

表 2 复方牛磺酸滴眼液样品中牛磺酸和氨基己酸含量测定结果

样品	%		样品	%	
	牛磺酸	氨基己酸		牛磺酸	氨基己酸
050401	105.8	106.1	050403	105.7	106.3
050402	105.7	106.3	小乐敦	102.7	106.7

用两种色谱柱、两种检测器、两种内标物质和两种流动相测定,对设备条件要求较高,操作起来也较麻烦。改进后可同时测定,省时,对设备要求不高,且易于操作。

[DOI] 10.3870/yydb.2011.11.044

[参考文献]

- [1] 朱蓓. 青少年视疲劳原因分析及防治[J]. 中国社区医师, 2005 21(10): 41-42.
- [2] 复方牛磺酸滴眼液. 国家食品药品监督管理局新药转正标准第 42 册[S]. 114-115.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社 2010: 51.

## 醋酸甲羟孕酮有关物质测定方法比较

梁群芳, 邓娟, 童猛, 高霞, 杨艳青

(湖北葛店人福药业有限责任公司, 鄂州 436070)

**[摘要]** 目的 建立测定醋酸甲羟孕酮有关物质的高效液相色谱法。方法 色谱柱 Luna 5u C<sub>18</sub>(250 mm×3.0 mm, 5 μm); 流动相为四氢呋喃-乙腈-水(12: 23: 65); 流速: 0.9 mL·min<sup>-1</sup>; 检测波长: 254 nm; 柱温: 60 °C。结果 该方法能有效分离醋酸甲羟孕酮及其有关物质, 系统适应性良好, 仪器精密度良好(RSD≤2.0%); 样品溶液在 24 h 内稳定; 定量限和检测限分别为 0.4 和 0.1 ng。结论 该色谱方法灵敏, 专属性强, 能有效控制该样品中的有关物质。

**[关键词]** 甲羟孕酮, 醋酸; 色谱法, 高效液相; 有关物质

**[中国分类号]** R917; R927.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2011)11-1517-03

醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate, MA)又名安宫黄体酮, 化学名为 6 $\alpha$ -甲基-17 $\alpha$ -羟基孕甾-4-烯-3, 20-二酮-17-醋酸酯, 是一种人工合成的具有促进蛋白同化作用的孕激素, 小剂量可用于月经不调、功能性子宫出血及子宫内膜异位症等, 大剂量可用于乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌、肾癌、前列腺瘤。临床研究<sup>[1]</sup>表明, MA 对卵巢癌血管生成有明显抑制作用, MA 联合化疗可提高卵巢癌患者的生存率。文献[2]报道采用高效液相色谱法测定 MA 的有关物质。但不能有效分离各有关物质; 笔者根据《欧洲药典》6.0 版<sup>[3]</sup>方法展开实验并测定 MA 原料的有关物质, 以期适应其出口要求。结果本法灵敏, 专属性强, 尤其适合于 MA 原料有关物质的控制。

### 1 仪器与试剂

**1.1 仪器** 岛津 LC-20AT 高效液相色谱仪, SPD-20A 紫外检测器, LC solution 色谱工作站; AB135-S 分析天平(瑞士梅特勒-托利多)。

**1.2 试剂** MA 原料(湖北葛店人福药业有限责任公司, 批号: 090701, 090702, 090703), MA 标准品(中国药品生物制品检定所, 批号: 100001-200504), MA 系统

适应性标准品(《欧洲药典》系统适应性标准品, 批号: 1.1 编号: Y0000598; 包含 MA 及其有关物质 A、B、C、D、E、G 和 I)。甲醇、乙腈和四氢呋喃为色谱纯(Dikma 公司), 水为自制超纯水。

### 2 方法与结果

**2.1 色谱条件** 色谱柱 Luna C<sub>18</sub>(250 mm×3.0 mm, 5 μm); 流动相为四氢呋喃-乙腈-水(12: 23: 65); 检测波长: 254 nm; 流速: 0.9 mL·min<sup>-1</sup>; 柱温: 60 °C; 进样体积: 10 μL。在该色谱条件下, MA 系统适用性对照溶液中的各色谱峰之间的分离度均≥1.5。

#### 2.2 溶液的配制

**2.2.1 供试品溶液的配制** 精密称取 MA 原料适量, 加乙腈溶解, 制成每毫升约含 2.0 mg 的溶液, 作为供试品溶液。

**2.2.2 对照溶液的配制** 精密量取供试品溶液 1.0 mL, 置 100 mL 量瓶中, 用乙腈稀释至刻度, 摇匀, 作为对照溶液。

**2.2.3 系统适用性对照溶液** 精密称取系统适应性标准品适量, 加乙腈溶解, 制成每毫升约含 2.0 mg 的溶液, 作为系统适用性对照溶液。

#### 2.3 专属性实验

**2.3.1 系统适用性实验** 取系统适用性对照溶液, 进样 10 μL, 记录色谱图。按“2.1”项下色谱条件, 检测到 8 个色谱峰, 出峰顺序依次为 A, I, B, C, G, D, E,

[收稿日期] 2010-12-16 [修回日期] 2011-01-25

[作者简介] 梁群芳(1984-), 女, 壮族, 广西来宾人, 硕士, 主要从事药学研究工作。电话: 0711-3812409, E-mail: lqfznm@163.com。

MA; 各杂质相对于主峰的保留时间分别为 A=0.3; B=0.7; C=0.8; D=0.9; E=0.95; G=0.85; I=0.5。各杂质峰的相对保留时间与《欧洲药典》6.0 版一致。MA 色谱峰的理论塔板数为 10 451, 与前一杂质峰分离度为 1.5。见图 1。

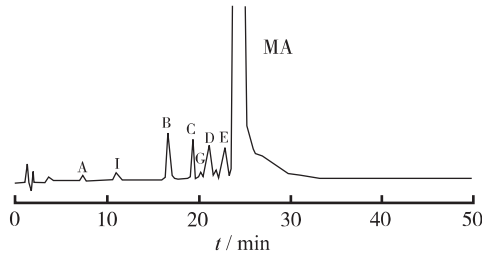


图 1 系统适应性图谱

A~E, G, I 为 MA 有关物质

取系统适用性对照溶液, 照文献 [2] 的色谱条件进样测定, 仅检测 5 个杂质峰, 且各色谱峰不能有效分离。结果表明, 所选用的色谱方法能有效检测 MA 及其杂质, 较文献 [2] 的方法更好。

**2.3.2 工艺杂质 干扰实验** 根据合成工艺及产物降解规律, MA 可能引入的杂质有杂质 A (6-羟基-6-甲基-17 $\alpha$ -羟基孕甾-4-烯-3, 20-二酮-17-醋酸酯), 杂质 D (6 $\beta$ -甲基-17 $\alpha$ -羟基孕甾-4-烯-3, 20-二酮-17-醋酸酯  $\beta$ -异构体), 杂质 G (6-甲基-17 $\alpha$ -羟基孕甾-4- $\beta$ -二烯-3, 20-二酮-17-醋酸酯 醋酸甲地孕酮), 杂质 I (17( $\alpha\beta$ )-17 $\alpha$ -羟基-6, 17 $\alpha$ -二甲基-D-环环雄甾-4-烯-3, 17-二酮); 中间体杂质 H (17 $\alpha$ -羟基孕甾-4-烯-3, 20-二酮-17-醋酸酯), 杂质 E (6-次甲基-17 $\alpha$ -羟基孕甾-4-烯-3, 20-二酮-17-醋酸酯), 杂质 B (6 $\alpha$ -甲基-17 $\alpha$ -羟基孕甾-4-烯-3, 20-二酮)。将醋酸甲羟孕酮合成中收集的母液浓缩后按“2.1”项下色谱条件及文献 [2] 方法进样检测。

结果文献 [2] 方法不能更好分离杂质 D 和杂质 E, 而笔者在本实验拟定的方法能更准确地检测 MA 的有关物质, 分离良好。因此, 该方法更符合生产要求, 有利于反应过程的控制。见图 2。

**2.3.3 酸、碱、氧化、高温、光照破坏实验** 酸破坏: 取 MA 约 20 mg, 加 1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸 5 mL, 90 °C 水浴加热 4 h 进行破坏。加氢氧化钠 (NaOH) 溶液中和至中性, 加乙腈溶解并稀释至 10 mL, 进样 10  $\mu$ L, 记录色谱图。

碱破坏: 取 MA 约 10 mg, 加 1 mol·L<sup>-1</sup> NaOH 溶液 5 mL, 90 °C 水浴加热 2 h 进行破坏。加盐酸中和至中性, 加乙腈溶解并稀释至 10 mL, 进样 10  $\mu$ L, 记录色谱图。

氧化破坏: 取 MA 约 10 mg, 加 30% 过氧化氢 5 mL, 90 °C 水浴加热 6 h 进行破坏。加二氧化锰中

和, 直至无气泡产生为止, 过滤, 加乙腈溶解并稀释至 10 mL, 进样 10  $\mu$ L, 记录色谱图。

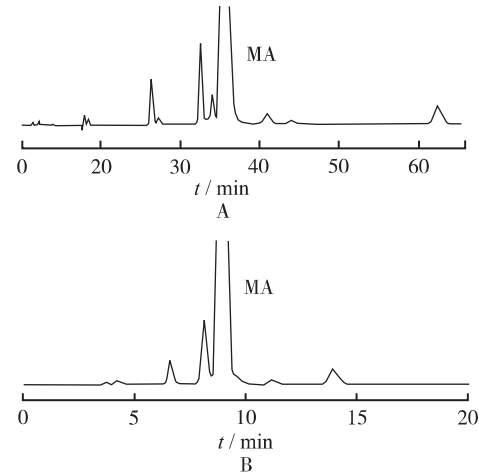


图 2 工艺杂质干扰实验图谱

A “2.1”项下色谱条件; B: 文献 [2] 方法

高温破坏: 取适量 MA, 置于 110 °C 放置 24 h, 取约 20 mg, 加乙腈溶解并稀释至 10 mL, 进样 10  $\mu$ L, 记录色谱图。

光破坏: 取 MA 约 20 mg, 于 (4 500 $\pm$ 500) lx 照度条件下放置 24 h, 加适量乙腈溶解并稀释至 10 mL, 进样 10  $\mu$ L, 记录色谱图。另取配制好的样品溶液, 于 (4 500 $\pm$ 500) lx 照度条件下放置 6 h, 进样 10  $\mu$ L, 记录色谱图。

结果本品在酸性、碱性条件下不稳定, 溶液在光照下不太稳定, 因此配制溶液后需避光保存; 在其他条件下较稳定, 各降解产物与主峰的分离度良好。

**2.4 仪器精密度实验** 取系统适用性对照溶液连续进样 6 次, 各色谱峰保留时间和峰面积的 RSD 均 < 2.0%, 分离度均  $\geq$  1.5, 表明仪器精密度良好。

**2.5 溶液稳定性实验** 取供试品溶液, 避光放置于室温环境中, 分别于 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 精密量取 10  $\mu$ L 注入液相色谱仪, 记录峰面积, 考察溶液中 MA 及其杂质的稳定性。结果供试品溶液中主要色谱峰为杂质 I、H、B、D 以及 MA 色谱峰, 各色谱峰峰面积 RSD 为 0.45% ~ 1.27%, MA 溶液避光置于室温环境中 24 h 内稳定。

**2.6 定量限和检测限** 取对照溶液, 逐级稀释, 进样 10  $\mu$ L, 以信噪比为 10:1 时浓度为定量限, 以信噪比为 3:1 时浓度为检测限。结果 MA 的定量限和检测限分别为 0.4 和 0.1 ng。

**2.7 样品有关物质测定** 分别取 3 批 MA 原料药, 照“2.2”项方法制备供试品溶液和对照溶液。取对照溶液 10  $\mu$ L 注入液相色谱仪, 调节检测灵敏度, 使主成分色

谱峰的峰高为满量程的 20% ~ 30%;再精密量取供试品溶液与对照溶液各 10  $\mu$ L,分别注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍,供试品溶液色谱图中如有杂质峰,不得多于 4 个,单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 0.5 倍,各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积。供试品溶液色谱图中任何小于对照溶液主峰面积的 0.05 倍的峰可忽略不计。经检查 3 批样品的单个杂质均 < 0.5%,总杂质均 < 1.0%,符合规定。具体结果见表 1。

表 1 3 批 MA 中有关物质测定结果 %

批号	单个最大杂质	总杂质
090701	0.25	0.57
090702	0.26	0.59
090703	0.26	0.60

### 3 讨论

系统适用性实验表明,笔者在本实验中所用方法较《中华人民共和国药典》2010 年版方法能更有效的

分离 MA 及其潜在杂质。破坏实验表明本色谱条件能有效分离降解产物,可以有效控制杂质含量。根据 MA 原料在合成过程中可能带入一些中间体和副产物,工艺杂质干扰实验表明,《中华人民共和国药典》2010 年版方法不易检测中间体及副产物等杂质,而本法能够将以上杂质一一检测出来,杂质峰形好,MA 与前一杂质峰分离良好,达到分离要求。

[DOI] 10.3870/yydb.2011.11.045

#### [参考文献]

- [1] 谢守珍,宋成文,陈枝岚,等.醋酸甲羟孕酮抑制卵巢癌患者术后盆腔病理血管生成的临床研究[J].医药导报,2008,27(6):643-646.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(二部)[M].北京:中国医药科技出版社,2010:1117-1118.
- [3] 欧洲药典委员会.欧洲药典[M].6.0 版.欧洲药品质量管理局,2007:2347-2349.

## 哌拉西林/他唑巴坦致过敏性休克 1 例

吴清华,杜荣辉,张和武

(武汉市结核病防治所 430030)

[关键词] 哌拉西林/他唑巴坦;过敏性休克

[中图分类号] R978.1;R969

[文献标识码] B

[文章编号] 1004-0781(2011)11-1519-01

患者,女,28 岁,因上呼吸道感染于 2010 年 5 月 22 日在门诊给予输液治疗,既往无药物致变态反应史,有食物致变态反应史。体检:体温 36.8  $^{\circ}$ C,脉搏 80 次  $\cdot$  min $^{-1}$ ,呼吸 16 次  $\cdot$  min $^{-1}$ ,血压 120/70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),无气急、呼吸困难,神志清,精神尚可,青霉素皮试阴性,给予 0.9% 氯化钠注射液 100 mL+哌拉西林/他唑巴坦(华北制药集团北元有限公司 批号:p1005233) 2.5 g 静脉滴注,滴注约 1 滴后,患者突感胸闷,嘴唇发麻,立即停止输液,1 min 后出现意识障碍,血压测不出,脉搏细速,心率 100 次  $\cdot$  min $^{-1}$ ,双肺呼吸音粗糙,未闻及明显干湿啰音,四肢末端发绀,湿冷,考虑为哌拉西林/他唑巴坦致速发型过敏性休克,给予地塞米松 10 mg 静脉注射,肾

上腺素 1 mg 皮下注射,心电监护。同时两条静脉通道快速补液扩管,吸氧 5 L  $\cdot$  min $^{-1}$ 。5 min 后血压仍不升,遂加用肾上腺素 1 mg 静脉注射 2 次。补液加入地塞米松 10 mg,加入多巴胺及重酒石酸间羟胺,静脉滴注碳酸氢钠 200 mL。心率 100 次  $\cdot$  min $^{-1}$ ,心律齐,0.5 h 后血压仍不升,并出现口唇发绀,大量泡沫痰,考虑非心源性肺水肿,遂予以气管插管,接双正压水平呼吸机机械通气(吸气压 20 cmH $_2$ O,呼气压 4 cmH $_2$ O) 5 min 后,口唇转红润,血氧饱和度 92%,心率 80 ~ 110 次  $\cdot$  min $^{-1}$ ,血压仍测不出,加用去甲肾上腺素 8 mg 静脉滴注,1 h 后血压仍测不出,开通深静脉穿刺,予以 500 mL 右旋糖苷 40 静脉滴注,80 min 后血压为 60/37 mmHg,100 min 后血压 90/50 mmHg。经抗休克治疗,总体补液量 2 500 mL,患者胸闷、呼吸困难逐渐缓解,血压逐渐回升至 120/90 mmHg,心率 90 次  $\cdot$  min $^{-1}$ ,尿量逐渐增多,第 2 天拔管。

[DOI] 10.3870/yydb.2011.11.046

[收稿日期] 2011-04-27 [修回日期] 2011-05-22

[作者简介] 吴清华(1971-),女,安徽蚌埠人,主管护士,学士,主要从事结核病临床护理及管理工作。电话:027-83602119, E-mail: 1257914774@qq.com。