

- 控制的研究[J]. 数理医学杂志. 2000, 13(1):75.
- [19] 李睿, 李伟, 白云飞, 等. 近红外谱仪分析在中国伞形科阿魏亚族植物分类中的应用[J]. 西北植物学报. 2000, 04: 38.
- [20] 刘国林, 蔡金娜, 李伟, 等. 近红外光谱技术在中药蛇床子分类中的应用[J]. 计算机与应用化学. 2000, 017(001):0109.
- [21] 吴拥军, 李伟, 相秉仁, 等. 近红外漫反射光谱技术在前胡族植物分类中的应用探讨[C]. 见: 布鲁克光学仪器公司编. 傅立叶近红外谱仪技术及应用论文集. 武汉, 2000: 15.
- [22] 吴拥军, 李伟, 相秉仁, 等. 近红外光谱技术用于白芷类中药的鉴定研究[J]. 中药材. 2001, 24(1): 26.
- [23] 何淑华, 孙瑞岩, 任玉秋, 等. 近红外漫反射光谱法对吉林人参的分类探讨[J]. 吉林大学学报自然科学版. 2001, 26(1): 96.
- [24] 李军会, 向兰, 赵龙莲, 等. 人工神经网络近红外分析模型软件设计及其在中药大黄正伪鉴别中的应用研究[C]. 见: 布鲁克光学仪器公司编. 傅立叶近红外谱仪技术及应用论文集. 南京, 2001: 4.
- [25] 刘荔荔, 陆峰, 吴玉田. 近红外漫反射光谱—褶合变换数据库用于中药材的定性鉴别[C]. 见: 布鲁克光学仪器公司编. 傅立叶近红外谱仪技术及应用论文集. 南京, 2001: 9.
- [26] Gonzalez F, Pous R. Quality control in manufacturing process by near-infrared spectroscopy[J]. J Pharm Biomed Anal. 1995, 13(4-5): 419

收稿日期: 2002- 02- 19

RP- HPLC 法测定盐酸恩丹西酮氯化钠注射液的含量

邱瑞桂, 王世会(解放军 413 医院药剂科, 舟山 316000)

摘要 目的: 建立反相高效液相色谱法测定盐酸恩丹西酮氯化钠注射液含量的方法。方法: 采用 ODS 反相柱, 流动相为甲醇- 0.02M 磷酸二氢钾(58 : 42, pH= 6.0), 检测波长为 308nm。结果: 盐酸恩丹西酮在辅料中的回收率为 100.14%, 日内与日间精密度分别为 0.41% 与 0.54%。结论: 本法准确、快捷, 适用于测定盐酸恩丹西酮氯化钠注射液的含量。

关键词 恩丹西酮; 反相高效色谱法; 注射液

中图分类号: R927.2

文献标识码: A

文章编号: 1006- 0111(2002) 03- 0179- 03

Determination of ondansetron hydrochloride in natrium chloride infusion by a reversed-phase high performance liquid chromatography

QIU Rui-gui, WANG Shi-hui(Department of Pharmacy, No. 413 Hospital, Zhoushan 316000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish a new method to determine ondansetron in a natrium chloride infusion. **METHODS:** A reversed-phase high performance liquid chromatography was employed. The mobile phase was composed of methanol and 0.02M KH₂PO₄ solution (58 : 42, pH = 6.0). ODS was the stable phase. **RESULTS:** Recovery was 100.14%. Between-day and Within-day precision was 0.41% and 0.54% respectively. **CONCLUSION:** The method was rapid and correct. It is suitable for the determination of ondansetron in natrium chloride infusion.

KEY WORDS ondansetron, determination, RP-HPLC

盐酸恩丹西酮, 又名盐酸昂丹司琼、枢复宁(Zofran), 于 1990 年由 Glaxo Wellcome 公司开发研制, 主要用于预防和治疗因化疗与放疗所引起的恶心和呕吐, 是第一个高效竞争性和选择性 5-HT₃ 受体拮抗剂^[1]。我国于 1996 年研制成功, 目前国内盐酸恩丹西酮的剂型主要有注射剂(小针)、片剂、胶囊剂等。由于小针剂在使用时需先稀释于葡萄糖或氯化钠输

注液中静脉输注, 稀释过程中可能带来各种问题影响制剂的质量, 因此我们将其研制成盐酸恩丹西酮氯化钠小容量输液, 以使盐酸恩丹西酮使用更方便, 更安全。文献报道有人采用紫外分光光度法测定盐酸恩丹西酮的含量^[2], 由于盐酸恩丹西酮的剂量较小(8mg), 误差较大, 在质量控制中我们采用更为准确的反相高效液相色谱法测定其含量。

1 仪器与试剂

LC-10A 高效液相色谱仪(SHIMADZU); SPD-10A 紫外检测器(SHIMADZU); UV-2401 紫外分光光度计(SHIMADZU); HS2000(通用版) 色谱工作站(杭州英谱科技发展有限公司); 盐酸恩丹西酮(山东齐鲁制药厂, 批号 20010504); 盐酸恩丹西酮氯化钠注射液(自制, 批号 20010601); 甲醇(HPLC 级, 天津四友生物技术有限公司); 水为重蒸馏水; 其他试剂皆为分析纯。

实验方法

1.1 色谱条件

色谱柱: Diamonsil C₁₈, 4.6 × 200mm, 5μ; 流动相: 甲醇-0.02MKH₂PO₄ (58:42), 1mol/L 的 NaOH 溶液调节 pH 至 6.0; 流速: 1ml·min⁻¹; 柱温: 室温; 检测波长: 308nm; 进样量: 20μl, 进样环定量。盐酸恩丹西酮对照品与盐酸恩丹西酮氯化钠注射液的色谱图见图 1 及图 2。由盐酸恩丹西酮对照品溶液的色谱图, 色谱工作站软件根据理论塔板数计算公式 $n = 5.54(t_R/W_{1/2})^2$ 自动计算得 HPLC 法测定盐酸恩丹西酮的理论塔板数。

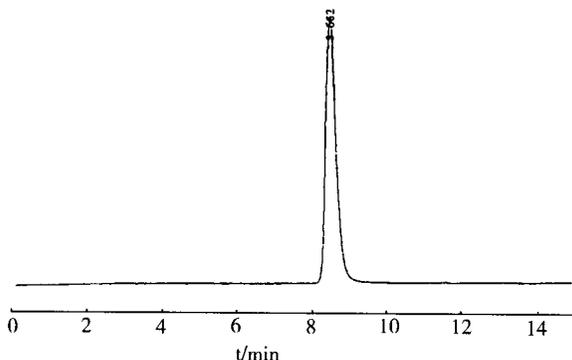


图 1 盐酸恩丹西酮对照品的色谱图

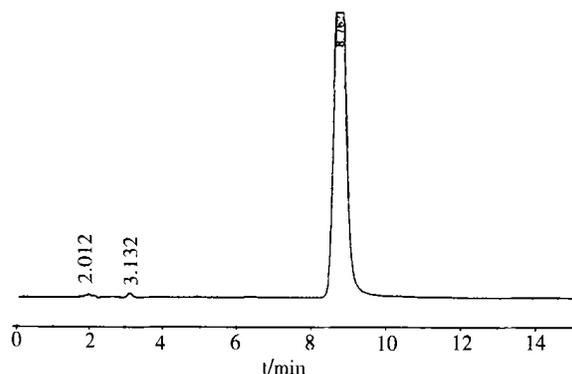


图 2 盐酸恩丹西酮氯化钠注射液的色谱图

标准曲线

精密称取盐酸恩丹西酮对照品 114.7mg, 置 100ml 量瓶中, 加入适量水溶解, 并加水稀释至刻

度, 摇匀, 精密量取 1ml, 加流动相稀释至 10ml, 得盐酸恩丹西酮储备液, 浓度按恩丹西酮计为 92 μg·ml⁻¹, 分别精密量取储备液 0.2, 0.6, 1.0, 1.4, 1.8ml, 置 10ml 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 进样 20μl, 记录色谱图与恩丹西酮的峰面积 A, 以 A 对浓度 C (μg·ml⁻¹) 进行线性回归, 得标准曲线方程 $A = -219.93 + 7962.8C$, $r > 0.9997$ 。结果表明在 2~16 μg/ml 浓度范围内, 盐酸恩丹西酮溶液的吸光度 A 与浓度 C (μg·ml⁻¹) 之间线性关系良好。

3 稳定性

将 9.2 μg·ml⁻¹ 的对照品溶液室温放置, 于 0, 2, 4, 6, 8, 10h 测定含量。峰面积的 RSD 为 1.06%, 表明放置含量稳定。

4 回收率

精密称取高、中、低 3 个剂量各 3 份对照品, 置 100ml 量瓶中, 用注射液的辅料溶液溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 用水稀释 10 倍, 进样 20μl, 记录色谱图, 测定含量, 计算回收率。

表 1 盐酸恩丹西酮含量测定的回收率

编号	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)
1	8.6	8.59	99.88
2	8.4	8.37	99.64
3	8.2	8.22	100.24
4	15.4	15.38	99.87
5	16.7	16.71	100.06
6	15.0	15.06	100.40
7	21.7	21.85	100.69
8	20.8	20.64	99.23
9	19.3	19.54	101.24

$\bar{x} \pm SD = 100.14 \pm 0.59$, $RSD = 0.59$

5 精密度

将自制盐酸恩丹西酮氯化钠注射液稀释 10 倍后, 于日内连续测定 5 次, 日间连续 5d, 每天测定 1 次, 计算日内和日间精密度。

表 2 盐酸恩丹西酮含量测定日内和日间精密度

编号	日内	日间
1	99.24	99.13
2	99.65	99.56
3	100.34	100.28
4	99.66	99.57
5	99.98	100.42
$\bar{x} \pm SD$	99.77 ± 0.41%	99.79 ± 0.54%
RSD	0.41%	0.54%

6 样品测定

取盐酸恩丹西酮氯化钠样品, 用流动相稀释 10 倍, 进样 20μl, 另取对照溶液适量, 流动相稀释 10 倍, 进样 20μl, 记录色谱图与峰面积, 按外标法计算含量。

3 结果与讨论

本研究色谱条件下, 盐酸恩丹西酮与各杂质的分离度较好, 辅料不影响含量测定。主药盐酸恩丹西酮的峰形对称, 理论塔板为 4 000 以上。在 2~16 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 浓度范围内, 峰面积与浓度有较好的线性 ($r > 0.9999$), 可以峰面积作为定量指标。根据《中华人民共和国药典》2000 年版附录 VD 的规定, 采用外标法对盐酸恩丹西酮进行定量。经回收率考察, 盐酸恩丹西酮在辅料溶液中的回收率较好, 为 100.14%, 日间与日内测定精密密度分别为 0.41% 和 0.54%, 均符合要求。3 批样品的测定结果见表 3。

结果表明, 所建立的反相高效液相色谱法测定盐酸恩丹西酮氯化钠注射液的含量, 准确、快捷, 经色谱适用性考察, 符合含量测定的要求。有报道盐酸恩丹西酮的含量测定波长为 310nm, 经采用紫外

扫描, 确定检测波长为 308nm。

表 3 3 批盐酸恩丹西酮氯化钠注射液
的含量测定结果

批号	占标示量(%)	RSD (%)
20010601	99.35	0.56%
20010602	98.97	0.94%
20010603	99.65	0.64%

所使用的原料药, 含量较高 (100.1%, 厂方检验), 符合对照品的质量要求, 经色谱纯度检查, 大于 99.9%。故直接用原料药用作对照品。

参考文献:

- [1] 邱德兰. 强效止吐药——枢复宁[J]. 中国医院药学杂志, 1995, 15(6): 281.
- [2] 潘锡强, 叶向阳. 紫外分光光度法测定奥丹西隆片剂和注射液的含量[J]. 药物分析杂志, 1994, 14(3): 46.

收稿日期: 2002-01-14

• 药物不良反应与相互作用 •

盐酸甲硝唑致尿路刺激征 1 例

朱晓燕, 林秋香, 林明芳 (三明市第一医院, 三明 365000)

中图分类号: 文献标识码: B 文章编号: 1006-0111(2002)-03-0181-01

1 临床资料

患者女, 46a。因双上肢肌无力 10 余年, 加重 20 多天, 于 2000 年 8 月 29 日入院。经肌酶及肌活检检查确诊为多发性肌炎。查体: 生命征正常, 消瘦, 浅表淋巴结无肿大, 关节无红肿压痛, 双上肌肱二头肌肌力明显减弱, 左侧 IV 级, 右侧 IV⁺ 级, 左股三头肌肌力 V 级。入院第 3 天行肌活检术, 术后当天按医嘱给予 10% 葡萄糖注射液 500ml+ 青霉素 640 万 u 静滴, 无不快感。在续注甲硝唑 100ml, 滴速 40~50gtt/min, 注入约 30min 后, 患者出现尿频、尿急、尿痛, 继之腰酸。未给予处理, 补液结束约 5h 后, 症状逐渐缓解。此后几日输液又重复出现。经多次尿常规及中段尿培养均正常, B 超检查双肾、输尿管、膀胱等均未见异常, 因此排除泌尿系感染等疾病, 考虑药物所致。术后第 4 天予停用甲硝唑后, 上述症状未再出现。

讨论

盐酸甲硝唑在体内外对革兰阴性和阳性厌氧菌均具有良好抗菌作用, 临床上广泛用于外科手术后厌氧菌感染的预防, 效果较好。一般认为不良反应以消化道反应为常见, 少数可发生荨麻疹。排尿困难与黑尿等症已有报道^[1], 但均无泌尿系刺激征出现。本例病人既往史无泌尿系感染, 经查所用药无过期变质情况。入院后多次尿常规中段尿培养检查均无异常, 而尿路刺激征又都在静滴甲硝唑 30min 后出现, 并且在输液过程仅合并使用青霉素, 未用其它药物。停药后无特殊处理症状自行缓解, 故考虑为甲硝唑的副反应。其机制是否与个体对药物的特殊遗传素质有关, 还有待进一步观察和研究。建议临床应用时应注意用药后的观察。

参考文献:

- [1] 戴自英, 刘裕昆, 汪复. 实用抗菌药理学[M]. 第 2 版. 上海: 科学技术出版社, 1998. 293

收稿日期: 2002-01-21