

· 论著 ·

高效液相色谱法测定盐酸氟西汀的含量

吴荷琴, 陈朝霞(常州四药制药有限公司, 江苏 常州 213004)

[摘要] 目的 建立测定盐酸氟西汀含量的高效液相色谱法。方法 选用 Agilent Eclipse XDB-C₈ 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 四氢呋喃-甲醇-三乙胺缓冲液(取三乙胺 10 ml, 置 1 000 ml 量筒中, 加水 980 ml, 用磷酸调节 pH 值至 6.0)(30:10:60); 流速为 1.0 ml/min; 检测波长: 227 nm; 进样量: 10 μl; 柱温: 25 °C。结果 方法的线性范围为 55.17~165.51 μg/ml($r=0.9999$); 最低检测限: 0.15 μg/ml; 回收率在 99.9%~100.0%之间, 重复性 RSD 为 0.1%($n=6$)。结论 方法简便灵敏, 结果准确可靠, 可用于盐酸氟西汀的质量控制。

[关键词] 盐酸氟西汀; 含量测定; 高效液相色谱法

[中图分类号] R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)01-0058-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.01.015

Determination of fluoxetine hydrochloride by HPLC

WU Heqin, CHEN Zhaoxia(Changzhou Siyao Pharmaceutical Limited Company, Changzhou 213004, China)

[Abstract] **Objective** To establish an HPLC method for assay determination of fluoxetine hydrochloride. **Methods** Agilent Eclipse XDB-C₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) was used, mobile phase was tetrahydrofuran-methanol-triethylamine buffer (to 10 ml of triethylamine in a 1 000 ml flask, added 980 ml of water, pH was adjust to 6.0 by phosphoric acid) (30:10:60), flow rate was 1.0 ml/min, detection wavelength was 227 nm, injection volume was 10 μl, column temperature was 25 °C. **Results** Linearity range was 55.17-165.51 μg/ml ($r=0.9999$), minimum detection limit was 0.15 μg/ml, accuracy was between 99.9%-100.0%, repeatability RSD was 0.1% ($n=6$). **Conclusion** The method was accurate and reliable, which could be applied for quality control of fluoxetine hydrochloride.

[Key words] fluoxetine hydrochloride; assay; HPLC

盐酸氟西汀(fluoxetine hydrochloride)是一种选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI),能有效地抑制神经元从突触间隙中摄取 5-羟色胺,增加间隙中可供实际利用的这种神经递质,从而改善情感状态,治疗抑郁性精神障碍^[1]。盐酸氟西汀含量测定有化学滴定法(指示剂)和高效液相色谱法^[2-4]。化学滴定法指示剂的灵敏度较低。英国药典 2011 版^[5]、欧洲药典 7.0^[6]、美国药典 35 版^[7]中采用高效液相色谱法测定盐酸氟西汀含量。笔者综合不同国家药典特点,进行了条件优化,确定了本文方法,以三乙胺磷酸缓冲液、四氢呋喃和甲醇为流动相直接测定盐酸氟西汀含量,并按照中国药典的要求进行了方法学验证^[8]。本法线性范围宽,灵敏度高,方法简便、准确,适用于盐酸氟西汀的质量控制,为将来收载于中国药典打下基础。

1 仪器与试剂

Agilent 1100 型高效液相色谱仪(美国);

AG135 电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司); TOLEDO 320 pH 计(瑞士梅特勒-托利多公司)。盐酸氟西汀(常州四药制药有限公司,批号: X07011、X07021、X07031); 盐酸氟西汀对照品(批号: G0F085)由美国药典委员会提供,购自上海东方科技实业有限公司,四氢呋喃、甲醇和三乙胺色谱纯均购自 Merck 公司,水为超纯水。

2 溶液的制备

2.1 对照品溶液 取盐酸氟西汀对照品适量,精密称定,用流动相溶解并稀释制成浓度分别为 550 μg/ml 和 110 μg/ml 的溶液,分别作为对照品贮备液和对照品溶液。

2.2 供试品溶液 取盐酸氟西汀 11 mg,精密称定,置 100 ml 量瓶中,用流动相溶解并稀释至刻度,摇匀。

3 色谱条件和系统适用性

色谱柱: Agilent Eclipse XDB-C₈ 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 四氢呋喃-甲醇-三乙胺缓冲液(取三乙胺 10 ml, 置 1 000 ml 量筒中, 加水

[作者简介] 吴荷琴, 大专, 工程师。研究方向: 药品质量控制。Tel: 13915832101; E-mail: 784431028@qq.com

980 ml,用磷酸调节 pH 值至 6.0)(30 : 10 : 60);流速:1.0 ml/min;检测波长:227 nm;进样量:10 μ l;柱温:25 $^{\circ}$ C。

4 方法学验证

4.1 专属性试验 取浓度为 110 μ g/ml 的盐酸氟西汀

西汀对照品溶液分别进行酸、碱、高温、光照、氧化破坏试验,结果表明,在上述色谱条件下,盐酸氟西汀与破坏后产生的降解产物均能较好分离,结果如图 1 所示。

4.2 线性范围 精密量取对照品储备液适量,用流动相稀释得到浓度分别为 55.17、82.27、110.34、

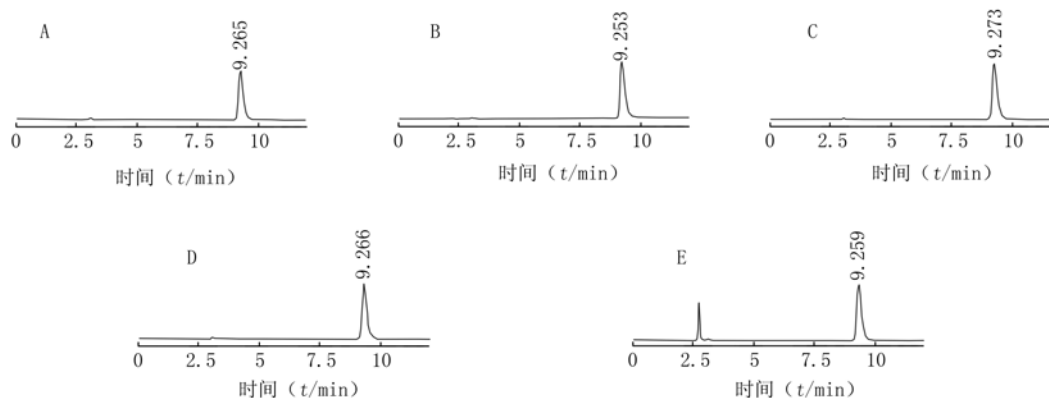


图 1 盐酸氟西汀专属性试验色谱图

A. 酸降解;B. 碱降解;C. 高温降解;D. 光照降解;E. 氧化降解

132.41、165.51 μ g/ml 的溶液,按上述色谱条件进样测定盐酸氟西汀峰面积。以盐酸氟西汀峰面积(Y)为纵坐标,以溶液浓度(X)为横坐标,进行线性回归,得到回归方程为 $Y=21.3713X-38.2532$ ($r=0.9999$)。结果表明,在盐酸氟西汀浓度为 55.17~165.51 μ g/ml($n=5$)的范围内,线性关系良好。

4.3 定量限和检测限 取盐酸氟西汀对照品溶液,用流动相逐级稀释,按上述色谱条件进样,记录色谱图,以信噪比 10 : 1 时的浓度作为定量限,结果表明本法的定量限为 0.5 μ g/ml;以信噪比 3 : 1 时的浓度作为盐酸氟西汀检测限,其检测限为 0.15 μ g/ml。

4.4 精密度试验

4.4.1 重复性 取同批样品 6 份,精密称定,用流动相溶解并稀释制成 110 μ g/ml 的盐酸氟西汀溶液,按上述色谱条件进样,记录色谱图,计算测得含量的精密度,盐酸氟西汀含量平均值为 99.9%,RSD 为 0.1%($n=6$),结果表明重复性良好。

4.4.2 中间精密度 由第 2 个分析员在不同日期、不同高效液相色谱仪上按照“4.4.1”项进行重复性试验。2 名分析员所得 12 个含量结果的 RSD 为 0.2%,结果表明本方法中间精密度良好。

4.5 稳定性试验 取“2.2”项下的供试品溶液,分别于配制后 0、1、8、24 h 测定盐酸氟西汀峰面积,RSD 为 0.3%,表明供试品溶液在室温条件下 24 h 内稳定。

4.6 回收率试验 取本品 9 份,均精密称定,分别用流动相溶解并稀释制成每毫升中含盐酸氟西汀约

88、110、132 μ g 的溶液,每个浓度重复配制 3 次,按上述色谱条件进样,记录色谱图,计算回收率。结果低、中、高 3 种浓度的平均回收率分别为 99.9%、100.0%和 99.9%。

4.7 耐用性试验 保持色谱条件不变,更换色谱柱,分别用 Zorbax Eclipse XDB-C₈(250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m)、Phenomenex C₈(250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m)和 Lichrosphere C₈(250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m)按“4.4.1”项方法测定本品含量,结果分别为 99.7%、100.2%和 99.9%,表明方法耐用性良好。

5 含量测定

取 3 个不同批号样品,按“2.2”项方法制备供试品溶液,按上述色谱条件进样,记录色谱图,盐酸氟西汀含量测定结果见表 1。另取 3 批样品约 0.3 g,均精密称定,分别用冰乙酸溶解,用 0.1 mol/L 高氯酸滴定液滴定,计算含量,结果与 HPLC 法基本一致(见表 1)。

实验表明,用高效液相色谱法对盐酸氟西汀含量进行测定,本法线性范围宽、检测限低,利于更好

表 1 两种方法测定盐酸氟西汀含量的结果比较(%)

批号	HPLC 法	化学滴定法
X07011	99.9	100.1
X07021	100.0	99.8
X07031	100.2	100.0

(下转第 82 页)

相同临床效果的不同治疗方案成本间的差异,以成本低的方案为优选方案,其观察指标为成本^[6]。由于两组治疗方案的总有效率差异无统计学意义($P>0.05$),故可采用最小成本分析法进行评价(见表5)。

表5 两组治疗方案的住院时间和费用比较($\bar{x}\pm s$)

项目	B组	C组
治疗时间(d)	15.5±8.55	12.13±7.61
药品费用(元)	1 130.57±623.86	2 177.33±1 365.62
给药费用(元)	66.65±36.78	52.17±32.72
住院费用(元)	443.3±244.62	347.01±217.65
总费用(元)	1 640.52±905.26	2 576.51±1 615.99

由表5可见,B组方案更经济($P<0.05$)。

3.7 敏感性分析 为了解各种因素的变化对最小成本分析结果的影响程度,需做敏感性分析^[7]。随着药品市场竞争和招标采购的完善,药品降价是必然趋势,诊疗费则会有一定程度的上升。现假设3组药品价格分别下降15.0%的同时给药费用分别上涨5.0%,其余费用不变,进行敏感性分析,结果见表6。

表6 敏感性分析(元, $\bar{x}\pm s$)

项目	B组	C组
药品费用下降15.0%	960.98±530.28	1 850.73±1 160.78
给药费用上涨5.0%	69.98±38.62	54.78±34.26
住院费用	443.3±244.62	347.01±217.65
总费用	1 474.27±813.52	2 252.52±1 412.78

由表6可见,药品费用下降15.0%且给药费用上涨5.0%,不会导致最小成本分析结果发生质的变化,相对于C组,B组方案仍最经济。

4 讨论

本研究表明,B组与C组的总有效率无显著差异($P>0.05$),但成本有显著性差异($P<0.05$),B组更低,故确定选择B组方案。成本效果比与增量成本分析均提示单药多烯磷脂酰胆碱更具经济性,适合肝硬化不同阶段的临床治疗。

从分组与试验结果可见,在肝硬化的不同疾病阶段,临床选择的方案有倾向性:Chlid-Pugh分级为C级的患者,则临床更倾向于选择多烯磷脂酰胆碱或者与二氯醋酸二异丙胺联合治疗,少见单用二氯醋酸二异丙胺治疗。

由于肝硬化并发症较多,入选条件相对苛刻,造成入选病例数相对较少,虽然比较的两组有效率无显著性差异,但因样本量较小,结论的可靠性有待进一步验证。

【参考文献】

- [1] 萧焕明,施梅姐,池晓玲. 373例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者证候与客观指标的相关性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(10):1909-1912.
- [2] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. History of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors[J]. J Hepatol, 2008, 48(2):335-352.
- [3] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊治方案诊断标准(共识意见)[J]. 现代消化及介入诊疗, 2006, 10(2):119-120.
- [4] 孙桂君,王艳. 6种用药方案治疗化疗药物相关性肝损害的经济学评价[J]. 中国药房, 2009, 20(17):1281-1284.
- [5] 胡善联. 药物经济学[M]. 北京:高等教育出版社, 2009:31-43.
- [6] 杨楠,戴媛媛,费小非. 晚期大肠癌3种化疗方案的最小成本分析[J]. 中国药房, 2010, 21(14):1267-1268.
- [7] 胡嘉坤,李建权,张晓曼,等. 3种用药方案治疗冠心病心绞痛的最小成本分析[J]. 中国药房, 2009, 20(32):2487-2489.

【收稿日期】 2013-08-30 【修回日期】 2014-04-14
【本文编辑】 顾文华

(上接第59页)

地控制产品质量。

【参考文献】

- [1] 周亦卫,张圩,王建平,等. 抗抑郁新药——盐酸氟西汀[J]. 上海化工杂志, 1998, 23(22):28-30.
- [2] 国家药品监督管理局标准(试行). 盐酸氟西汀质量标准[S]. [WS-551(X-434)-98].
- [3] 吕竹芬,谢青春,申楼. HPLC测定盐酸氟西汀胶囊的含量[J]. 广东药学杂志, 2005, 15(3):13-15.
- [4] 熊凤梅,木合塔尔·吐尔洪,木尼热·阿布都克力木,等. 用毛细管电泳电化学发光法测定盐酸氟西汀的含量[J]. 药物分析

杂志, 2008, 28(3):440-442.

- [5] The British Pharmacopoeial Convention. British Pharmacopoeia (6th ed)[S]. 2011:938-939.
- [6] The European Pharmacopoeial Convention. European Pharmacopoeia[S]. (7th ed), 2011:2048-2049.
- [7] The United States Pharmacopoeial Convention. U. S. Pharmacopoeia[S]. (35th ed), 2012:3241-3242.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010年版 二部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:194-195.

【收稿日期】 2013-05-22 【修回日期】 2014-04-07
【本文编辑】 陈静