

## 鼻用冷敷凝胶(露)中盐酸萘甲唑啉、盐酸苯海拉明及盐酸利多卡因补充检验方法研究

王跃,尹燕杰\*

(哈尔滨市药品和医疗器械检验检测中心,哈尔滨 150000)

**摘要** **目的:**建立 HPLC 方法检测鼻用冷敷凝胶(露)中添加的盐酸萘甲唑啉、盐酸苯海拉明及盐酸利多卡因 3 个化学药物。建立 HPLC-MS/MS 法对检出的阳性样品进行确认。**方法:**试样采用乙腈提取后,用 HPLC 法检测,采用外标法定量,考察试验方法学,对市售样品进行检测。对阳性样品采用 HPLC-MS/MS 法确证。HPLC 方法:采用 XTerra RP<sub>18</sub>(150 mm×4.6 mm,5 μm)色谱柱,以 50 mmol·L<sup>-1</sup>乙酸铵(用乙酸或氨试液调节 pH 至 7.8)-乙腈(72:28)为流动相,流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长 230 nm;LC-MS/MS 方法:采用 BEH C<sub>18</sub>(100 mm×2.1 mm,1.7 μm)色谱柱,以 0.1% 甲酸水溶液-0.1% 甲酸乙腈溶液为流动相,梯度洗脱,柱温 40 °C,流速 0.4 mL·min<sup>-1</sup>;电喷雾电离源(ESI),正离子模式下多反应监测(MRM)。**结果:**方法学考察试验表明,盐酸萘甲唑啉、盐酸苯海拉明和盐酸利多卡因的检测限分别为 2.4、50 和 50 ng·mL<sup>-1</sup>,回收率为 93.9%~104.6%,在 10~200 μg·mL<sup>-1</sup>范围内,线性关系良好( $r>0.9990$ )。对市售的 42 批样品进行检测,总体检出率达 70%(36/42),其中 34 批检出盐酸萘甲唑啉,2 批同时检出盐酸苯海拉明和盐酸利多卡因,存在较大的安全风险。**结论:**方法专属性强,灵敏度高,操作简单,准确可靠,可用于鼻用冷敷凝胶(露)中盐酸萘甲唑啉、盐酸苯海拉明及盐酸利多卡因的定性及定量检测。**关键词:**鼻用冷敷凝胶(露);盐酸萘甲唑啉;盐酸苯海拉明;盐酸利多卡因;高效液相色谱法;高效液相色谱串联质谱法;补充检验方法

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2024)09-1624-08  
doi: 10.16155/j.0254-1793.2024-0131

## Study on the supplementary test method for naphthalene, diphenhydramine and lidocaine hydrochloride in nasal cold compress gel (dew)

WANG Yue, YIN Yan-jie\*

(Harbin Center for Drug and Medical Device Testing, Harbin 150000, China)

**Abstract Objective:** To develop an HPLC method for determination of naphazoline hydrochloride, diphenhydramine hydrochloride and lidocaine hydrochloride added in nasal cold compress gel (dew), and to establish an HPLC-triple quadrupole mass spectrometry (HPLC-MS) method to confirm the positive samples. **Methods:** The samples were extracted with acetonitrile, detected by high performance liquid chromatography, quantified by external standard method and confirmed by HPLC-MS. The separation was performed on a XTerra RP<sub>18</sub> (150 mm×4.6 mm,

\* 通信作者 Tel:(0451)82472002;E-mail:yinyjie@126.com  
第一作者 Tel:18646511501;E-mail:wuyue0826@163.com

5  $\mu\text{m}$ ) column with the mobile phase consisting of 50  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  ammonium acetate (the pH value was adjusted to 7.8 with acetic acid or ammonia solution) – acetonitrile (72:28) at the flow rate of 1.0  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$  and the detection wavelength was 230 nm. The analysis was performed on a BEH  $\text{C}_{18}$  (100 mm  $\times$  2.1 mm, 1.7  $\mu\text{m}$ ) column with a gradient elution of 0.1% formic acid aqueous solution – 0.1% formic acid acetonitrile solution. The column temperature was set at 40  $^{\circ}\text{C}$  and the flow rate was 0.4  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ . Electrospray ionization source was applied and operated in positive electrospray ionization and the multiple reaction monitoring mode.

**Results:** The method showed the lowest detection concentrations of naphthazoline hydrochloride, diphenhydramine hydrochloride and lidocaine hydrochloride were 2.4  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 50  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  and 50  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ . The sample recoveries ranged from 93.9% to 104.6%. Good linearities were found in the concentration range of 10 – 200  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  ( $r > 0.9990$ ). A total of 42 batches of samples were detected and the total positive rate was 70% (36/42). Naphthazoline hydrochloride were found in 34 batches. Diphenhydramine hydrochloride and lidocaine hydrochloride were found in 2 batches simultaneously. **Conclusion:** The established method is specific, sensitive, simple, accurate and reliable. It can be used for the qualitative and quantitative determination of naphthazoline hydrochloride, diphenhydramine hydrochloride and lidocaine hydrochloride in nasal cold compress gel (dew).

**Keywords:** nasal cold compress gel (dew); naphthazoline hydrochloride; diphenhydramine hydrochloride; lidocaine hydrochloride; HPLC; HPLC – MS/MS; supplementary inspection method

鼻用冷敷凝胶(露)产品主要由亲水性高分子凝胶、卡波姆、甘油、矿物质、植物油、水等组成,预期用途为缓解或减轻鼻痒、鼻塞、鼻部肿痛等不适症状<sup>[1]</sup>。使用方法为外用。鼻用冷敷凝胶(露)原属于一类医疗器械产品,自2022年1月1日起,冷敷凝胶等产品不再按照第一类医疗器械管理,对于未添加中药、化学药物、生物制品、消毒和抗菌成分、天然植物及其提取物等发挥药理学、免疫学、代谢作用的成分或者可被人体吸收的成分的冷敷凝胶产品,按照第二类医疗器械管理。按照第一类和第二类医疗器械管理的冷敷凝胶都不是药品,不能代替药物功效,也不应含有发挥药理学等作用的成分<sup>[2]</sup>。目前市售的很多鼻用冷敷凝胶(露)产品也在其包装或说明书中声称不含有任何发挥药理学、免疫学或者代谢作用的成分。

在对市售的相关产品调研中发现,为快速达到所谓疗效,部分鼻用冷敷凝胶(露)备案人或委托生产企业在产品中非法添加了化学药物,但相关研究<sup>[3-13]</sup>表明此类产品目前没有建立针对非法添加化学药物的专属性检测方法。为打击非法添加行为,保障人民群众用药安全及身体健康,本文建立了鼻用冷敷凝胶(露)中添加盐酸萘甲唑啉、盐酸苯海拉明及盐酸利多卡因3个化学药物的检验方法,以期对医疗器械市场的安全有序提供技术支撑。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

Thermo U3000 液相色谱仪配有二极管阵列检测器(赛默飞世尔科技公司), T – Qs 液相色谱 – 串联质谱仪(沃特世公司), Xs – 105 十万分之一电子天平(梅特勒公司), XH – B 涡旋混合机(江苏康健医疗用品有限公司), KQ – 100DE 超声清洗机(湖北生化科技设备公司), TG16 – ws 离心机(湖北湘仪实验仪器开发有限公司), S210 酸度计(梅特勒上海有限公司)。

### 1.2 试剂

对照品盐酸萘甲唑啉(批号 100111 – 201104, 含量 99.2%)、盐酸苯海拉明(批号 100066 – 200807, 含量 99.9%)、盐酸利多卡因(批号 100342 – 201403, 含量 93.4%)购于中国食品药品检定研究院。

甲醇、乙腈为质谱级(Merck 公司), 甲酸为质谱级(迪马公司), 乙酸铵、乙酸为色谱纯(赛默飞世尔科技(中国)有限公司), 实验用水为 Milli – Q 超纯水。

42 批样品(序号 1 – 42)为市场上随机购买。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液配制

#### 2.1.1 对照品溶液

取盐酸萘甲唑啉、盐酸苯海拉明及盐酸利多卡因对照品各 10 mg 至同一 10 mL 量瓶中, 加甲醇 1

mL 超声(功率 500 W, 频率 40 kHz)使溶解, 加乙腈稀释至刻度, 作为混合对照品储备溶液。

### 2.1.2 供试品溶液

液体制剂: 取供试品 0.2 g, 加乙腈 5 mL, 涡旋混合 3 min, 滤过。半固体或固体制剂: 称取供试品 0.2 g, 加乙腈 5 mL, 涡旋混合, 再超声(功率 500 W, 频率 40 kHz)提取 30 min, 然后以  $10\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min, 滤过。

### 2.2 色谱条件

HPLC 法采用 XTerra RP<sub>18</sub> (150 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱, 以 50 mmol · L<sup>-1</sup> 乙酸铵(用乙酸或氨试液调节 pH 至 7.8) - 乙腈(72:28) 为流动相, 流速

1.0 mL · min<sup>-1</sup>, 检测波长 230 nm, 进样量 10 μL。

HPLC - MS/MS 法采用 BEH C<sub>18</sub> (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm) 色谱柱, 以 0.1% 甲酸水溶液(A) - 0.1% 甲酸乙腈溶液(B) 为流动相, 梯度洗脱(0 ~ 4 min, 90% A, 4 ~ 6 min, 90% A → 10% A, 6 ~ 7 min, 90% A), 流速 0.4 mL · min<sup>-1</sup>, 柱温 40 °C, 进样量 2 μL, 质谱检测采用电喷雾离子源(ESI), 在正离子模式下采用多反应监测(MRM), 毛细管电压 3.00 kV, 脱溶剂气体温度 400 °C, 脱溶剂气体流量 800 L · h<sup>-1</sup>, 锥孔气体流速 150 L · h<sup>-1</sup>, 在分析过程中以子母离子的保留时间和丰度比定性。通过优化后具体参数设置见表 1。

表 1 质谱参数表

Tab. 1 Mass spectrometry parameters

成分 (component)	定性离子对 (qualitative ion) <i>m/z</i>	定量离子对 (quantitation ion) <i>m/z</i>	锥孔电压 (cone voltage)/V	碰撞能量 (collision energy)/eV
盐酸萘甲唑啉(naphazoline hydrochloride)	211.08/142.07	211.08/142.07	20	6
	211.08/115.07			12
盐酸苯海拉明(diphenhydramine hydrochloride)	256.19/167.05	256.19/167.05	26	16
	256.19/152.04			36
盐酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)	235.14/86.01	235.14/86.01	24	16
	235.14/58.04			34

### 2.3 方法学考察

#### 2.3.1 专属性考察

取混合对照品溶液、阴性样品溶液(样品序号 19、35)、分别进样测定, 结果发现阴性样品中未检出与对照品相对应的色谱峰, 说明样品中的其他成分对待测组分无干扰。色谱图见图 1。

#### 2.3.2 线性关系考察

取“2.1.1”项下混合对照品储备溶液 100、200、500、1 000、2 000 μL, 分别至 10 mL 量瓶中, 加乙腈至刻度, 摇匀, 配制成质量浓度为 10、20、50、100、200 μg · mL<sup>-1</sup> 的标准曲线溶液。按“2.2”项色谱条件测定, 以对照品浓度(*X*, μg · mL<sup>-1</sup>) 为横坐标, 峰面积 *Y* 为纵坐标, 绘制标准曲线, 计算回归方程(见表 2), 结果表明, 3 个成分在 10 ~ 200 μg · mL<sup>-1</sup> 的浓度范围内, 与峰面积均呈良好的线性关系。

**2.3.3 检测限和定量限** 向阴性样品(样品序号 19、35) 溶液添加适量的对照品溶液, 按“2.2”项色谱条件, 分别以  $S/N \geq 3$  和  $S/N \geq 10$  计算各成分的检测限及定量限。结果盐酸萘甲唑啉、盐酸苯

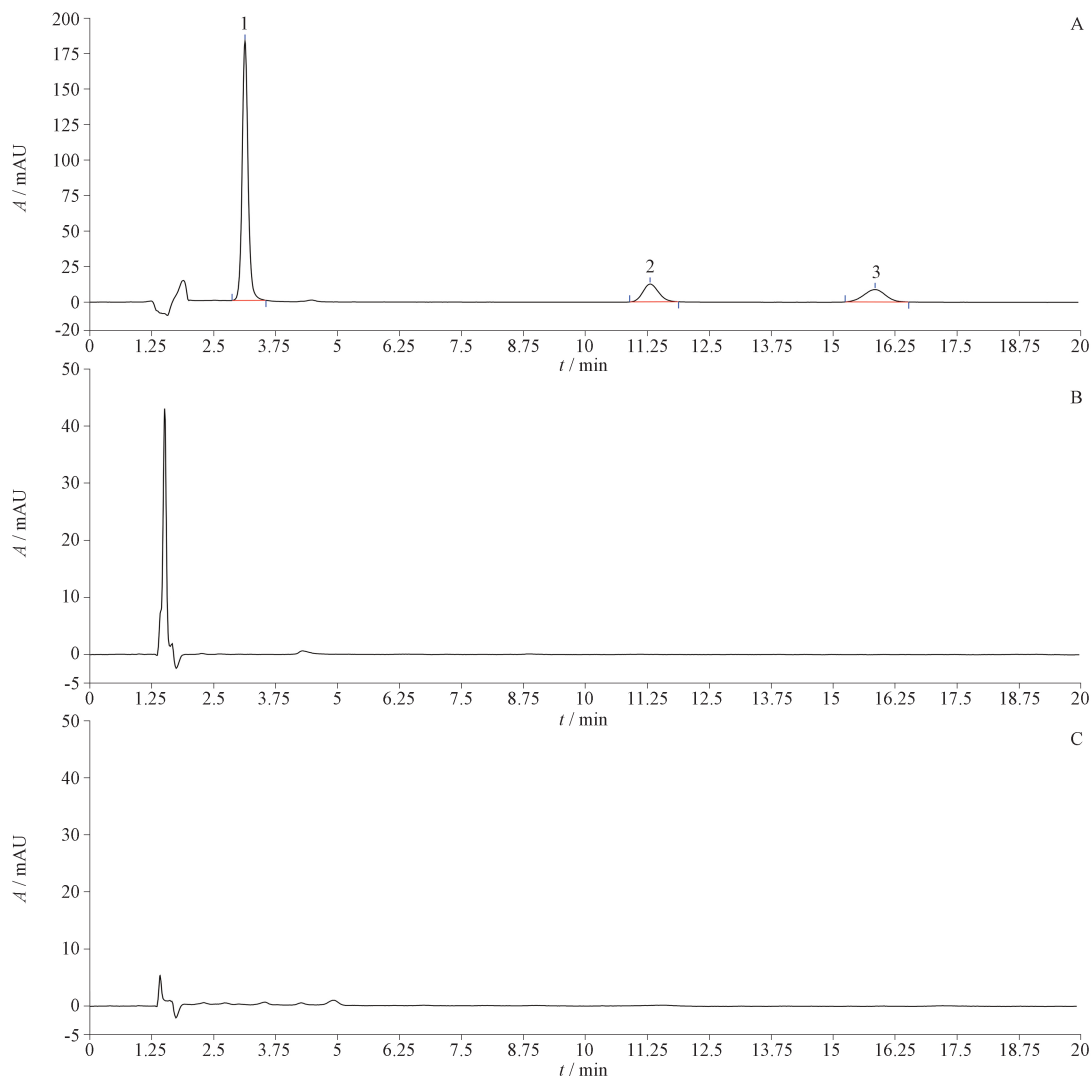
海拉明和盐酸利多卡因的检测限依次为 2.4、50 和 50 ng · mL<sup>-1</sup>; 定量限依次为 8、150 和 150 ng · mL<sup>-1</sup>。

#### 2.3.4 重复性考察

取含盐酸萘甲唑啉的阳性样品(样品序号 1), 精密称取 6 份, 按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.2”项下 HPLC 法色谱条件进行测定, 结果 6 份供试品溶液均检出盐酸萘甲唑啉, 含量分别为 0.102%、0.102%、0.103%、0.103%、0.101%、0.102%, 含量平均值为 0.102%, RSD 为 0.70%, 表明方法重复性良好。

#### 2.3.5 稳定性考察

向同一份阴性样品(样品序号 35) 中加入 15 μL 混合对照品储备溶液, 按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 在室温条件下放置, 分别于 0、2、4、8、16、32 h 内, 按“2.2”项下 HPLC 法色谱条件进行测定, 结果盐酸萘甲唑啉、盐酸苯海拉明和盐酸利多卡因保留时间的 RSD 均小于 0.050%、峰面积的 RSD 均小于 1.6%, 表明供试品溶液在 32 h 内稳定性良好。



1. 萘甲唑啉(naphazoline) 2. 苯海拉明(diphenhydramine) 3. 利多卡因(lidocaine)

图1 对照品(A)、阴性样品(序号35)(B)和阴性样品(序号19)(C)色谱图

Fig. 1 Chromatograms of reference substance(A), negative sample (No. 35) (B) and negative sample (No. 19) (C)

表2 标准曲线、相关系数及线性范围

Tab. 2 Standard curve, correlation coefficient and linear range

成分(component)	回归方程(regression equation)	r	线性范围(linear range)/(μg · mL <sup>-1</sup> )
盐酸萘甲唑啉(naphazoline hydrochloride)	$Y = 0.4797X + 1.594$	0.9990	10 ~ 200
盐酸苯海拉明(iphenhydramine hydrochloride)	$Y = 0.1000X - 0.1225$	0.9998	10 ~ 200
盐酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)	$Y = 0.0876X - 0.02420$	0.9996	10 ~ 200

### 2.3.6 加样回收率

取阴性样品(样品序号19),精密加入混合对照品储备液适量,按“2.1.2”项下方法,配制成20、50、100 μg · mL<sup>-1</sup>3个浓度添加水平的回收率供试溶液(n=3),进行回收率考察,结果见表3。

### 2.3.7 耐用性考察

#### 2.3.7.1 测定波长的选择 盐酸萘甲唑啉、盐酸苯

海拉明和盐酸利多卡因的最大吸收分别为233、258、262 nm。试验中分别在262、258、254、230 nm下测定,均可检出3个化学药物,在230 nm响应值最高,故选择230 nm作为测定波长。

#### 2.3.7.2 流动相的选择

试验考察了硫酸铵、乙酸铵、磷酸盐缓冲液与甲醇或乙腈配比流动相系统,结果盐酸萘甲唑啉、盐酸苯海拉明及盐酸利多卡因

表 3 盐酸萘甲唑啉、盐酸利多卡因和盐酸苯海拉明的回收率结果 ( $n=3$ )

Tab. 3 Recovery of naphazoline hydrochloride, diphenhydramine hydrochloride and lidocaine hydrochloride

成分 (component)	添加量 (added)/ $\mu\text{g}$	测得量 (found)/ $\mu\text{g}$	回收率 (recovery)/%	平均回收率 (average recovery)/%	RSD/ %
盐酸萘甲唑啉(naphazoline hydrochloride)	0.096 1	0.095 4	99.3	99.0	1.0
	0.096 1	0.096 0	99.9		
	0.096 1	0.094 1	97.9		
	0.240 3	0.255 6	106.4	107.1	1.4
	0.240 3	0.259 8	108.1		
	0.240 3	0.256 5	106.7		
	0.480 6	0.516 0	107.4	107.8	0.70
	0.480 6	0.515 9	107.5		
	0.480 6	0.522 4	108.7		
盐酸苯海拉明(iphenhydramine hydrochloride)	0.101 9	0.098 2	96.4	96.1	0.40
	0.101 9	0.097 7	95.8		
	0.101 9	0.097 8	96.0		
	0.254 7	0.239 2	93.9	93.6	0.90
	0.254 7	0.240 0	94.2		
	0.254 7	0.235 6	92.5		
	0.509 5	0.466 3	91.5	92.0	0.80
	0.509 5	0.466 4	91.5		
	0.509 5	0.473 6	93.0		
盐酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)	0.098 0	0.102 6	104.6	104.4	1.3
	0.098 0	0.103 0	105.1		
	0.098 0	0.101 5	103.6		
	0.245 8	0.251 6	102.4	102.2	1.4
	0.245 8	0.253 8	103.3		
	0.245 8	0.248 4	101.0		
	0.491 5	0.495 3	100.8	101.8	1.1
	0.491 5	0.500 3	101.8		
	0.491 5	0.505 9	102.9		

3 个成分均得到较好的分离。因考虑流动相黏度以及后续质谱确证等因素,选择乙酸铵为水相溶剂。另外,盐酸萘甲唑啉出峰时间较早,易受甲醇溶剂峰的干扰,而选择乙腈既可避免溶剂峰的干扰,又可有效提高灵敏度,故最终确定乙酸铵-乙腈系统。流动相的 pH 对盐酸萘甲唑啉的出峰时间影响较小,但对盐酸利多卡因和盐酸苯海拉明的峰形、出峰时间及二者的分离度影响较大,pH 小于 6,盐酸利多卡因与盐酸苯海拉明难以分开且峰形不佳;pH 大于 8,利多卡因出峰时间大于 30 min,pH 为 7.8 时,峰形、分离度均达最佳状态。

**2.3.7.3 色谱柱的选择** 试验考察了不同色谱柱(XTerra RP<sub>18</sub>、Agilent Extend-C<sub>18</sub>、Agilent ZORBAX SB-C<sub>18</sub>),3 个成分分离度与重现性均较好。

**2.3.7.4 仪器的耐用性考察** 分别考察了 Agilent 1200、Thermo U3000 液相色谱仪,盐酸萘甲唑啉、盐

酸苯海拉明和盐酸利多卡因在不同的仪器上具有较好的重现性。

## 2.4 样品的测定及确认

### 2.4.1 样品的测定

取市售的 42 批样品,按照“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.2”项下 HPLC 法色谱条件进行测定。采集对照品和所有样品的色谱图和 DAD 光谱图,将样品中各检出峰的保留时间、DAD 光谱图与对照品的保留时间、DAD 光谱图进行比较,筛查出非法添加化学药物的样品,并对检出的阳性样品进行 HPLC-MS/MS 测定,以进一步确证。样品测定结果见表 4。42 批样品中,36 批样品中检出了盐酸萘甲唑啉、盐酸苯海拉明及盐酸利多卡因成分,其中 28 批样品中添加了 0.06%~0.19% 的盐酸萘甲唑啉,2 批样品中同时检出盐酸利多卡因和盐酸苯海拉明。

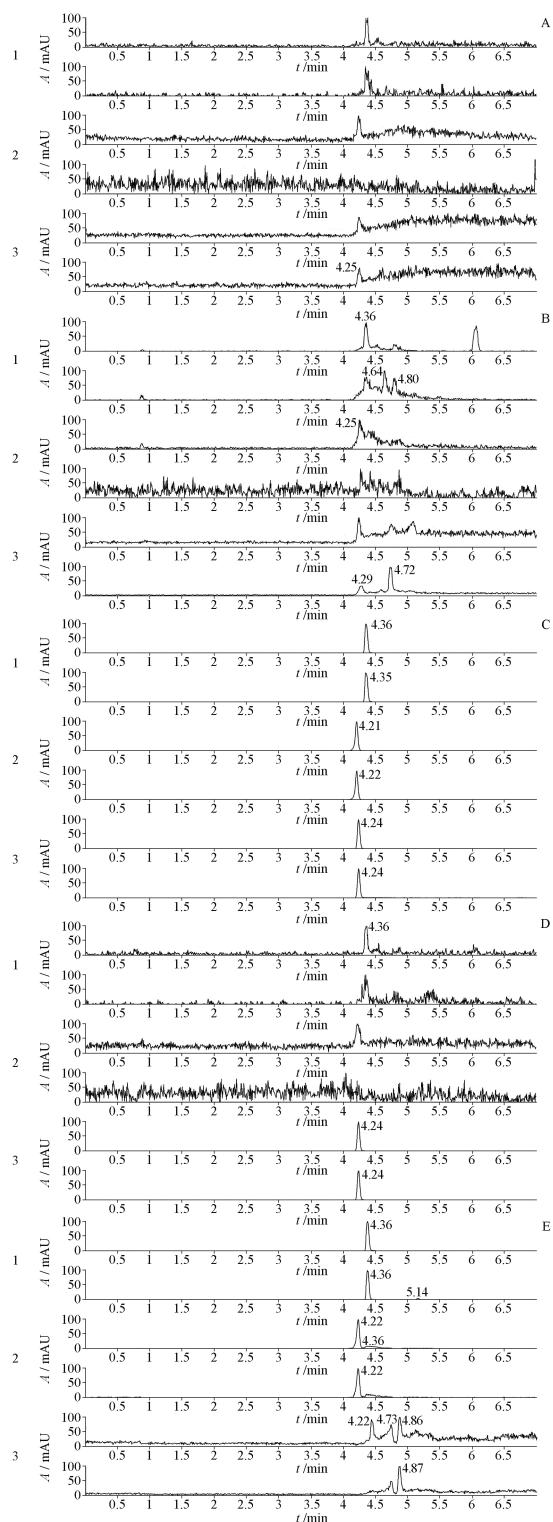
表 4 样品检测结果表  
Tab.4 Table of sample test results

样品序号 (sample No.)	含量(content)/%	含量(content)/%	含量(content)/%
	盐酸萘甲唑啉 (naphazoline hydrochloride)	盐酸利多卡因 (Lidocaine hydrochloride)	盐酸苯海拉明 (diphenhydramine hydrochloride)
1	0.10	未检出(not detection)	未检出(not detection)
2	0.09	未检出(not detection)	未检出(not detection)
3	0.07	未检出(not detection)	未检出(not detection)
4	0.08	未检出(not detection)	未检出(not detection)
5	0.11	未检出(not detection)	未检出(not detection)
6	0.10	未检出(not detection)	未检出(not detection)
7	0.12	未检出(not detection)	未检出(not detection)
8	检出(detection), 低于定量限(below the LOD)	未检出(not detection)	未检出(not detection)
9	0.19	未检出(not detection)	未检出(not detection)
10	0.12	未检出(not detection)	未检出(not detection)
11	0.16	未检出(not detection)	未检出(not detection)
12	0.11	未检出(not detection)	未检出(not detection)
13	0.13	未检出(not detection)	未检出(not detection)
14	0.18	未检出(not detection)	未检出(not detection)
15	0.19	未检出(not detection)	未检出(not detection)
16	0.15	未检出(not detection)	未检出(not detection)
17	0.14	未检出(not detection)	未检出(not detection)
18	未检出(not detection)	未检出(not detection)	未检出(not detection)
19	未检出(not detection)	未检出(not detection)	未检出(not detection)
20	0.16	未检出(not detection)	未检出(not detection)
21	0.10	未检出(not detection)	未检出(not detection)
22	0.09	未检出(not detection)	未检出(not detection)
23	0.10	未检出(not detection)	未检出(not detection)
24	0.14	未检出(not detection)	未检出(not detection)
25	0.15	未检出(not detection)	未检出(not detection)
26	未检出(not detection)	检出(detection), 低于定量限(below the LOD)	检出(detection), 低于定量限(below the LOD)
27	未检出(not detection)	检出(detection), 低于定量限(below the LOD)	检出(detection), 低于定量限(below the LOD)
28	0.08	未检出(not detection)	未检出(not detection)
29	检出(detection), 低于定量限(below the LOD)	未检出(not detection)	未检出(not detection)
30	检出(detection), 低于定量限(below the LOD)	未检出(not detection)	未检出(not detection)
31	检出(detection), 低于定量限(below the LOD)	未检出(not detection)	未检出(not detection)
32	检出(detection), 低于定量限(below the LOD)	未检出(not detection)	未检出(not detection)
33	0.18	未检出(not detection)	未检出(not detection)
34	未检出(not detection)	未检出(not detection)	未检出(not detection)
35	未检出(not detection)	未检出(not detection)	未检出(not detection)
36	未检出(not detection)	未检出(not detection)	未检出(not detection)
37	未检出(not detection)	未检出(not detection)	未检出(not detection)
38	0.08	未检出(not detection)	未检出(not detection)
39	检出(detection), 低于定量限(below the LOD)	未检出(not detection)	未检出(not detection)
40	0.06	未检出(not detection)	未检出(not detection)
41	0.08	未检出(not detection)	未检出(not detection)
42	0.14	未检出(not detection)	未检出(not detection)

#### 2.4.2 HPLC - MS/MS 法确认结果

取检出添加化学药物的 36 批样品, 按照“2.2”项下 HPLC - MS/MS 法, 对阳性样品进行

确认, HPLC - MS/MS 确认结果与 HPLC 方法一致。各化合物的 HPLC - MS/MS 法典型图谱见图 2。



1. 盐酸苯海拉明 (naphazoline hydrochloride) 2. 盐酸利多卡因 (diphenhydramine hydrochloride) 3. 盐酸萘甲唑啉 (lidocaine hydrochloride)  
 A. 样品空白 (blank sample) B. 阴性样品 (negative sample) C. 对照品 (reference substance) D. 阳性样品 (序号 1) [positive samples (No. 1)] E. 阳性样品 (序号 26) [positive samples (No. 26)]

图 2 待测物的提取离子流图

Fig. 2 MRM Chromatogram of samples

### 3 讨论

#### 3.1 测定成分的选择

本试验初期,采用高效液相色谱串联质谱法对鼻用冷敷凝胶(露)中可能含有的 95 个化学药物进行了初步筛查,最终筛查出鼻用冷敷凝胶(露)中添加的化学药物为盐酸萘甲唑啉、盐酸苯海拉明及盐酸利多卡因,因此针对此 3 个化学药物建立快速简便的检验方法。

#### 3.2 测定结果分析

2020 年版《中国药典》二部收录的盐酸萘甲唑啉滴鼻液有 2 个规格:0.05% 和 0.1%,42 批样品中,有 28 批样品中盐酸萘甲唑啉含量在 0.06%~0.19%,其中有 8 批样品中盐酸萘甲唑啉含量超过 0.15%,大大超出了药典中规定的规格浓度<sup>[14]</sup>,会对使用者产生不可预知的安全风险<sup>[15-17]</sup>。因此建立鼻用冷敷凝胶(露)中盐酸萘甲唑啉、盐酸苯海拉明及盐酸利多卡因检验方法十分必要。

#### 3.3 小结

本方法可快速、准确地对鼻用冷敷凝胶(露)中非法添加盐酸萘甲唑啉、盐酸苯海拉明及盐酸利多卡因进行同时检测,专属性强,可以满足鼻用冷敷凝胶(露)中非法添加化学药物的初筛、定性和定量要求,适合药检等部门开展日常检验工作。

#### 参考文献

- [1] 黄星雨,袁佳敏,杨琼梁,等.鼻用原位凝胶剂的研究进展[J].中国现代应用药学,2018,35(3):448  
HUANG YX, YUAN JT, YANG QL, *et al.* Research Progress of Nasal Ins-itu Gel[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2018, 35(3): 448
- [2] 国家食品药品监督管理总局.医疗器械分类目录[S].2021 National Medical Products Administration. Medical Devices Catalog[S]. 2021
- [3] 郭建博,王建山,林芳,等.市售外用抗鼻炎类凝胶产品中激素类添加物的检测及调查分析[J].药物分析杂志,2023,43(12):2127  
GUO JB, WANG JS, LIN F, *et al.* Detection and investigation of hormone additives in external used gel products on market[J]. Chin J Pharm Anal, 2023, 43(12):2127
- [4] 林守二,邱文倩,陈佳丽,等.超高效液相色谱-串联质谱法同时测定抗(抑)菌类消毒产品中苯海拉明和利多卡因的含量[J].理化检验(化学分册),2023,59(12):1374  
LIN SE, QIU WQ, CHEN JL, *et al.* Simultaneous determination of diphen-hydramine and lidocaine in antifungal disinfection products by ultrahigh performance liquid chromatography tandem

- mass spectrometry[J]. *Phys Test Chem Anal*, 2023, 59(12):1374
- [5] JIN Y, HE CQ, DI X J, *et al.* Simultaneous determination of lidocaine and its active metabolites in plasma by UPLC – MS/MS and application to acclinical pharmacokinetic study in liver cancer patients with laparoscopic hepatectomy[J]. *J Chromatogr B*, 2022, 1207:123362
- [6] NATORI Y, YOSHIMOTO T, YAMAMOTO T, *et al.* Identification and quantification of diphenhydramine, haloperido, and its metabolite, reduced Haloperidol in a saponified brain specimen that was immersed in the Sea water for more than 10 years[J]. *Legal Med*, 2023, 61:102
- [7] 孙欢, 张诚贤. 液质联用法测定鼻炎类滴鼻液中非法添加的3种拟肾上腺素类药物[J]. *中南药学*, 2019, 11(17):1930  
SUN H, ZHANG CX. Determination of 3 pseudoepinephrines added illegally in nasal drops for rhinitis by UPLC/MS/MS[J]. *Cent South Pharm*, 2019, 11(17):1930
- [8] 邢海艳, 王鼎乾, 金鹏. UPLC – QTOF – MS/MS 快速筛查抗鼻炎类制剂中非法添加3种咪唑啉类化合物[J]. *中国药物评价*, 2019, 36(4):275  
XING HY, WANG DQ, JIN P. Rapid Screening of 3 imidazoline compounds illegally added in antirhinitis pharmaceutics by UPLC – QTOF – MS/MS[J]. *Chin J Drug Eval*, 2019, 36(4):275
- [9] 张诚贤, 王新财, 陈褚建. UPLC – MS/MS 法同时测定抗鼻炎外用制剂中掺加的9种化学药物[J]. *中成药*, 2017, 39(11):2418  
ZHANG CX, WANG XC, CHEN CJ. Determine 9 chemicals in antirhinitispreparations by UPLC – MS/MS[J]. *Chin Tradit Patent Med*, 2017, 39(11):2418
- [10] 黄金秋, 梁琴, 李苗. HPLC 法同时测定盐酸赛洛唑啉鼻用喷雾剂主药和抑菌剂含量、递送剂量均一性及有关物质[J]. *药物分析杂志*, 2023, 43(8):1394  
HUANG JQ, LIANG Q, LI M. Simultaneous determination of the content of main medicine and bacteriostatic agent, the uniformity of delivery dose and related substance in xylometazoline hydrochloride nasal spray by HPLC[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2023, 43(8):1394
- [11] 廖娴, 黄月纯, 丘振文, 等. HPLC 法测定苯海拉明麻黄素滴鼻液中盐酸苯海拉明含量[J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(5):33  
LIAO X, HUANG YC, QIU ZW, *et al.* Determination of diphenhydramine hydrochloride in diphenhydramine and ephedrine nasal drops by HPLC[J]. *Asia – Pacific Tradit Med*, 2018, 14(5):33
- [12] 王梦娇, 章艳, 陈小林, 等. 鼻用喷雾剂给药研究的新进展[J]. *华西药理学杂志*, 2016, 31(4):432  
WANG MJ, ZHANG Y, CHEN XL, *et al.* New progress on the study of nasal spray delivery[J]. *West China J Pharm Sci*, 2016, 31(4):432
- [13] BHASKR M, PRASHANT S, SURBHIS, *et al.* Development and validation of stabilityindicating RP – HPLC method for the simultaneous estimation of Xylometazoline hydrochloride and ipratropiumbromide from nasal spray dasage form[J]. *Futr J Pharm Sci*, 2021, 7(1):109
- [14] 中华人民共和国药典 2020 年版. 一部[S]. 2020:774  
ChP 2020. Vol I [S]. 2020:774
- [15] BAHARE, YOON H. Lidocaine; alocal anesthetic, its adverse effects and management[J]. *Medicina*, 2021, 57(8):782
- [16] SARAN JS, BARBANO RL, SCHULT R, *et al.* Hronic diphenhydramine abuse and withdrawal[J]. *Neurol Clin Pract*, 2017:439
- [17] 加拿大卫生部. 加拿大卫生部提示苯海拉明的儿童和青少年严重不良事件风险[J]. *中国药物评价*, 2022, 39(3):212  
The Health Canada. The Health Canada tips diphenhydramine on the risk of serious adverse events in children and adolescents[J]. *Chin Drug Eval*, 2022, 39(3):212

(本文于 2024 年 3 月 1 日收到)