UPLC 法测定丙烯酸骨架离子交换树脂中的残留物

董佳琳，姜 楠，贾幼智*，潘红娟
（中国医药工业研究总院，上海 201203）

摘要：建立了超高效液相色谱 - 紫外（UPLC-UV）双波长法同时测定丙烯酸骨架离子交换树脂中 8 种残留物，即丙烯酸（**1**）、甲基丙烯酸（**2**）、丙烯酸甲酯（**3**）、甲基丙烯酸甲酯（**4**）、二甲基丙烯酸乙二醇酯（**5**）、甲基丙烯酸丙酯（**6**）、二乙烯苯（**7**）和萘（**8**）。采用恒温振荡提取，以水和乙醇为提取液。色谱柱采用 Thermo Acclaim-C_{18} 柱（2.1 mm×150 mm，3 μm），流动相 A 为 10 mmol/L 磷酸二氢钾溶液，B 为乙腈，梯度洗脱。**1**、**2**、**3**、**4**、**5**、**6**、**8** 的检测波长采用 210 nm，**7** 的检测波长采用 237 nm。经方法学验证，建立的方法专属性及准确度良好，8 种残留物的定量限和检测限分别为 0.03 ～ 0.12 μg/ml 和 0.01 ～ 0.04 μg/ml。

关键词：丙烯酸骨架离子交换树脂；超高效液相色谱；残留物
中图分类号：R917 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)01-0113-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.01.013

Determination of Residues in Acrylic Skeleton Ion-exchange Resins by UPLC

DONG Jialin, JIANG Nan, JIA Youzhi*, PAN Hongjuan
(*China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: An ultra-high performance liquid chromatography-ultraviolet (UPLC-UV) dual-wavelength method was established for the simultaneous determination of eight residues in acrylic skeleton ion-exchange resin, namely acrylic acid (**1**), methacrylic acid (**2**), methyl acrylate (**3**), methyl methacrylate (**4**), ethyleneglycol dimethacrylate (**5**), *N*-propyl methacrylate (**6**), divinylbenzene (**7**) and naphthalene (**8**). A Thermo Acclaim-C_{18} column was used, and the analysis was carried out in the gradient elution mode with 10 mmol/L potassium dihydrogen phosphate solution as mobile phase A, and acetonitrile as mobile phase B. The detection wavelengths for **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **8** were 210 nm, and for **7** was 237 nm. According to the methodological verification, the established method had good specificity and accuracy. The limits of quantification and detection of the eight residues were 0.03 − 0.12 μg/ml and 0.01 − 0.04 μg/ml, respectively.

Key Words: acrylic skeleton ion-exchange resin; UPLC; residue

离子交换树脂是一类人工合成的具有交换基团的网状高分子化合物，在药学领域主要用于抗菌药、生物制品以及天然产物等的提取、分离和浓缩，以及制成药物树脂应用于药物递送系统[1]。树脂在制备过程中，会残留有毒的单体、交联剂和致孔剂等，这些物质易流入药液造成二次污染。根据合成所用有机单体的不同，树脂可分为苯乙烯型、丙烯酸型、多乙烯多胺 - 环氧氯丙烷型和酚醛型等[2]。我国《大孔吸附树脂分离纯化中药提取液的技术要求（暂行）》和国家药品监督管理局药品审评中心均对苯乙烯骨架大孔吸附树脂残留物的检查项目和限度做出了要求，并指出对于其他类型的大孔吸附树脂，或在树脂生产过程中应用了其他可能有安全性问题的致孔剂等添加剂，则应检查相应基团或添加剂[3]。

丙烯酸骨架离子交换树脂呈弱酸性，可用于氨基糖苷类抗菌药的分离纯化。其残留物主要为丙烯

收稿日期：2021-03-05
作者简介：董佳琳(1995—)，女，硕士研究生，专业方向：药品质量标准研究。
E-mail：jialindong11@163.com
通信作者：贾幼智(1978—)，女，副研究员，硕士生导师，从事药品质量研究与开发。
E-mail：jiayouzhi@sinopharm.com

酸（acrylic acid，**1**）、甲基丙烯酸（methacrylic acid，**2**）、丙烯酸甲酯（methyl acrylate，**3**）、甲基丙烯酸甲酯（methyl methacrylate，**4**）、二甲基丙烯酸乙二醇酯（ethyleneglycol dimethacrylate，**5**）、甲基丙烯酸丙酯（*N*-propyl methacrylate，**6**）、二乙烯苯（divinylbenzene，**7**）以及萘（naphthalene，**8**），具体化学结构式见图 1。目前，在医药领域中关于丙烯酸酯类聚合物中残留物的研究较少，已有的文献报道主要集中在化工、包装材料等方面，分析方法主要为 GC 法和 HPLC 法。如黎永锦等采用顶空 - 气相色谱（HS-GC）法测定食品包装容器中残留的 **4**，该方法检测限为 2 μg/g[4]；张朝阳等采用 HPLC 法测定卡波姆共聚物中残留的 **1**，该方法检测限为 16 μg/g[5]。采用 GC 法时，由于 **1**、**2** 为酸性物质，会与暴露在衬管石英玻璃表面和石英棉上的硅烷醇基团相互作用，残留在进样口难以去除，影响方法的准确性。

本研究建立了超高效液相色谱 - 紫外（UPLC-UV）双波长法同时测定丙烯酸骨架离子交换树脂中 8 种残留物（**1** ～ **8**），并对用于氨基糖苷类抗菌药分离纯化的 6 种树脂在 2 种提取液（水和乙醇）中的残留物进行考察，以期为氨基糖苷类抗菌药分离应用中 8 种树脂残留物的测定及药物迁移风险的评估提供依据。

1　仪器与试药

LC-30A 型液相色谱仪（配置二极管阵列检测器，日本 Shimadzu 公司）；THZ-C 型恒温振荡器（苏州培英实验设备有限公司）；0.22 μm 有机相针式滤器（上海安谱实验科技股份有限公司）。

1（含量 99%，批号 K1901151）、**3**（含量 99.5%，批号 F1807060）、**4**（含量 99.5%，批号 H1905174）和 **7**（含量 80%，批号 E1914067）的对照品均购于上海阿拉丁生化科技有限公司；**2**（含量 99%，批号 C10649624）和 **8**（含量 99.7%，批号 C10530233）的对照品均购于上海麦克林生化科技有限公司；**5**（含量 98%，批号 T19E030）和 **6**（含量 95%，批号 X11D023）的对照品均购于英国 Alfa Aesar 公司；无水乙醇（以下称“乙醇”）、乙腈为色谱纯，磷酸二氢钾、磷酸为分析纯，水为纯化水。

JK110 树脂、HZD-2 树脂和 HD-2 树脂均购于上海华震科技有限公司；D113 树脂和 D152 树脂均购于天津南开和成科技有限公司；D318 树脂（河南和成新材料科技有限公司）。

2　方法与结果

2.1　丙烯酸骨架离子交换树脂中残留物的分析

2.1.1　合成工艺残留物

丙烯酸骨架离子交换树脂的工艺残留物主要包括未聚合的单体 **1** ～ **4**，以及未反应完全的交联剂 **5** ～ **7** 等[6]。单体与交联剂共聚后可直接得到球状交联共聚体，常用工艺中多选择 **1** ～ **4** 中的一种或者几种作为聚合单体，以 **7** 作为常用交联剂，也可用交联剂 **5**、**6** 来改善树脂性能。

2.1.2　未知残留物

前期研究中采用 GC-MS 法分别对不同种类的树脂样品进行定性筛选分析，观察到 JK110 树脂、HD-2 树脂、D113 树脂、D152 树脂和 D318 树脂这 5 种样品中均检出 1 个未知残留物，其中 D152 树

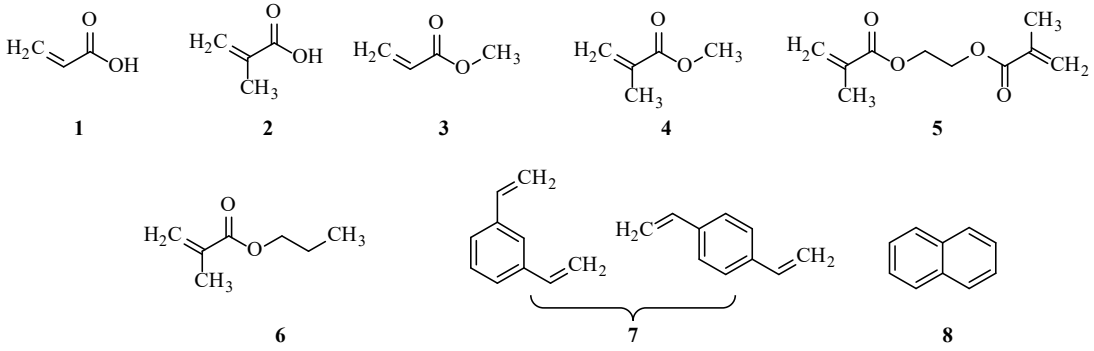


图 1　8 种树脂残留物的化学结构式

Fig.1　Chemical Structures of Eight Resin Residues

脂中的含量最高，该残留物通过与美国国家标准与技术研究院（NIST）质谱数据库对比，判定可能为**8**。采用**8**对照品分别进行液相和气相定位，显示保留时间均一致，因此进一步判定该未知残留物为**8**。据文献报道，工业用**7**中包含可能未反应的原料及副产物**8**等[7]；致孔剂种类繁多，常用的有烷烃、汽油、煤油等，其中石油产品中多存在多环芳烃**8**[6,8]。

2.2 丙烯酸骨架离子交换树脂中残留物的控制

8种树脂残留物中，**1**～**6**具有丙烯酸酯结构，存在潜在的基因毒性[9]，但均未见有明确的毒性数据报道。经查询，致癌性数据库（carcinogenic potency database，CPDB）中结构类似的丙烯酸乙酯的半数中毒剂量（TD_{50}）为119 mg·kg^{-1}·d^{-1}，计算得可接受摄入值为119 μg/d[10]。**7**有苯环结构，美国环境保护署公布的无可见作用剂量水平（no observed effect level，NOEL）值为30 mg·kg^{-1}·d^{-1}。**8**在世界卫生组织国际癌症研究机构公布的2B类致癌物清单中，根据TD_{50}为22.1 mg·kg^{-1}·d^{-1}，计算得该化合物的可接受摄入值为22.1 μg/d[10]。本研究参考国家药品监督管理局药品审评中心及文献对苯乙烯骨架树脂残留物的限度（20 μg/g）要求[11]，对丙烯酸骨架离子交换树脂中的残留物进行测定分析。

2.3 色谱条件

色谱柱 Thermo Acclaim-C_{18}柱（2.1 mm×150 mm，3 μm）；*流动相* A为10 mmol/L磷酸二氢钾溶液（用磷酸调至pH 2.5），B为乙腈，梯度洗脱（0—5.0 min，A 90%—80%；5.0—5.1 min，A 80%—60%；5.1—10.0 min，A 60%—35%；10.0—17.0 min，A 35%；17.0—17.1 min，A 35%—90%；17.1—20.0 min，A 90%）；*检测波长***1**～**6**、**8**采用210 nm，**7**采用237 nm；*柱温* 35 ℃；*流速* 0.3 ml/min；*进样量* 5 μl。

2.4 样品前处理

将待测溶液置恒温振荡器中（温度30 ℃，频率300 r/min），振荡提取10 min，取上清液，过0.22 μm有机滤膜。

2.5 溶液配制

提取溶液：水或乙醇。

1～8对照品贮备液：精密称取**1**～**8**对照品各约25 mg，分别置25 ml量瓶中，加入乙醇溶解并定容，混匀，即得**1**、**2**、**3**、**4**、**5**、**6**、**7**、**8**对照品贮备液。

混合对照品贮备液：分别精密量取**1**～**8**对照品贮备液各1 ml，置同一20 ml量瓶中，加入提取溶液定容，混匀，即得混合对照品贮备液。

混合对照品溶液：精密量取混合对照品贮备液1 ml，置50 ml量瓶中，加入提取溶液定容，混匀，即得混合对照品溶液。

供试品溶液：精密称取树脂0.5 g，置20 ml顶空瓶中，加入提取溶液10 ml，加盖密封，按“**2.4**”项下方法处理，即得供试品溶液。

系统适用性溶液：精密称取树脂0.5 g，置20 ml顶空瓶中，精密加入混合对照品贮备液0.2 ml和提取溶液9.8 ml，加盖密封，按“**2.4**”项下方法处理，即得系统适用性溶液。

2.6 方法学验证

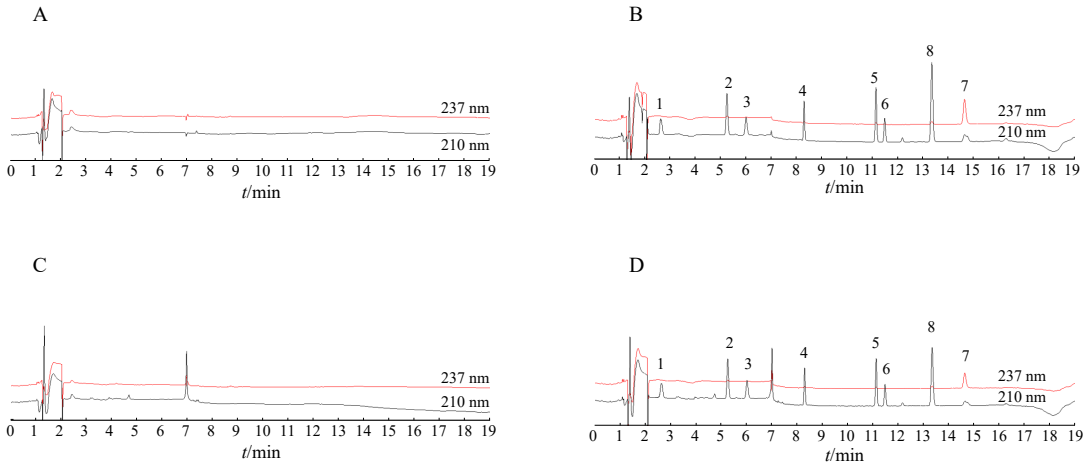
2.6.1 专属性试验

取“**2.5**”项下的提取溶液、混合对照品溶液、供试品溶液（D152树脂）和系统适用性溶液（D152树脂），按“**2.3**”项下色谱条件进样分析，并记录色谱图。结果见图2～3，**1**～**8**各色谱峰间的分离度均大于2；提取溶液和供试品溶液对**1**～**8**无干扰，理论塔板数以**1**计大于2 000。

2.6.2 精密度和稳定性试验

取“**2.5**”项下混合对照品溶液，按“**2.3**”项下色谱条件重复进样测定6次，记录峰面积。结果显示，**1**～**8**峰面积的RSD（n=6）均小于2.0%，符合要求。

取“**2.5**”项下混合对照品溶液和系统适用性溶液（提取溶剂为水或乙醇），于25 ℃放置0、1、6、12、21、24 h时取样，按“**2.3**”项下色谱条件进样测定，结果显示，**1**～**8**峰面积的RSD（n=6）均小于2.0%，表明混合对照品溶液和系统适用性溶液于25 ℃放置24 h内稳定。

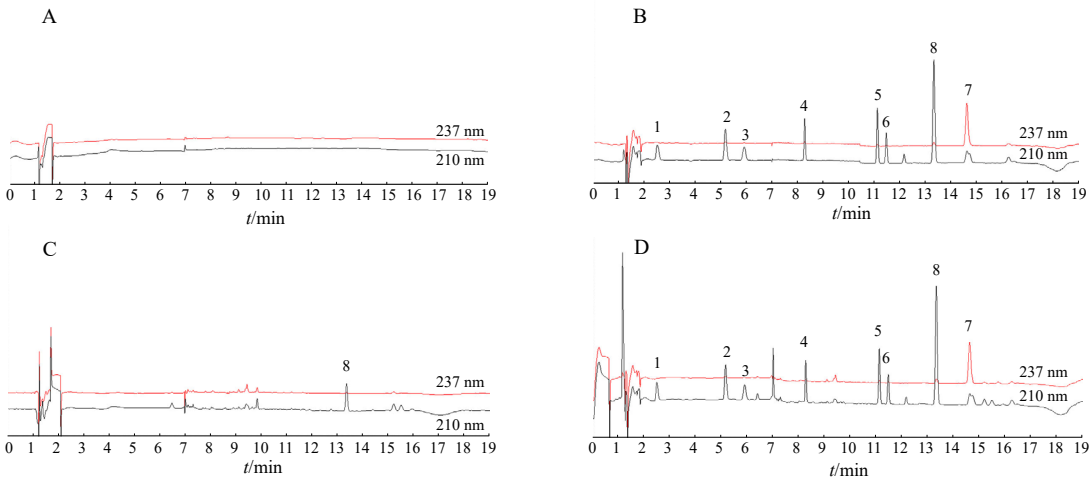


A：水，B：混合对照品溶液，C：供试品溶液，D：系统适用性溶液

1－**1**；2－**2**；3－**3**；4－**4**；5－**5**；6－**6**；7－**7**；8－**8**

图 2　以水作为提取溶液的典型色谱图

Fig.2　Typical Chromatograms of Samples Prepared with Water as the Extractant



A：乙醇，B：混合对照品溶液，C：供试品溶液，D：系统适用性溶液

1－**1**；2－**2**；3－**3**；4－**4**；5－**5**；6－**6**；7－**7**；8－**8**

图 3　以乙醇作为提取溶液的典型色谱图

Fig.3　Typical Chromatograms of Samples Prepared with Ethanol as the Extractant

2.6.3　线性试验、定量限和检测限

取“**2.5**”项下混合对照品贮备液，用提取溶液稀释，分别制成含 **1** ～ **8** 均为 0.12、0.2、0.8、1.0、1.2、2.0 μg/ml 的线性试验溶液，按“**2.3**”项下色谱条件进样测定，记录峰面积。以峰面积（*A*）为纵坐标、质量浓度（*c*）为横坐标进行线性回归，所得线性回归方程见表 1，**1** ～ **8** 在 0.12 ～ 2.0 μg/ml 内线性关系良好。

取“**2.5**”项下混合对照品溶液，用提取溶液逐步稀释，在信噪比（*S*/*N*）为 10 和 3 时计算定量限（LOQ）和检测限（LOD），结果见表 1。

2.6.4　加样回收率和重复性试验

精密称取 D152 树脂 0.5 g，置 20 ml 顶空瓶中，分别加入“**2.5**”项下混合对照品贮备液 0.16、

表 1 1 ～ 8 的线性试验、LOD 和 LOQ 结果

Tab.1 Results of Linearity Test, LODs and LOQs of **1** – **8**

提取溶液	化合物	线性方程	*r*	LOD/ μg·ml^{-1}	LOQ/ μg·ml^{-1}
水	**1**	*A*=63 783*c*+434	0.999 9	0.04	0.12
	2	*A*=116 805*c* – 924	0.999 9	0.02	0.06
	3	*A*=65 766*c* – 964	0.999 9	0.04	0.12
	4	*A*=80 076*c* – 1 595	0.999 7	0.03	0.09
	5	*A*=125 025*c*+3 538	0.999 5	0.02	0.06
	6	*A*=67 259*c*+352	0.998 7	0.04	0.12
	7	*A*=142 181*c*+1 254	0.999 2	0.02	0.06
	8	*A*=313 501*c* – 13 531	0.998 7	0.01	0.03
乙醇	**1**	*A*=64 236*c* – 1 254	0.999 8	0.04	0.12
	2	*A*=119 692*c* – 2 369	0.999 7	0.02	0.06
	3	*A*=68 711*c* – 839	0.999 7	0.04	0.12
	4	*A*=87 648*c* – 1 582	0.999 7	0.03	0.09
	5	*A*=128 228*c*+2 046	0.998 6	0.02	0.06
	6	*A*=76 830*c*+542	0.998 2	0.03	0.09
	7	*A*=176 146*c*+2 361	0.998 6	0.02	0.06
	8	*A*=326 008*c*+2 893	0.999 8	0.01	0.03

0.20、0.24 ml，加入提取溶液制得 3 个加标浓度（80%、100%、120%）的溶液，每个浓度平行配制 3 份，按“**2.4**”项下方法处理后按“**2.3**”项下色谱条件进样测定，按外标法计算回收率。结果显示，**1** ～ **8** 在水提取液中的平均回收率（*n*=9）分别为 104.8%、107.3%、97.9%、103.9%、90.1%、104.0 %、88.3 % 和 80.6 %，RSD 分别为 4.0 %、3.6%、3.7%、3.6%、4.3%、3.9%、9.6%和 6.4%；**1** ～ **8** 在乙醇提取液中的平均回收率（*n*=9）分别为 100.2%、103.4%、102.2%、105.8%、105.4%、106.4 %、106.3 % 和 102.0 %，RSD 分别为 2.1 %、4.4%、3.9%、4.7%、5.1%、5.0%、4.5%和 3.4%。由此可见，本法回收率良好，测定方法准确度高。

取上述加标浓度为 100%的溶液作为重复性试验溶液，平行配制 6 份，按“**2.4**”项下方法处理后按“**2.3**”项下色谱条件进样测定，计算 **1** ～ **8** 的平均回收率及 RSD。结果显示，**1** ～ **8** 在水提取液中的平均回收率（*n*=6）分别为 104.9%、106.0%、100.6 %、104.9 %、97.0 %、104.6 %、91.6 % 和 78.4%，RSD 分别为 4.4%、4.2%、5.9%、5.1%、5.3%、5.5%、8.8%和 8.4%；**1** ～ **8** 在乙醇提取液中的平均回收率（*n*=6）分别为 104.3%、108.1%、102.0 %、110.4 %、110.2 %、111.2 %、109.6 % 和 104.2%，RSD 分别为 3.0%、3.3%、2.6%、2.6%、3.0%、3.0%、2.4%和 0.8%，说明本方法重复性好。

2.7 样品测定

取 JK110、HZD-2、HD-2、D113、D152 和 D318 树脂，按“**2.5**”项下方法制备相应的供试品溶液，按“**2.3**”项下色谱条件进样测定（*n*=2）。结果显示，JK110、HZD-2、HD-2、D113 和 D318 这 5 种树脂的水提取液及乙醇提取液，以及 D152 树脂的水提取液中均未检出 **1** ～ **8**；D152 树脂的乙醇提取液中检出 **8**，经外标法定量计算得含量为 6.44 μg/g，低于限度要求，说明此类树脂在使用过程中残留物产生的安全风险较小，相对安全可靠。

3 讨论

《离子交换树脂预处理方法》国家标准（GB/T5476-1996）及树脂使用说明书中推荐采用浸泡及洗脱 2 种提取方式[12]，另有文献报道有振荡和超声 2 种提取方式[13—14]。浸泡提取需要处理数小时，洗脱提取操作复杂，且浸泡及洗脱方法的提取能力均较弱，与空白溶剂对比，提取液的色谱图未见明显变化；超声提取法中，随着超声时间的延长，树脂的性状会发生变化，并出现部分溶解的现象[14]；故最终选择振荡提取。继而考察了用乙醇进行振荡提取的温度及时间对回收率的影响。结果见图 4 和 5，随着提取时间的延长、提取温度的升高，回收率逐渐降低，故提取条件选择 30 ℃振荡提取 10 min。

本研究测定的 6 种丙烯酸骨架离子交换树脂主要用于氨基糖苷类抗菌药的分离纯化，发酵液的基质多为含有氮源、碳源及醇的水溶液，因此选择水和乙醇作为提取溶液。本试验结果显示，水提取液较乙醇提取液的重复性差，且 **7**、**8** 在水提取液中的平均回收率明显低于乙醇提取液，分析原因是这 8 种残留物多为脂溶性物质，根据相似相溶原理，在乙醇中的溶解度和溶液稳定性会更好。

1 ～ **6** 和 **8** 均在末端响应较大，**7** 最大吸收波长为 237 nm，为满足灵敏度要求及降低基线干扰，选择双波长：210 nm 检测 **1** ～ **6** 和 **8**，237 nm 检测 **7**。**7** 对照品中包括同分异构体间二乙烯苯和对二乙烯苯，二者在 C_{18} 色谱柱上保留相同，同时计算。

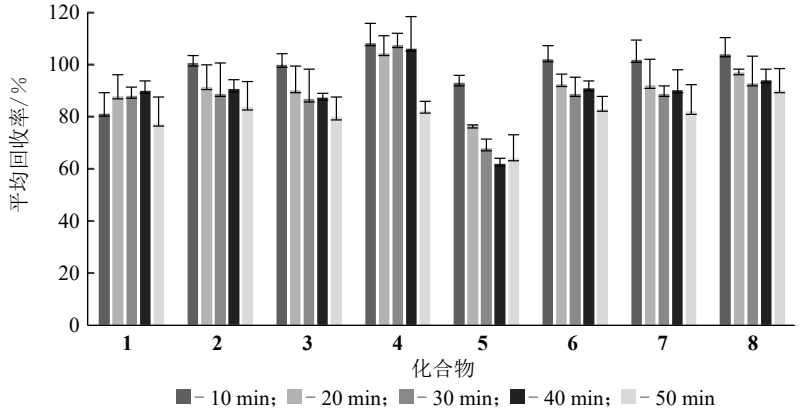


图 4　振荡提取时间对回收率的影响（*n*=2）

Fig. 4　Effect of Shaking Extraction Time on Recovery Rate（*n*=2）

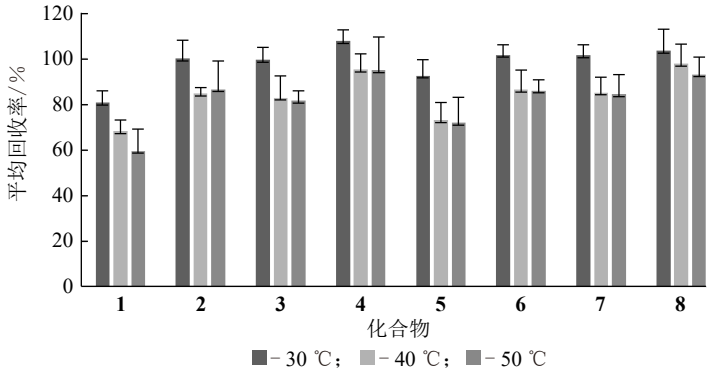


图 5　振荡提取温度对回收率的影响（*n*=2）

Fig.5　Effect of Shaking Extraction Temperature on Recovery Rate（*n*=2）

本研究首次研究了丙烯酸骨架离子交换树脂中的工艺残留物，并明确了残留物 **8** 的来源。首次建立了操作简便、准确可靠的 UPLC-UV 法同时测定 8 种树脂残留物，并通过对 6 种丙烯酸骨架离子交换树脂在水和乙醇提取液中残留物含量的分析，评估丙烯酸骨架离子交换树脂中残留物的迁移风险，进一步为氨基糖苷类抗菌药的质量提高提供依据。

参考文献：

[1]　刘喜纲, 刘翠哲, 王　栋．离子交换树脂在医药方面的应用[J]．承德医学院学报, 2004, **21**(3): 243-244.

[2]　史作清, 施荣富．吸附分离树脂在医药工业中的应用[M]．北京: 化学工业出版社, 2008: 63-64.

[3]　国家药品监督管理局．关于下发“大孔吸附树脂分离纯化中药提取液的技术要求(暂行)”的通知[EB/OL]．[2021-02-01]．https://www．docin．com/p-347785675．html.

[4]　黎永锦, 邝雅怡, 梁嘉莹．顶空-气相色谱法测定PMMA食品包装容器中残留甲基丙烯酸甲酯单体含量[J]．化工设计通讯, 2016, **42**(9): 28-71.

[5]　张朝阳, 闫中天, 杨　锐, 等．HPLC测定卡波姆共聚物中残留的丙烯酸含量[J]．中国现代应用药学, 2016, **33**(8): 982-984.

[6]　何炳林, 黄文强．离子交换与吸附树脂[M]．上海: 上海科技教育出版社, 1995: 29-58.

[7]　吴锦元, 花尚元．分离高浓度二乙烯苯的新工艺: 中国, 1074433A [P]．1993-07-21.

[8]　魏　玲．石油产品及其污染土壤中多环芳烃的荧光光谱特征[D]．桂林: 广西师范大学硕士学位论文, 2010.

（下转第162页）

[7] 陈王露, 詹星星, 孙志勇. 浅议冻干粉针剂生产中可见异物的来源及其控制措施[J]. 机电信息, 2018, (11): 46-48.
[8] 李邢珺. 冻干粉针剂生产过程的质量控制[J]. 缔客世界, 2019, (7): 21.
[9] 李 娜, 韩建军. 无菌药品除菌用滤芯的考察[J]. 文渊: 中学版, 2018, (11): 378.
[10] 王 健. 无菌工艺模拟灌装方法的优化[J]. 东西南北: 教育, 2017, (9): 12.
[11] 武丹丹. 真空冷冻干燥技术在生物制药方面的应用分析[J]. 中国科技期刊数据库 科研, 2017, (2): 33.
[12] 泰凌生物制药江苏有限公司. 一种带废屑收集的轧盖机: 中国, 207404806U [P]. 2018-05-25.
[13] 王 俊. 小容量注射液生产工艺管理要点探讨[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, **4**(84): 16624.
[14] 徐昕玥, 梁 毅. 制药用水系统警戒限度与纠偏限度的制定与管理[J]. 机电信息, 2017, (17): 6-8.
[15] 李建国. 探析无菌药品生产过程中的无菌控制[J]. 家庭医药, 2019, (6): 216-217.
[16] 芦旭升. 药品生产设备清洁验证关键点的研究[J]. 科学与财富, 2017, (25): 262.
[17] 丁 芬. 注射剂微生物污染水平测试及工艺时限确定[J]. 中国科技投资, 2018, (23): 252.
[18] 陈传就. 浅谈注射剂生产的微生物控制[J]. 医学信息, 2016, **29**(8): 348-349.
[19] 张 伟. 制药行业的无菌隔离技术探讨[J]. 中国科技投资, 2019, (30): 243.
[20] 陈春凌. 新版GMP无菌药品生产环境监测探索[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, (41): 169.
[21] 张银花. FMEA法在冻干粉针剂生产过程中的风险管控[D]. 延吉: 延边大学硕士学位论文, 2017.

(上接第118页)

[9] LIU D Q, SUN M J, KORD A S. Recent advances in trace analysis of pharmaceutical genotoxic impurities [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, **51**(5): 999-1014.
[10] ICH M7. Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk [EB/OL]. [2021-02-01]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-assessment-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential_en. pdf.
[11] 崔志萍. 大孔吸附树脂有机残留物检测方法及其标准研究[D]. 北京: 中国中医科学院硕士学位论文, 2006.
[12] 国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化管理委员会. 离子交换树脂预处理方法: GB/T 5476-2013 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.
[13] 黄牧童, 戚可人, 曹建英, 等. H-103型大孔树脂苯系列残留物的分析研究[J]. 中国当代医药, 2012, **19**(29): 68-69.
[14] 闵慧中, 孟舒献, 冯亚青, 等. 大孔吸附树脂有机残留物测定方法[J]. 化学工业与工程, 2010, **27**(3): 229-232.