

超过 0.1%, 6 种杂质的含量总和 < 0.5%。根据试验结果可知此 6 种杂质含量均不超标, 因其结构中均含有水杨酸 (或乙酰水杨酸) 和愈创木酚结构单元, 其分解产物均为低毒性物质。

表 2 GCTL 有关物质归属情况

Tab 2 Attribution of GCTL and relevant substances

No	$t_R \cdot \text{min}^{-1}$	m/z	化合物名称	含量 (content) / %
a	4.4 min	137.0	水杨酸	< 0.1%
l	2.3 min	287.1	GCTL	> 99.5%
b	7.2 min	265.2	2-(2-甲氧基苯氧基)羰基苯甲酸钠	< 0.1%
c	7.9 min	283.1	2-氧-2,3-苯并二氢咪唑-7-羧酸-2-甲氧基苯酯	< 0.1%
d	9.1 min	255.2	2-羟基苯甲酸-2-乙酰基苯酯	< 0.1%
e	12.5 min	243.3	GASAL	< 0.1%
f	16.2 min	405.0	2-(2'-乙酰氧基苯甲酰氧基)苯甲酸-2-甲氧基苯酯	< 0.1%

参考文献

[1] Itaru T. O+machi Process for the production of 3-hydroxy-2, 2, 4-trimethylpentyl isobutyrate [P]. US: 3703541, 1972.

[2] 国家医药管理局医药工业情报中心站. 世界新药 [M]. 北京: 中国医药出版社, 1986: 98-99.
 [3] 陈立钦, 白崇荣, 高锁. GCTL 的催化合成 [J]. 武汉化工学院学报, 2001, 23 (4): 11-12.
 [4] 邹继红, 宋欣鑫, 赵春杰, 等. RP-HPLC 法测定人体血浆中愈创木酚的浓度 [J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24 (9): 560-563.
 [5] 王金香. 紫外分光光度法测定呱西替柳胶囊中呱西替柳的含量 [J]. 广东药学院学报, 1996, 12 (3): 156-157.
 [6] 车广林, 李明生. UV, GC, HPLC 测定愈创木酚含量 [J]. 中国药学杂志, 1998, 33 (7): 137.
 [7] 黄威, 赵晨. HPLC 法测定祛痰灵口服液中愈创木酚含量 [J]. 时珍国医国药, 2001, 12 (2): 129.
 [8] 张利平, 周慧萍, 陈健苗, 等. 反相高效液相色谱法测定祛痰灵口服液中愈创木酚含量 [J]. 中国药业, 2008, 17 (7): 26-27.
 [9] 王少敏, 邹大鹏, 张建业, 等. 高效液相色谱/串联质谱法快速鉴定 Z/E 盐酸头孢吡肟异构体 [J]. 分析化学研究简报, 2006, 34 (9): 1278-1282.
 [10] 张大永, 徐鸣夏. 呱西替柳的合成工艺改进 [J]. 华西药学杂志, 1998, 13 (3): 182-183.
 [11] 祁铁流, 薛荣, 韦玮. 呱西替柳合成方法的改进 [J]. 海军医学高等专科学校, 1997, 19 (3): 171-172.

(收稿日期: 2009-09-01; 修回日期: 2009-10-13)

反相高效液相色谱法测定五氟利多片含量及有关物质

兰文, 黄莉 (湖南省药品检验所, 长沙 410001)

摘要: 目的 采用反相高效液相色谱法测定五氟利多片的含量及其有关物质。方法 采用 C_{18} 柱, 以 0.2% 三乙胺溶液 (用磷酸调节 pH 值为 2.5) - 甲醇 (30: 70) 为流动相; 流速为 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 检测波长 219 nm; 柱温: 30°C 。结果 在该色谱条件下, 杂质峰与主峰均能有效分离, 五氟利多在 $4.842 \sim 193.68 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与峰面积线性关系良好 ($r^2 = 0.9999$), 平均回收率为 99.86% ($n = 9$), RSD 为 0.5%。结论 本法简便、快速、准确、专属性好, 可用于五氟利多片的质量控制。

关键词: 反相高效液相色谱; 五氟利多片; 有关物质

中图分类号: R927.2

文献标识码: A

文章编号: 1672-2981 (2010) 04-0266-04

Content and relevant substance determination in Penfluridol tablets by RP-HPLC

LAN Wen, HUANG Li (Hunan Provincial Institute for Drug Control, Changsha 410001)

Abstract: Objective To establish a method to determine the relevant substances and the content of penfluridol in Penfluridol tablets. **Methods** C_{18} column was used, and the mobile phase consisted of 0.2% triethylamine solution (adjusting to pH 2.5 with phosphoric acid) - methanol (30: 70). The flow rate was $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, the UV detective wavelength was 219 nm, and the column temperature was 30°C . **Results** Penfluridol and its relevant substances can be completely separated. The linear range was $4.842 \sim 193.68 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2 = 0.9999$). The average recovery was

作者简介: 兰文, 女, 主管药师, 主要从事药品检验工作, Tel: 13031105209, 13077390998, E-mail: lanw@yahoo.cn

99.86% (n=9), RSD=0.5%。 **Conclusion** The method is simple, rapid, accurate, and can be used for the quality control of Penfluridol tablets.

Key words: RP-HPLC; Penfluridol tablets; relevant substances

五氟利多片为抗精神病药,对幻觉、妄想、孤僻、淡漠、退缩等症状有效,适用于急、慢性各型精神分裂症,便于长期服药维持治疗^[1-3]。其质量标准收载于中国药典 2005 年版二部^[4],采用电位滴定法测定含量,未进行有关物质检查。为更好的控制产品质量,本文参考相关文献^[5-12],建立了 RP-HPLC 测定含量及有关物质的方法,该方法已通过其他省药检所复核,并已收载于 2010 年版中国药典二部。

1 仪器与试剂

Agilent 1100 高效液相色谱仪; 岛津 UV-2550 紫外分光光度计。五氟利多对照品(江苏恩华赛德药业有限责任公司,批号:20080101,干燥失重 0.01%,电位法含量 100.0%); 五氟利多片(A 公司,批号:20071201; B 公司,批号:070712、080304,规格均为 20 mg·片⁻¹); 甲醇为色谱纯; 水为重蒸馏水; 其他试剂为分析纯。

2 试验方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Welchrom C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相: 0.2% 三乙胺溶液(用磷酸调节 pH 为 2.5)-甲醇(30:70), 流速: 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长: 219 nm, 柱温: 30 °C, 进样量: 10 μL。

2.2 系统适用性试验

取本品细粉适量(约相当于五氟利多 50 mg), 置 100 mL 量瓶中, 加流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 10 μL, 注入 HPLC 仪, 记录色谱图; 另按处方配制空白辅料溶液, 同法测定。五氟利多的保留时间约为 8.6 min, 理论塔板数>4000, 拖尾因子为 1.03, 五氟利多与相邻杂质峰均完全分离, 空白辅料对测定无干扰(见图 1)。

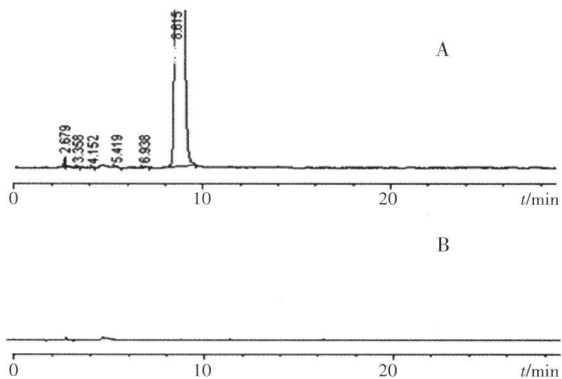


图 1 五氟利多片及空白辅料 HPLC 图
Fig 1 HPLC of Penfluridol tablets (A) and negative solution (B)

2.3 有关物质检查

2.3.1 强制破坏试验 取样品(批号:20071201)细粉 5 份(约相当于五氟利多 50 mg), 分置 100 mL 量瓶中, 用强光[于照度(4500±500) lx 的条件下放置 5 d]、强酸(1 mol·L⁻¹盐酸溶液 2 mL, 70~80 °C 水浴放置 2 h, 并时时

振摇, 放冷, 加 1 mol·L⁻¹氢氧化钠溶液调至中性)、强碱(1 mol·L⁻¹氢氧化钠溶液 2 mL, 70~80 °C 水浴放置 2 h, 并时时振摇, 放冷, 加 1 mol·L⁻¹盐酸溶液调至中性)、氧化(3% 过氧化氢溶液 2 mL, 70~80 °C 水浴放置 2 h, 并时时振摇, 放冷)、高温(加流动相适量, 置 70~80 °C 水浴中放置 6 h, 并时时振摇, 放冷)进行破坏, 结果表明样品对热、光、酸及碱较稳定, 易被氧化破坏, 所产生的降解产物在该色谱条件下能与主峰有效的分离(见图 2)。

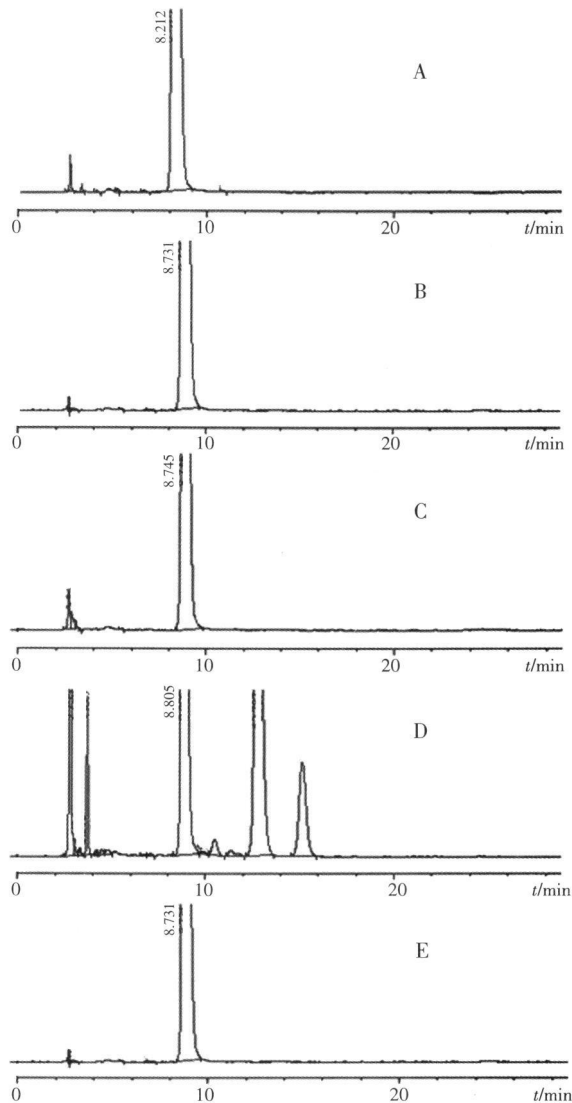


图 2 五氟利多片在不同破坏条件下的 HPLC 图
Fig 2 HPLC of Penfluridol tablets under different destroy conditions
A. 光破坏 (destroyed by light); B. 酸破坏 (destroyed by acid); C. 碱破坏 (destroyed by alkali); D. 氧化破坏 (destroyed by oxidation); E. 热破坏 (destroyed by heat)

2.3.2 最低检出量的确定 取五氟利多对照品 24.90 mg, 加流动相溶解并稀释制成 4.98 μg·mL⁻¹ 的溶液, 精密量取 1 μL, 注入 HPLC 仪, 记录色谱图, 色谱峰 S/N ≈ 3, 五氟

利多的最低检出量为 4.98 ng。

2.3.3 样品的有关物质检查 取本品细粉适量(约相当于五氟利多 50 mg), 置 100 mL 量瓶中, 加流动相适量, 振摇使五氟利多溶解, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液; 精密量取供试品溶液 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为对照溶液。精密量取对照溶液 10 μL 注入 HPLC 仪, 调节检测灵敏度, 使主成分色谱峰峰高为满量程的 10%~20%, 再精密量取供试品溶液 10 μL, 注入 HPLC 仪, 记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍, 量取各杂质峰面积之和, 按自身对照法计算, 3 批样品(批号: 20071201、070712、080304) 有关物质检查结果分别为 0.26%、1.54%、0.63%。

2.3.4 HPLC 法与 TLC 法的结果比较 取本品, 采用中国药典 2005 年版二部收载的原料药的有关物质检测方法——TLC^[4] 法依法检查, 结果 3 批样品均未检出杂质斑点。

2.4 含量测定

2.4.1 对照品溶液的制备 精密称取五氟利多对照品适量, 加甲醇溶解并定量稀释制成 50 μg·mL⁻¹ 的溶液, 即得。

2.4.2 供试品溶液的制备 取本品 20 片(糖衣片应除去包衣), 精密称定, 研细, 精密称取适量(约相当于五氟利多 50 mg), 置 100 mL 量瓶中, 加甲醇适量, 振摇使五氟利多溶解, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 5 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.4.3 线性关系考察 取五氟利多对照品 24.21 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 0.5、0.5、1、1、2、3 与 4 mL, 分别置 50、20、20、10、10、10 与 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 精密量取上述溶液各 10 μL, 按“2.1”项下色谱条件, 注入 HPLC 仪, 记录色谱图, 以浓度(C)为横座标, 峰面积(A)为纵座标, 进行线性回归, 测定浓度在 4.842~193.68 μg·mL⁻¹ 与峰面积线性关系良好, 得回归方程为: $A = 21.68C + 0.7298$, $r^2 = 0.9999$ 。

2.4.4 精密度试验 取“2.4.3”项下的第 4 份溶液, 按“2.1”项下色谱条件, 连续进样 5 次, 测定其峰面积的 RSD 为 0.3%, 结果表明, 方法精密度好。

2.4.5 回收试验 精密称取五氟利多对照品约 20、25、30 mg 各 3 份, 分别置 50 mL 量瓶中, 各加入处方量空白辅料, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 5 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得浓度为供试品溶液浓度 80%、100%、120% 的溶液, 依法测定, 计算回收率, 结果见表 1。

2.4.6 溶液稳定性试验 取线性试验项下第 4 份溶液及回收率试验项下中浓度第 1 份溶液, 分别于 0、2、4、8、12、24 h 取样测定, 峰面积 RSD 分别为 0.6% 和 0.7%, 说明样品溶液 24 h 内稳定。

2.4.7 重复性试验 取同一批样品(批号: 20071201) 6 份, 按“2.4.2”项下方法制备并测定, 结果平均含量为标示量的 93.60%, RSD 为 0.4%, 结果表明, 方法重复性较好。

2.4.8 样品测定 精密量取供试品溶液适量, 以外标法按峰面积计算含量, 结果见表 2。

表 1 回收试验结果 (n=9)

Tab 1 Recovery (n=9)

加入量 (added content) /mg	测得量 (measured content) /mg	回收率 (recovery) /%	平均 回收率 (average recovery) /%	RSD /%
20.05	20.02	99.85		
20.77	20.62	99.27		
19.31	19.42	100.56		
24.01	23.99	99.91		
25.44	25.23	99.17	99.86	0.5
25.13	25.09	99.84		
30.51	30.42	99.70		
29.04	29.15	100.37		
29.18	29.21	100.10		

2.4.9 HPLC 法与电位滴定法的结果比较 取本品, 采用中国药典 2005 年版二部收载的电位滴定法^[4] 依法测定含量, 结果见表 2。

表 2 五氟利多片含量测定结果(标示量%, n=2)

Tab 2 Determination of Perfluridol tablets

企业 (corporation)	批号 (Lot No.)	本法 (this method) / %	原标准方法 (official method) / %
A	20071201	93.60	99.60
B	070712	96.87	97.07
	080304	100.14	100.62

3 讨论

3.1 检测波长的选择

取 0.02 mg·mL⁻¹ 的五氟利多甲醇溶液, 在 200~400 nm 扫描, 结果五氟利多在 272、266、219 nm 波长处有最大吸收, 由于 272、266 nm 波长处的吸光度值较小, 如选用此波长, 需要较高的样品浓度, 易造成色谱柱过载, 故选用灵敏度较高的 219 nm 作为检测波长。

3.2 不同方法对有关物质检查的比较

五氟利多片现行标准中无有关物质检查项, 为进一步提高标准、控制本品的安全性, 笔者对有关物质方法进行了研究, 比较了 TLC 法^[4] 与本文方法检查结果, 3 批样品采用 TLC 法均未检出杂质斑点, 而采用本文方法检出杂质 4~5 个, 杂质质量在 0.26%~1.54%。本方法灵敏度高, 专属性强, 有利于杂质的定量控制。

3.3 小结

五氟利多片现行标准含量测定采用电位滴定法, 该方法专属性不强, 重现性较差^[10], 检测结果明显高于本文方法。分别取 2 个企业的处方量空白辅料, 采用电位滴定法依法测定, 发现 A 企业的空白辅料亦消耗一定量的滴定液, 导致检测结果偏高。本文采用 HPLC 法, 专属性更强、结果更准确, 为提高药品标准水平提供了依据。

参考文献

[1] 秦文翰, 甘代全. 国家基本药物临床应用手册 [M]. 1 版. 北京: 医科大学出版社, 2000: 153.
[2] 张义. 五氟利多暗服药与氟哌啶醇治疗 Tourette 综合征对照研

- 究 [J]. 中国药房, 2007, 18 (23): 1803-1804.
- [3] 司天梅, 陈旭先. 精神分裂症患者使用长效抗精神病药物的现状调查 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33 (10): 620-622.
- [4] 中国药典 2005 版. 二部 [S]. 2005: 45-46.
- [5] 李焕德, 张郁葱, 阎小华, 等. 毛细管气相色谱法分析血液中中枢镇静药物 [J]. 药物分析杂志, 1994, 14 (5): 7-9.
- [6] 李焕德, 阎小华, 项文, 等. 常用镇静催眠及抗精神药物中毒时的定性定量分析及其临床应用 [J]. 药物分析杂志, 1991, 11 (4): 217.
- [7] 王玉瑾, 陈朝阳, 赵雨红, 等. 血中精神药物的气相色谱质谱分析 [J]. 中国法医学杂志, 2005, 20 (1): 22-24.
- [8] 张正奇, 卢阮晖, 张绪民, 等. 示波极谱法测定五氟利多 [J]. 湖南大学学报, 1994, 21 (1): 24-27.
- [9] 杜锦芝, 张云龙, 于安雪, 等. 五氟利多片溶出度研究 [J]. 山东医药工业, 1999, 18 (1): 7-8.
- [10] 李伟, 李莎, 范玮曾, 等. 五氟利多片含量测定方法的改进 [J]. 药物分析杂志, 1999, 19 (3): 202.
- [11] 陈小利, 张成孝. 反向流动注射化学发光法测定五氟利多 [J]. 分析测试学报, 2003, 22 (5): 50-52.
- [12] 国家食品药品监督管理局. 药物研究技术指导原则 [M]. 1 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 28-37, 48-55.

(收稿日期: 2009-12-16; 修回日期: 2010-02-01)

反相高效液相色谱法测定人体尿样中蝙蝠葛碱的方法学研究

刘晓英¹, 王运君², 姚兰¹, 赵怀清^{1*} (1. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016; 2. 辽河油田中心医院药剂科, 辽宁盘锦 124010)

摘要: 目的 建立测定蝙蝠葛碱在尿液中浓度的 RP-HPLC 法。方法 尿液样品经 0.1 mol·L⁻¹ NaOH 碱化后用乙醚提取, 以原阿片碱为内标。色谱柱为 Diamonsil C₁₈ (4.6 mm × 200 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-4% 的冰醋酸溶液-三乙胺 (70: 300: 1.2, v/v/v); 流速 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长为 282 nm; 柱温 35 °C; 进样量 50 μL。结果 人尿中内源性杂质不干扰蝙蝠葛碱和内标原阿片碱的测定, 蝙蝠葛碱的线性范围为 40.00~4000 ng·mL⁻¹, 提取回收率为 79.8%~84.6%, 最低定量下限为 40 ng·mL⁻¹。结论 本方法简便、快速、专属性强, 可用于健康人体尿样中蝙蝠葛碱含量的测定。

关键词: 蝙蝠葛碱; 原阿片碱; 反相高效液相色谱法; 尿药浓度

中图分类号: R927.2, R969.1 文献标识码: A 文章编号: 1672-2981 (2010) 04-0269-04

Determination of dauricine in human urine by RP-HPLC

LIU Xiao-ying¹, WANG Yun-jun², YAO Lan¹, ZHAO Hua-qing^{1*} (1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016; 2. Department of Pharmacy, Liaohe Youtian Central Hospital, Panjin Liaoning 124010)

Abstract Objective To establish a reversed phase high pressure liquid chromatography (RP-HPLC) method for the determination of dauricine concentration in human urine. **Methods** Alkalinized urine samples were extracted by diethyl ether solvent with internal standard of protopine. A Diamonsil C₁₈ (4.6 mm × 200 mm, 5 μm) column was used with mobile phase consisting of acetonitrile-4% acetic acid solution-triethylamine (70: 300: 1.2, v/v/v) at 1.0 mL·min⁻¹. The column temperature was 35 °C and the detect wavelength was 282 nm. **Results** Endogenous urine impurities did not interfere the determination of dauricine and internal standard protopine. The linear range of dauricine was 40.00-4000 ng·mL⁻¹. The extraction recoveries at low, middle and high levels were 82.9%, 79.8% and 84.6%, respectively. The lowest quantitative limit of dauricine was 40 ng·mL⁻¹. **Conclusion** The reliable, simple and sensitive RP-HPLC method can be used to determine dauricine in human urine.

Key words: dauricine; protopine; RP-HPLC; urine concentration

作者简介: 刘晓英, 女, 硕士研究生, 主要从事药品质量控制及药动学研究, Tel: (024) 23986250, E-mail: shelley5656@163.com
* 通讯作者: 赵怀清, 男, 教授, 主要从事药品质量控制方法及药动学研究, Tel: (024) 23986250, E-mail: zhaohq1955@sina.com