

性、分子结构的立体状态及离子化状态有关<sup>[12]</sup>，疏水性大者更易进入酶的活性部位，与红霉素相比，罗红霉素较难接近酶蛋白的活性位点，因此对 CYP450 酶的抑制作用相对较弱。研究中未观察到罗红霉素对辛伐他汀代谢的抑制作用，与文献报道的罗红霉素对 CYP450 几乎没有诱导作用，也很少形成抑制性复合物，因此引起药物相互作用的可能性较小相一致<sup>[11]</sup>。药物间相互作用是影响药物在体内浓度水平的一个重要因素，CYP3A 抑制剂与辛伐他汀之间存在着潜在的相互作用，这些药物在临床合用中应引起重视。体外研究与体内有一定的差异，人体中各种药物对辛伐他汀代谢的影响尚待进一步研究证实。

## REFERENCES

- [1] KASHANI A, PHILLIPS C O, FOODY J M, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials [J]. *Circulation*, 2006, 114(25): 2788-2797.
- [2] XU Z, LIU Y, GU W F. Effect of Simvastatin on Hs-CRP, MMP-9 and TGF- $\beta$ 1 in patients with coronary heart disease [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2014, 31(6): 759-762.
- [3] FOTI R S, ROCK D A, WIENKERS L C, et al. Selection of alternative CYP3A4 probe substrates for clinical drug interaction studies using *in vitro* data and *in vivo* simulation [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(6): 981-987.
- [4] BJORNSSON T D, CALLAGHAN J T, EINOLF H J, et al. The conduct of *in vitro* and *in vivo* drug-drug interaction studies: a pharmaceutical research and manufacturers of America (PHRMA) perspective [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31 (7): 815-832.
- [5] LEWIS D F, IOANNIDES C, PARKE D V, et al. Quantitative structure-activity relationships in a series of endogenous and synthetic steroids exhibiting induction of CYP3A activity and hepatomegaly associated with increased DNA synthesis [J]. *Steroid Biochem Mol Biol*, 2000, 74(4): 179-185.
- [6] ZHAI X J, LIU J M, SHI F, et al. Determination of simvastatin and its active metabolite simvastatin acid in rat plasma by HPLC-MS/MS [J]. *Chin Hosp Pharm J*(中国医院药学杂志), 2013, 33(2): 121-125.
- [7] WANG J C, MENG X H, YANG D J, et al. UPLC-MS/MS determination of simvastatin and simvastatin hydroxy acid in human plasma [J]. *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 2012, 32(9): 1628-1633.
- [8] LUCIE N, HANA V, DALIBOR S, et al. Ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometric detection in clinical analysis of simvastatin and atorvastatin [J]. *J Chromatogr B*, 2009, 877(22): 2093-2103.
- [9] MORITA K, KONISHI H, SHIMAKAWA H. Fluconazole: a potent inhibitor of cytochrome P-450-dependent drug metabolism in mice and humans *in vivo*. Comparative study with ketoconazole [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(5): 1247-1251.
- [10] 张沂, 王洪武, 费宇行, 等. 美托洛尔在经左氧氟沙星诱导的大鼠肝微粒体 P450 系统中代谢特征[J]. *中国抗生素杂志*, 2003, 28(7): 418-420.
- [11] VILLA P, SASSELLA D, CORADA M, et al. Effects of roxithromycin, a new semisynthetic macrolide, and two erythromycins on drug metabolizing enzymes in rat liver [J]. *J Antibiot*, 1988, 41(4): 563-569.
- [12] DELAFORGE M, LADAM P, BOUILLE G, et al. pH effects on the N-demethylation and formation of the cytochrome P-450 iron II nitrosoalkane complex for erythromycin derivatives [J]. *Chem-Biol Interact*, 1992, 85(2): 215-227.

收稿日期: 2015-04-09

## 加校正因子的主成分自身对照法测定盐酸普拉克索的有关物质

李晶<sup>1,2</sup>, 石森林<sup>1\*</sup>, 杨继斌<sup>2</sup>(1.浙江中医药大学, 杭州 310053; 2.上海昕盛医药科技有限公司, 上海 200233)

**摘要:** 目的 建立盐酸普拉克索原料药中有关物质的含量测定方法。方法 采用 HPLC 建立盐酸普拉克索及其杂质 A、B、C、E 的线性方程, 以斜率计算杂质相对于主成分的校正因子, 并用该校正因子测定有关物质的含量。通过方法学考察证明此方法的可行性。结果 盐酸普拉克索杂质 A、B、C、E 的校正因子分别为 0.642, 0.999, 0.796, 0.999; 相对保留时间为 0.703, 1.512, 1.733, 0.522; 方法学考察验证该方法符合要求; 3 批样品中杂质 A、B、E 均未检出, 杂质 C 的含量分别为 0.013%, 0.013%, 0.012%。结论 加校正因子的主成分自身对照法能够准确测定盐酸普拉克索原料药中有关物质的含量。

**关键词:** 盐酸普拉克索; 高效液相色谱法; 有关物质; 校正因子

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)11-1366-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.11.019

作者简介: 李晶, 女, 硕士生 Tel: 13512119482 E-mail: 1007000516@qq.com

\*通信作者: 石森林, 男, 博士, 教授, 博导 Tel:

(0571)86613524 E-mail: pjstone@163.com

# Determination of Related Substances of Pramipexole Hydrochloride by Correction Factor

LI Jing<sup>1,2</sup>, SHI Senlin<sup>1\*</sup>, YANG Jibin<sup>2</sup>(1.Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, China; 2.Shanghai Sunrise Medical Technology Co., Ltd., Shanghai 200233, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To develop a method for determining the content of related substances of hydrochloric acid pramipexol. **METHODS** HPLC was used to establish the linear equation of pramipexole hydrochloride and its impurity A, B, C and E. The slope of linear equation was used to determine the correction factor of impurity A, B, C and E, and the validation of the analytical method was determined. **RESULTS** The correction factors of pramipexole hydrochloride impurity A, B, C and E were 0.642, 0.999, 0.796 and 0.642, and the relative retention time was 0.703, 1.512, 1.733, 1.512. Impurity A, B and E were not detected in 3 batches of samples, and the content of impurity C was respectively 0.013%, 0.013% and 0.012%. **CONCLUSIONS** The correction factor method is viable to determine the content of related substances of pramipexole hydrochloride dihydrate.

**KEY WORDS:** hydrochloric acid pramipexole; HPLC; related substances; correction factor

盐酸普拉克索由德国勃林格殷格翰公司开发,于1997年5月首先在美国上市,是一种完全性非麦角碱类多巴胺受体激动剂,能有效改善早期及晚期帕金森病患者的运动症状,延缓和减轻左旋多巴相关运动并发症的发生和程度,并能缓解帕金森病伴随的抑郁症状<sup>[1-3]</sup>。该药已被欧洲药典收录<sup>[4]</sup>,但本品的有关物质及含量测定研究在国内尚未见报道。在盐酸普拉克索合成过程中,(S)-2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑(杂质A)与普拉克索二聚体杂质(杂质C)是可能产生的工艺杂质;(6S)-N,N-二丙基-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并噻唑-2,6-二氨基(杂质B)与(6S)-2-氨基-6-丙酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑(杂质E)是其产生的中间体(结构式见图1),在合成过程需要对这些物质加以控制。因此本实验建立了盐酸普拉克索合成工艺中的4种杂质的含量测定方法,以保证药品质量和临床用药安全。

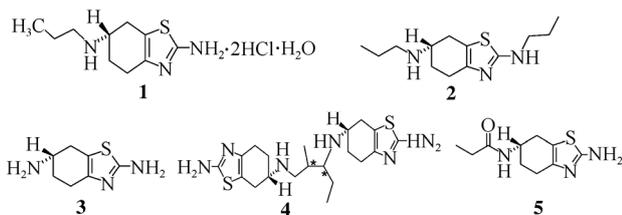


图1 有关物质化学结构式

1-盐酸普拉克索; 2-杂质A; 3-杂质B; 4-杂质C; 5-杂质E。

**Fig. 1** Chemical structural formula of related substances  
1-impurity; 2-impurity A; 3-impurity B; 4-impurity C; 5-impurity E.

## 1 仪器和试剂

Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent); BS124S 天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); MS105DU 梅特勒电子天平(瑞士梅特勒托利多); PHS-2TC 精密数显酸度计(上海之信仪器有限公司)。

乙腈为色谱纯; 磷酸二氢钾、辛烷磺酸钠和

磷酸为分析纯; 纯化水; 盐酸普拉克索对照品(自制,批号: JZ-1001; 纯度: 99.9%); 盐酸普拉克索样品(自制,批号: 20141201、20141202、20141203); 普拉克索杂质 A(自制,批号: PLKS A01, 纯度: 99%); 普拉克索杂质 B(自制,批号: PLKS B01, 纯度: 90%); 普拉克索杂质 C(上海默达医药科技有限公司,批号: PLKS C01, 纯度: 98%); 普拉克索杂质 E(自制,批号: PLKS E01, 纯度: 95%), 以上自制样品结构和纯度均由中国药科大学分析测试中心检测。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的配制

**2.1.1 供试品溶液的配制** 取盐酸普拉克索约 75 mg, 精密称定, 置 50 mL 量瓶中, 用稀释液[辛烷磺酸钠缓冲液(将 9.1 g 磷酸二氢钾和 5.0 g 一水辛烷磺酸钠溶于 1 L 水中, 用磷酸调节 pH 至 3.0): 乙腈=4:1]溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制成 1.5 mg·mL<sup>-1</sup> 的盐酸普拉克索溶液, 即得供试品溶液。

**2.1.2 对照品溶液的配制** 取盐酸普拉克索对照品约 75 mg, 精密称定, 置 50 mL 量瓶中, 用稀释液溶解并稀释至刻度, 摇匀。精密移取上述溶液 5.0 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用稀释液稀释至刻度, 摇匀, 得对照品储备溶液。精密移取对照品储备溶液 1.0 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用稀释液稀释至刻度, 摇匀, 得对照品溶液。

**2.1.3 杂质储备液的配制** 取杂质 A、B、C、E 各约 4.5 mg, 精密称定, 分别置于 5 mL 量瓶中, 用稀释液溶解并稀释至刻度, 摇匀。精密移取上述溶液 2.5 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用稀释液稀释至刻度, 摇匀, 得各杂质储备液。

**2.1.4 对照溶液的配制** 将稀释液作为对照溶液 1; 取盐酸普拉克索约 75 mg, 精密称定, 置 50 mL

量瓶中,用稀释液溶解,再精密移取杂质 A、B、C、E 储备液各 2.5 mL,用稀释液定容,摇匀,得对照溶液 2;精密移取对照品储备溶液 1.0 mL、杂质 A、B、C、E 储备液各 2.5 mL,置 50 mL 量瓶中,用稀释液稀释至刻度,摇匀,得对照溶液 3。

## 2.2 色谱条件

色谱柱: Kromasil SB-C<sub>18</sub>(4.6 mm×150 mm, 5 μm); 流速: 1.5 mL·min<sup>-1</sup>; 进样量: 5 μL; 柱温: 40 °C; 检测波长: 264 nm; 流动相 A 为辛烷磺酸钠缓冲液,流动相 B 为流动相 A:乙腈=1:1; 梯度洗脱: 0~15 min, 60%→20%A。

## 2.3 方法学考察

**2.3.1 专属性试验** 取对照溶液 1、各杂质储备液、对照溶液 2、供试品溶液,按“2.2”项下色谱条件分别进样分析,记录色谱图。试验结果表明,对照溶液 1 对于盐酸普拉克索及其有关物质的测定无干扰,且各杂质分离度良好。色谱图见图 2。

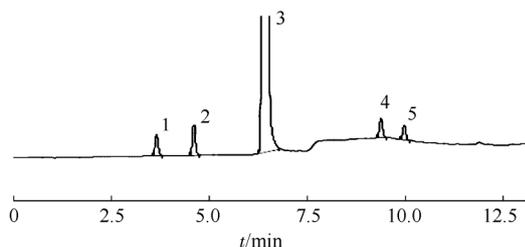


图 2 高效液相色谱图

1-杂质 E; 2-杂质 A; 3-盐酸普拉克索; 4-杂质 B; 5-杂质 C。

Fig. 2 HPLC chromatograms

1-impurity E; 2-impurity A; 3-pramipexole hydrochloride; 4-impurity B; 5-impurity C.

**2.3.2 破坏实验** 取盐酸普拉克索约 75 mg 平行 3 份,分置于 50 mL 量瓶中,加 1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液 2 mL、1 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液 2 mL、30%过氧化氢溶液 2 mL,于 80 °C 水浴中加热 2 h,酸碱破坏样品分别经 1 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液和 1 mol·L<sup>-1</sup>

盐酸溶液中和后用稀释液稀释至刻度,氧化破坏后样品用稀释液稀释至刻度,摇匀,作为酸、碱、氧化破坏样品溶液;取盐酸普拉克索约 75 mg,于 105 °C 烘箱中加热 24 h,冷却,用稀释液溶解并稀释至 50 mL,摇匀,作为热破坏样品溶液;取盐酸普拉克索约 75 mg,置于 50 mL 量瓶中,用稀释液溶解并定容,摇匀,置(4 500±500)Lx 光照培养箱中照射 24 h,作为光破坏样品溶液。取上述各破坏样品溶液,按照“2.2”项下的色谱条件,分别进样分析,记录色谱图,结果见图 3。由试验结果可知,在酸和高温条件下基本无破坏,在碱、氧和光照条件下被轻微破坏,破坏产物峰与主峰能分离。

**2.3.3 线性关系、校正因子及相对保留时间的测定** 精密量取“2.1.2”项下的盐酸普拉克索对照品储备液 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 mL 和“2.1.3”项下的各杂质储备液 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 mL,分别置于 20 mL 量瓶中,用稀释液定容,摇匀,按“2.2”项下色谱条件分别进样分析,记录峰面积。以浓度(X)为横坐标,峰面积(Y)为纵坐标,分别进行线性回归,回归方程、线性关系及相关系数见表 1。以各浓度色谱峰的平均保留时间(*t*<sub>R</sub>)计算盐酸普拉克索相关物质相对于盐酸普拉克索的相对保留时间(RRT),见公式 1;以盐酸普拉克索和盐酸普拉克索相关物质的线性方程斜率计算有关物质相对于主成分的校正因子 *f*,见公式 2。结果见表 1~2。

$$RRT = tR_1 / tR_2 \quad (1)$$

*t*<sub>R1</sub>: 盐酸普拉克索有关物质的平均保留时间;  
*t*<sub>R2</sub>: 盐酸普拉克索的平均保留时间。

$$f = k_1 / k_2 \quad (2)$$

*k*<sub>1</sub>: 盐酸普拉克索的线性方程斜率; *k*<sub>2</sub>: 盐酸普拉克索有关物质的线性方程斜率。

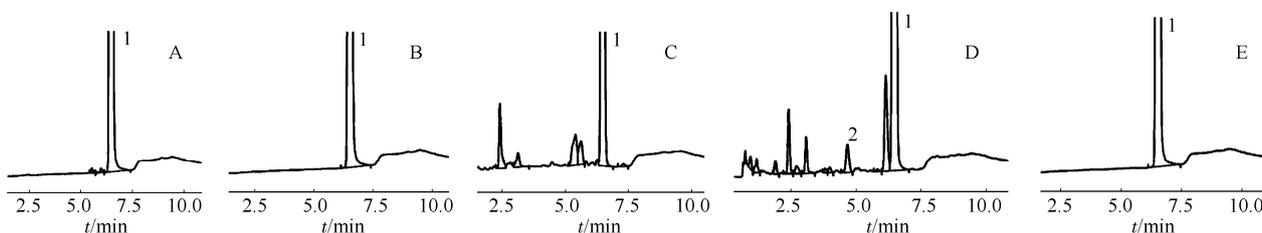


图 3 破坏性试验高效液相色谱图

A-光照破坏; B-酸破坏; C-氧破坏; D-碱破坏; E-高温破坏; 1-盐酸普拉克索; 2-杂质 A。

Fig. 3 HPLC chromatograms of destructive test

A-destroyed by light; B-destroyed by acid; C-destroyed by oxidation; D-destroyed by alkaline; E-destroyed by high temperature; 1-pramipexole hydrochloride; 2-impurity A.

表 1 盐酸普拉克索 4 种有关物质的相对校正因子和相对保留时间

Tab. 1 Relative correction factor and relative retention time of 4 kinds of related substances of pramipexole hydrochloride

色谱柱号	相对校正因子				相对保留时间			
	$f_{A/plks}$	$f_{B/plks}$	$f_{C/plks}$	$f_{E/plks}$	$r_{A/plks}$	$r_{B/plks}$	$r_{C/plks}$	$r_{E/plks}$
1	0.642	0.999	0.796	0.999	0.702	1.513	1.731	0.522
2	0.641	0.998	0.795	0.998	0.702	1.512	1.735	0.523
3	0.643	0.999	0.797	0.999	0.705	1.512	1.732	0.521
平均值	0.642	0.999	0.796	0.999	0.703	1.512	1.733	0.522
RSD/%	0.159	0.061	0.126	0.052	0.246	0.038	0.120	0.192

表 2 盐酸普拉克索与有关物质线性回归方程及相关系数

Tab. 2 Linear regression equation and correlation coefficient of pramipexole hydrochloride and related substances

名称	线性范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	回归方程	相关系数
杂质 A	0.475 0~3.800	$Y=11.678X-0.749 5$	0.999 8
杂质 B	0.500 0~4.000	$Y=7.507 9X-0.526 6$	0.999 9
杂质 C	0.487 5~3.900	$Y=9.424 1X-0.447 9$	0.999 9
杂质 E	0.512 5~4.100	$Y=7.510 6X+0.059 3$	0.999 9
盐酸普拉克索	0.298 0~2.384	$Y=7.501 2X+0.441 5$	0.999 7

2.3.4 检测限及定量限的测定 取“2.1.4”项下的对照溶液 3，经逐步稀释后测定，以信噪比  $S/N\approx 10$  时的质量浓度为定量限，以  $S/N\approx 3$  时的质量浓度为检测限。结果显示盐酸普拉克索与杂质 A、B、C 和 E 的定量限分别为 0.067 5，0.226 6，0.263 5，0.227 4  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，分别相当于主成分的 0.022%，0.016%，0.017%，0.020%；检测限分别为 0.020 2，0.101 9，0.139 5，0.068 2  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，分别相当于主成分的 0.001 1%，0.008%，0.008%，0.006%。

2.3.5 仪器精密度试验 取“2.1.4”项下的对照溶液 3，按“2.2”项下的色谱条件，平行测定 6 次。结果表明，杂质 A、B、C、E 及盐酸普拉克索的峰面积 RSD 分别为 1.2%，1.0%，1.8%，1.4%，0.9%。

2.3.6 重复性试验 取同一批供试品(20141201)，按“2.1.1”项下方法平行配制 6 份供试品溶液，按“2.2”项下的色谱条件进样分析。结果显示，杂质 A、B、E 未检出，杂质 C 的含量 RSD 为 0.16%。

2.3.7 稳定性试验 分别按“2.1.1”和“2.1.4”项下的方法制备供试品溶液及对照溶液 3，分别在 0，2，4，6，8，24 h 时按“2.2”项下色谱条件进

样分析。结果显示，杂质 A、B、C、E 及供试品溶液峰面积变化的 RSD 分别为 1.3%，1.9%，1.4%，1.8%，1.6%，表明杂质 A、B、C、E 及供试品溶液在 24 h 内稳定性较好。

2.3.8 耐用性试验 分别考察了 3 根不同批号色谱柱(SHIMADZU VP-ODS，4.6 mm $\times$ 150 mm；Agilent，XDB-C<sub>18</sub>，4.6 mm $\times$ 150 mm；Kromasil，SB-C<sub>18</sub>，4.6 mm $\times$ 150 mm)、柱温变化 $\pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ 、pH 变化 $\pm 0.1$ 、流速变化 $\pm 0.1$  条件下有关物质含量的变化，结果表明有关物质含量无明显变化，该方法耐用性良好。

2.3.9 加样回收试验 取盐酸普拉克索供试品约 75 mg，共 9 份，精密称定，分置于 50 mL 量瓶中，分别精密加入各杂质储备液 1.25，2.5，3.75 mL 各 3 份，用稀释液稀释至刻度，摇匀，制成低、中、高剂量溶液，按“2.2”项下的色谱条件进样分析，结果见表 3。

表 3 加样回收率实验结果( $n=9$ )

Tab. 3 Results of recovery test( $n=9$ )

供试品	A 回收率/%	B 回收率/%	C 回收率/%	E 回收率/%
L-1	97.45	95.59	96.86	96.24
L-2	96.56	95.15	97.13	95.16
L-3	96.34	96.97	98.56	97.45
M-1	97.36	95.38	96.58	95.79
M-2	98.80	97.59	95.45	95.77
M-3	97.87	96.05	95.87	95.26
H-1	98.98	98.47	98.01	95.43
H-2	97.06	96.58	98.06	97.54
H-3	95.70	99.21	99.46	98.53
平均值	97.35	96.78	97.33	96.35
RSD/%	1.12	1.46	1.34	1.24

注：L-低剂量；M-中剂量；H-高剂量。

Note: L-low dose; M-middle dose; H-high dose.

## 2.4 样品有关物质的测定

取盐酸普拉克索原料药(批号为 20141201、20141202、20141203)，按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液，按“2.2”项下色谱条件进样分析，记录色谱图至主成分色谱峰保留时间的 2 倍。盐酸普拉克索有关物质按校正后的峰面积计算(乘以校正因子)，不得大于盐酸普拉克索主峰面积的 0.15 倍(即 0.15%)；色谱图中如有其他未知杂质峰，按不加校正因子的主成分自身对照法计算其含量。结果见表 4。

表 4 3 批样品有关物质含量(n=3)

Tab. 4 Content of related substances of 3 batches of samples(n=3)

批号	含量/%					
	杂质 A	杂质 B	杂质 C	杂质 E	最大单杂	总杂质
20141201	未检出	未检出	0.013	未检出	未检出	0.013
20141202	未检出	未检出	0.013	未检出	未检出	0.013
20141203	未检出	未检出	0.012	未检出	未检出	0.012

### 3 讨论

取对照溶液 2, 按“2.2”项下色谱条件注入液相色谱仪, 采用二极管阵列检测器, 在 200~400 nm 内, 采集盐酸普拉克索及其杂质光谱图。结果显示, 盐酸普拉克索及其杂质均在 264 nm 处有较大吸收, 而在其他波长处无明显紫外吸收, 因此将 264 nm 作为有关物质测定的检测波长。

目前, 在药品有关物质的测定中, 由于有关物质和主成分的化学结构并不完全相同, 响应值可能不一样, 其校正因子可能不在 0.9~1.1 内, 则可采用加校正因子的主成分自身对照法<sup>[5-8]</sup>, 所以本研究采用加校正因子的主成分自身对照法测定有关物质的含量。

为了减小计算校正因子过程中的各种误差因素, 本研究采用了标准曲线法测定校正因子, 以求准确测定杂质相对于主成分的相对保留时间和校正因子<sup>[9]</sup>, 且采用 3 种不同的色谱柱测定校正因子及保留时间。结果表明校正因子及相对保留时间在不同的色谱柱具有很好的重复性, 适用于本品中有关物质的含量测定。

方法学实验表明加校正因子的主成分自身对照法适用于盐酸普拉克索中有关物质的检测, 且

本方法省略了已知杂质对照品, 却可产生与使用对照品相同的效果, 同时又使操作步骤简便、快速, 可靠程度优于自身对照法和面积归一化法。

### REFERENCES

- [1] MARTÍNEZ-CORRAL M, KULISEVSKY J. Pramipexole and Parkinson's disease, an update [J]. Rev Neurol, 2008, 46(1): 49-52.
- [2] LEMKE M R, BRECHT H M, KOESTER J, et al. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease [J]. J Neurol Sci, 2006, 248(1/2): 266-270.
- [3] IZUMI Y, SAWADA H, YAMAMOTO N, et al. Novel neuroprotective mechanisms of pramipexole, an anti-Parkinson drug, against endogenous dopamine-mediated excitotoxicity [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 557(2/3): 132-140.
- [4] EP8.0 Vol. II [S]. 2014: 3082-3083.
- [5] ZHANG L, ZHANG W, LU X P. Discussion on hplc method of determining impurities in medicines [J]. Drug Stand China(中国药品标准), 2002, 3(6): 10.
- [6] MA C J, YAN D, YAO H T, et al. HPLC method with correction factor for determination of content of the related substances in lisinopril and hydrochlorothiazide tablets [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2014, 20(20): 86-90.
- [7] SUN W J, YAN H, WANG C G. Determine of content of impurity rabeprazole sulfone in rabeprazole sodium with correction factor and self contrast method [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2012, 18(9): 118-122.
- [8] YAN Q Y, ZHAO Y L, YAN H, et al. Determination of related substances in esomeprazole magnesium by HPLC method using correction factor [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2013, 30(10): 782-787.
- [9] YUAN C P, LIANG H J, LIN B S, et al. HPLC determination of impurities of fexofenadine hydrochloride in fexofenadine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride sustained release capsules [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2014, 34(11): 2021-2029.

收稿日期: 2015-04-24

## HPLC 测定苄达赖氨酸滴眼液中 3 种抑菌剂含量

许梦佳<sup>1</sup>, 杨伟峰<sup>1,2</sup>, 石云峰<sup>2\*</sup> (1.浙江工业大学, 杭州 310014; 2.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004)

**摘要:** 目的 建立同时测定苄达赖氨酸滴眼液中 3 种抑菌剂(羟苯乙酯、硫柳汞、苯扎氯铵)含量的高效液相色谱法。方法 Kromasil C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 1%三乙胺溶液(用磷酸调 pH 值至 3.0)(A)-甲醇(B), 梯度洗脱: 0~2 min, B 50%; 2~17 min, B 50%→90%; 17~29 min, B 90%; 29~30 min, B 90%→50%; 流速: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 检测波长: 262 nm; 进样量: 20 μL; 柱温: 40 °C。结果 羟苯乙酯、硫柳汞和苯扎氯铵的峰面积与浓度的线性关系良好( $r>0.999$ ), 线性范围分别为: 0.07~1.32, 0.38~9.51, 3.26~32.6 μg·mL<sup>-1</sup>, 加样回收率为 99.0%~100.3%。结论 本方法灵敏, 快速,

作者简介: 许梦佳, 女, 硕士生 Tel: (0571)86459422 E-mail: xumengjia2013@yeah.net \*通信作者: 石云峰, 男, 副主任药师 Tel: (0571)86459422 E-mail: lin-net@163.com