

及分类方法比较混乱。国内至今仍在应用的是传统的血管瘤概念和分类方法。1982 年, Mulliken 等^[1]以血管内皮细胞的病理学特征及生物学特性为依据提出新的分类方法, 将先天性血管病变(国内统称为血管瘤)分为属于真正肿瘤的血管瘤和发育异常的血管畸形两大类。二者在发病机制、临床表现、预后及治疗等方面有着显著的不同^[1,5-10]。肿瘤类以血管内皮细胞增殖和生长的生物特性为特征, 血管畸形类为毛细血管、静脉或动脉的异常扩张和沟通, 是正常内皮细胞的组织结构和生物特性, 本组病例取得了比较满意的效果, 但该治疗方法对属于真正血管肿瘤的海绵状血管瘤和属于血管畸形的海绵状血管瘤的治疗效果有着显著性差异($P < 0.01$), 这也反映出传统的海绵状血管瘤中存在着本质上根本不同的病变, 说明了传统分类法存在着不足和 Mulliken 新分类法的科学性及其对临床治疗的指导意义。

传统海绵状血管瘤概念是指发生于皮下软组织内, 表现为柔软的海绵状团块的血管瘤的统称。其本质可为血管肿瘤(真性血管瘤)和血管畸形。一般主张在血管瘤生长期早期治疗, 使其尽早停止生长而转入消退期, 以达到尽快消除且较为美观的效果。本组病例应用局部尿素注射治疗对肿瘤类血管瘤(真性血管瘤)效果好, 不但能够使血管瘤病变肿块完全消失而达到治愈血管瘤的目的, 而且能够达到较好的美容效果, 而通常的激光、冷冻、同位素等表浅治疗方法, 因病变的位置深, 位于皮下组织, 难以达到理想的治疗效果, 且易遗留疤痕、致美容缺陷; 对血管畸形类效果次之, 单纯手术切除, 术中出血多、边界不清, 难以彻底切除, 术后易复发。特殊部位, 如颌面部海面状血管瘤更难以彻底切除, 并且不可避免地因手术切口瘢痕及局部组织破坏变形遗留美容缺陷。该方法虽难以彻底治愈血管畸形类海绵状血管瘤, 但可使畸形血管纤维化、病变萎缩而有效地控制其发展。也可作为术前治疗的一部分, 术前局部尿素硬化注射治疗, 使柔软的血管团变为较硬、具体、边界清楚的肿块后再行手术切除, 术中出血少, 降低手术风险, 易彻底切除。

尿素注射治疗血管瘤的优点: (1)安全可靠, 风险小。由于血管瘤多发于小儿, 手术治疗麻醉不仅风险大, 而且出血也较多。然而采用尿素治疗无此风险, 同样达到治疗目的。(2)选择性瘤体穿刺置管注射法具有微创特点。一般一次置管可以使用到疗程结束, 一个动脉置管部位可以连续保持 10~14 d, 避免了每次局部注射时针刺之痛苦。(3)相对于其他硬化剂优点, 尿素属于人体相容性物质是良好的栓塞剂和硬化剂, 具有疗效可靠、无毒、可连续性使用等特点, 尿素还是一种强脱水剂, 它使细胞脱水并可阻断细胞新陈代谢和酶的代谢紊乱, 使细胞坏死。对于大面积血管瘤多次、大量注射也无不良反应。然而用鱼肝油酸钠、无水酒精等治疗血管瘤, 注射后局部刺激性较强, 易形成硬块难吸收, 产生局部坏死。

通过观察临床疗效, 尿素治疗体表海绵状血管瘤与激光疗法^[11]、液态冷冻法^[12]、干扰素治疗法、激素治疗法^[13]、抗癌药物^[14]相比, 具有疗效好、费用低、无明显不良反应等优点, 是目前较为理想的一种治疗方法, 值得临床推广应用。

参考文献:

[1] Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malfor-

mations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics[J]. Plast Reconstr Surg, 1982, 69: 412-420.

- [2] 张连仲, 董长宪, 吴刚, 等. 彩色多普勒超声鉴别小儿皮肤软组织血管瘤与血管畸形[J]. 中华超声影像学杂志, 2000, 9: 475-477.
- [3] Moure C, Reynaert G, Lehman P, *et al.* Classification of vascular tumors and malformations: basis for classification and clinical purpose[J]. Rev Stomatol Chir Maxillofac, 2007, 108 (3): 201-209.
- [4] 郭正团, 屠军波, 徐泉, 等. 瘤体穿刺置管注射尿素治疗海绵状血管瘤[J]. 中国美容医学, 2006, 15(2): 186-187.
- [5] 董长宪, 马玉春. 尿素介入治疗颌面部重症海面状血管瘤[J]. 中华整形外科杂志, 2004, 20(7): 316-318.
- [6] Ritter MR, Butschek RA, Friedlander M, *et al.* Pathogenesis of infantile haemangioma: new molecular and cellular insights [J]. Expert Rev Mol Med, 2007, 29, 9(32): 1-19.
- [7] Boye E, Olsen BR. Signaling mechanisms in infantile hemangioma[J]. Curr Opin Hematol, 2009, 16(3): 202-208.
- [8] 董长宪, 武玉红, 马玉春, 等. 尿素与甲基强的松龙联合介入治疗颌面部重症血管瘤伴血小板减少[J]. 中华小儿外科杂志, 2009, 30(1): 17-19.
- [9] 董长宪, 吴毅平, 雷红召, 等. 血管内皮细胞生长因子 mRNA 在血管瘤中的表达[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(11): 821-823.
- [10] 雷红召, 董长宪, 马玉春. 尿素与甲泼尼龙联合治疗四肢巨大血管瘤伴血小板减少[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(5): 357-359.
- [11] 周国瑜, 张志愿, 张陈平, 等. 口腔颌面部静脉畸形及血管瘤的激光治疗研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2005, 40(3): 200-202.
- [12] 梅君, 朱成智, 赵吉丹. 液氮冷冻治疗口腔颌面部血管瘤 90 例临床分析[J]. 临床口腔医学杂志, 2009, 25(7): 447.
- [13] 宋成, 崔国慧, 赵作勤, 等. 得宝松治疗血管瘤临床观察[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(8): 1144.
- [14] 刘洪泉, 张静, 祁智勤. 平阳霉素地塞米松联合瘤体注射治疗颌面部血管瘤[J]. 中国美容医药, 2009, 18(1): 85.

[收稿日期] 2011-02-04

高效液相色谱法测定盐酸雷诺嗪缓释片中主药的含量

邱凯锋, 姚少毅 (中山大学附属博济医院, 广东 广州 511300)

[摘要] 目的: 建立以高效液相色谱法测定盐酸雷诺嗪缓释片中主药含量的方法。方法: 以 Kromasil C₁₈ 为色谱柱, 流动相为乙腈-pH 7.0 的磷酸盐缓冲液 (40:60), 检测波长为 272 nm, 流速为 1 mL·min⁻¹, 柱温为 30 °C, 进样量为 20 μL。结果: 盐酸雷诺嗪在 50.22~502.2 μg·mL⁻¹ ($r=0.9996$) 范围内有良好的线性关系, 平均回收率为 100.1%, RSD 为 0.3%。结论: 本方法简便、准确、专属性强, 可用于该制剂的质量控制。

[关键词] 盐酸雷诺嗪缓释片; 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] 1001-5213(2011)16-1397-02

[作者简介] 邱凯锋, 男, 硕士, 主管药师, 电话: 020-32855091, E-mail: feng.qk@163.com

盐酸雷诺嗪(ranolazine)是 pFOX(部分脂肪酸氧化酶)抑制剂,是一种新型的抗心绞痛药^[1]。它通过改变心脏的代谢,降低心脏的耗氧量来达到治疗目的,并具有良好的耐受性。但盐酸雷诺嗪在胃酸中的溶解度相对较高,而且其血浆半衰期相对较短,盐酸雷诺嗪的这种高酸溶性质导致药物快速吸收和消除,使盐酸雷诺嗪的血浆浓度波动大和作用时间短,为得到适当的治疗就必须频繁服药^[2]。作为抗心绞痛药,盐酸雷诺嗪常规口服制剂不能满足临床上的需要。而缓释片剂型日服只需两片,可以降低不良反应,提高患者依从性。本文重点考察了采用 HPLC 法测定盐酸雷诺嗪缓释片中主药的含量,现报道如下。

1 材料

Waters2695-2996 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);盐酸雷诺嗪对照品(中国药品生物制品检定所,含量测定用,批号 100341-200703);盐酸雷诺嗪缓释片(自制,规格:含盐酸雷诺嗪 500 mg,批号 101201,101202,101203);甲醇、乙腈为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件及系统适应性试验 色谱柱:Kromasil C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-pH 7.0 的磷酸盐缓冲液(40:60);流速:1 mL·min⁻¹;检测波长:272 nm;柱温:30 ℃;进样量:20 μL。在此条件下,供试品中盐酸雷诺嗪峰能达到基线分离,理论塔板数按盐酸雷诺嗪峰计应不低于 2 000,色谱图见图 1。

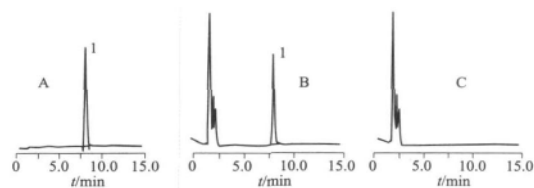


图 1 高效液相色谱图

A. 对照品;B. 缓释片样品;C. 阴性样品;1-盐酸雷诺嗪

Fig 1 HPLC chromatograms

A. reference substance; B. sustained-release tablets; C. negative sample; 1- ranolazine hydrochloride

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液 精密称取盐酸雷诺嗪对照品 50.22 mg 置 100 mL 量瓶中,加水溶解,并稀释至刻度,得到 0.502 2 mg·mL⁻¹ 的盐酸雷诺嗪对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 取盐酸雷诺嗪缓释片 20 片,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于盐酸雷诺嗪 50 mg),置 100 mL 量瓶中,加水溶解并定容至刻度,摇匀,滤过,即得供试品溶液。

2.2.3 盐酸雷诺嗪空白供试液 取处方比例辅料,按盐酸雷诺嗪缓释片制备工艺制得空白缓释片,再按“2.2.2”项下制备方法制得空白对照供试品溶液。

2.3 干扰试验 照上述色谱条件,取上述 3 种溶液,分别注入液相色谱仪,结果表明供试品色谱在与对照品色谱相应位置上,有一相同的色谱峰,而空白供试液在此保留时间内无干扰,可达基线分离。

2.4 线性关系考察 精密量取盐酸雷诺嗪对照品溶液 1,2,3,4,5,10 mL 置 10 mL 量瓶中,加水稀释并定容至刻度,摇匀,滤过。精密移取 20 μL 注入液相色谱仪,按上述色谱条

件测定盐酸雷诺嗪峰面积,以盐酸雷诺嗪浓度(X)为横坐标,峰面积(Y)为纵坐标,进行线性回归,得回归方程为:Y=614 543X-2 434.68(r=0.999 6)。结果表明,盐酸雷诺嗪在 50.22~502.2 μg·mL⁻¹ 范围内有良好的线性关系。

2.5 精密度试验 取同一批供试品(批号 101201)6 份,按含量测定方法测定。结果盐酸雷诺嗪峰面积 RSD 为 0.7%。

2.6 重复性试验 取供试品(批号 101202)6 份,每份相当于盐酸雷诺嗪 50 mg,精密称定。按“2.2.2”项下方法制备并测定,测出盐酸雷诺嗪标示量的平均值为 99.7%,RSD 为 0.6%。

2.7 稳定性试验 取上述供试品溶液 20 μL,分别在 0,2,4,8,12,16,24 h 进样测定,峰面积的 RSD 为 1.3%(n=7),表明供试品溶液在 24 h 内测定基本稳定。

2.8 加样回收率试验 精密称定盐酸雷诺嗪缓释片(批号 090903,含盐酸雷诺嗪为标示量的 99.87%,0.668 g·g⁻¹)粉末适量(相当于盐酸雷诺嗪 25 mg),分别置 100 mL 量瓶中。再精密移取盐酸雷诺嗪对照品溶液(5.014 mg·mL⁻¹)5 mL 分别加至上述 100 mL 量瓶中,加水适量,超声使溶解并定容至刻度,摇匀,滤过,按“2.1”项下色谱条件,测定盐酸雷诺嗪的峰面积,计算回收率,结果见表 1。

表 1 回收率试验结果

Tab 1 Results of recovery of test

称取粉 末量/g	样品含 量/mg	加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均回收 率/%	RSD /%
0.037 5	25.05	25.07	50.14	100.1		
0.037 6	25.12	25.07	50.15	99.84		
0.037 6	25.12	25.07	50.12	99.72	100.1	0.3
0.037 8	25.25	25.07	50.31	99.96		
0.037 9	25.32	25.07	50.43	100.2		
0.037 5	25.05	25.07	50.16	100.2		

2.9 样品测定 取盐酸雷诺嗪缓释片,研细,精密称取适量(约相当于盐酸雷诺嗪 50 mg),置 100 mL 量瓶中,加水适量,超声使溶解并定容至刻度,摇匀,滤过,按“2.1”项下色谱条件测定盐酸雷诺嗪峰面积,计算盐酸雷诺嗪缓释片中盐酸雷诺嗪的含量,3 批样品测定结果表明盐酸雷诺嗪缓释片的平均含量是标示量的 99.7%,RSD 为 0.7%。

3 讨论

本文采用盐酸雷诺嗪对照品适量,用水溶解,在 200~500 nm 处进行紫外光谱扫描,结果在 272 nm 处有最大吸收,所以选择 272 nm 为测定波长。

在流动相选择上,本文先后比较了乙腈-pH 7.0 的磷酸盐缓冲液,甲醇-pH 7.0 的磷酸盐缓冲液,以及磷酸盐缓冲液的不同 pH 作为流动相,经预试验,本实验采用乙腈-pH 7.0 的磷酸盐缓冲液(40:60)作为流动相,所得峰形较好,可获得较高的理论塔板数、分离度,拖尾因子达到要求,主峰、杂质峰能达到基线分离,经方法学验证结果满意。此方法简便准确、专属性强、精密度好、回收率高,为考察盐酸雷诺嗪缓释片的含量以及稳定性实验提供可靠的方法。

参考文献:

- [1] 苗佩宏,徐江平. 新型抗心绞痛药物雷诺嗪的研究进展[J]. 国外医学药学分册,2003,30(4):197-200.
- [2] Mc Cormack JG, Stanley WC, Wolff AA. Ranolazine: A novel metabolic modulator for the treatment of angina[J]. Gener Pharm,1998,30(5):639-645.

[收稿日期]2011-02-15