

儿病情变化,必要时给予吸氧及药物对症处理,告知患儿及患儿家属以后应避免使用维生素 K₁ 注射液。

例 2, 患儿男, 1 岁 3 个月, 因“发现左侧腹股沟区可复性包块 1 年+”入院, 行腹股沟疝囊高扎术, 予维生素 K₁ 注射液 10 mg+5% 葡萄糖注射液 250 mL 止血, 用药约 30 min 后出现严重紫绀, 全身皮肤出现片状红色斑丘疹, 无瘙痒。立即停药, 心电监护下吸氧, 平卧休息, 维生素 C 注射液 0.1 g+5% 葡萄糖注射液 100 mL 静脉滴注, 30 min 后患儿嘴唇颜色转红润, 皮疹逐渐消退。这 2 例严重 ADR 均与输液速度无关, 属于导致其他重要医学事件类严重 ADR。

综上所述, 为防止维生素 K₁ 注射液引起的 ADR, 笔者认为临床应做到以下几个方面: (1) 加强合理用药, 避免无适应证用药。维生素 K₁ 是肝脏合成因子 II、因子 VII、因子 IX、因子 X 所必需的物质。用于维生素 K 缺乏或活力降低, 导致凝血因子 II、VII、IX 或 X 合成障碍的出血性疾病。如新生儿出血, 肠道吸收不良所致维生素 K 缺乏、广谱抗生素或肠道灭菌药物致肠道内细菌合成的维生素 K 减少或缺乏、双香豆素等抗凝药使用过量导致的出血。(2) 注意配伍禁忌, 减少药物联用。维生素 K₁ 与苯妥英钠混合 2 h 后可出现颗粒沉淀, 与维生素 C、维生素 B₁₂、右旋糖酐混合容易出现浑浊。水杨酸类、磺胺、奎宁、奎尼丁等药物也可影响维生素 K₁ 的治疗效果。(3) 严格规范贮藏和使用。维生素 K₁ 注射液为黄

色液体, 易被酶和氧化剂破坏, 遇光后颜色变深, 因此, 应避免贮藏、密闭。静脉输液过程中也须避光。维生素 K₁ 注射液给药方式应尽量选择口服或肌肉注射, 静脉注射速度应缓慢, 给药速度不应超过 1 mg/min; 也可静脉滴注, 用 5% 葡萄糖注射液、5% 糖盐水或生理盐水稀释后缓慢滴注。(4) 注意事项: 严重肝脏损伤或肝功能不良者禁用。对维生素 K₁ 注射液有过敏史的患儿禁用。在用药过程中, 特别是用药后 30 min 应密切观察患儿的面色、呼吸、意识状态, 一旦发生 ADR, 立即停药, 并给予相关抗过敏治疗和抢救措施。

参考文献:

[1] 杨华, 魏晶, 王嘉亿. 药品不良反应/事件报告评价方法研究[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(10): 581-584.
 [2] 马礼媛, 匡丽清, 王静. 从维生素 K₁ 注射液不良反应/事件分析与其工艺助溶剂吐温的相关性[J]. 药学与临床研究, 2014, 22(2): 187-190.
 [3] 蒋人贵, 冯伊利, 罗会萍. 41 例维生素 K₁ 不良反应分析[J]. 海峡药学, 2008, 20(3): 152-153.
 [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 临床用药须知 2010 年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011, 4: 497.
 [5] 裴振峨, 杨乐, 纪立伟, 等. 维生素 K₁ 注射液的安全性[J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(45): 44-46.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2016-09-12 修回日期:2017-02-28)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2017. 09. 015

· 论 著 ·

高效液相色谱法测定氟哌噻吨美利曲辛片有效成分含量

徐靖¹, 过芳², 宋丹³, 管海燕³ (1. 第三军医大学大坪医院, 重庆 400042; 2. 重庆医科大学, 重庆 400016; 3. 重庆市药品技术审评认证中心, 重庆 400014)

[摘要] 目的: 建立高效液相色谱(HPLC)法测定氟哌噻吨美利曲辛片有效成分的含量并控制杂质。方法: 色谱柱为 C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为 甲醇-0.2% 磷酸(含 0.1% 三乙胺) (65:35); 流速 1.0 mL/min, 柱温 30 ℃, 检测波长 257 nm, 进样量 20 μL。结果: 美利曲辛测得含量为标示量的 98.89%, 线性浓度范围 20~240 μg/mL, 低、中、高浓度供试品的平均回收率分别为 102.8%、99.5%、99.5%; 氟哌噻吨测得含量为标示量的 96.17%, 线性浓度范围 10~100 μg/mL, 低、中、高浓度供试品的平均回收率分别为 100.1%、101.8%、100.2%。杂质总量与美利曲辛含量的百分比 < 1.0%。结论: 该方法灵敏、准确、专属性强, 可用于氟哌噻吨美利曲辛片的质量控制。

[关键词] 氟哌噻吨; 美利曲辛; 含量测定; 质量标准; 高效液相色谱

[中图分类号] R917

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2017)09-0041-04

Active Constituent Content of Flupentixol Melitracen Tablets Detected by HPLC

Xu Jing¹, Guo Fang², Song Dan³, Guan Haiyan³ (1. Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Chongqing Technical Center for Drug Evaluation & Certification, Chongqing 400014, China)

作者简介: 徐靖 (1982.08~), 男, 大学本科, 主管药师, 主要从事药物分析、医院药学工作, E-mail: xjl821121@163.com。

通讯作者: 管海燕 (1983.06~), 女, 硕士, 主管药师, 主要从事药品审评、药物临床试验核查工作, E-mail: guanhaiyan83@163.com。

[Abstract] Objective: To develop a HPLC method to determine the active constituent content of flupentixol melitracen tablet. **Methods:** Diamonsil technology C_{18} column (150 mm \times 4.6 mm, 5 μ m) was used with methanol-0.2% phosphoric acid (including 0.1% triethylamine) (65 : 35) as the mobile phase at a flow rate of 1.0 mL/min. Column temperature was 30 $^{\circ}$ C. Detected wavelength was 257 nm. **Results:** Melitracen content was 98.89%, linear range was 20 ~ 240 μ g/mL, the average recoverys of low, middle and high concentration were 102.8%, 99.5%, 99.5%. Flupentixol content was 96.17%, linear range was 10 ~ 100 μ g/mL, the average recoverys of low, middle and high concentration were 100.1%, 101.8%, 100.2%. The impurity amount in melitracen was not greater than 1.0%. **Conclusion:** The results demonstrated this method is sensitive, accurate, precise and specific for the determination of the contents and relative substances. It is useful for the quality control of flupentixol melitracen tablet.

[Keywords] flupentixol; melitracen; content determination; quality standard; HPLC

氟哌噻吨美利曲辛片是由氟哌噻吨和美利曲辛两种有效成分组成的复方制剂。氟哌噻吨是一种神经阻滞剂,小剂量促进多巴胺的合成,具有抗焦虑和抗抑郁作用;大剂量主要拮抗突触后膜多巴胺受体,降低多巴胺能活性。美利曲辛是一种双相抗抑郁剂,小剂量使用具有兴奋特性。两种成分协同调节中枢神经系统的功能,具有抗抑郁、抗焦虑和兴奋特性。近年来,妇女产后、儿童或青少年人群抑郁症发病率不断增加,氟哌噻吨美利曲辛片临床应用也不断增多^[1-5]。现行质量标准进口药品标准 JX20100258 对有关物质限度要求较低,不利于质量控制,而相关文献方法多采用醋酸铵、乙腈作为流动相^[6-7],不利于环境保护。本研究改进了流动相,建立高效液相色谱(HPLC)法测定氟哌噻吨美利曲辛片有效成分的含量并控制杂质,方法准确可靠、重复性好、专属性好,更利于环境保护,适用于氟哌噻吨美利曲辛片的质量控制。

1 仪器和试剂

Agilent Technologies 1200 HPLC 仪(美国);Sartorius BT 124S 电子分析天平(万分之一,德国);DU-800 紫外-可见分光光度计(美国 Beckman);盐酸氟哌噻吨对照品(中国食品药品检定研究院,100910-200901,99.5%);盐酸美利曲辛对照品(重庆圣华曦药业股份有限公司,P35-110201-R,99.6%);氟哌噻吨美利曲辛片(黛力新,丹麦灵北制药有限公司,批号 1607,每片含美利曲辛 10 mg、氟哌噻吨 0.5 mg);甲醇(色谱纯,韩国 SK Chemicals);磷酸、三乙胺(分析纯,重庆川东化工有限公司);纯化水(第三军医大学大坪医院药剂科自制)。

2 方法和结果

2.1 色谱条件^[6-9]

色谱柱:Diamonsil C_{18} (150 mm \times 4.6 mm,5 μ m);流动相:甲醇-0.2%磷酸(含 0.1% 三乙胺)(65 : 35);流速 1.0 mL/min,检测波长 257 nm,柱温 30 $^{\circ}$ C,进样量 20 μ L。

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品溶液 取盐酸美利曲辛 20 mg,盐酸氟哌噻吨 10 mg,精密称定,分别置于 50 mL 容量瓶中,加流动相溶解并定容,摇匀,即得美利曲辛对照品溶液和氟哌噻吨对照品溶液。各取 1 mL 置于同一 50 mL 容量瓶中,加流动相定容,摇匀,即得氟哌噻吨美利曲辛混合对

照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 取氟哌噻吨美利曲辛片 20 片,除去糖衣,称重。素片研细,称取适量(约含美利曲辛 50 mg,氟哌噻吨 2.5 mg),精密称定,置于 100 mL 容量瓶中,加流动相适量,超声振荡 15 min 后,流动相定容,摇匀,0.45 μ m 微孔滤膜滤过,取续滤液 11 mL,置于 25 mL 容量瓶中,加流动相定容,摇匀,即得供试品溶液。

2.3 线性关系考察

精密量取美利曲辛对照品溶液,用流动相稀释制备 20、40、80、120、160、200、240 μ g/mL 系列浓度的标准溶液,依次进样测定,以峰面积(A)对浓度(C)进行线性回归,得回归方程 $A = 52.044C + 7.8397$ ($r = 0.9996$),结果表明,美利曲辛在 20 ~ 240 μ g/mL 浓度范围与峰面积呈良好的线性关系。同法以氟哌噻吨对照品溶液制备 10、20、40、60、80、100 μ g/mL 系列浓度的标准溶液,依次进样测定,得回归方程 $A = 27.795C - 7.2755$ ($r = 0.9996$),结果表明,氟哌噻吨在 10 ~ 100 μ g/mL 浓度范围与峰面积呈良好的线性关系。

2.4 精密度实验

分别取美利曲辛低(40 μ g/mL)、中(120 μ g/mL)、高(200 μ g/mL)三个浓度的标准溶液,进样测定(每个浓度测定 3 次),计算得峰面积 RSD 分别为 0.12%、0.03%、0.04%;同法取氟哌噻吨低(10 μ g/mL)、中(60 μ g/mL)、高(100 μ g/mL)三个浓度的标准溶液,进样测定,计算得峰面积 RSD 分别为 0.59%、0.13%、0.17%,结果表明该方法日内精密度良好。连续测定 5 d,记录峰面积,计算得美利曲辛峰面积 RSD 分别为 0.29%、1.18%、0.52%,氟哌噻吨峰面积 RSD 分别为 5.26%、1.69%、2.03%,结果表明该方法日间精密度亦良好。

2.5 重复性实验

取氟哌噻吨美利曲辛片 5 份(每份 20 片),制备供试品溶液,分别进样测定。结果美利曲辛测得含量为标示量的 98.86% ($RSD = 0.05\%$),氟哌噻吨为 96.69% ($RSD = 0.68\%$),表明本方法重复性好。

2.6 加样回收率实验

精密量取已知浓度的样品溶液 3 份,分别置于 10 mL 容量瓶中,依次精密加入美利曲辛对照液和氟哌噻吨对照液,配制成低、中、高 3 个浓度水平的加样溶液,各进样测定 3 次。结果显示,美利曲辛平均加样回收率

分别为 102.8% ($RSD = 0.07\%$)、99.5% ($RSD = 0.05\%$)、99.5% ($RSD = 0.07\%$)，氟哌噻吨分别为 100.1% ($RSD = 0.20\%$)、101.8% ($RSD = 0.17\%$)、100.2% ($RSD = 0.12\%$)。

2.7 稳定性实验

取供试品溶液分别于室温下放置 0、2、4、8、12 h 时进样测定，结果美利曲辛峰面积 $RSD = 0.56\%$ ，氟哌噻吨峰面积 $RSD = 0.70\%$ ，表明供试品溶液室温下 12 h 内稳定性良好。

2.8 定量限和检测限

精密量取美利曲辛对照品溶液用流动相稀释至 0.04、0.18 $\mu\text{g/mL}$ ，氟哌噻吨对照品溶液用流动相稀释至 0.05、0.20 $\mu\text{g/mL}$ ，分别进样测定。结果显示，美利曲辛定量下限为 3.6 ng ($S/N = 10.3$)，检测下限为 0.8 ng ($S/N = 3.1$)；氟哌噻吨定量下限为 4.0 ng ($S/N = 11.0$)，检测下限为 1.0 ng ($S/N = 3.4$)。

2.9 耐用性实验

更换色谱条件中的色谱柱为 Angilent C_{18} (250 mm \times 4.6 mm, 5 μm)，其他条件不变，取供试品溶液进样测定。结果显示，更换色谱柱后各杂质峰与美利曲辛、氟哌噻吨峰完全分离，分离度 > 1.5 ，理论塔板数 $> 4\ 600$ ，能满足系统适应性要求，表明方法的耐用性良好。

2.10 样品含量测定

取供试品溶液进样测定，记录峰面积，代入标准曲线计算得美利曲辛含量为标示量的 98.89% ($RSD = 0.23\%$, $n = 3$)，氟哌噻吨为标示量的 96.17% ($RSD = 0.35\%$, $n = 3$)，结果与采用文献[6]色谱条件的测定结

果比较，差异无统计学意义，见表 1。

表 1 样品含量测定结果

平行实验	氟哌噻吨		美利曲辛	
	本方法测定	文献方法测定	本方法测定	文献方法测定
1	96.15	96.50	98.87	99.17
2	95.93	96.18	98.66	99.03
3	96.42	96.51	99.13	99.30
均值	96.17	96.40	98.89	99.17
<i>P</i>	> 0.05		> 0.05	

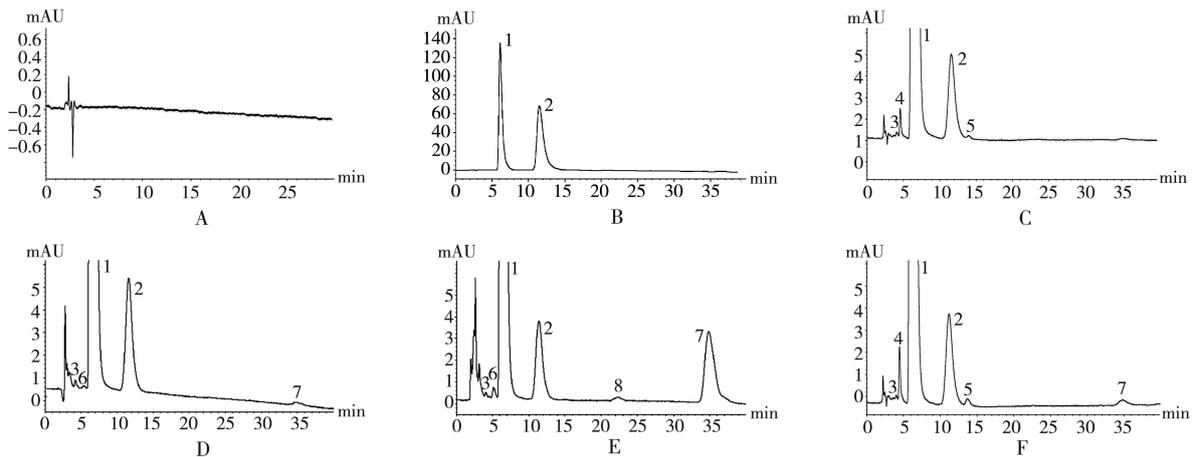
2.11 破坏实验

酸破坏试验：精密称定本品素片细粉 15 mg，置于 10 mL 容量瓶中，加入 1 mol/L HCl 1 mL，于暗处放置 48 h 后取出，用 1 mol/L NaOH 调至 pH 7.0，加流动相溶解稀释，定容，摇匀，过滤，续滤液注入 HPLC 仪，记录色谱图至主峰保留时间 3 倍以上。

碱破坏实验：精密称定本品素片细粉 15 mg，置于 10 mL 容量瓶中，加入 1 mol/L NaOH 1 mL，于暗处放置 48 h 后取出，用 1 mol/L HCl 调至 pH 7.0，加流动相溶解稀释，定容，摇匀，过滤，续滤液注入 HPLC 仪，记录色谱图至主峰保留时间 3 倍以上。

热破坏试验：精密称定本品素片细粉 15 mg，置于 10 mL 容量瓶中，于 125 $^{\circ}\text{C}$ 高温下放置 3 h 后取出，加流动相溶解稀释，定容，摇匀，过滤，续滤液注入 HPLC 仪，记录色谱图至主峰保留时间 3 倍以上。

结果显示，美利曲辛保留时间为 6.1 ~ 6.5 min，氟哌噻吨保留时间为 11.2 ~ 11.6 min，各杂质峰均与美利曲辛、氟哌噻吨峰完全分离，分离度 > 1.5 ，满足中国药典化学药品分析方法要求。见图 1。



A. 溶剂; B. 混合对照品; C. 供试品; D. 酸破坏; E. 碱破坏; F. 热破坏; 1. 美利曲辛; 2. 氟哌噻吨; 3 ~ 8 为杂质

图 1 氟哌噻吨美利曲辛片破坏实验

2.12 杂质含量测定

取本品适量 (约含美利曲辛 10 mg)，精密称定，置于 50 mL 容量瓶中，制备供试品溶液。精密量取 1.0 mL 供试品溶液置于 100 mL 容量瓶中，流动相定容，摇匀，得参照溶液，进样测定。调节仪器灵敏度，使主成分峰峰

高为仪器满量程的 15% ~ 20%。取供试品溶液和参照溶液分别进样，记录色谱图至主峰保留时间的 3 倍以上。由图 1 可知，4 min 以前为溶剂峰，故以 4 min 以后杂质峰计算杂质总量。结果显示杂质总量与美利曲辛含量的百分比 $< 1.0\%$ 。见表 2。

表 2 杂质检查结果

平行实验	美利曲辛峰面积/mAU	杂质峰面积之和/mAU	美利曲辛参照峰面积/mAU	杂质总量与美利曲辛含量的百分比/%
1	11 678.9	24.14	101.82	0.24
2	11 441.4	23.92	110.56	0.22
3	11 608.7	24.27	102.08	0.24

3 讨论

3.1 检测波长的选择

分别取美利曲辛对照品溶液和氟哌噻吨对照品溶液,在 200~600 nm 波长范围内进行扫描,氟哌噻吨在 257 nm 和 330 nm 处有最大吸收峰,美利曲辛在 230~260 nm 范围内吸收峰较大,为提高方法的灵敏度,本实验检测波长选定为 257 nm。

3.2 流动相的选择

同时测定氟哌噻吨美利曲辛片中两种主要成分含量的参考文献较少。本实验采用不同比例的甲醇-水进行流动相筛选,通过加入适量磷酸和三乙胺优化峰型和分离度,最终以甲醇-0.2% 磷酸(含 0.1% 三乙胺)为流动相,与文献[6]中流动相 0.6% 磷酸二氢钠溶液-乙腈-甲醇-三乙胺相比,无乙腈、磷酸二氢钠,有利于环境保护,减少了色谱柱损耗。通过方法学验证,本方法同样适用于氟哌噻吨美利曲辛片的含量及有关物质测定。

3.3 杂质检查方法选择

现行质量标准进口药品标准 JX20100258 规定,单个最大杂质含量与氟哌噻吨标示量的百分比不得超过 2.5%,与美利曲辛标示量的百分比不得超过 0.5%,杂质总量与美利曲辛标示量的百分比不得超过 4.0%。现行标准以标示量限定杂质总量,要求相对较低。氟哌噻吨美利曲辛片中美利曲辛含量为氟哌噻吨的 20 倍,为控制本品的杂质总量,本实验以供试品溶液稀释 100 倍作为参照溶液,符合中国药典药品杂质分析指导原则。

综上所述,本方法较原标准对有关物质的控制要求更严格,在原标准及已有文献[6]的基础上改进了 HPLC 法的流动相,更利于环境保护。经方法学验证,本方法灵敏度较高,专属性强,测定结果准确且操作简便,适用于氟哌噻吨美利曲辛片的质量控制。

参考文献:

- [1] 上海黛力新临床协作组. 氟哌噻吨美利曲辛联合多潘立酮治疗伴有焦虑抑郁状态的功能性消化不良患者的疗效研究[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(7): 441-445.
- [2] 刘红芬, 常丽丽. 氟哌噻吨美利曲辛联合常规治疗用于胃食管反流病的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(5): 58-59.
- [3] 关庆才, 王邦茂. 氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗功能性消化不良的 Meta 分析[J]. 中国医药, 2014, 9(1): 77-80.
- [4] 王宽红. 氟哌噻吨美利曲辛对首发脑卒中后抑郁的干预治疗[J]. 中国当代医药, 2010, 17(24): 63-64.
- [5] 王思鸿, 罗立波, 沈矿梅, 等. 黛力新治疗 48 例伴有抑郁或焦虑的偏头痛患者的临床分析[J]. 卒中与神经疾病, 2006, 13(5): 302-303.
- [6] 宋一, 刘艳. HPLC 法测定氟哌噻吨美利曲辛片的含量及有关物质[J]. 中国药事, 2007, 21(11): 894-896.
- [7] 李轲, 张方杰. 高效液相色谱法测定盐酸美利曲辛的含量[J]. 海峡药学, 2008, 20(9): 40-41.
- [8] CHE J J, MENG Q F, CHEN Z H, et al. Validation of a sensitive LC/MS/MS method for simultaneous quantitation of flupentixol and melitracene in human plasma [J]. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 2007, 45(5): 785-792.
- [9] WALTER S, BAUER S, ROOTS I, et al. Quantification of the antipsychotics flupentixol and haloperidol in human serum by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection [J]. Journal of chromatography biomedical sciences & applications, 1998, 720(1-2): 231-237.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2017-05-10 修回日期:2017-06-28)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2017.09.016

· 论著 ·

高效液相色谱法同时测定清咽喉口服液中 5 种主要成分的含量

王庆阳, 韩琳, 林红 (江苏省徐州市儿童医院, 江苏徐州 221006)

[摘要] 目的:建立清咽喉口服液的含量测定方法。方法:采用高效液相色谱法对地黄、连翘和黄芩中的主要成分进行定量分析。结果:主要成分毛蕊花糖苷、梓醇、连翘苷、黄芩苷及黄芩素分别在其最大吸收波长下达到基线分离,线性范围均较宽且线性关系良好。毛蕊花糖苷在 0.010~0.070 mg/mL($r=0.9999$)、梓醇在 0.005~0.060 mg/mL($r=0.9998$)、连翘苷在 0.020~0.192 mg/mL($r=0.9999$)、黄芩苷在 0.133~0.953 mg/mL($r=0.9998$)、黄芩素在 0.012~0.080 mg/mL($r=0.9998$) 浓度范围与峰面积呈良好线性关系,平均回收率均在 96.5% 以上。结论:本实验的方法简便可行,重现性良好,可用于清咽喉口服液的质量控制。

[关键词] 清咽喉口服液;高效液相色谱法;含量测定

[中图分类号] R927.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2017)09-0044-05

作者简介:王庆阳(1966.08~),男,大学本科,副主任药师,主要从事药物分析工作,E-mail: xzetyyjk@163.com。

通讯作者:韩琳(1974.01~),女,硕士,副主任药师,主要从事药物分析工作,E-mail: dollhl@126.com。