

# HPLC法测定复方罗布麻片 I 中盐酸异丙嗪的含量

吴芳花<sup>1\*</sup>, 曾庆伟<sup>1</sup>, 黄玉昌<sup>1</sup>, 陈振荣<sup>2</sup>(1.河源市食品药品检验所, 广东河源 517000; 2.广东医学院, 广东东莞 523808)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)36-3449-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.36.32

**摘要** 目的: 建立测定复方罗布麻片 I 中盐酸异丙嗪含量的方法。方法: 采用高效液相色谱法。色谱柱为 Thermo C<sub>18</sub> 柱, 流动相为乙腈-甲醇-水-冰醋酸(49:23:28:1, V/V/V/V, 每 100 ml 含十二烷基硫酸钠 0.41 g), 检测波长为 254 nm, 流速为 1.0 ml/min, 柱温为 40 °C, 进样量为 10 μl。结果: 盐酸异丙嗪检测质量浓度在 0.001 978~0.197 8 mg/ml 范围内与峰面积积分值呈良好的线性关系( $r=0.999\ 9$ ); 精密性、稳定性、重复性试验的 RSD 均 ≤ 1.0%; 平均加样回收率为 99.57%, RSD=0.48% ( $n=9$ )。结论: 该方法操作简便、结果准确、专属性强, 可用于复方罗布麻片 I 中盐酸异丙嗪的含量测定。

**关键词** 复方罗布麻片 I; 盐酸异丙嗪; 高效液相色谱法; 含量测定

## Content Determination of Promethazine Hydrochloride in Compound Kendir Leaves Tablets I by HPLC

WU Fang-hua<sup>1</sup>, ZENG Qing-wei<sup>1</sup>, HUANG Yu-chang<sup>1</sup>, CHEN Zhen-rong<sup>2</sup>(1. Heyuan Institute for Food and Drug Control, Guangdong Heyuan 517000, China; 2. Guangdong Medical College, Guangdong Dongguan 523808, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish the method for the content determination of promethazine hydrochloride in Compound kendir leaves tablets I. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on Thermo C<sub>18</sub> column with mobile phase consisted of acetonitrile-methanol-water-glacial acetic acid (49:23:28:1, V/V/V/V, containing lauryl sodium sulfate 0.41 g in 100 ml) at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 254 nm, and column temperature was 40 °C. The sample volume was 10 μl. RESULTS: The linear range of promethazine hydrochloride were 0.001 978-0.197 8 mg/ml ( $r=0.999\ 9$ ); RSD of precision, stability and reproducibility tests were all lower than 1.0%; average recovery rate was 99.57% (RSD=0.48%,  $n=9$ ). CONCLUSIONS: The method is simple, accurate and specific, and suitable for the content determination of promethazine hydrochloride in Compound kendir leaves tablets I.

**KEY WORDS** Compound kendir leaves tablets I; Promethazine hydrochloride; HPLC; Content determination

复方罗布麻片 I 是抗高血压的常用药, 盐酸异丙嗪是其重要组分之一, 现行质量标准<sup>[1]</sup>中对盐酸异丙嗪的控制仅有薄层鉴别一项, 缺乏其含量控制标准, 且原方法中用三氯甲烷作为提取试剂, 毒性大。笔者采用高效液相色谱(HPLC)法<sup>[2-3]</sup>对 3 个不同厂家生产的复方罗布麻片 I 中盐酸异丙嗪的含量进行测定, 发现含量高低不一, 质量良莠不齐, 但按现行标准进行薄层鉴别却均为合格, 可见现行标准无法很好地控制该药质量。本试验所建立的 HPLC 含量测定方法所用提取试剂以 0.1 mol/L 盐酸代替三氯甲烷, 更加环保, 且本法操作简便、结果准确、专属性强, 可用于该药中盐酸异丙嗪的含量测定。

## 1 材料

### 1.1 仪器

LC-20AT HPLC 仪, 包含四元泵、自动进样器、紫外检测器等(日本岛津公司); CP225D 电子天平(德国赛多利斯公司);

KQ-250DA 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

复方罗布麻片 I (A 公司, 批号: 120701; B 公司, 批号: 110401; C 公司, 批号: 110201); 盐酸异丙嗪对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 100422-201002, 质量分数: 99.4%); 盐酸(分析纯, 西陇化工股份有限公司); 乙腈、甲醇(色谱纯, 美国 Honeywell Burdick & Jackson 公司); 冰醋酸(分析纯, 广东光华科技股份有限公司); 水(超纯水, 自制)。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱: Thermo C<sub>18</sub> 柱(150 mm×4.60 mm, 5μm); 流动相: 乙腈-甲醇-水-冰醋酸(49:23:28:1, V/V/V/V, 每 100 ml 含十二烷基硫酸钠 0.41 g); 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 254 nm; 柱温: 40 °C; 进样量: 10 μl。

[5] 刘红梅, 李欣, 方光娟. 反相高效液相色谱法测定乳糖酸阿齐霉素注射剂的含量[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2000, 34(3): 225.

[6] 刘珂, 张亚杰. HPLC 法测定阿奇霉素及阿奇霉素胶囊的

含量[J]. 中国药师, 2010, 13(1): 81.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 395.

(收稿日期: 2013-03-15 修回日期: 2013-07-24)

\* 主管药师, 本科。研究方向: 药品检验。电话: 0762-3220381

## 2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 取盐酸异丙嗪对照品适量,精密称定,用0.1 mol/L盐酸溶解并稀释成每1 ml含盐酸异丙嗪0.02 mg的溶液,以0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.2.2 供试品溶液的制备 取复方罗布麻片I 20片,除去糖衣,精密称定,研细,取细粉适量(约相当于1片的量),置于50 ml量瓶中,加0.1 mol/L盐酸,超声20 min(功率:250 W,频率:40 kHz),冷却至室温,加0.1 mol/L盐酸至刻度,摇匀,用0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.2.3 阴性对照溶液的制备 按该药处方比例和工艺,制成缺盐酸异丙嗪的阴性样品,并按“2.2.2”项下方法制备阴性对照溶液。

## 2.3 专属性试验

精密吸取对照品溶液、供试品溶液、阴性对照溶液各10 μl,注入HPLC仪,记录色谱。结果,阴性对照色谱在与对照品色谱相应位置上无干扰峰出现,说明处方中其他成分对测定结果无影响。色谱详见图1。

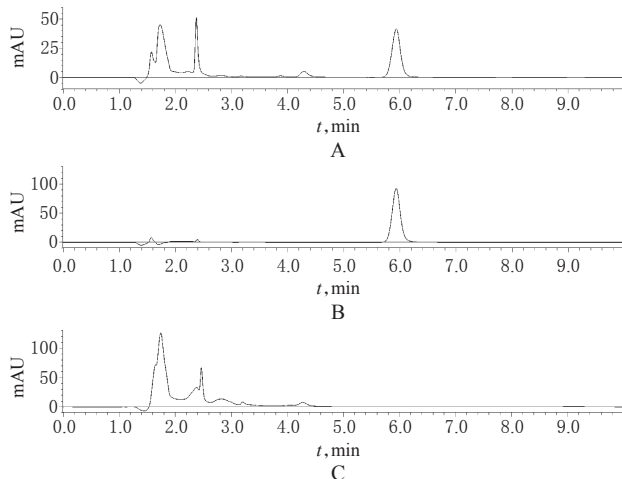


图1 高效液相色谱图

A.供试品;B.对照品;C.阴性对照

Fig 1 HPLC chromatograms

A. test sample; B. substance control; C. negative control

## 2.4 线性关系考察

精密称取盐酸异丙嗪对照品9.89 mg,置于50 ml量瓶中,加0.1 mol/L盐酸溶解并稀释制成质量浓度为0.197 8 mg/ml的对照品贮备液。精密量取该贮备液适量,用0.1 mol/L盐酸稀释制成质量浓度分别为0.001 978、0.003 956、0.019 78、0.039 56、0.098 9、0.197 8 mg/ml的系列溶液,分别精密吸取10 μl,注入HPLC仪,测定峰面积。以峰面积(y)对检测质量浓度(x)进行线性回归,得回归方程 $y=42\ 575\ 729.229\ 5x+12\ 707.664\ 6$ ( $r=0.999\ 9$ )。结果表明,盐酸异丙嗪检测质量浓度在0.001 978~0.197 8 mg/ml范围内与峰面积积分值呈良好的线性关系。

## 2.5 精密度试验

精密吸取“2.2.1”项下对照品溶液适量,按“2.1”项下色谱条件连续进样6次,测定峰面积。结果,RSD=0.4%,表明仪器精密度较好。

## 2.6 稳定性试验

取“2.2.2”项下一份供试品溶液适量,分别于0、2、4、6、8、12、16、20、24 h按“2.1”项下色谱条件进样,测定峰面积。结果,RSD=0.8%,表明供试品溶液在24 h内质量稳定。

## 2.7 重复性试验

取某一批(批号:120701)样品适量,共6份,分别按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,并按“2.1”项下色谱条件进样测定峰面积。结果,RSD=1.0%,表明本方法的重复性较好。

## 2.8 加样回收率试验

精密称取盐酸异丙嗪对照品10.69 mg,置于200 ml量瓶中,加0.1 mol/L盐酸溶液溶解并稀释至刻度,摇匀,制成质量浓度为0.053 45 mg/ml的对照品贮备液。取已知含量的样品约98 mg,共9份,精密称定,每3份一组,分别精密加入该贮备液8、10、12 ml,按“2.1”项下色谱条件进样测定,计算回收率,结果见表1。

表1 加样回收率试验结果(n=9)

Tab 1 Results of recovery test(n=9)

称样量, mg	所含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
98.56	0.534 5	0.427 6	0.428 7	100.26		
98.63	0.534 9	0.427 6	0.423 5	99.04		
98.12	0.532 1	0.427 6	0.423 8	99.11		
98.42	0.533 7	0.534 5	0.534 7	100.04		
98.25	0.532 8	0.534 5	0.530 1	99.18	99.57	0.48
98.87	0.536 2	0.534 5	0.532 4	99.61		
98.75	0.535 5	0.641 4	0.642 5	100.17		
98.26	0.532 9	0.641 4	0.638 1	99.49		
98.65	0.535 0	0.641 4	0.636 7	99.27		

## 2.9 样品含量测定

取3批样品各适量,分别按“2.2.2”项下方法制成供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,并计算盐酸异丙嗪含量,结果见表2。

表2 样品含量测定结果(n=3)

Tab 2 Results of content determination of samples(n=3)

厂家	批号	盐酸异丙嗪的标示百分含量, %
A	120701	49.4
B	110401	83.3
C	110201	74.0

## 3 讨论

### 3.1 提取方法的选择

分别用振摇和超声两种方法提取,并设置不同提取时间进行考察。结果表明,振摇30 min和超声20 min时均能提取完全,结果无显著性差异。为省时,最终选择超声20 min作为提取方法。

### 3.2 提取溶剂的选择

分别用甲醇、“2.1”项下的流动相及0.1 mol/L盐酸提取样品。结果表明,用甲醇作提取溶剂时,峰形最好,但与用“2.1”项下的流动相作提取溶剂一样,杂质峰多;而用0.1 mol/L盐酸作为提取溶剂,则既能保证较好的峰形,又免受杂质峰干扰,且溶剂简单、环保,成本相对较低。

### 3.3 流动相及测定波长的选择

分别用水(冰醋酸调节pH至2.3)-甲醇(55:45, V/V)<sup>[3-4]</sup>、0.5%三乙醇胺溶液(用磷酸调节pH至3.1)-乙腈(65:35, V/V)<sup>[5]</sup>、乙腈-水(用高氯酸调节pH至2.15±0.05, 41:59, V/V)<sup>[6]</sup>、0.05 mol/L磷酸二氢铵(pH 3.2)-乙腈(70:30, V/V)<sup>[7]</sup>作为流动相进行试验。结果发现,采用上述流动相时盐酸异丙嗪峰峰形差,保留时间长,且通过改变流动相比例,仍难达到要求。而在笔者另一课题(复方罗布麻片I 防己药材含量研究)中发现,

# 克林霉素致伪膜性结肠炎的研究进展

赵程程\*, 闫素英\*(首都医科大学宣武医院药剂科, 北京 100053)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)36-3451-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.36.33

**摘要** 目的:为提高克林霉素临床应用的安全性提供参考。方法:查阅近年国内、外相关文献,对克林霉素致伪膜性结肠炎的流行病学研究、发病机制、临床表现及诊断、治疗及预防等进行综述。结果与结论:多数抗菌药物可引起伪膜性结肠炎,以克林霉素发生率较高。克林霉素主要在肝内代谢,经胆汁和粪便排出,肠道敏感菌可能受其抑制而发生菌群失调,迅速繁殖的难辨梭状芽孢杆菌产生大量的外毒素,引起黏膜坏死、渗出性炎症伴假膜形成。其主要治疗措施包括停药、对症及常规治疗、服用微生物生态制剂等。接触此病患者或可能带菌者时,应做好防护措施。

**关键词** 克林霉素;伪膜性结肠炎;难辨梭状芽孢杆菌;研究进展

克林霉素(Clindamycin)是以氯离子取代林可胺类抗菌药物林可霉素分子中第7位的羟基而得到的半合成衍生物<sup>[1]</sup>。该药主要作用于敏感菌核糖体50S亚基,通过抑制肽链延长而抑制细菌细胞的蛋白质合成,对革兰阳性菌(如链球菌以及对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌)和各类厌氧菌具有强大的抗菌活性。近年来,由于具备抗菌谱较广、不需做皮肤试验等优势,克林霉素逐渐成为抗革兰阳性菌和厌氧菌感染的一线用药。该药主要在肝内代谢,经胆汁和粪便排出,静脉给药胆汁中浓度约为血浓度的2~3倍<sup>[2]</sup>。

伪膜性结肠炎(Pseudomembranous colitis, PMC),又称为抗生素相关性腹泻(Antibiotic associated diarrhea, AAD),是一种发生在结肠的急性纤维素渗出性炎症性病变,特点是结肠黏膜上黄白色斑块或广泛的伪膜形成,临床主要表现为腹痛、腹泻、发热、低蛋白血症及电解质紊乱等。近100%的PMC是由于难辨梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*, CD)的大量繁殖和产生毒素导致的<sup>[3-4]</sup>。近年来,国内、外报道克林霉素致PMC的严重不良反应日益增多。PMC病情严重,处理不当可导致患者死亡。现就克林霉素致PMC的临床特点、发病机制和防治措施等进行综述,以提高其临床应用的安全性。

## 1 克林霉素致PMC的发生率和流行病学研究

PMC于1883年由Finny首先提出,但直到1978年才首次被确认CD是PMC的主要致病菌。2000年之前,有关PMC的流行病学研究报道较少;2001年后,随着CD高毒力菌株的出现(B1/NAP1/027/毒素Ⅲ型),有关PMC的研究越来越受到重视。美国近年来的研究<sup>[5-6]</sup>显示,在35个州的1000家医院,1993—2004年PMC的发病率从261/10万上升到546/10万,病死率在此期间也上升了4倍多。到2007年4月,在美国一些州还出现了PMC的暴发流行,对分离得到的187株CD进行分析,结果显示该菌株为具有很强毒力的NAP1,同时该菌株对氟喹诺酮类药物的耐药性也有所增强<sup>[7]</sup>。来自英国的一项调查研究<sup>[8]</sup>显示,PMC的患病例数从1990年的1100例上升到2006年的55635例(相当于2.45/1000),死亡率也随之增加,2007年因患PMC而死亡的人数较2006年上升了28%,该数字相当于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MASA)导致死亡人数的5倍以上,而这一现象到2008年有所下降。同样,西班牙的一项调查研究<sup>[9]</sup>显示,该国PMC的发病率从1999年的3.92/1000上升到2007年的12.2/1000,病死率也随之上升。

Ratnayake L等<sup>[10]</sup>对某医院的血管外科病房PMC的小范围

其液相系统<sup>[2]</sup>中有一个主峰峰形较好,通过紫外扫描并与盐酸异丙嗪对照品图谱比较,确定该主峰即为盐酸异丙嗪峰。故在此基础上通过调整流动相比,确定了“2.1”项下的流动相。同时,对比各种文献<sup>[8-9]</sup>,选定以盐酸异丙嗪的最大吸收波长254 nm为检测波长。在上述条件下,盐酸异丙嗪峰形好,保留时间合适,分离效果好。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会.国家药品标准:化学药品地方标准上升国家标准:第十一册[S].2002:235.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:139-140.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年

版.北京:中国医药科技出版社,2010:702-703.

- [4] 谢强,宋新康,饶春意.HPLC法测定盐酸异丙嗪注射液含量[J].中国药品标准,2011,12(1):31.
- [5] 王璐.高效液相色谱法测定盐酸异丙嗪氯化铵糖浆中盐酸异丙嗪的含量[J].海峡药学,2012,24(3):68.
- [6] 王昕,赵喆.HPLC法测定复方降压片中利血平及盐酸异丙嗪的含量[J].中国药品标准,2005,6(2):13.
- [7] 刘芳.RP-HPLC法测定盐酸异丙嗪注射液中主药和有关物质的含量[J].中国药房,2010,21(17):1608.
- [8] 王玲娜,张晓璐,丁建.HPLC法对复方罗布麻片I中主要化学成分的检测[J].齐鲁药事,2011,30(2):83.
- [9] 谢秉湘,叶海燕.高效液相色谱法测定化痰平喘片中盐酸异丙嗪含量[J].海峡药学,2010,22(4):42.

(收稿日期:2013-04-01 修回日期:2013-07-25)

\*药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:010-83198351

#通信作者:副主任药师,本科。研究方向:医院药学。电话:010-83198682。E-mail:Yansuying1@yahoo.cn