

## HPLC 加校正因子的主成分自身对照法测定 氢溴酸高乌甲素注射液中 2 个有关物质的含量\*

徐树娟, 张磊\*\*, 马淑凤, 付霞, 卢娜, 吴传立

(临沂市检验检测中心, 临沂 276000)

**摘要** 目的: 建立 HPLC 加校正因子的主成分自身对照法测定氢溴酸高乌甲素注射液中 2 个有关物质(*N*-去乙酰高乌甲素和冉乌头碱)的含量。方法: 采用 Kromasil 300-5-C<sub>18</sub>(250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱, 以 0.04 mol · L<sup>-1</sup> 磷酸二氢钾溶液-甲醇-乙腈(68:17:15) 为流动相, 检测波长 252 nm, 流速 0.8 mL · min<sup>-1</sup>, 柱温 37 °C, 进样体积 10 μL。绘制氢溴酸高乌甲素和 2 个杂质的线性方程, 分别以斜率计算各杂质相对于氢溴酸高乌甲素的校正因子, 用相对保留时间确定各杂质的位置。测定 4 家企业共 25 批氢溴酸高乌甲素注射液中 2 个杂质含量, 并与外标法测得结果进行比较。结果: 本方法能较好地分离氢溴酸高乌甲素与 2 个杂质。*N*-去乙酰高乌甲素和冉乌头碱的相对保留时间分别为 1.20 和 1.39, 校正因子分别为 1.23 和 0.94。氢溴酸高乌甲素、*N*-去乙酰高乌甲素和冉乌头碱质量浓度分别在 0.951 7 ~ 38.07、1.047 ~ 41.87 和 1.001 ~ 40.02 μg · mL<sup>-1</sup> 的范围内与峰面积呈良好的线性关系(*r* 均为 1.000), 平均回收率分别为 100.2%、100.5% 和 100.5%, RSD 均小于 2.0%, 检测限分别为 0.095、0.10 和 0.10 μg · mL<sup>-1</sup>, 定量限分别为 0.32、0.35 和 0.33 μg · mL<sup>-1</sup>。加校正因子的主成分自身对照法测得 25 批氢溴酸高乌甲素注射液中 *N*-去乙酰高乌甲素的含量为 0.31%~0.82%, 冉乌头碱的含量为 0~0.09%, 与外标法测定结果一致。结论: 经方法学验证, 所建立的方法简便、快速, 可准确测定氢溴酸高乌甲素注射液中有关物质的含量。**关键词:** 氢溴酸高乌甲素注射液; 高效液相色谱法; 加校正因子的主成分自身对照法; 有关物质; *N*-去乙酰高乌甲素; 冉乌头碱

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2024)11-1967-08

doi: 10.16155/j.0254-1793.2024-0149

## Determination of two related substances in lappaconitine hydrobromide injection by HPLC – principal component self – compare with correction factor\*

XU Shu – juan, ZHANG Lei\*\*, MA Shu – feng, FU Xia, LU Na, WU Chuan – li

(Linyi Inspection and Testing Center, Linyi 276000, China)

**Abstract Objective:** To establish an HPLC – principal component self – compare with correction factor method for quantification of two related substances (*N*-deacetylappaconitine and ranaconitine) in lappaconitine hydrobromide injection. **Methods:** The analysis was performed on a Kromasil 300-5-C<sub>18</sub>(250 mm × 4.6 mm, 5 μm) column

\* 2023 年山东省药品质量风险监测工作专项(编号:鲁食药检业[2023]187 号)

\*\* 通信作者 Tel:(0539)8056533;E-mail:lei0528@126.com

第一作者 Tel:(0539)8056533;E-mail:junyingcaoxsj@163.com

with a mobile phase composed of  $0.04 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  potassium dihydrogen phosphate solution, methanol and acetonitrile (68:17:15). The detection wavelength was 252 nm, the flow rate was  $0.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , the column temperature was  $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , and the injection volume was  $10 \text{ }\mu\text{L}$ . The slope of linear equation was used to determine the relative correction factor between the two impurities and lappaconitine hydrobromide. The relative retention time was used to determine the position of related substances. The contents of two impurities in 25 batches of lappaconitine hydrobromide injection produced by four pharmaceutical companies were determined and compared with the results of the external standard method. **Results:** Lappaconitine hydrobromide and the impurities were separated well by this method. The relative retention time of *N*-deacyllappaconitine and ranaconitine were 1.20 and 1.39, and the correction factors were 1.23 and 0.94, respectively. Lappaconitine hydrobromide, *N*-deacyllappaconitine and ranaconitine showed good linearity in the mass concentration ranges of  $0.9517 - 38.07 \text{ }\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $1.047 - 41.87 \text{ }\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  and  $1.001 - 40.02 \text{ }\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  with  $r = 1.000$ , respectively. The average recovery rates of lappaconitine hydrobromide, *N*-deacyllappaconitine and ranaconitine were 100.2%, 100.5% and 100.5% respectively, with RSD less than 2.0%. The limits of detection (LOD) of lappaconitine hydrobromide, *N*-deacyllappaconitine and ranaconitine were 0.095, 0.10, 0.10  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  and the limits of quantitation (LOQ) were 0.32, 0.35 and 0.33  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , respectively. The content of *N*-deacyllappaconitine in 25 batches of lappaconitine hydrobromide injection was in the range of 0.31%–0.82% and the content of ranaconitine was in the range of 0%–0.09%. It was consistent with the determination result of the external standard method. **Conclusion:** The method is proved to be simple, rapid, and accurate for the determination of related substances in lappaconitine hydrobromide injection.

**Keywords:** lappaconitine hydrobromide injection; HPLC; the principal component self-compare with correction factor method; related substances; *N*-deacyllappaconitine; ranaconitine

氢溴酸高乌甲素是从毛茛科植物高乌头根中提取的拉巴乌头碱的氢溴酸盐<sup>[1]</sup>,是国内首创的非成瘾性中枢神经系统镇痛药<sup>[2]</sup>,具有中枢镇痛、抗风湿性关节炎、抗心律失常、抗氧化、抗癌、免疫调节等生物活性<sup>[3-4]</sup>,临床上用于中度以上疼痛的治疗<sup>[5-6]</sup>。氢溴酸高乌甲素原料及其制剂尚未被收载到各国药典标准中。目前,氢溴酸高乌甲素注射液的执行标准为《中华人民共和国卫生部药品标准》二部第五册<sup>[7]</sup>及各企业的注册标准<sup>[8-9]</sup>,仅注册标准 YBH22682005 对有关物质进行了检查,但只规定了杂质总和的限度,未对单一杂质及已知杂质进行控制。

由于氢溴酸高乌甲素原料是从高乌头根中提取获得的,常含有冉乌头碱、*N*-去乙酰高乌甲素等其他生物碱杂质,严重影响了其质量和安全性<sup>[10-12]</sup>。当前报道的关于氢溴酸高乌甲素有关物质的文献多数关注的是未知杂质的检测<sup>[13-15]</sup>,并没有对 2 个已知杂质进行单独研究。由于杂质与氢溴酸高乌甲素在紫外检测器的响应强度不同,杂质峰面积不经校正难免会产生误差。此外,杂质对照品较难获得且

价格较贵。因此,本文建立 HPLC 加校正因子的主成分自身对照法对氢溴酸高乌甲素注射液中 2 个已知有关物质进行检查,提高该药品分析方法的准确性、可靠性,以期为该制剂的质量控制提供参考。2 个已知有关物质的结构式见图 1。

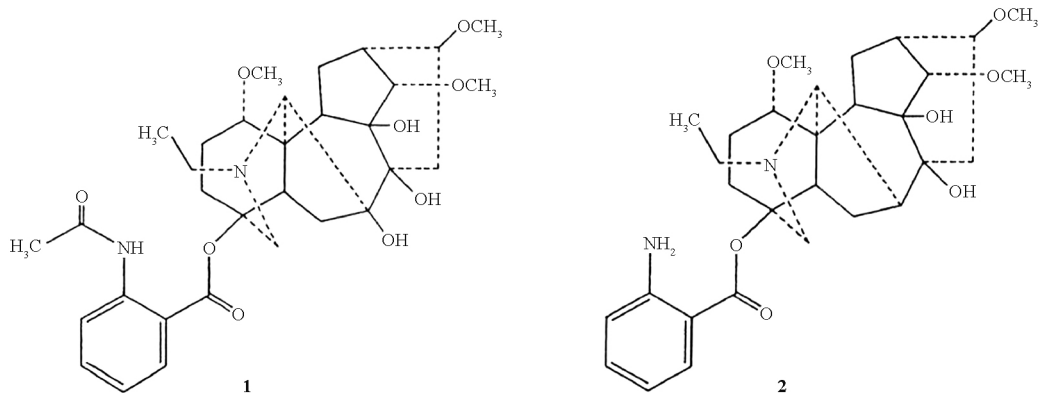
## 1 仪器与试剂

LC-2040C 高效液相色谱仪(Shimadzu 公司); Mettler XP205 十万分之一电子分析天平(Mettler Toledo 公司)。

氢溴酸高乌甲素对照品(批号 100289-201904,纯度 94.6%),中国食品药品检定研究院;对照品 *N*-去乙酰高乌甲素(批号 HR1873S1,纯度 98%)、冉乌头碱(批号 HR18729S1,纯度 98%),宝鸡辰光生物科技有限公司;乙腈和甲醇为色谱纯,默克股份两合公司;磷酸二氢钾(分析纯),国药集团化学试剂有限公司;氢溴酸高乌甲素注射液(规格为 2 mL:4 mg 和 2 mL:8 mg),山东省药品质量风险监测抽检样品。

## 2 溶液的制备

**2.1 供试品溶液** 精密量取氢溴酸高乌甲素注射液适量,用流动相稀释制成每 1 mL 中约含氢溴酸



1. 冉乌头碱 (ranaconitine) 2. *N*-去乙酰高乌甲素 (*N*-deacetylappaconitine)

图 1 2 个已知有关物质结构式

Fig. 1 Structural formulas of two known related substances

高乌甲素 1 mg 的溶液, 即得。

**2.2 对照溶液** 精密量取供试品溶液 1 mL, 置于 100 mL 量瓶中, 用流动相 [0.04 mol · L<sup>-1</sup> 磷酸二氢钾溶液 - 甲醇 - 乙腈 (68: 17: 15)] 稀释至刻度, 摇匀, 即得。

**2.3 混合对照品溶液** 取氢溴酸高乌甲素、*N*-去乙酰高乌甲素及冉乌头碱的对照品各约 10 mg, 精密称定, 置于 100 mL 量瓶中, 加流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得混合对照品储备液; 精密量取混合对照品储备液 1.0 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得。

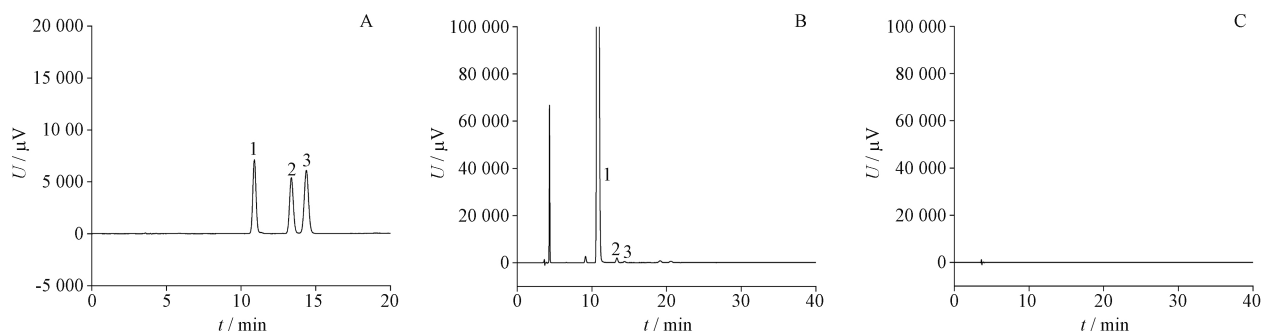
**2.4 空白样品溶液** 将收集到的辅料 (厂家提供), 参照提供的处方配制后, 按照“2.1”项下方法制备

空白样品溶液。

### 3 色谱条件

采用 Kromasil 300 - 5 - C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱, 以 0.04 mol · L<sup>-1</sup> 磷酸二氢钾溶液 - 甲醇 - 乙腈 (68: 17: 15) 为流动相, 检测波长 252 nm, 流速 0.8 mL · min<sup>-1</sup>, 柱温 37 °C, 进样体积 10 μL。

分别取空白样品溶液、混合对照品溶液、供试品溶液, 按照上述色谱条件进样测定。结果如图 2 所示, 出峰顺序依次为氢溴酸高乌甲素、*N*-去乙酰高乌甲素和冉乌头碱, 各峰间的分离度依次为 5.7 和 2.0, 均达到完全分离。空白样品溶液在与杂质对照品相应的保留时间处无色谱峰出现, 表明处方辅料不干扰杂质的测定。



1. 氢溴酸高乌甲素 (lappaconitine hydrobromide) 2. *N*-去乙酰高乌甲素 (*N*-deacetylappaconitine) 3. 冉乌头碱 (ranaconitine)

图 2 混合对照品溶液 (A)、供试品溶液 (B) 和空白辅料溶液 (C) 色谱图

Fig. 2 Chromatograms of mixed reference substance solution (A), sample solution (B) and blank excipient solution (C)

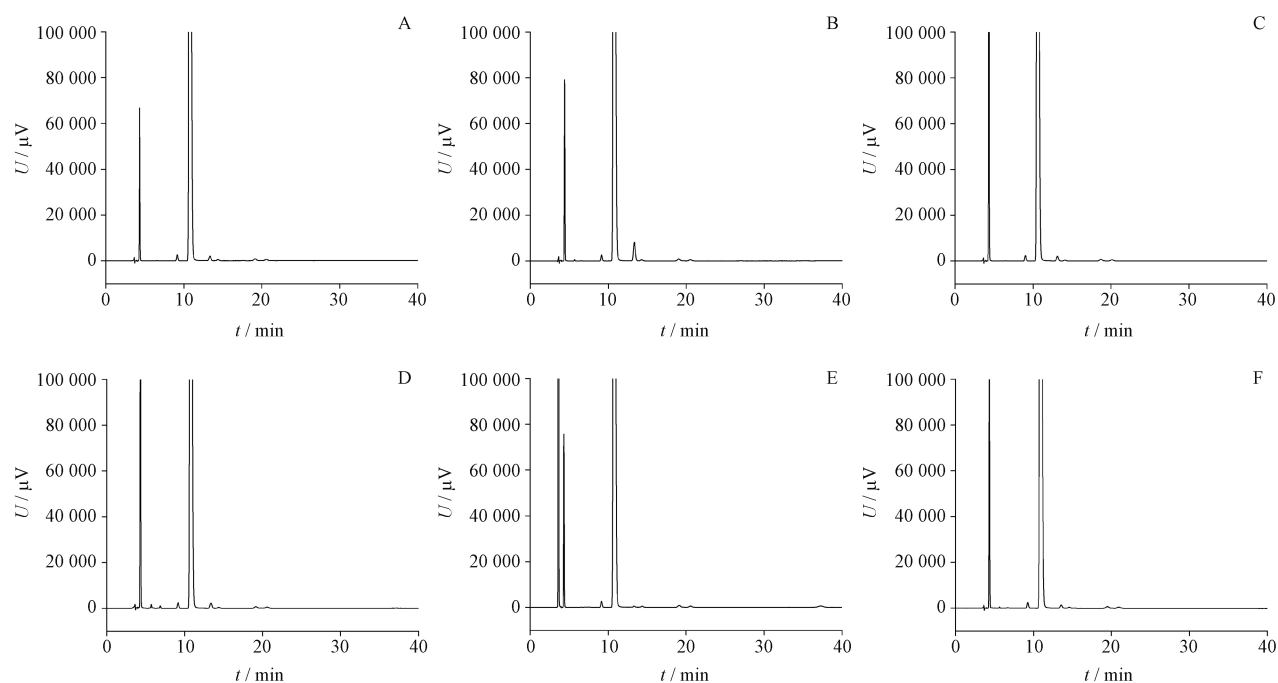
## 4 方法与结果

**4.1 专属性考察** 精密量取氢溴酸高乌甲素注射液 (批号为 23020412) 5 mL, 分别置 10 mL 量瓶中, 共 4

份, 进行不同条件下的降解试验: ①加 1 mol · L<sup>-1</sup> 的盐酸 1 mL, 摇匀, 室温放置 5 h, 加入 1 mol · L<sup>-1</sup> 的氢氧化钠溶液 1 mL 中和, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得强

酸破坏样品溶液;②加  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的氧化钠溶液  $0.1 \text{ mL}$ , 摇匀, 室温放置  $30 \text{ min}$ , 加入  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的盐酸  $0.1 \text{ mL}$  中和, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得强碱破坏样品溶液;③  $100 \text{ }^\circ\text{C}$  水浴加热  $5 \text{ h}$ , 冷却后, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得加热破坏样品溶液;④加  $30\%$  双氧水溶液  $1 \text{ mL}$ , 摇匀, 于室温下放置  $2 \text{ h}$ , 用流动相稀释至刻

度, 摇匀, 即得氧化破坏样品溶液;⑤将去掉外包装的氢溴酸高乌甲素注射液分别置强光 ( $4\ 500 \text{ lx} \pm 500 \text{ lx}$ ) 下照射  $5 \text{ d}$ , 精密量取  $5 \text{ mL}$ , 置  $10 \text{ mL}$  量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得光照破坏样品溶液。将上述溶液过滤后, 按本文色谱条件进样, 记录色谱图, 各降解杂质峰均能与主峰实现良好的分离, 见图 3。



A. 未破坏 (no damage) B. 强酸破坏 (strong acid damage) C. 强碱破坏 (strong alkali damage) D. 加热破坏 (thermal damage) E. 氧化破坏 (oxidative damage) F. 光破坏 (light damage)

图 3 破坏性试验色谱图

Fig. 3 Chromatograms of damage tests

**4.2 线性关系试验** 精密量取混合对照品储备液  $0.1$ 、 $0.5$ 、 $1.0$ 、 $2.0$ 、 $4.0 \text{ mL}$ , 分别置  $10 \text{ mL}$  量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得质量浓度为  $1$ 、 $5$ 、 $10$ 、 $20$ 、 $40 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的混合对照品系列溶液, 进样测定, 以峰面积  $Y$  为纵坐标、对照品溶液的质量浓度  $X$  为横坐标进行线性回归, 绘制标准曲线, 结果见表 1, 表

明本方法线性关系良好。

**4.3 检测限和定量限** 取“2.3”项下的  $1 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的混合对照品溶液, 用流动相逐步稀释后, 进样测定, 以信噪比  $S/N = 3$  时对应的质量浓度为检测限 (LOD), 以信噪比  $S/N = 10$  时对应的质量浓度为定量限 (LOQ)。结果见表 1。

表 1 氢溴酸高乌甲素及 2 个已知杂质的线性、校正因子、定量限和检测限

Tab. 1 Linearity, correction factors, LOQ and LOD of lappaconitine hydrobromide and two known impurities

成分 (compound)	线性范围 (linear range) / ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	线性方程 (regression equation)	$r$	校正因子 (correction factor)	LOQ/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	LOD/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
氢溴酸高乌甲素 (lappaconitine hydrobromide)	0.951 7 ~ 38.07	$Y = 11\ 214X + 420.92$	1.000	1.00	0.32	0.095
<i>N</i> -去乙酰高乌甲素 ( <i>N</i> -deacetyl lappaconitine)	1.047 ~ 41.87	$Y = 8\ 905.9X + 392.73$	1.000	1.26	0.35	0.10
冉乌头碱 (ranaconitine)	1.001 ~ 40.02	$Y = 12\ 060X + 411.33$	1.000	0.93	0.33	0.10

**4.4 回收率试验** 分别精密量取混合对照品储备液适量,置 10 mL 量瓶中,加流动相配成质量浓度约为 5、10、15  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液各 3 份,同时加入企业

提供处方量的空白辅料,配制成回收率供试溶液。再按本文色谱条件进样测定,计算氢溴酸高乌甲素及 2 个已知杂质的回收率,结果见表 2。

表 2 氢溴酸高乌甲素及 2 个已知杂质的回收率试验结果

Tab. 2 Recoveries of lappaconitine hydrobromide and two known impurities

成分 (compound)	加入量 (added)/ $\mu\text{g}$	检出量 (found)/ $\mu\text{g}$	回收率 (recovery)/%	平均回收率 (average recovery)/%	RSD/ %
氢溴酸高乌甲素 (lappaconitine hydrobromide)	47.58	46.76	98.3	99.3	1.9
	47.58	46.78	98.3		
	47.58	48.26	101.4		
	95.16	95.38	100.2	100.4	0.26
	95.16	95.86	100.7		
	95.16	95.52	100.4		
	142.76	142.70	100.0	101.0	1.0
	142.76	144.24	101.0		
	142.76	145.50	101.9		
N-去乙酰高乌甲素 (N-deacetylappaconitine)	52.34	51.80	99.0	100.2	1.2
	52.34	52.44	100.2		
	52.34	53.06	101.4		
	104.66	103.94	99.3	100.1	1.0
	104.66	105.84	101.1		
	104.66	104.62	100.0		
	157.00	157.38	100.2	101.1	0.79
	157.00	159.16	101.4		
	157.00	159.62	101.7		
冉乌头碱 (ranaconitine)	50.02	48.98	97.9	99.9	1.9
	50.02	50.18	100.3		
	50.02	50.78	101.5		
	100.06	99.86	99.8	100.4	0.67
	100.06	101.12	101.1		
	100.06	100.30	100.2		
	150.08	150.50	100.3	101.2	0.89
	150.08	151.82	101.2		
150.08	153.20	102.1			

**4.5 精密度与重复性试验** 取混合对照品溶液,连续进样 6 次,计算混合对照品溶液中各色谱峰面积的 RSD 均在 0.42% 以下,表明仪器精密度良好。

取氢溴酸高乌甲素注射液(批号为 23020412)适量,按“2.1”项下方法平行制备 6 份供试品溶液,按照本文色谱条件进样,记录峰面积并计算含量,N-去乙酰高乌甲素和冉乌头碱的平均含量分别为

0.40% 和 0.08%,RSD 分别为 1.6% 和 1.7%,表明方法重复性良好。

**4.6 稳定性试验** 取氢溴酸高乌甲素注射液(批号为 23020412)适量,按“2.1”项下方法制备供试品溶液,分别在第 0、6、12、24 h 进样测定,测得 N-去乙酰高乌甲素和冉乌头碱峰面积的 RSD 分别为 1.5% 和 1.2%,表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

**4.7 校正因子及相对保留时间** 按照 2020 年版《中华人民共和国药典》四部通则中校正因子测定方法,分别测定 2 个杂质相对氢溴酸高乌甲素的校正因子。以氢溴酸高乌甲素和杂质的回归方程斜率( $k$ )计算校正因子( $f$ )

$$f = k_{\text{氢溴酸高乌甲素}} / k_{\text{杂质}}$$

$N$ -去乙酰高乌甲素和冉乌头碱的校正因子分别为 1.26 和 0.93(表 1)。 $N$ -去乙酰高乌甲素和冉乌头碱相对氢溴酸高乌甲素的保留时间分别为 1.23 和 1.32。

**4.8 校正因子耐用性考察** 采用 3 台不同的液相色谱仪,3 根不同的色谱柱,在相同的条件下,分别取“2.2”项下混合对照品系列溶液进行分析,记录氢溴

酸高乌甲素与各杂质的相对保留时间,并测定氢溴酸高乌甲素与各杂质的标准曲线,计算各杂质的校正因子,结果见表 3。从表 3 中可以看出,在不同仪器不同色谱柱上,2 个杂质的相对保留时间和校正因子较稳定。 $N$ -去乙酰高乌甲素的平均相对保留时间为 1.20,平均校正因子为 1.23;冉乌头碱的平均相对保留时间为 1.39,平均校正因子为 0.94。因冉乌头碱的校正因子在 0.9~1.1,而  $N$ -去乙酰高乌甲素的校正因子不在此范围内,故冉乌头碱采用不加校正因子的主成分自身对照法定量,而  $N$ -去乙酰高乌甲素需采用加校正因子的主成分自身对照法定量,校正因子为 1.23。

表 3 校正因子耐用性考察

Tab. 3 Results of the durability test of correction factor

仪器 (instrument)	色谱柱 (column)	相对保留时间 (relative retention time)		校正因子 (correction factor)	
		$N$ -去乙酰高乌甲素 ( $N$ -deacetyl- appaconitine)	冉乌头碱 (ranaconitine)	$N$ -去乙酰高乌甲素 ( $N$ -deacetyl- appaconitine)	冉乌头碱 (ranaconitine)
LC-2040C HPLC	Kromasil 300-5-C <sub>18</sub> (4.6 mm×250 mm,5 μm)	1.23	1.32	1.259	0.930
Ailent 1200 HPLC	Shim-pack VP-ODS(4.6 mm×250 mm,5 μm)	1.19	1.41	1.217	0.938
Shimadzu Z020 HPLC	Agilent Poroshell HPH-C <sub>18</sub> (4.6 mm×150 mm,5 μm)	1.18	1.44	1.227	0.937
	均值(mean)	1.20	1.39	1.23	0.94
	RSD/%	2.3	4.7	1.8	0.47

**4.9 样品测定** 取 25 批样品,分别采用加校正因子的主成分自身对照法和外标法测定 2 个杂质的含量,结果如表 4 所示。采用加校正因子的主成分自身对照法与外标法的测定结果基本一致。

## 5 讨论

参照国家食品药品监督管理局标准 YBH22682005<sup>[9]</sup>的有关物质色谱条件进行试验,采用 0.1 mol·L<sup>-1</sup>的磷酸二氢钠-甲醇(30:70)为流动相,结果发现主成分与杂质出峰时间较早,部分杂质之间未能得到有效分离,后将流动相调整为 0.04 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钾溶液-甲醇-乙腈(68:17:15),各杂质之间分离度良好。

由破坏性试验结果可知,氢溴酸高乌甲素注射液在强碱、高温、光照条件下不稳定,相对保留时间 0.41 处的杂质含量明显增加;在强酸条件下, $N$ -去乙酰高乌甲素含量明显增加;氧化条件下各杂质没

有明显的变化。提示该制剂在生产、使用过程中应注意遮光和控制温度,此外,还应关注处方中的 pH。

待测成分色谱峰的准确定位是建立加校正因子的主成分自身对照法的关键<sup>[16]</sup>,本研究采用相对保留时间法,分别考察了 2 个杂质在不同仪器和不同色谱柱中的相对保留时间,结果发现 2 个杂质的相对保留时间 RSD 均小于 5%,可作为这 2 个杂质的定位参数。

## 6 结论

本研究采用相对保留时间对 2 个已知杂质进行定位,采用加校正因子的主成分自身对照法进行定量分析,消除了因杂质相对于主成分响应因子不同而引起的测定误差。所得结果与外标法无明显差异,表明该方法更加实用可行,可避免使用杂质对照品,对建立氢溴酸高乌甲素注射液有关物质的检测方法具有一定的参考意义。

表 4 氢溴酸高乌甲素注射液有关物质测定结果

Tab. 4 The results of related substances in lappaconitine hydrobromide injection

生产企业 (manufacture)	批号 (batch No.)	规格 (specification)	含量(content)/%			
			主成分自身对照法 (principal component self-compare method)		外标法 (external standard method)	
			<i>N</i> -去乙酰高乌甲素 ( <i>N</i> -deacetylappaconitine)	再乌头碱 (ranaconitine)	<i>N</i> -去乙酰高乌甲素 ( <i>N</i> -deacetylappaconitine)	再乌头碱 (ranaconitine)
G	2209316	2 mL: 4 mg	0.57	-	0.55	-
	2209317	2 mL: 4 mg	0.74	-	0.72	-
	2301325	2 mL: 4 mg	0.80	0.06	0.78	0.05
	2301326	2 mL: 4 mg	0.82	0.06	0.80	0.06
	2304323	2 mL: 4 mg	0.56	< LOQ	0.55	< LOQ
	2304324	2 mL: 4 mg	0.31	-	0.30	-
R	22048012	2 mL: 4 mg	0.72	< LOQ	0.71	< LOQ
	22080411	2 mL: 4 mg	0.74	< LOQ	0.73	< LOQ
	22090911	2 mL: 4 mg	0.56	0.06	0.55	0.05
	22103112	2 mL: 4 mg	0.40	0.08	0.39	0.07
	23020412	2 mL: 4 mg	0.39	0.09	0.38	0.08
	23050811	2 mL: 4 mg	0.40	0.08	0.38	0.07
	22042811	2 mL: 8 mg	0.73	< LOQ	0.71	< LOQ
	22093012	2 mL: 8 mg	0.48	0.08	0.47	0.07
	22103111	2 mL: 8 mg	0.47	0.09	0.45	0.08
	23020411	2 mL: 8 mg	0.39	0.09	0.38	0.08
F	23050812	2 mL: 8 mg	0.42	0.09	0.41	0.08
	22090441	2 mL: 4 mg	0.53	0.06	0.52	0.05
	23010442	2 mL: 4 mg	0.66	0.04	0.65	< LOQ
	23030941	2 mL: 4 mg	0.72	< LOQ	0.71	< LOQ
S	23030942	2 mL: 4 mg	0.72	< LOQ	0.71	< LOQ
	72209171	2 mL: 4 mg	0.49	-	0.48	-
	72301041	2 mL: 4 mg	0.38	-	0.37	-
	72301042	2 mL: 4 mg	0.39	-	0.37	-
	72301042 32	2 mL: 4 mg	0.38	-	0.37	-

注 (note): “-”表示未检出 (means not detected)

## 参考文献

- [ 1 ] 霍艳飞, 田月洁, 许莉莉, 等. 535 例氢溴酸高乌甲素制剂新的和严重的药品不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(8): 921  
HUO YF, TIAN YJ, XU LL, *et al.* 535 reports of new and serious adverse drug reactions caused by preparations of lappaconitine hydrobromide [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2023, 20(8): 921
- [ 2 ] 王文丽, 张晓明, 田向斌, 等. 氢溴酸高乌甲素的生物药剂学分类属性研究[J]. 药物分析杂志, 2023, 43(9): 1451  
WANG WL, ZHANG XM, TIAN XB, *et al.* Study on attribute of biopharmaceutics classification system of lappaconitine hydrobromide [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2023, 43(9): 1451
- [ 3 ] 张尹, 高召兵, 辛晓明, 等. 高乌甲素药理活性的研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(9): 1089  
ZHANG Y, GAO ZB, XIN XM, *et al.* Research progress on the pharmacological activity of lappaconitine [J]. *Chin Bull Lif Sci*, 2021, 33(9): 1089
- [ 4 ] 魏华波, 张宝华, 谭兵, 等. 氢溴酸高乌甲素的药理作用及临床应用研究进展[J]. 重庆医学, 2014, 43(20): 2660  
WEI HB, ZHANG BH, TIAN B, *et al.* Advances in pharmacological action and clinical application of lappaconitine hydrobromide [J]. *Chongqing Med*, 2014, 43(20): 2660
- [ 5 ] 李婉茹. 氢溴酸高乌甲素长效注射剂的制备及体内外镇痛作用评价[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020

- LI WR. Preparation and Analgesic Effect Evaluation of Lappaconitine Hydrobromide Long - Acting Injection *In Vitro* and *In Vivo* [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020
- [ 6 ] 黄维艳, 欧珊. 氢溴酸高乌甲素在镇痛的研究进展[J]. 中华卫生应急电子杂志, 2016, 2(6): 377  
HUANG WY, OU S. Research progress of lappaconitine hydrobromide in analgesia [J]. *Chin J Hyg Rescue (Eletron Ed)*, 2016, 2(6): 377
- [ 7 ] 卫生部药品标准. 二部. 第五册[S]. 1996: 54  
Drug Specifications Promulgated by the Ministry of Public Health. PR China. Part 2. Vol 5 [S]. 1996: 54
- [ 8 ] YBH16992004 国家食品药品监督管理局标准—氢溴酸高乌甲素注射液[S]. 2004  
YBH16992004 Quality Standard of the State Food and Drug Administration. Lappaconitine Hydrobromide Injection [S]. 2004
- [ 9 ] YBH22682005 国家食品药品监督管理局标准—氢溴酸高乌甲素注射液[S]. 2005  
YBH22682005 Quality Standard of the State Food and Drug Administration. Lappaconitine Hydrobromide Injection[S]. 2005
- [ 10 ] 陈露, 蔡姗英, 鲁秋红. LC - Q - TOF/MS 方法分析氢溴酸高乌甲素及其注射剂中有关物质[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(12): 2129  
CHEN L, CAI SY, LU QH. LC - Q - TOF/MS analysis of related substances in lappaconitine hydrobromide and its injection [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2013, 33(12): 2129
- [ 11 ] 刘松东, 邱健珉, 王兰兰, 等. 1101 例氢溴酸高乌甲素不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(11): 686  
LIU SD, QIU JM, WANG LL, *et al.* Analysis of 1101 cases of adverse drug reactions induced by lappaconitine hydrobromide [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2018, 15(11): 686
- [ 12 ] 李霞, 田月洁, 霍艳飞, 等. 氢溴酸高乌甲素注射剂药品不良反应及风险因素分析[J]. 食品与药品, 2022, 24(5): 442  
LI X, TIAN YJ, HUO YF, *et al.* Analysis of adverse drug reaction and risk factors induced by lappaconitine hydrobromide injection [J]. *Food Drug*, 2022, 24(5): 442
- [ 13 ] 陈露, 蔡姗英, 鲁秋红. HPLC 法测定氢溴酸高乌甲素的有关物质[J]. 广东药学院学报, 2013, 29(5): 518  
CHEN L, CAI SY, LU QH. HPLC determination of related substances in lappaconitine hydrobromide [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2013 (5): 518
- [ 14 ] 刘朝霞, 黄海伟, 张启明, 等. HPLC 法测定氢溴酸高乌甲素注射液有关物质的研究[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(5): 795  
LIU ZX, HUANG HW, ZHANG QM, *et al.* HPLC determination of related substance of lappaconitine hydrobromide injection [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2009 (5): 795
- [ 15 ] 王践玲, 袁才英, 于武高, 等. 氢溴酸高乌甲素质量标准研究[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(13): 109  
WANG JL, YUAN CY, YU WG, *et al.* Quality standard for lappaconitine hydrobromide [J]. *Inner Mongolia J Tradit Chin Med*, 2013, 32(13): 109
- [ 16 ] 肖亭, 王晨, 姚尚辰, 等. HPLC 校正因子法在药物分析中的应用[J]. 药科学报, 2020, 55(12): 2854  
XIAO T, WANG C, YAO SC, *et al.* Application of an HPLC correction factor method in pharmaceutical analysis [J]. *Acta Pharm Sin*, 2020, 55(12): 2854

(本文于 2024 年 3 月 7 日收到)