0.999 9	1.18

2.6.2 中间精密度 溶液配制方法同重复性试验,在不同的日期,由不同的实验人员操作检测,测得 6 份加标溶液杂质 I、II、B、C、D、E 平均回收率分别为 103.2%、101.1%、100.5%、101.0%、101.2% 和 104.3%, RSD 分别为 1.0%、0.49%、0.22%、1.9%、0.39% 和 0.58%。12 份加标溶液杂质 I、II、B、C、D、E 回收率的 RSD 分别为 1.6%、0.89%、0.48%、1.6%、0.65% 和 0.65%,表明方法的中间精密度良好。

2.7 溶液稳定性

取“2.6.1”项下加标溶液,于室温条件下放置 24 h,分别在 0、2、4、6、8、12、16、20、24 h,精密量取 20 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图,格列本脲、杂质 I、II、B、C、D、E 峰面积的 RSD 分别为 0.12%、4.9%、0.37%、0.19%、0.94%、0.31% 和 0.19%,说明各成分在 0~24 h 内无明显变化,因此溶液可于室温稳定保存 24 h。

2.8 加样回收率试验

取本品细粉 9 份,平均分为 3 组,每组 3 份,每份约相当于格列本脲 12.5 mg,精密称定,置 50 mL 量瓶中,分别加入杂质对照品适量,使杂质浓度分别为限度浓度的 50%、100% 和 150%,加稀释剂适量,超声 20 min,放冷,用稀释剂稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为回收率供试溶液;精密量取 20 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图,计算回收率,结果见表 3,各杂质在 3 个不同浓度水平的回收率均在 90%~110% 之间,符合规定。

2.9 耐用性试验

改变柱温(38、42 $^{\circ}\text{C}$)、检测波长(228、232 nm)、流动相 pH(pH 3.3、pH 3.7),照有关物质测定方法进行测定。结果表明,柱温、检测波长、流动相 pH 的变化未导致分离效果,检出的杂质个数发生明显变化,该方法耐用性良好。

2.10 样品有关物质的检测

取 3 批样品,制备供试品溶液,进样分析,记录色谱图。6 个已知杂质按外标法计算,其他杂质按自身对照法计算,3 批样品的有关物质测定结果见表 4。其中检出的已知杂质分别采用加校正因子的自身对照法再次计算含量,结果见表 5。

杂质 I 和杂质 B 采用外标法和加校正因子的自身对照法分别计算,结果基本一致,表明校正因子计算法较为准确,可以用于杂质的计算,能够真实反映格列本脲的有关物质含量,并简化杂质对照品的使用。

3 讨论

3.1 检测波长的选择

《中国药典》2015 年版二甲双胍格列本脲片 II 质量标准格列本脲有关物质测定波长为 300 nm,美国药典 40 版测定波长为 230 nm,本研究对格列本脲以及格列本脲各杂质对照品溶液在 190~400 nm 进行全波长紫外扫描,格列本脲在 230、300 nm 附近有吸收峰,而各杂质均在 230 nm 附近有最大吸收,所以选择 230 nm 作为检测波长。

3.2 盐酸二甲双胍对测定的影响

本品为复方制剂,另 1 个主药成分为盐酸二甲双胍,且两者含量相差较大,为避免二甲双胍峰对杂质测定的影响,梯度中乙腈起始比例设置较低,可以使格列本脲以及杂质的出峰时间延长,而盐酸二甲双胍极性较大,在试验条件下,出峰较快,不影响杂质和格列本脲的测定。

3.3 杂质限度的确定

本品标准中杂质限度的制定,要求不低于《中国药典》2015 年版和美国药典 40 版中二甲双胍格列本脲片质量标准,具体为杂质 I 不得过 0.6%,杂质 II、B、C、D、E 和其他单个杂质均不得过 0.2%。

表 3 回收率试验结果 (n=9)

Tab. 3 Results of recovery

化合物 (compound)	加入量 (added amount)/ μg	测得量 - 已有量 (measured amount-known amount)/ μg	回收率 (recovery)/%	平均回收率 (average recovery)/%	RSD/%
杂质 I (impurity I)	39.050 0	51.612 7	106.1	106.1	1.1
	37.225 0	50.494 8	108.3		
	38.850 0	51.739 0	106.9		
	78.100 0	92.011 7	104.8		
	74.450 0	88.796 2	105.6		
	77.700 0	92.535 3	106.0		
	117.150 0	133.559 1	105.3		
	111.675 0	129.248 4	106.6		
	116.550 0	132.469 3	104.9		
杂质 II (impurity II)	12.993 8	13.686 9	105.3	102.6	1.9
	12.462 5	13.107 8	105.2		
	12.393 8	12.890 5	104.0		
	25.987 5	26.760 8	103.0		
	24.925 0	25.262 9	101.4		
	24.787 5	25.013 8	100.9		
	38.981 3	39.434 1	101.2		
	37.387 5	38.044 1	101.8		
	37.181 3	37.323 9	100.4		
杂质 B (impurity B)	12.112 5	17.107 4	99.9	101.0	0.64
	12.525 0	17.731 6	101.7		
	12.737 5	17.904 1	101.3		
	24.225 0	29.329 2	100.4		
	25.050 0	30.289 8	100.9		
	25.475 0	30.870 5	101.5		
	36.337 5	41.471 9	100.3		
	37.575 0	43.140 8	101.5		
	38.212 5	43.734 4	101.4		
杂质 C (impurity C)	12.207 7	12.064 5	98.8	100.0	1.3
	12.474 6	12.339 1	98.9		
	12.933 8	12.672 1	98.0		
	24.415 4	24.659 6	101.0		
	24.949 1	24.893 1	99.8		
	25.867 7	26.047 2	100.7		
	36.623 1	37.244 1	101.7		
	37.423 7	37.616 9	100.5		
	38.801 5	39.130 4	100.8		
杂质 D (impurity D)	12.524 4	12.548 5	100.2	101.3	0.73
	12.263 5	12.479 0	101.8		
	12.574 1	12.780 2	101.6		
	25.048 8	25.118 9	100.3		
	24.527 0	24.872 5	101.4		
	25.148 2	25.723 5	102.3		
	37.573 2	37.804 1	100.6		
	36.790 4	37.467 8	101.8		
	37.722 3	38.202 5	101.3		
杂质 E (impurity E)	12.177 1	13.620 2	98.0	99.0	2.3
	11.887 7	13.015 3	95.3		
	12.564 9	14.152 0	99.2		
	24.354 1	26.865 4	103.4		
	23.775 4	25.077 4	98.4		
	25.129 8	26.365 6	98.2		
	36.531 2	38.095 4	99.7		
	35.663 2	37.535 1	100.5		
	37.694 7	38.830 4	98.6		

表 4 有关物质测定结果(%)

Tab. 4 The results of determination of related compounds

批号 (lot No.)	杂质 (impurity)						其他最大单杂 (other maximum single impurity)	除杂质 I 外总杂质 (total impurity except impurity I)
	I	II	B	C	D	E		
20180208	0.18	ND	0.040	ND	ND	ND	0.097	0.26
20180208-2	0.20	ND	0.040	ND	ND	ND	0.099	0.27
180202	0.16	ND	0.041	ND	ND	ND	0.10	0.22

注 (note): ND 未检出 (not detected)

表 5 杂质 I 和杂质 B 测定结果(%)

Tab. 5 The result of determination of related impurity I and B

批号 (lot No.)	杂质 I (impurity I)	杂质 B (impurity B)
20180208	0.19	0.045
20180208-2	0.22	0.046
180202	0.19	0.051

3.4 杂质分析及控制

测定了格列本脲已知杂质的校正因子,并采用加校正因子的自身对照法计算各杂质的含量,结果与外标法计算结果基本一致,表明校正因子测定较为准确。杂质 II、B、D 的相对校正因子均在 0.9~1.1 之间,可以采用自身对照法^[13]进行控制;而杂质 I、C 和 E 的相对校正因子分别为 0.80、1.76 和 1.18,可以采用加校正因子的自身对照法计算各杂质的含量。

综上所述,本试验采用 HPLC 法测定二甲双胍格列本脲片 II 中格列本脲的有关物质,方法学研究显示,该方法专属、准确,且通用性比较好,可以用于格列本脲有关物质的测定,为该药的进一步研究开发提供了有效的质量控制方法。

参考文献

- [1] 马小亚,王美纳,梁维微,等. 复方盐酸二甲双胍片在健康志愿者体内的药代动力学和生物等效性[J]. 中国药师, 2007, 10(10): 954
MA XY, WANG MN, LIANG WW, *et al.* Pharmacokinetics and bioequivalence of compound metformin hydrochloride tablets in health volunteers [J]. *China Pharm*, 2007, 10(10): 954
- [2] 夏春华,戴群,熊玉卿,等. 盐酸二甲双胍/格列本脲复方胶囊的人体生物等效性及其药动学研究[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(6): 747
XIA CH, DAI Q, XIONG YQ, *et al.* Pharmacokinetics of glibenclamide/metformin hydrochloride combination [J]. *Chin J New Drugs*, 2005, 14(6): 747
- [3] 张秀玲,王祥. 格列本脲及其片剂的 HPLC 测定[J]. 中国医药工业杂志, 1997, 28(1): 33
ZHANG XL, WANG X. HPLC assay and determination of related substances of glyburide and its tablets [J]. *Chin J Pharm*, 1997, 28(1): 33
- [4] 刘庆丰,李中东,施孝金,等. 二甲双胍格列本脲片中两种成分的离子对 HPLC 法测定[J]. 药学服务与研究, 2009, 9(1): 44
LIU QF, LI ZD, SHI XJ, *et al.* Determination of two components in metformin hydrochloride and glibenclamide tablets by ion-pair HPLC method [J]. *Pharm Care Res*, 2009, 9(1): 44
- [5] 杨红芬,张昆. HPLC 法测定二甲双胍格列本脲片(I)中盐酸二甲双胍的含量[J]. 药学研究, 2013, 32(4): 211
YANG HF, ZHANG K. Determination of metformin hydrochloride in metformin hydrochloride and glibenclamide tablets (I) by HPLC [J]. *J Pharm Res*, 2013, 32(4): 211
- [6] 何心,石春伟,杜秀园. 复方盐酸二甲双胍格列本脲片的研制[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 26(15): 1321
HE X, SHI CW, DU XY. Preparation of compound metformin hydrochloride glibenclamide tablets [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2009, 26(15): 1321
- [7] 刘信奎,王萌萌,张连成,等. 高校液相色谱-质谱联用法测定二甲双胍格列本脲胶囊(I)中格列本脲含量[J]. 中国药业, 2017, 26(6): 25
LIU XK, WANG MM, ZHANG LC, *et al.* Content determination of glibenclamide in metformin hydrochloride and glibenclamide capsules (I) by HPLC-MS/MS [J]. *China Pharm*, 2017, 26(6): 25
- [8] 翟锐锐,陈丽珍,李娟. 盐酸二甲双胍格列本脲片重格列本脲的含量测定[J]. 海南医学, 2010, 21(23): 122
ZHAI RR, CHEN LZ, LI J. Content determination of glibenclamide in metformin hydrochloride and glibenclamide [J]. *Hainan Med J*, 2010, 21(23): 122
- [9] 中华人民共和国药典 2015 年版. 二部[S]. 2015: 15
ChP 2015. Vol II [S]. 2015: 15
- [10] USP 40-NF35 [S]. 2017: 441
- [11] EP 9.0 [S]. 2016: 2577
- [12] 中华人民共和国药典 2015 年版. 四部[S]. 2015: 59
ChP 2015. Vol IV [S]. 2015: 59
- [13] 余振喜,庾莉菊,黄海伟,等. 浅谈 HPLC 法测定有关物质时已知杂质的计算方法[J]. 中国药品标准, 2010, 11(4): 278
YU ZX, YU LJ, HUANG HW, *et al.* Discussion on the calculation methods of the known impurities in related substances determined by HPLC [J]. *Drug Stand China*, 2010, 11(4): 278

(本文于 2018 年 12 月 14 日收到)