毛细管区带电泳法测定盐酸雷尼替丁注射液的含量和有关物质

杨直,林丽琴,汪霞,金朦娜

(杭州市食品药品检验研究院,杭州 310022)

摘要 **目的:**建立毛细管区带电泳法测定盐酸雷尼替丁注射液的含量和有关物质。**方法:**采用扩展光程(鼓泡检测池)未涂渍熔融石英毛细管(有效长度:56 cm;内径:75 μm;鼓泡因子:2.7);以柠檬酸三钠-柠檬酸缓冲液(30 mmol·L^{-1},pH 5.5)为运行缓冲液;压力进样:3.0 kPa(10 s);操作电压:30 kV;检测波长:230 nm;毛细管柱温:25 ℃。**结果:**雷尼替丁在1.015~203.1 μg·mL^{-1}(r=0.999 9,n=7)范围内线性关系良好,准确度为99.3%(RSD=3.3%;n=9),检出限为0.338 mg·mL^{-1},重复性和日间精密度分别为1.6%和1.0%。雷尼替丁与主要的杂质均能有效分离。主要杂质雷尼替丁有关物质A、B、C分别在0.789 3~157.9 μg·mL^{-1}(r=0.999 9,n=8)、1.003~200.6 μg·mL^{-1}(r=0.999 8,n=8)、1.005~201.0 μg·mL^{-1}(r=0.999 7,n=8)范围内线性关系良好,相对校正因子分别为1.219、1.179、1.278,检出限分别为0.395 μg·mL^{-1}、0.502 μg·mL^{-1}、0.502 μg·mL^{-1},准确度分别为113.2%(RSD=2.9%;n=9)、107.5%(RSD=3.0%;n=9)、101.1%(RSD=2.8%;n=9)。**结论:**该方法具有简便、准确、经济的特点,可用于盐酸雷尼替丁注射液的含量和有关物质测定。

关键词:组胺H_2受体阻断剂;盐酸雷尼替丁;含量测定;杂质;雷尼替丁杂质A;雷尼替丁杂质B;雷尼替丁杂质C;区带毛细管电泳

中图分类号:R 917 **文献标识码:**A **文章编号:**0254-1793(2017)11-2025-06

doi:10.16155/j.0254-1793.2017.11.16

Simultaneous determination of content and related substances in ranitidine hydrochloride injection by capillary zone electrophoresis

YANG Zhi, LIN Li-qin, WAN Xia, JIN Meng-na

(Hangzhou Institute of Food and Drug Control, Hangzhou 310022, China)

Abstract **Objective:** To establish a capillary zone electrophoresis method for simultaneous determination of content and related substances in ranitidine hydrochloride injection. **Methods:** The analysis was performed on an extended light path (Bubble Cell) bare fused-silica capillaries of 75 μm × 56 cm (2.7 of bubble factor) with 30 mmol·L^{-1} tri-sodium citrate-citric acid buffer solution (pH 5.5). The pressure injection was 3.0 kPa for 3 s, the separation voltage was 30 kV and the wavelength of detection was 230 nm. The column temperature was at 25 ℃. **Results:** The linearity of the calibration curves for ranitidine was 1.015 μg·mL^{-1}-203.1 μg·mL^{-1} (r=0.999 9, n=7) with 99.3% (RSD=3.3%, n=9) of accuracy. The LOD of ranitidine was 0.338 μg·mL^{-1}, the RSD of the repeatability and the intermediate precision were 1.6% and 1.0%, respectively. Ranitidine and major

第一作者 Tel:(0571)85463890;E-mail:manyangzhi@aliyun.com

impurities could be separated well. The linearity of the calibration curves for Ranitidine Related Compound A, Related Compound B and Related Compound C was 0.789 3 μg·mL^{-1}–157.9 μg·mL^{-1} (r=0.999 9, n=8), 1.003 μg·mL^{-1}–200.6 μg·mL^{-1} (r=0.999 8, n=8), 1.005 μg·mL^{-1}–201.0 μg·mL^{-1} (r=0.999 7, n=8), respectively. The relative correcting factor of the ranitidine related compound A, related compound B and related compound C was 1.219, 1.179 and 1.278, respectively, while LOD was found to be 0.395 mg·mL^{-1}, 0.502 mg·mL^{-1}, 0.502 mg·mL^{-1}, and the RSD of average recovery was 113.2% (RSD=2.9%; n=9), 107.5% (RSD=3.0%; n=9), 101.1% (RSD=2.8%; n=9), respectively. **Conclution:** The method is simple, accurate, economic and suitable for the determination of content and related substances in ranitidine hydrochloride injection.

Keywords: histamine H_2 receptor blockers; ranitidine hydrochloride; assay; related substances; ranitidine related compound A; ranitidine related compound B; ranitidine related compound C; capillary zone electrophoresis

盐酸雷尼替丁(ranitidine hydrochloride)为组胺 H_2 受体阻断剂,能抑制基础胃酸分泌及刺激后的胃酸分泌,还可抑制胃蛋白酶的分泌。用于治疗致病性胃肠道高分泌状况,如卓-艾综合征,良性活动性胃溃疡,短期治疗活动性十二指肠溃疡,胃食管反流的短时间缓解等。目前对于盐酸雷尼替丁的含量测定方法主要有液相色谱法[1-4]、紫外-可见分光光度法[5-6]、荧光分光光度法[7-8]、电化学方法[9]、电位滴定法[10]、薄层色谱法[11-12]、毛细管电泳法[13-14]、液相色谱-质谱联用法[15-16]等。应用盐酸雷尼替丁注射液含量测定的法定方法主要为液相色谱法[17-19],有关物质的法定测定方法为液相色谱法[17-18]和薄层色谱法[19],但液相色谱法中使用的高盐流动相对液相设备的稳定性影响较大,薄层色谱法在有关物质的分析上不能精确定量。有研究采用毛细管电泳方法对盐酸雷尼替丁的含量和有关物质同时测定[20-21],但限于方法检出限要高于液相色谱,检测溶液配制的浓度较高,依据毛细管电泳的分离的电渗流原理,并不利于兼顾高浓度的雷尼替丁和低浓度的杂质的同时检测,而且分析的时间与液相色谱相比较也并无优势。本文利用高灵敏度的毛细管色谱柱,建立适合质量标准的区带毛细管电泳法同时测定盐酸雷尼替丁注射液的含量及有关物质,为盐酸雷尼替丁注射液的质量控制进行了探索性的研究。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 7100 毛细管电泳仪(二极管阵列检测器),使用 Agilent Chemstation 软件工作站;毛细管为扩展光程(鼓泡检测池)未涂渍熔融石英毛细管(有效长度:56 cm;内径:75 μm;鼓包因子:2.7)(安捷伦公司);SenvenMulti pH 计(METTLER TOLEDO 公司);

1.2 试剂和药品

对照品盐酸雷尼替丁(批号:H1G103)、雷尼替丁杂质 A(5-{[(2-aminoethyl)-thio]methyl}-*N*,*N*-dimethyl-2-furanmethanamine, hemifumarate salt;批号:I0L576)、雷尼替丁杂质 B(*N*,*N*'-bis{2-[({5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanyl}methyl)thio]ethyl}-2-nitro-1,1-ethenediamine;批号:G1D347)和雷尼替丁杂质 C(*N*-{2-[({5-[(dimethylamino)methyl]-2-furanyl}methyl)sulfinyl]ethyl}-*N*'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine;批号:R04740)源自 USP;盐酸雷尼替丁注射剂(规格为 2mL:50mg(以 $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ 计)源自上海现代哈森(商丘)药业有限公司(批号 1412070121,亚批号 3-14、批号 1509210121,亚批号 4-21、批号 1509230121,亚批号 3-13)和杭州民生药业有限公司(批号 1506166、1504073、1503134);超纯水为 Milli-Q 纯水机制得;氢氧化钠、柠檬酸三钠和柠檬酸为分析纯,甲醇为色谱纯。

2 实验方法

2.1 溶液的配制

2.1.1 运行缓冲液 取 30 mmol·L^{-1} 的柠檬酸三钠溶液,用 30 mmol·L^{-1} 的柠檬酸溶液调节 pH 至 5.5,临用前经 0.45 mm 超滤膜过滤,超声(功率 100 W,频率 40 kHz)脱气处理。

2.1.2 对照品储备液 精密称取盐酸雷尼替丁对照品 56.17 mg,置 50 mL 量瓶中,用运行缓冲液适量溶解并稀释至刻度,作为雷尼替丁储备液。精密称取

雷尼替丁有关物质A、B、C对照品10.03 mg、10.03 mg、10.05 mg，分别置10 mL量瓶中，各加甲醇2 mL使溶解，用运行缓冲液稀释至刻度，作为有关物质储备液。

2.1.3 有关物质供试品溶液 精密量取盐酸雷尼替丁注射液2 mL，置50 mL量瓶中，用运行缓冲液稀释至刻度，摇匀备用。

2.1.4 有关物质对照溶液 精密量取有关物质供试品溶液1 mL，置100 mL量瓶中，用运行缓冲液稀释至刻度，摇匀备用。

2.1.5 含量测定供试品溶液 精密量取有关物质供试品溶液5 mL，置50 mL量瓶中，用运行缓冲液稀释至刻度，摇匀备用。

2.1.6 系统适应性溶液① 精密称取雷尼替丁对照品10.51 mg，置10 mL量瓶中，精密加入有关物质A、B、C储备液各0.1 mL，用运行缓冲液稀释到刻度，摇匀。

2.1.7 系统适应性溶液② 精密称取雷尼替丁对照品11.74 mg，置10 mL量瓶中，加1 mol·L^{-1}氢氧化钠溶液1.0 mL，加水约6 mL，振摇使溶解，摇匀，室温放置1 h后，加1 mol·L^{-1}盐酸溶液1.0 mL，加水稀释至刻度，摇匀。

2.2 电泳条件

采用正极压力进样方式，进样压力为3.0 kPa，进样时间为10 s，检测波长为230 nm，柱温为25 ℃。每5~6针运行样品之间依次用0.1 mol·L^{-1}氢氧化钠溶液冲洗3 min、超纯水冲洗2 min、运行缓冲液冲洗5 min。每天实验前毛细管依次采用甲醇、超纯水、0.1 mol·L^{-1}盐酸溶液、超纯水、0.1 mol·L^{-1}氢氧化钠溶液、水、运行缓冲液各冲洗5 min，以便获得更好的重复性。

3 实验结果

3.1 电泳条件的优化

3.1.1 测定波长 根据二极管阵列检测器（DAD）上扫描获得的图谱，雷尼替丁与有关物质A、B、C，以及碱降解物（中国药典2015年版杂质Ⅰ）均在230 nm处有最大吸收，并且根据BP2016版[18]和中国药典2015年版[17]盐酸雷尼替丁注射液含量以及有关物质标准的波长均为230 nm，因此本实验选择230 nm波长作为含量测定以及有关物质的检测波长。

3.1.2 运行缓冲液pH和缓冲盐类型 分别考察了磷酸-磷酸二氢钠缓冲液（pH2.5）、柠檬酸三钠-柠檬酸缓冲液（pH4.0、pH5.0、pH5.5、pH6.0）、硼砂-硼酸缓冲液（pH8.0、pH9.0、pH10.0）。系统适用性溶液各成分峰在柠檬酸三钠-柠檬酸缓冲液体系中峰型和分离度最佳，并且全部基线分离，其中以缓冲体系pH为5.5时雷尼替丁和有关物质C的分离度为最大。因此选择柠檬酸三钠-柠檬酸缓冲液（pH5.5）作为运行缓冲液。

3.2 运行缓冲液浓度

分别考察了10、20、30、40 mmol·L^{-1}浓度下的运行缓冲液。雷尼替丁与有关物质C均实现基线分离，并且随着浓度增加雷尼替丁保留时间延长，雷尼替丁与有关物质C的分离度增加，但在40 mmol·L^{-1}浓度条件下系统的焦耳热超过上限。因此选择30 mmol·L^{-1}浓度的运行缓冲液。

3.3 毛细管电泳进样条件的选择

分别考察了1.0 kPa、2.0 kPa、3.0 kPa进样压力以及5 s、10 s、15 s进样时间，雷尼替丁和有关物质C均能实现基线分离，考虑到有关物质需要对低含量的杂质有足够的检测灵敏度，同时又不能使高含量的雷尼替丁峰产生明显的拖尾。因此选择3.0 kPa进样压力以及10 s的进样时间。

分别考察了20 ℃、25 ℃、30 ℃的柱温，除了出峰时间有变化外色谱行为基本没有变化。因此选择25 ℃的柱温。

3.4 样品溶剂的选择

考虑到样品为水溶液，考察了以水作为溶剂配制对照品以及样品溶液，经与用运行缓冲液作为溶剂比较，色谱图峰型更加尖锐，检出限更低，但稳定性较差。因此选择运行缓冲液作为溶剂。

3.5 含量测定方法学验证

3.5.1 线性范围及限度试验 精密量取盐酸雷尼替丁对照品储备液2.5、5.0、7.5、10.0 mL，分别置50 mL量瓶中，用运行缓冲液稀释至刻度，摇匀，分别作为标曲溶液④⑤⑥⑦，再精密量取标曲溶液④1.0，1.0，2.0 mL，分别置50，10，10 mL量瓶中，用运行缓冲液稀释至刻度，摇匀，分别作为标曲溶液①②③，0.45 μm滤膜过滤后测定。以雷尼替丁对照品的峰面积（Y）对溶液浓度（X，μg·mL^{-1}）进行线性回归，得回归方程（n=7）：

Y=4.329 X−1.550 r=0.999 9

表明雷尼替丁在1.015~203.1 μg·mL^{-1}的浓度范围内线性关系良好。取标准曲线溶液，用运行缓

冲液依次稀释成浓度递减的溶液，测得雷尼替丁的定量限和检出限分别为 1.015 μg·mL^{-1}（*S*/*N*=10）与 0.338 μg·mL^{-1}（*S*/*N*=3）。

3.5.2 专属性试验 雷尼替丁与有关物质 A、B、C 及碱降解产物的分离：根据 BP2016 版[18]和 USP36 版[19]的雷尼替丁注射液含量测定系统适应性的要求，雷尼替丁峰与有关物质 C 峰相邻，分离度应达到要求。取系统适应性溶液①、②分别经 0.45mm 滤膜过滤，按照“2.2 项”的电泳条件，记录电泳图谱。

结果表明：盐酸雷尼替丁与有关物质 A、B、C 之间均有较好的分离度，碱降解产物（中国药典 2015 年版中杂质 I）与雷尼替丁之间以及雷尼替丁与相邻杂质峰的分离度也符合要求，经二极管阵列检测器对各峰的纯度分析，均未发现有重叠峰现象。

3.5.3 重复性及日间精密度 取盐酸雷尼替丁注射剂，按照“2.1.5 项”配制 6 份供试品溶液，0.45 μm 滤膜过滤后测定，雷尼替丁的含量为 101.1%，RSD 为 1.6%。取同批号样品连续 3d 同法操作，雷尼替丁的含量为 100.8%，RSD 为 1.0%。表明本法的重复性以及日间精密度良好。

3.5.4 稳定性 取标准曲线溶液⑤，分别于 0、2、4、6、8、12、24 h，按照“2.2 项”的电泳条件进行测定，雷尼替丁峰面积的 RSD 为 2.5%。表明本法的稳定性较好。

3.5.5 准确度 精密量取盐酸雷尼替丁注射液 2.0 mL，置 50 mL 量瓶中，再精密量取 2.5 mL，置 50 mL 量瓶中（9 份），分别精密加入雷尼替丁对照品储备液 1.5 mL、2.5 mL、3.5 mL 各 3 份，用运行缓冲液稀释至刻度，摇匀，0.45 μm 滤膜过滤后测定。雷尼替丁的平均回收率为 99.3%（RSD=3.3%；*n*=9）。表明本法的准确度较好。

3.5.6 含量测定 取盐酸雷尼替丁注射液，按照“2.1.5 项”配制供试品溶液，0.45 μm 滤膜过滤后按照“2.2 项”测定，图谱见图 1，雷尼替丁的含量结果见表 1。本法测定的雷尼替丁的含量与法定的 HPLC 法测定的结果基本一致。

3.6 有关物质方法学验证

3.6.1 有关物质 A、B、C 相对校正因子 精密量取有关物质 A、B、C 对照品储备液各 0.5、0.5、0.5、1.0、1.5、2.0 mL，分别置 100、50、10、10、10、10 mL 量瓶中，用运行缓冲液稀释至刻度，摇匀，分别作为有关物质标准曲线溶液③④⑤⑥⑦⑧，再精密量取有关物质标准曲线溶液⑤ 1.0、1.0 mL，分别置 50、20 mL 量瓶中，用运行缓冲液稀释至刻度，摇匀，分别作为有关物质标准曲线溶液①②，0.45 μm 滤膜过滤后测定。分别以有关物质 A、B、C 对照品的峰面积（*Y*）对溶液浓度（*X*，μg·mL^{-1}）进行线性回归，得回归方程（*n*=8）：

Y=3.552 *X*–0.4677 *r*=0.999 9

Y=3.672 *X*+2.314 *r*=0.999 8

Y =3.388 *X*+3.099 *r*=0.999 7

表明有关物质 A、B、C 分别在 0.7893~157.9 μg·mL^{-1}、1.003~200.6 μg·mL^{-1}、1.005~201.0 μg·mL^{-1} 的浓度范围内线性关系良好，根据标曲的斜率计算得有关物质 A、B、C 的相对校正因子分别为 1.2188、1.1788、1.2777，基本与雷尼替丁响应因子一致，可以采用自身对照法测定，不需要进行校正。

3.6.2 有关物质 A、B、C 的限度 取有关物质标曲溶液，用运行缓冲液依次稀释成浓度递减的溶液，测得有关物质 A、B、C 的定量限和检出限分别为 0.789 μg·mL^{-1}、1.003 μg·mL^{-1}、1.005 μg·mL^{-1}（*S*/*N*=10）与 0.395 μg·mL^{-1}、0.502 μg·mL^{-1}、0.502 μg·mL^{-1}（*S*/*N*=3）。

3.6.3 重复性 取盐酸雷尼替丁注射液，按照“2.1.3 项”配制 6 份有关物质供试品溶液及对照溶液，0.45 μm 滤膜过滤后按照“2.2 项”测定，图谱见图 1，有关物质测定结果见表 2。表明本法有关物质测定的重复性较好。

3.6.4 准确度 分别精密称取有关物质 A、B、C 对照品各约 10 mg，置同一 10 mL 量瓶中，加甲醇 5 mL 使溶解，用运行缓冲液稀释至刻度，作为有关物质准确度储备液。精密量取盐酸雷尼替丁注射液 2.0 mL，置 50 mL 量瓶中（9 份），分别精密加入有关物质准确度储备液 0.5 mL、0.75 mL、1.0 mL 各 3 份，用运行缓冲液稀释至刻度，摇匀，0.45 μm 滤膜过滤后测定。有关物质 A、B、C 的平均回收率分别为 113.2%（RSD=2.9%；*n*=9）、107.5%（RSD=3.0%；*n*=9）、101.1%（RSD=2.8%；*n*=9）。表明本法的准确度较好。

3.6.5 稳定性 精密量取有关物质准确度储备液 0.5 mL，置 50 mL 量瓶中，用运行缓冲液稀释至刻度，作为有关物质准确度溶液，分别于 0、2、4、6、8、12、24、36 h 按照“2.2 项”的电泳条件进行测定，有关物质 A、B、C 峰面积的 RSD 分别为 4.0%、3.1%、4.4%。表明本法的稳定性较好。

表 1 盐酸雷尼替丁注射液含量测定结果

Tab. 1 Results of contents for ranitidine hydrochloride injection

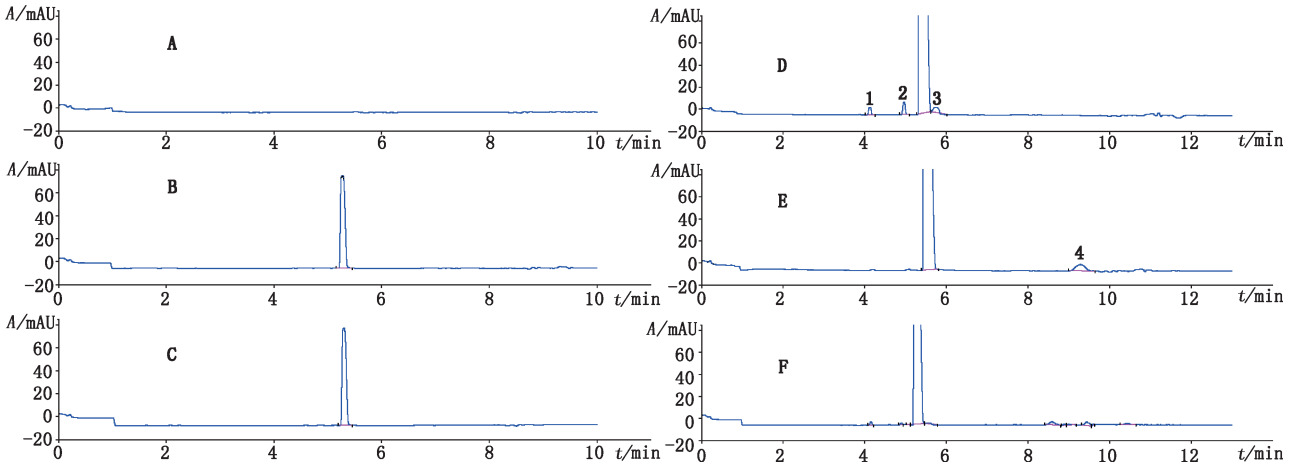
厂家（company）	批号（Lot.）	雷尼替丁含量（content of ranitidine）/%	HPLC 法雷尼替丁含量（content of ranitidine by HPLC）/%
A	1412070121 亚批号（Sub batch）3–14	100.3	99.7
	1509210121 亚批号（Sub batch）4–21	101.2	100.3
	1509230121 亚批号（Sub batch）3–13	97.8	97.7
B	1506166	100.2	99.1
	1504073	96.7	96.9
	1503134	97.1	96.9

注（note）：HPLC 法雷尼替丁含量（content of ranitidine by HPLC）为采用法定的标准[17]所测得的含量

表 2 盐酸雷尼替丁注射液有关物质测定结果（n=6）

Tab. 2 Results of related substances in ranitidine hydrochloride injection

类型（type）	最大杂质（content of the maximum impurity）	有关物质 A（content of the impurity A）	有关物质 B（content of the impurity B）	有关物质 C（content of the impurity C）	杂质总量（content of total impurities）
平均值（average）/%	0.83	0.20	0.09	0.08	1.38
相对标准偏差（relative standard deviation）/%	3.8	4.3	3.8	2.6	3.2



1. 有关物质 A（related compound A） 2. 有关物质 B（related compound B） 3. 有关物质 C（related compound C） 4. 碱降解产物（杂质 I[17]）related compound by alkali destroyed（related compound I[17]）

A. 空白样品（blank solution） B. 雷尼替丁对照（ranitidine standard solution） C. 样品含量溶液（sample solution of content） D. 系统适应性溶液①（system suitability solution ①） E. 系统适应性溶液②（system suitability solution ②） F. 有关物质样品溶液（sample solution of related substance）

图 1 含量及有关物质色谱图

Fig. 1 The chromatograms of determination for content and related substances

4 讨论

毛细管电泳方法根据分析产物电荷和质量不同，利用电渗流梯度分离的原理进行分析的一种色谱方法。本实验建立了一个针对雷尼替丁注射液的分析时间少于 13 min，相比法定标准液相色谱的梯度条件节约 2/3 的时间，避免了高盐流动相对仪器损伤的替代的毛细管电泳分析方法，并且分析的性能经验证与液相色谱系统相当。存在唯一的不足之处是毛细管系统稳定性与液相系统还有部分差距，这主要是毛细管电泳的分析机理所致。毛细管电泳具有样品取用

水溶性样品，毛细管电泳具有极大的优势，同时通过向运行缓冲液中添加有机溶剂、手性试剂、表面活性剂等改性试剂，可以分析更多类型的样品。随着毛细管仪器的改进，毛细管电泳仪的精密度和稳定性已有了较大的提高。本文建立的方法可作为盐酸雷尼替丁注射液分析的补充方法，也为盐酸雷尼替丁其他制剂的含量测定以及有关物质的分析提供了技术支持。

参考文献

[1] 傅国琴，傅强，吴立，*et al*. HPLC 法测定盐酸雷尼替丁注射液的含量[J]. 中国药师，2011，14(10)：1547
FU GQ，FU Q，WU L，*et al*. Determination of ranitidine hydrochloride injection by HPLC[J]. China Pharm，2011，14(10)：1547

[2] 吴芳花，雷毅. HPLC 法测定盐酸雷尼替丁注射液的含量及其有关物质[J]. 中国药事，2010，24(12)：1216
WU FH，LEI Y. Determination of ranitidine hydrochloride injection and its related substances by HPLC[J]. Chin Pharm Aff，2010，24(12)：1216

[3] Ashiru DAI，Patel R，Basit AW. Simple and universal HPLC-UV method to determine cimetidine，ranitidine，famotidine and nizatidine in urine：Application to the analysis of ranitidine and its metabolites in human volunteers[J]. J Chromatogr B，2007，860(2)：235

[4] 严全鸿，罗卓雅. HPLC 法测定枸橼酸铋雷尼替丁及其片剂中雷尼替丁的含量[J]. 药物分析杂志，2011，31(12)：2249
YAN QH，LUO ZY. HPLC determination of ranitidine in ranitidine bismuth citrate and its tablets[J]. Chin J Pharm Anal，2011，31(12)：2249

[5] 袁国文，金文丽，隆旭红，*et al*. 紫外－可见分光光度法测定盐酸雷尼替丁胶囊含量的不确定度评定[J]. 药物分析杂志，2011，31(03)：579
YUAN GW，JIN WL，LONG XH，*et al*. Evaluation of uncertainty measurement in content determination ranitidine hydrochloride capsules by UV spectrophotometry[J]. Chin J Pharm Anal，2011，31(03)：579

[6] 夏曙辉，谈恒山，唐薇. 紫外系数倍率法测定盐酸雷尼替丁血药浓度的研究[J]. 药物分析杂志，1998，(S1)：29
XIA SH，TANG HS，TANG W. Determination of ranitidine hydrochloride blood drug concentration by the method of UV coefficient ratio[J]. Chin J Pharm Anal，1998，(S1)：29

[7] 刘奇，王静，徐艳茹，*et al*. 高灵敏荧光法测定盐酸雷尼替丁[J]. 分析试验室，2014，33(06)：656
LIU Q，WANG J，XU YR，*et al*. Highly sensitive fluorescence method for the determination of ranitidine hydrochloride[J]. Chin J Anal Lab，2014，33(06)：656

[8] Chang YX，Qiu YQ，Du LM，*et al*. Determination of ranitidine，nizatidine，and cimetidine by a sensitive fluorescent probe[J]. Analyst，2011，136(20)：4168

[9] 李焘，胡琪，吴佳雯，*et al*. 纳米石墨烯修饰电极三联吡啶钌电化学发光法测定盐酸雷尼替丁的研究[C]. 中国化学会第十七届全国有机分析与生物分析学术研讨会论文集，2013，247
LI S，HU Q，WU JW，*et al*. Determination of ranitidine based on electrochemiluminescence from tris(2，2-bipyridyl)ruthenium(II) and graphene modified glassy carbon electrode[C]// Chinese Chemical Society：The 17th National Conference on Organic Analysis and Bioanalysis，2013，247

[10] 修荣，黄超伦，张忠敏，*et al*. Gran 电位滴定法测定盐酸雷尼替丁的含量[J]. 分析科学学报，2005，21(02)：235
XIU R，HUANG CL，ZHANG ZM，*et al*. Determination of ranitidine hydrochloride by gran potentiometric titration[J]. J Anal Sci，2005，21(02)：235

[11] SHAH SA，RATHOD IS，SAVALE SS，*et al*. Development of a sensitive high-performance thin-layer chromatography method for estimation of ranitidine in urine and its application for bioequivalence decision for ranitidine tablet formulations[J]. J Chromatogr B，2002，767(1)：83

[12] NOVAKOVIĆ J. High-performance thin-layer chromatography for the determination of ranitidine hydrochloride and famotidine in pharmaceuticals[J]. J CHROMATOGR *A*，1999，846(1－2)：193

[13] WU SM，HO YH，WU HL，*et al*. Simultaneous determination of cimetidine，famotidine，nizatidine，and ranitidine in tablets by capillary zone electrophoresis[J]. Electrophoresis，2001，22(13)：2758

[14] 陈丁龙，章竹君，罗教华，*et al*. 微透析－毛细管电泳联用研究盐酸雷尼替丁在家兔血液中的代谢过程[J]. 西南师范大学学报(自然科学版)，2005，30(03)：505
CHEN DL，ZHANG ZJ，LUO JH，*et al*. Determination and pharmacokinetics study of unbound ranitidine hydrochloride in rabbit by capillary electrophoresis with microdialysis[J]. J Southwest China Normal Univ(Nat Sci)，2005，30(03)：505

[15] 张振南，王贤亲，孙哲，*et al*. LC-ESI-MS 测定血浆中盐酸雷尼替丁的含量[J]. 中国卫生检验杂志，2009，19(11)：2564
ZHANG ZN，WANG XQ，SUN Z，*et al*. Determination of ranitidine hydrochloride in human plasma by LC-ESI-MS[J]. Chin J Health Lab Technol，2009，19(11)：2564

[16] 蒋旻，赵国栋，蒋可. 盐酸雷尼替丁的 HPLC/APCIMS 分析[J]. 药物分析杂志，1998，(S1)：272
JIANG Y，ZHAO GD，JIANG K. Analysis of ranitidine hydrochloride byHPLC/APCIMS[J]. Chin J Pharm Anal，1998，(S1)：272

[17] 中国药典 2015 年版. 二部[S]. 2015：1105
ChP 2015. Vol Ⅱ[S]. 2015：1105

[18] BP 2016 Vol Ⅲ[S]. 2016：1107

[19] USP 39 Vol Ⅲ[S]. 2016：5670

[20] KELLY MA，ALTRIA KD，GRACE C，*et al*. Optimisation，validation and application of a capillary electrophoresis method for the determination of ranitidine hydrochloride and related substances[J]. J Chromatogr A，1998，798(1－2)：297

[21] MORRIS VM，HARGREAVES C，OVERALL K，*et al*. Optimization of the capillary electrophoresis separation of ranitidine and related compounds[J]. J Chromatogr A，1997，766(1－2)：245

(本文于 2016 年 12 月 16 日收到)