

★综述★

气相色谱-红外光谱联用技术及其在药物分析中的应用

刘颖, 胡昌勤*

(中国药品生物制品检定所, 北京 100050)

摘要: GC-FTIR 作为一种具有潜力的应用技术, 目前已经在石油、考古、地质等领域应用, 且在药物分析领域的应用也日益增多。本文综述了 GC-FTIR 技术的发展及其在药物分析领域中的应用。每种化合物都具有唯一的红外光谱图, GC-FTIR 联用技术在复杂体系化合物定性方面能够提供每一化合物的完整结构信息, 能够较好的区分异构体, 因此是 GC-MS 的重要辅助手段。

关键词: 药物分析; GC-FTIR; 挥发性物质; 结构确证

中图分类号: R917 **文献标识码:** A **文章编号:** 0254-1793(2009)03-0512-05

Application of Gas Chromatograph-Fourier Transform Infrared spectrometry in pharmaceutical analysis

LIU Ying HU Chang-qin*

(National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 100050, China)

Abstract GC-FTIR, as a potential technique has been used in the areas of petroleum products, archaeology and organic geochemistry, and now more and more applications were reported in pharmaceutical analysis. This paper reviewed the advances in GC-FTIR technique and its applications in pharmaceutical analysis. As each compound has an unique infrared spectrum, GC-FTIR technique can provide the intact structural information for each compound in identification of unknown components in complex mixture, especially in identification of isomeric compound, so it is an important complementary technique of GC-MS.

Key words Pharmaceutical analysis; GC-FTIR; Volatile compound; Structural characterization

色谱技术经过近一个世纪的发展, 已经成为一种广泛使用的分析方法。众所周知, 气相色谱是物质分离和定量分析的有效手段, 但在定性方面始终存在困难, 仅靠保留指数定性未知物或未知组分是非常不可靠的。红外光谱法能提供丰富的分子结构信息, 是非常理想的定性鉴定工具。然而红外光谱法原则上只适用于纯化合物, 对于混合物的定性分析常常无能为力。将这两种技术取其所长, 即将气相色谱的高效分离及定量检测能力与红外光谱独特的结构鉴定能力结合在一起, 就是气相色谱-红外光谱 (GC-FTIR) 联用技术的设计思路。

1 前言

20 世纪 60 年代就有人尝试气相色谱与红外光谱的在线联用, 但当时的色散型红外光谱仪因扫描

速度慢、灵敏度低等不足, 难以做到同步跟踪扫描, 也难以胜任微量组分的检测。干涉型傅立叶变换红外光谱仪的出现为 GC-FTIR 联用创造了条件。1967 年 Low 和 Freeman 首次演示了气相色谱-傅立叶变换红外光谱联用实验^[1]。与色散型红外光谱仪相比, 干涉型傅立叶变换红外光谱仪光通量大, 检测灵敏度高, 能够检测微量组分, 而且由于多路传输, 可同时获取全频域光谱信息, 其扫描速度快, 可同步跟踪扫描气相色谱馏分。70 年代, 窄带汞镉碲 (MCT) 检测器代替了热释电 (TGS) 检测器^[2], 内壁镀金硼硅玻璃光管代替了早期的不锈钢光管, 这两项关键技术使气相色谱-红外光谱联用技术进入了实用阶段。这些突破性的发展, 使 GC-FTIR 联用仪器的检测限降低了大约 3 个数量级, 进入商品化

生产阶段。

2 GC-FTIR联用系统组成

GC-FTIR联用系统主要由气相色谱、接口、红外光谱、计算机数据系统四个单元组成。试样经气相色谱分离后各馏分按保留时间顺序进入接口,与此同时,经干涉仪调制的干涉光汇聚到接口,与各组分作用后干涉信号被汞镉碲(MCT)液氮低温光电检测器检测。计算机数据系统存储采集到的干涉图信息,经快速傅立叶变换得到组分的气态红外谱图,进而可通过谱库检索得到各组分的分子结构信息。

2.1 接口

接口是联用系统的关键部分,由于接口的类型不同,目前有三种 GC-FTIR联用仪器。

(1)光管(light pipe) 目前普遍采用的是Azzarag光管,为内表面镀金的硼硅毛细管。红外光线经镀金内壁的多次反射,有效地增加了光管的长度。根据Beer定律,光程增加,吸收值相应增加,提高了检测灵敏度,而且金的化学惰性可以防止样品在高温下分解。因为光管型GC-FTIR操作简便,价格相对低廉,所以至今普遍使用的仍是光管接口。光管接口的缺点主要是灵敏度较低,一般在纳克级。Brown等^[3]探讨了影响光管型GC-FTIR灵敏度的各种因素,包括动镜的移动速率、检测器的类型、光管的温度以及光管的尺度等。向延生等^[4]考查了光管温度和尾吹等因素对GC-FTIR联机检测的影响,以烷基酚混合物为分析样品,得出了GC-FTIR操作的最佳条件:光管温度越低,信号强度越高,噪音越低;样品组分不太复杂时,用中粗毛细管柱,载气流速在 $2\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 左右时,可不加尾吹。

(2)基质隔离技术^[5](matrix isolation) 基质隔离技术与红外光谱仪联用最早出现在80年代中期,该技术是将气体样品用基质气体混合后,低温冷凝在收集盘上进行光谱学研究。这样,联机后气相色谱的馏分可以低温冷凝在收集盘上,进行红外光谱检测。样品中不稳定的分子被基质隔离气体隔开,冷凝后没有分子间的相互作用又没有分子转动,所以谱峰尖锐,强度高,而且可以多次扫描获得高信噪比的红外图谱。这种接口的检测限一般为几十个pg。其缺点是不能实时记录,操作繁琐,仪器相对昂贵。

(3)直接沉积技术^[6~8](direct deposition) 直接沉积技术与基质隔离相似,气相馏分低温冷凝移动的透明ZnSe红外窗片上。不同的是没有基质气体,样品分子没有被基质隔离,所以当馏分冷凝后可

以直接采集到红外图谱,即可以实时记录。同基质隔离技术相同,馏分冷凝在窗片上,可以多次扫描获得高信噪比的红外图谱。直接沉积技术的优点是这种方法得到的红外图谱与标准的KBr图谱是一样的,也就是其图谱库要远远大于基质隔离和气相红外图谱。

2.2 GC-FTIR数据处理系统可提供的信息

由于后两种仪器相对昂贵,目前普遍使用的是光管型GC-FTIR,其数据处理系统可提供以下信息:

2.2.1 色谱图 由GC-FTIR得到的色谱图谱称重建色谱图,它是将检测器记录的干涉图经过计算机处理后的结果,主要有三种。

(1)官能团色谱图 它是在GC-FTIR联机过程中通过实时处理技术而获得。操作者可以预先设定5个“窗口”波数范围,测定过程中当某一窗口出现光谱图时,就表示样品可能含有与此吸收范围相关的官能团,通过对光谱进行积分处理,将其转换成相应的色谱图,红外光谱仪就成了气相色谱的选择性检测器。例如,把某一窗口设定在羰基特征吸收 $1680\sim 1800\text{ cm}^{-1}$ 区间,只有当样品含有羰基化合物时,才会有色谱峰出现。

(2)总吸收度重建色谱图 它不是实时得到的,而是在数据收集后通过计算获得的。色谱图上各色谱峰的响应强度是相应化合物的红外总吸收强度,能比较全面地反映色谱流出情况。但因其不是实时记录,且信噪比较低,这在很大程度上影响了它的应用。

(3)Gram-Schmidt重建色谱图 De Haseth和Isenhour^[9]提出了Gram-Schmidt矢量正交化法,可直接从干涉数据重建色谱图。其基本原理是在第一个样品馏分淋洗出来之前,从采集的扫描数据中选出仅含载气背景的干涉图,通过Gram-Schmidt矢量正交化确定一个代表载气背景干涉数据的基集,然后从后来的干涉数据中除去背景信息,并计算出背景与馏分之间的差。此时,红外光谱仪相当于气相色谱的检测器。红外光谱检测的是光谱的总吸收强度,Gram-Schmidt重建色谱图是在联机运行后计算出来的,其突出优点是信噪比高。虽然其横坐标是时间,但它却不是实时的,同时,由于不同种类的化合物的红外总吸收度不同,峰面积不能反映化合物的含量。因此,这种图一般只作为色谱馏分示意图,为关联红外光谱图与气相色谱图提供帮助。

2.2.2 红外光谱图 混合物经气相色谱分离后可

以得到每一种馏分的气态红外光谱图,通过红外光谱图可以解析化合物的结构信息。

2.2.3 色谱保留时间 如果气相色谱同时装有 FID 检测器,馏分从光管流出后到达 FID 检测器,得到气相色谱保留时间。色谱保留时间是红外光谱定性的重要辅助数据。

2.2.4 GC-FTIR 谱库检索 目前,商用 GC-FTIR 仪器一般都带有谱图检索软件,可以对 GC 馏分进行定性检索。将得到的 GC 馏分气态红外光谱图与计算机中储存的气态红外标准谱图进行比较,以实现未知组分的确认。但目前由于化合物的气态红外标准谱图数目有限,使其应用受到限制。

3 GC-FTIR 联用技术在药物分析中的应用

GC-FTIR 作为一种具有潜力的应用技术,目前已经在石油^[10]、考古^[11]、地质^[12]等领域应用,且在药物分析领域的应用也日益增多。

3.1 在中药分析中的应用

目前 GC-FTIR 联用技术已经广泛应用于中药挥发性组分的研究,特别是在对其挥发油成分的分离及结构鉴定方面发挥了重要作用。中草药的挥发油成分一般都很复杂,常常含有异构体,在对其进行结构鉴别时 GC-MS 具有一定的局限性,而 GC-FTIR 可以提供准确的信息。

红外光谱鉴定芳烃取代基异构体、顺反异构体以及含氧萜类化合物的可靠性明显优于质谱。利用 GC-FTIR 联用仪,刘密新等^[13]分析了小茴挥发油的化学组成,鉴定出 9 种物质。刘布鸣等^[14]确证白花前胡、马山前胡两种植物挥发油的主要化学成分为蒎烯等化合物,并鉴定了其中的同分异构体;通过对这两种植物挥发油成分的对比,为中药前胡的质量研究与资源开发提供了科学数据。李智立等^[15]应用 GC-FTIR 法对单叶蔓荆子挥发油的主要化学成分进行了验证。

GC-FTIR 和 GC-MS 的结合,可以使定性分析的准确性大大提高。采用 GC-FTIR 和 GC-MS 联机分析技术,刘密新等^[16]分析了砂仁挥发油的化学组成,发现 GC-FTIR 和 GC-MS 的色谱图出峰顺序以及强度都非常一致,共分离出 38 种物质,确定了 34 种化合物,并指出利用 GC-FTIR 辅助 GC-MS 可提高分析的准确性;王维等^[17]证明肯尼亚没药挥发油的主要成分是单萜和倍半萜,共鉴定出 16 个化合物;沈世杰等^[18]对 7 种 19 个郁金药材的挥发油进行了系统分析,共分离到 101 个气相色谱峰,鉴定了 57 个成分;梁鸣等^[19]对合成松油醇及

其杂质、原料松节油、合成中间体粗油和天然松油醇进行了分析研究,为判断松油醇产品中杂质产生的原因及改进生产工艺提供了依据;张国彬等^[20]对萼果香薷挥发油的化学组成进行了研究。

阎吉昌等^[21]应用 GC-MS 测定红景天挥发油主要成分,当检索质谱相似指数相近时,参照 GC-FTIR 给出的结果,借助红外光谱给出的官能团信息可清楚地确定或排除可疑的化合物;Jibao Cai^[22]等比较了分别应用 GC-FTIR 和 GC-MS 分析香紫苏精油的结果,表明应用 GC-FTIR 得到的结果是 GC-MS 得到信息的有力补充,并且红外光谱的差谱技术,使气相色谱中的重叠峰能够得到鉴别而不需要进一步分离;于万滢^[23]等采用气相色谱/四极杆质谱 (GC/qMS)、气相色谱/正交加速飞行时间质谱 (GC/oafTOFMS) 和 GC-FTIR 对一种陕西产刺五加茎挥发油的化学成分进行了分析,基于 GC/qMS 谱库的检索功能,结合 GC-FTIR 在结构鉴别上的优势和 GC/oafTOFMS 对质谱碎片离子的精确质量测定功能,成功地实现了对 68 个组分的定性分析。与使用单一联用技术相比,利用多种色谱联用技术在定性分析中的互补性,可以明显提高对复杂组成挥发油类样品分析的可靠性。

3.2 在其它领域中的应用

鉴于 GC-FTIR 联用技术对化合物的鉴别能力,其在鉴别生物样品中的药物、毒物、麻醉品及其代谢产物等方面已被广泛应用。

Mossoba 等^[24]对 GC-FTIR 在脂肪酸分析中的应用进行了综述;GC-FTIR 联用技术可以应用于氨基酸和酯化脂肪酸的研究,武俊等^[25]应用 GC-MS 和 GC-FTIR 对细菌 CDS-1 降解呋喃丹的产物进行了分析,确定在呋喃丹降解后期产生的具有刺激性气味的物质的主要成分为藏茴香酮。Praisler 等^[26~28]建立了基于模式识别技术的专家系统,可以筛查安非他明类违禁药品。张喜轩等^[29]利用 GC-FTIR 联用技术建立了巴比妥类药物的气相红外光谱库,对 7 种巴比妥类药物实现了较好的分离,各个药物的红外光谱经计算机检索,均快速得到验证,血中药物为 $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时仍能准确鉴别。

3.3 在鉴别药物残留溶剂中的应用

残留溶剂测定是药物分析中的一项具有挑战性的任务。由于不同的生产企业可以采用不同的生产工艺生产相同药品,而且药品生产的工艺也在不断的改进,药品中残留溶剂的种类不断变化,使得残留溶剂在具体样品中具有不确定性。对残留溶剂测定

中的未知峰进行定性鉴别是残留溶剂测定的难点。我们应用 GC-MS 和 GC-FTIR 对 ICH 规定的 60 种常用有机溶剂进行了测定,建立了 60 种有机溶剂的标准质谱图库和气态红外光谱图库以及在检出限浓度的质谱图库和气态红外光谱图库,形成了药品残留溶剂定性知识库^[30]。探讨了药品残留溶剂测定知识库应用的基本过程^[31],应用知识库可以不使用标准物质,快速准确的鉴别药品中的未知残留溶剂;质谱和红外光谱作为互为补充的两种鉴别工具,如果得出相同的结论,可以准确定性化合物。在盐酸头孢他美酯的残留溶剂测定中,利用 GC-FTIR 成功地鉴别出了异丙醇^[32]。但影响其应用的关键是灵敏度较低,利用吹扫捕集、固相微萃取等样品前处理技术将可以提高灵敏度,使其应用不断增加。

4 结语

随着仪器与计算机的发展,GC-FTIR 联用技术得到了空前的发展,应用领域越来越广泛,发挥着重要作用,尤其在异构体的分离与鉴定方面有其他分析方法无可比拟的优越性。然而在痕量组分定性方面,GC-FTIR 还受到两方面的限制:一是普遍应用的光管型 GC-FTIR 检测灵敏度较低;二是可供检索的标准气相红外图谱数量少,不能像 GC-MS 那样方便检索,有些组分不能定性。应用双冷阱进样技术,预前柱进样技术,顶空进样技术等可不同程度提高系统的灵敏度。随着各类标准谱库的增加与完善,会使 GC-FTIR 的检索范围逐渐扩大,解决分析、鉴定的难题。

GC-FTIR 联用技术在化合物定性方面是 GC-MS 的重要辅助手段,GC-MS 在化合物定性中广泛使用主要基于的优点有:灵敏度高,具有强大的标准谱图数据库方便检索。但是,仅仅依靠 GC-MS 得到的结果对化合物进行定性并不十分充分,其缺点有:不能够区分异构体;有时候计算机给出的几个化合物具有相似的检索相似度,难以判断结果。而红外光谱在化合物定性方面的优点有:能够提供化合物完整的结构信息,能够区分异构体,每种化合物都具有唯一的红外光谱图。这些特性使得 GC-FTIR 成为 GC-MS 的重要补充,二者的结合是化合物定性更加准确。而且红外检测器是非破坏性的,组分在经过红外检测后可以继续进行质谱检测,实现 GC-FTIR-MS 联用,进一步提高检测结果的可靠性。

参考文献

- Low M JD, Colman I. The measure of infrared emission spectra using multiple-scan interferometry. *Spectrochim Acta*, 1966, 22: 369
- Gomez-Taylor M M, Griffiths P R. On-line identification of gas chromatographic effluents by dual-beam Fourier transform infrared spectrometry. *Anal Chem*, 1978, 50: 422
- Brown R S, Lennon J J. Factors affecting sensitivity in light pipe gas chromatography Fourier transform infrared interfaces. *Appl Spec*, 1991, 45 (4): 666
- XIANG Yan-sheng (向延生), LI Hong (李红), YU Yu-hui (余跃慧). Gas chromatography / Fourier transform Infrared Spectroscopy (GC/FTIR) and its application (毛细柱气相色谱-傅立叶变换红外联用技术及其应用研究). *J Jianghan Petroleum Inst* (江汉石油学院学报), 1998, 20(3): 24
- Reedy G T, Ettinger D G, Schneider J F, et al. High-Resolution Gas Chromatography Matrix Isolation Infrared Spectrometry. *Anal Chem*, 1985, 57: 1602
- Boume S, Haefner A M, Norton K L, et al. Performance Characteristics of a Real-Time Direct Deposition Gas Chromatography / Fourier Transform Infrared Spectrometry System. *Anal Chem*, 1990, 62: 2448
- Fuoco R, Shafer K H, Griffiths P R. Capillary Gas Chromatography / Fourier Transform Infrared Microspectrometry at Subambient Temperature. *Anal Chem*, 1986, 58: 3249
- Haefner A M, Norton K L, Griffiths P R, et al. Interfaced Gas Chromatography and Fourier Transform Infrared Transmission Spectrometry by Elite Trapping at 77 K. *Anal Chem*, 1988, 60: 2441
- de Haseth J A, Isenhour T L. Reconstruction of Gas Chromatograms from Interferometric Gas Chromatography Infrared Spectrometry Data. *Anal Chem*, 1977, 49: 1977
- Kempe J, Belmann C, Meyer D, etc. GC-IR based two-dimensional structural group analysis of petroleum products. *Anal Bioanal Chem*, 2005, 382(1): 186
- Shillito M, Ahnonda M J, Wicks K, etc. The use of FT-IR as a screening technique for organic residue analysis of archaeological samples. *Spectrochim Acta Part A: Molecular Biomolecular Spectroscopy*, 2009, 72(1): 120
- Zubrik A, Šaman D, Václavík S, etc. Phyllocladane in brown coal from Handlová, Slovakia: Isolation and structural characterization. *Organic Geochemistry*, 2009, 40(1): 126
- LIU Mi-xin (刘密新), WANG Wei (汪伟). GC-FTIR analysis of the volatile oils of *foeniculum vulgare* (GC-FTIR 法分析天然小茴挥发油). *Spectrosc Spectral Anal* (光谱学与光谱分析), 1996, 16(5): 35
- LIU Bu-ming (刘布鸣), ZHANG Hui-lin (张慧玲), LONG Gang-qiang (龙刚强). GC-FTIR analysis of the chemical constituents of essential oil of *radix peucedani* (前胡挥发油化学成分 GC/FTIR 分析). *J Guangxi Chem Ind* (广西化工), 1995, 24(1): 32

- 15 LI Zhi-li (李智立), LIU Shu-ying (刘淑莹). Study on Chemical Constituents of Essential Oil of Vitex Rotundifolia L. by Gas Chromatography Mass Spectrometry (单叶蔓荆子挥发油成分的 GC/MS 分析). *Chin J Chromatogr* (色谱), 1997, 15(4): 344
- 16 LU Mi-xin (刘密新), WANG Wei (汪伟). GC-FTIR analysis of the chemical constituents of essential oil of fructus anoni (GC-MS 和 GC-FTIR 联用分析砂仁挥发油的成分). *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1997, 28(4): 202
- 17 WANG Wei (王维), ZHU Yong-xin (朱永新), QIN Xiang-lin (秦祥林), et al. Analysis of Chemical Constituents of Essential Oil of MYRRHA from Kenya (肯尼亚没药挥发油化学成分研究). *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 1995, 15(6): 33
- 18 SHEN Shi-jie (沈世杰), HAN Jiu-man (韩纠缙). GC-FTIR analysis of the chemical constituents of essential oil of radix curcumae (郁金挥发油化学成分的研究). *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1997, 28(1): 10
- 19 LIANG Ming (梁鸣), CHEN Min (陈敏), CAI Chun-ping (蔡春平), et al. Analysis of Terpeneol and Improvement of Technology Process in Terpeneol Production (松油醇的分析及其生产工艺改进的研究). *Chin J Chromatogr* (色谱), 2002, 20(6): 577
- 20 ZHANG Guo-bin (张国彬), WANG Ming-kui (王明奎), CHEN Yao-zu (陈耀祖), et al. GC/MS and GC/FTIR in the study chemical constituents of volatile oil from *Elettaria albobacarpa* Pries (GC/MS 和 GC/FTIR 法对萼果香薷挥发油化学成分的研究). *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 1994, 29(10): 602
- 21 YAN Ji-chang (阎吉昌), XU Shao-min (徐少敏). Studies on the Volatile Oil Composition of *Rhodiola* Using GC/MS/DS and GC/IR/DS (红景天挥发油的 GC/MS/DS 和 GC/IR/DS 研究). *Chem Chin Univ* (高等学校化学学报), 1994, 15(8): 1175
- 22 Jibao Cai Ping Lin, Xiaokun Zhu Qingde Su. Comparative analysis of clary sage (*S. sclarea* L.) oil volatiles by GC-FTIR and GC-MS. *Food Chemistry*, 2006, 99: 401
- 23 YU Wan-ying (于万滢), ZHANG Hua (张华), HUANG Wei-dong (黄威东), et al. Analysis of the Volatile Oil from the Stem of *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim.) Hans with Several Hypenated Methods of Gas Chromatography (多种气相色谱联用技术分析陕西刺五加茎挥发油的化学成分). *Chin J Chromatogr* (色谱), 2005, 23(2): 196
- 24 Magdi M. Mossoba R. E. McDonald Martin P. Yurawecz et al. Application of on-line capillary GC-FTIR spectroscopy to lipid analysis. *Eur J Lipid Sci Technol*, 2001, 103: 826
- 25 WU Jun (武俊), HONG Qin (洪青), CHEN Yi-nan (陈一楠), et al. Analysis of the degrading products of carbonfuran by sphingomonas sp with GC/MS and GC/FTIR (GC/MS 和 GC/FTIR 分析细菌降解呋喃丹的产物). *Spectrosc Spectral Anal* (光谱学与光谱分析), 2006, 9: 1716
- 26 M. Praisle, I. Dirinck, J. Van Bocxlaer et al. Identification of novel illicit amphetamines from vapor-phase FTIR spectra - a chemometric solution. *Talanta*, 2000, 53: 155
- 27 M. Praisle, I. Dirinck, J. F. Van Bocxlaer et al. Computer-aided screening for hallucinogenic and stimulant amphetamines with gas chromatography-Fourier Transform Infrared Spectroscopy (GC-FTIR). *J Anal Toxicol*, 2001, 25: 45
- 28 M. Praisle, I. Dirinck, et al. Pattern recognition techniques screening for drugs of abuse with gas chromatography Fourier transform infrared spectroscopy. *Talanta*, 2000, 53: 177
- 29 ZHANG Xi-xuan (张喜轩), FAN Cui-zhi (范垂昌), JIA Jing-tao (贾静涛), et al. The Creation of a Standard Library of Spectra Using GC-FTIR and Its Application in Screening Analysis of Barbiturates (GC-FTIR 标准谱库的建立及其在巴比妥类药物筛选分析中的应用). *J China Med Univ* (中国医科大学学报), 1995, 24(5): 466
- 30 Ying Liu Chang-Qin Hu. Establishment of a knowledge base for identification of residual solvents in pharmaceuticals. *Anal Chim Acta*, 2006, 575: 246
- 31 LIU Ying (刘颖), HU Chang-qin (胡昌勤). Fundamental research and application of the knowledge base for residual solvent determination in pharmaceuticals (药品残留溶剂测定知识库及其应用). *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2007, 27(12): 1938
- 32 LIU Ying (刘颖), HU Chang-qin (胡昌勤). Standardization on Establishment of Residual Solvent Determination Method for Quality Control Requirements of Cefetamet Pivoxil Hydrochloride (盐酸头孢他美酯质量标准残留溶剂检查方法的标准化研究). *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2007, 27(1): 106

(本文于 2009 年 1 月 19 日修改回)