

## 色谱技术分析利培酮含量及有关物质的研究进展

颜晓丹<sup>1,2</sup>, 蔡振华<sup>1</sup>, 高明<sup>2</sup>, 蒋庆峰<sup>1\*</sup>

1. 天津药物研究院 分析测试中心, 天津 300193

2. 天津中医药大学 研究生部, 天津 300193

**摘要:** 利培酮是新一代的非典型抗精神病药, 对精神分裂症有良好疗效, 不良反应小。为了便于利培酮的质量控制研究, 归纳对比国家标准、美国药典、欧洲药典、英国药典所规定的质量标准; 并综述了近年来国内外文献中使用色谱方法分析利培酮原料药及其制剂的测定及有关物质, 包括高效液相色谱法、高效毛细管电泳法、薄层色谱扫描法等。此外, 重点总结了各国药典对利培酮原料药及其制剂中各种有关物质的限度规定, 为利培酮有关物质的研究提供了参考与借鉴。

**关键词:** 利培酮; 分析方法; 有关物质; 含量测定

中图分类号: R927.2 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2012)03 - 0317 - 06

## Advance in studies on chromatographic technology used for analysis and determination of Risperidone and its related substances

YAN Xiao-dan<sup>1,2</sup>, CAI Zhen-hua<sup>1</sup>, GAO Ming<sup>2</sup>, JIANG Qing-feng<sup>1</sup>

1. Center for Instrumentation Analysis, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Department of Graduate Student, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Risperidone is one of the promising atypical antipsychotic drugs, which is effective in the treatment of schizophrenia with few side effects. In order to facilitate the research on Risperidone, the quality standards of Risperidone in Chinese Standard, USP, EP and BP are compared. Besides, the determination methods of related substances and content in Risperidone and its pharmaceutical preparations in recent years were reviewed, including high performance liquid chromatography (HPLC), high performance capillary electrophoresis (HPCE), and thin layer chromatography scanning (TLCs). Furthermore, the limits of impurities in Risperidone and its pharmaceutical preparations are generalized, providing a reference for the research on related substances in Risperidone.

**Key words:** Risperidone; methods of analysis; related substances; content determination

利培酮 (Risperidone) 是新一代的非典型抗精神病药, 属于具有独特性质的选择性胆碱阻滞剂, 与 5-HT<sub>2</sub> 受体和多巴胺的 D<sub>2</sub> 受体有很高的亲和力, 也能与 α<sub>1</sub>-肾上腺素受体结合, 并且以较小的亲和力与 H<sub>1</sub>-组胺受体和 α<sub>2</sub>-肾上腺素受体结合, 而不与胆碱受体结合。口服后可被完全吸收, 1~2 h 内血药浓度达到峰值, 半衰期为 3 h, 主要代谢物为 9-羟基利培酮<sup>[1]</sup>。利培酮的分子式 C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 化学名为 3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-6,7,8,9-四氢-2-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮, 结构见图 1。

利培酮片于 1993 年在英国和加拿大上市, 1994 年通过 FDA 批准进入美国市场, 1997 年在我国完

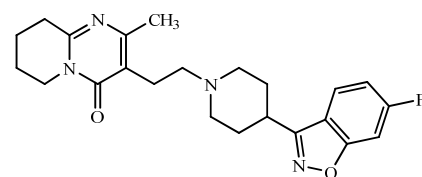


图 1 利培酮的结构

Fig. 1 Structure of Risperidone

成进口药注册临床研究并上市。对精神分裂症阳性及阴性症状均有良好疗效, 能有效改善患者的认知功能, 且用药后锥体外系不良反应发生率低, 复发率较低, 患者的依从性较好, 现已成为一线治疗药物。因此, 建立快速准确的色谱方法, 严格控制利

收稿日期: 2011-12-12

作者简介: 颜晓丹, 天津中医药大学药物分析学在读硕士, 主要研究方向为药物质量控制与研究。

\*通讯作者 蒋庆峰 (1964—), 研究员, 主要从事于药物质量控制与研究。Tel: (022)23006881 E-mail: qingfeng-jiang@263.net

培酮制剂中利培酮及其有关物质的含量,对保证患者的用药安全具有重要意义。

### 1 色谱技术在利培酮及其制剂分析中的应用

查阅了各国药典和国内外有关的文献,利培酮的色谱分析方法主要有高效液相色谱(HPLC)法、高效毛细管电泳(HPCE)法和薄层色谱(TLC)法。现对利培酮及其制剂中含量测定和有关物质的分析方法进行总结。

#### 1.1 国外药典、国内标准的色谱分析方法

《美国药典》(USP34) 收录了利培酮原料药、利培酮片以及利培酮口服液的质量标准,其中利培酮原料药和利培酮片于 2008 年收录入《美国药典》(USP31),至今未有改动,利培酮口服液 2011 年收录入《美国药典》(USP33 增补版 2)。《英国药典》(BP2010) 和《欧洲药典》(EP7.0) 则仅收录了利培酮原料药的质量标准。各国药典中的有关物质分析都采用了 HPLC 法,含量测定分别采用了 HPLC

法和电位滴定法。2003 年国家食品药品监督管理局(SFDA) 局颁标准收载 HPLC 用于利培酮片含量测定<sup>[2]</sup>,《中国药典》2010 年版还未收载相关标准。

各国药典中利培酮的分离条件都选择十八烷基硅烷键合硅胶固定相、紫外检测器,但检测波长和流动相的选择略有不同。国外药典中利培酮原料药和口服液的的分析都用醋酸铵缓冲液,利培酮片的分析则采用三氟乙酸。除了利培酮口服液的的分析采用等度洗脱外,其原料药和片剂的有关物质测定均采用梯度洗脱。各国药典所采用的分析方法见表 1。

SFDA 局颁标准来源于西安杨森公司利培酮片的检验标准,与《美国药典》中利培酮片测定方法相比:色谱柱相同,检测波长和流动相的选择差别较大;SFDA 局颁标准采用内标法,通过内标物羟苯乙酯计算片剂中利培酮的含量,《美国药典》则采用外标法,通过利培酮标准品计算片剂中利培酮的含量。

表 1 各国药典测定利培酮含量和有关物质的色谱条件

Tab 1 Determination conditions of Risperidone and its related substances in pharmacopoeia of different countries

药典	检测项目	色谱条件			含量限度/%
		ODS 色谱柱	UV 检测器	流动相	
国家药品标准	利培酮片含量测定		238 nm	2%二乙胺溶液(冰醋酸调 pH 5.2) - 乙腈(7:3), 羟苯乙酯为内标物	90.0~100.0
	利培酮有关物质和含量测定	100 mm×4.6 mm, 3 μm	275 nm	A: 缓冲液 - 甲醇 - 水(100:150:750), B: 缓冲液 - 甲醇 - 水(100:850:50) (缓冲液 15.4 g/L 醋酸铵溶液, 10%醋酸调 pH6.5), 梯度洗脱, 体积流量 1.5 mL/min 柱温 35 °C	98.0~102.0
USP34 <sup>[3]</sup>	利培酮片有关物质和含量测定	150 mm×4.6 mm, 5 μm	275 nm	A: 水 - 乙腈 - 三氟乙酸(80:19.5:0.1, 氢氧化铵调 pH 3.0), B: 水 - 甲醇 - 三氟乙酸(61:39:0.1, 氢氧化铵调 pH 3.0), 梯度洗脱, 体积流量 2.5 mL/min, 室温	90.0~110.0
	利培酮口服液有关物质和含量测定	100 mm×4.6 mm, 3 μm	275 nm	乙腈 - 5.0 g/L 的醋酸铵溶液(11:39), 体积流量 1.5 mL/min	90.0~110.0
BP2009 <sup>[4]</sup>	利培酮有关物质含量测定	100 mm×4.6 mm, 3 μm	260 nm	A: 5 g/L 的醋酸铵溶液, B: 甲醇, 梯度洗脱, 体积流量 1.5 mL/min, 电位滴定法测含量	99.0~101.0
EP7.0 <sup>[5]</sup>	利培酮有关物质含量测定	100 mm×4.6 mm, 3 μm	260 nm	A: 5 g/L 的醋酸铵溶液, B: 甲醇, 梯度洗脱, 体积流量 1.5 mL/min, 电位滴定法测含量	99.0~101.0

#### 1.2 国内外期刊发表的色谱分析方法

关于利培酮有关物质和含量测定分析的研究论文,检索了中国知网、维普、万方 3 个中文数据库,以及 sciencedirect 英文数据库,共检索到 25 篇,其

中外文相关论文 8 篇。所查论文中 18 篇探讨应用 HPLC 技术,4 篇对毛细管电泳分离利培酮的有关物质进行了研究,1 篇研究了薄层色谱扫描法,涉及利培酮有关物质研究的共有 10 篇。以下将简要介

绍研究论文中用到的方法。

道相对较多,其分离条件为反相色谱分离系统,检测器主要为紫外检测,也有电化学检测<sup>[6]</sup>和质谱检测。以下对所查研究论文中主要采用的测定方法进行介绍(表 2)。近年来检测利培酮的 HPLC 的固定

1.2.1 高效液相色谱法 HPLC 法测定利培酮的报相主要是 C18 填料,流动相除常规的甲醇-乙腈-水外,添加不同的缓冲盐,检测手段包括紫外检测器和质谱,其中液质联用技术多用于利培酮的药学研究,本文不做归纳。

表 2 HPLC 法测定利培酮含量和有关物质的色谱条件

Tab 2 HPLC conditions for determination of Risperidone and its related substances

测定对象	色谱条件		
	色谱柱	UV 检测器	流动相
利培酮 <sup>[7]</sup>	Hypersil BDS-C <sub>18</sub> (100 mm×4.6 mm,3 μm)	260 nm	A: 5 g/L 的醋酸铵水溶液 B:甲醇-乙腈(80:20) 梯度洗脱 体积流量 0.8 mL/min 柱温 45 °C
利培酮片 <sup>[8]</sup>	Phenomenex Gemini -C <sub>18</sub> (250 mm×4.6 mm,5 μm)	234 nm	甲醇-乙腈-50 mmol/L 磷酸二氢钾溶液(80:10:10) 体积流量 1.3 mL/min
利培酮 <sup>[9]</sup>	Hypersil BDS-C <sub>18</sub> (100 mm×4.6 mm,3 μm)	260 nm	70 mmol/L 的醋酸铵-甲醇 梯度洗脱 体积流量 1.5 mL/min
利培酮片 <sup>[10]</sup>	Lichrosorb RP C <sub>18</sub> (250 mm×4 mm,10 μm)	280 nm	甲醇-0.05 mol/L 磷酸二氢钾 pH 7(65:35) 体积流量 1.0 mL/min 室温
利培酮 <sup>[11]</sup>	Kromasil-C <sub>18</sub> (200 mm×4.6 mm, 5μm)	260 nm	1.0%三乙胺(磷酸调 pH 3.0)-乙腈(70:30) 体积流量 0.8 mL/min 柱温 30 °C
利培酮片 <sup>[12]</sup>	Diamonsil-C <sub>18</sub> (4.6 mm×250 mm,5 μm)	280 nm	甲醇-超纯水(90:10) 体积流量 0.8 mL/min 柱温 30 °C
利培酮片 <sup>[13]</sup>	Kromasil -C <sub>18</sub> (150 mm×4.6 mm,5 μm)	278 nm	甲醇:5 g/L 乙酸铵(60:40) 体积流量 1.0 mL/min 室温
利培酮片 <sup>[14]</sup>	Hypersil -C18 (100 mm×4.6 mm,3 μm)	238 nm	1%三乙胺(醋酸调 pH 5.2) -乙腈(70:30) 体积流量 1.0 mL/min 内标为对羟基甲酸乙酯
利培酮片 <sup>[15]</sup>	C <sub>18</sub> 柱	279 nm	0.1 mol/L 醋酸铵缓冲液(pH 5.0)-甲醇-乙腈(50:30:20) 体积流量 1.2 mL/min 室温
利培酮片 <sup>[16]</sup>	ODS -C <sub>18</sub> (250 mm×4 mm,5 μm)	280 nm	甲醇-水-三乙胺(73:26.5:0.5), 冰醋酸调 pH 8 体积流量 1.0 mL/min 室温 内标为氟哌啶醇
利培酮片 <sup>[11]</sup>	ODS	237 nm	0.5%碳酸铵溶液-四氢呋喃-乙腈梯度洗脱 内标为 4-硝基苯基苯基甲酮
利培酮口腔崩解片 <sup>[17]</sup>	Kromasil-C <sub>18</sub> (250 mm×4.6 mm,5 μm)	279 nm	甲醇-乙腈-0.1 mol/L 醋酸铵(pH 5.0) (30:18:52) 体积流量 1.0 mL/min 柱温 30 °C

对于利培酮含量测定的方法,国外药典、国内标准和研究论文报道的测定方法区别较大:USP 中利培酮原料、利培酮片中的利培酮有关物质与含量测定采用同一梯度洗脱方法,外标法计算含量,结果准确但分析时间相对较长;《欧洲药典》、《英国药典》采用电位滴定法测定利培酮含量,方法精确度不如 HPLC;国内标准采用等度洗脱,内标法计算利培酮含量;而研究论文中的含量测定方法多为 HPLC 等度洗脱,外标法计算利培酮的含量,对于

不同的色谱柱,流动相的种类、pH 值、水相和有机相的比例、体积流量也有了一定程度的优化,研究论文方法的分析时间短,利培酮峰纯度、峰形良好,方法更加简便快速。此外,部分以内标法测定的报道,内标物选择也与国内标准不同,为利培酮的含量测定分析提供了更多参考。有关物质测定方法,国外标准的流动相以醋酸盐-甲醇/乙腈为主,论文方法的流动相为醋酸盐/磷酸盐-甲醇/乙腈体系,缓冲盐的选择范围扩大,流动相的 pH 值、洗脱梯

度、体积流量、比例和柱温的区别明显。研究论文中色谱条件的优化能够更好的分离利培酮的有关物质,避免对利培酮主峰的干扰,缩短分析时间,提高准确度,从而准确、迅速的测定利培酮与有关物质的含量。

**1.2.2 高效毛细管电泳** HPCE 技术起源于 20 世纪 60 年代中期,是继 HPLC 之后现代分析化学中的又一重大发展。HPCE 是以高压电场为驱动力,以毛细管为分离通道,依据样品中各组分之间淌度和分配行为上的差异而实现分离分析的液相分离方法。

李志伟、霍云霞等<sup>[18-20]</sup>对 HPCE 法测定利培酮含量进行了研究。通过对缓冲液浓度及 pH 值、操作电压、进样时间等参数的筛选优化,得到最佳试验条件。此外,在确定的条件下对利培酮原料药和实验室自制的口崩片进行了含量及有关物质的测定,并进行了稳定性研究。杨林等<sup>[21]</sup>建立了 HPCE 测定利培酮片含量的方法,快速、简便、准确,结果重现性好,变异系数小。

毛细管电泳与 HPLC 法相比具有柱效高、分析速度快、进样体积小、易清洗的优点,而且更适于直接分析水溶液的样品,高纯有机试剂消耗少,成本低;但是重现性不如 HPLC,也可用于利培酮及其制剂的含量测定。

**1.2.3 薄层色谱扫描法** El-Sherif 等<sup>[10]</sup>进行了利培酮的 HPLC 法和 TLC 法的对比研究。薄层色谱扫描法使用硅胶 60F254 制成的 20 cm×20 cm 的薄层板,以乙腈-甲醇-丙醇-三乙醇胺(8.5:1.2:0.6:0.2)为展开剂,首先将薄层板在色谱展开缸中饱和 45 min,然后用 20 μL 的移液管将检测溶液点样,在室温下将薄层板在竖直展开缸中展开 16 cm。在紫外波长 254 nm 下检测,并在 280 nm 波长下扫描分析(飞点模式)。对比研究表明:TLC 法准确度不如 HPLC,但灵敏度比 HPLC 更高,检测限和定量限低至每点 249.69、629.85 ng。建立的 TLC 方法的线性、准确度、精密度、专属性均满足稳定性质量研究的相关标准,可用于利培酮有关物质的测定。

## 2 利培酮的有关物质研究

各国药典利培酮原料质量标准中对有关物质的限定各不相同,本文对各杂质的限度规定进行了归纳。其中 USP 只列出了 5 种已知特定杂质(A、B、C、D、E),单个杂质质量规定限度为 0.20%。EP 列出 12 种(6 种特定杂质 A、B、C、D、E、K 和 6 种一般杂质 F、H、I、J、L、M),特定杂质 K 为

EP7.0 中新增杂质,USP、BP 中均未列出,规定限度为 0.15%,其余 5 种的单个限度为 0.20%,单个一般杂质的限度规定为 0.10%。BP 列出 8 种(5 种特定杂质 A、B、C、D、E 和 3 种一般杂质 F、H、I)单个特定杂质规定限度为 0.20%,单个一般杂质限度规定为 0.10%。其余规定相同,即单个未知杂质限度规定为 0.10%,杂质总量的限度为 0.3%,含量低于 0.05%的杂质可忽略。

对于利培酮制剂中的有关物质的控制标准,USP 的利培酮片剂和利培酮口服液中各列出了 3 种已知杂质。利培酮片的已知杂质有 X、Y、Z, Y 仅用来检测系统适应性, X、Z 的杂质限度为 0.50%,其它单个未知杂质限度规定为 0.30%,总杂质量的限度 1.0%。利培酮口服液的已知杂质有 X、Z、B, X、Z 的杂质限度为 0.50%,其他单个杂质限度规定为 0.20%,总杂质量的限度 1.0%。

杂质代码所对应的化学名称如下:  
3-[2-[4-[(E)-(2,4-二氟苯基)(脞基)甲基]哌啶基-1-基]乙基]-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(A)、3-[2-[4-[(Z)-(2,4-二氟苯基)(脞基)甲基]哌啶基-1-基]乙基]-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(B)、(9RS)-3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]乙基]-9-羟基-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(C)、3-[2-[4-(5-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]乙基]-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(D)、(6RS)-3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶-1-基]乙基]-2,6-二甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(E)、2-[2-甲基-4-氧-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-基]乙基-4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶基-1-羧酸(F)、3-[2-[4-(2,4-二氟苯基)哌啶基-1-基]乙基]-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(H)、3-[2-[4-[4-氟-2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶基-1-基]苯甲酰基]哌啶基-1-基]乙基]-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(I)、3-[2-[4-[(Z)-[4-氟-2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)哌啶基-1-基]苯基](脞基)甲基]哌啶基-1-基]乙基]-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(J)、3-[2-[4-(1,2-苯并异噁唑-3-基)-哌啶-1-基]乙基]-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(K)、3-(2-氯乙基)-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(L)、6-氟-3-(哌啶-4-基)-1,2-苯并异噁唑(M)、3-(4-氟-2-羟苯基)-1-[2-(6,7,8,9-四

氢-2-甲基-4-氧代-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)乙基]-2-氮杂-1-氮鎓双环[2.2.2]辛-2-烯碘化物 (X)、反-3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-6,7,8,9-四氢-2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (Y)、顺-3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-6,7,8,9-四氢-2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (Z)。

参考的研究论文中, Bharathi 等<sup>[7]</sup>使用的梯度洗脱方法, 样品运行 50 min 共检出利培酮片中的 13 种已知杂质, 其中包括药典中规定的杂质 A、B、C、D、H、F、I、L, 各杂质峰间达到完全分离。此外还成功对一个未知杂质进行分离、收集、结构确证研究, 并最终确定其化学结构及降解途径。Tomar 等<sup>[9]</sup>对利培酮原料药及在酸、碱、氧化条件下的降解产物进行了研究, 通过 <sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、DEPT、COSY、IR、LC-MS/MS 等一系列技术确定了两种主要降解产物 C、Y 和 Z (Y 和 Z 互为异构体) 的化学结构。El-Sherif 等<sup>[10]</sup>对比研究了 HPLC 和 TLC 两种方法检测利培酮原料药和片剂中的 5 种有关物质。HPLC 法根据保留时间的不同, 检测出利培酮及其 5 种有关物质, 包括药典中规定的杂质 X、Y、Z, 各信号峰的峰形尖锐, 都能达到基线分离。TLC 法根据 R<sub>f</sub> 值的不同也能成功分离利培酮及其 5 种有关物质。这两种方法简洁、灵敏, 线性、准确度、精密度良好, 检测限和定量限都较低, 且大量减少了样品前处理和仪器运行时间, 适合于利培酮有关物质测定。

王萍<sup>[1]</sup>建立的质量控制方法可分离利培酮原料药中的 9 种有关物质, 其中包括药典中规定的杂质 A、B、C、D、E、F、H、I, 各峰的峰形好, 都能达到基线分离。相对研究论文记载由比利时杨森制药公司提供的两版利培酮片注册标准 (分别采用的紫外分光光度法和等度洗脱 HPLC 法) 能更有效地检出和控制利培酮原料药和利培酮片中可能引入的杂质和降解产物。而国内其他关于利培酮有关物质检查的研究论文中, 仅说明了所采用的色谱条件及该方法学方法研究, 未具体列出所选色谱条件检测出的有关物质, 无法比较采用方法的可行性。

### 3 结语

通过对国外药典、国内标准和国内外发表的论文进行归纳对比分析, 小结了色谱技术在利培酮含量及有关物质分析方面的应用研究进展。针对利培酮及其制剂的分析方法, HPCE 法分离能力较弱,

对 pH 值要求较高, 且重现性不如 HPLC; 薄层色谱扫描法的仪器自动化程度、灵敏度及重现性等方面存在不足, 因而 HPLC 法凭借着操作简单、自动化, 分析结果灵敏、准确的优势占有主导地位, 国外药典和国家标准都采用了 HPLC 法控制利培酮及其制剂中的利培酮有关物质和含量也正说明这点。

现有的国外药典已经收录了利培酮及其制剂的质量标准, 对有关物质的限度规定也很详细, 同时国家药品标准及国内外实验性研究资料也同样为利培酮的质量研究提供了参考的分析方法。现有的含量测定法范围广泛, 且方法简单、快速, 能准确测定利培酮的含量。此外, 研究论文中的部分方法已能够分离出药典所载利培酮的多个有关物质, 但是少数杂质的分离条件仍没有建立。随着色谱技术的不断更新, 需要参考和借鉴各国药典的规定和研究论文资料, 更加深入地研究利培酮质量控制方法。随着更方便、准确的新方法的出现, 利培酮及其制剂的含量和有关物质的测定方法会越来越完善。

### 参考文献

- [1] 王萍. 利培酮片的质量研究与技术标准制定 [D]. 天津: 天津大学, 2003.
- [2] 利培酮片质量标准 [S]. WS1-(X-056)-2003Z. 2003.
- [3] 美国药典 [S]. 34 版. 2011: 4169-4171.
- [4] 英国药典 [S]. 第 2 卷. 2010: 1850-1851.
- [5] 欧洲药典 [S]. 第 7 版. 2011: 2861-2863.
- [6] 林治光, 李华芳, 翁毅仁, 等. HPLC-电化学检测法测定人血清中利培酮及 9-羟利培酮浓度 [J]. 四川精神卫生, 2007, 20(2): 65-68.
- [7] Bharathi C, Chary D K, Kumar M S, *et al.* Identification, isolation and characterization of potential degradation product in risperidone tablets [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 46(1): 165-169.
- [8] Bladania S L, Bhatt K K, Mehta R S, *et al.* RP-HPLC estimation of risperidone in tablet dosage forms [J]. *Indian Pharm Sci*, 2008, 70(4): 494-497.
- [9] Tomar R S, Joseph T J, Murthy A S R, *et al.* Identification and characterization of major degradation products of risperidone in bulk drug and pharmaceutical dosage forms [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2004, 36(1): 231-235.
- [10] El-Sherif Z A, El-Zeany B, El-Houssini O M. High performance liquid chromatographic and thin layer densitometric methods for the determination of risperidone in the presence of its degradation products in bulk powder and in tablets [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2005, 36(5): 975-981.

- [11] 曹天海. HPLC-DAD 测定利培酮中有关物质 [J]. 光谱实验室, 2010, 27(4): 1473-1476.
- [12] 杨梦心, 温预关, 刘学军, 等. 反相高效液相色谱法测定利培酮片的含量 [J]. 中国药业, 2003, 12(7): 30-31.
- [13] 邱小梅, 罗晓东. RP-高效液相色谱法测定利培酮片剂含量 [J]. 现代医药卫生, 2009, 25(2): 214.
- [14] 党全训, 阎凌霄. 高效液相色谱法测定利培酮片的含量 [J]. 药物分析杂志, 2002, 22(3): 241-242.
- [15] 陈 钧, 高小玲, 蒋新国. 高效液相色谱法测定利培酮片含量及有关物质 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2004, 21(4): 302-303.
- [16] 付崇铭, 孟 键, 刘新泳, 等. 利培酮片的 RP-HPLC 测定 [J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(7): 307-308.
- [17] 张述耀. RP-HPLC 法测定利培酮口腔崩解片中主药及有关物质的含量 [J]. 临床合理用药, 2009, 2(7): 24-26.
- [18] 李志伟, 霍云霞, 刘 佳, 等. 高效毛细管电泳法测定利培酮的含量 [A]// 中国药学会学术年会暨第八届中国药师周论文集[C], 北京: 中国药学会, 2008: 1490-1494.
- [19] 李志伟, 霍云霞, 刘 佳, 等. 利培酮及其口崩片的高效毛细管区带电泳法测定 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(4): 287-289.
- [20] 霍云霞. 毛细管电泳法用于利培酮的质量研究 [D]. 石家庄: 河北科技大学, 2010: 15-38.
- [21] 杨 林, 刘 阳. 高效毛细管电泳测定利培酮片的含量 [J]. 江苏医药, 2009, 35(9): 1102-1103.

### 中草药杂志社售过刊信息

天津中草药杂志社是经国家新闻出版总署批准于2009年8月在天津滨海新区注册成立。编辑出版《中草药》、*Chinese Herbal Medicines*、《现代药物与临床》(2009年由《国外医药·植物药分册》改刊)、《药物评价研究》(2009年由《中文科技资料目录·中草药》改刊)。欢迎投稿, 欢迎订阅。

《中草药》杂志合订本: 1974—1975年、1976年、1979年、1988—1993年(80元/年), 1996、1997年(110元/年), 1998年(120元/年), 1999年(135元/年), 2000年(180元/年), 2001—2003年(200元/年), 2004年(220元/年), 2005年(260元/年), 2006—2008年(280元/年), 2009年(400元/年), 2010年(400元/年), 2011年(550元/年)。

《中草药》增刊: 1996年(50元), 1997年(45元), 1998年(55元), 1999年(70元), 2000、2001年(70元), 2002—2007年(65元/年), 2008、2009年(55元/年)。凡订阅《中草药》杂志且提供订阅凭证者, 购买增刊7折优惠, 款到寄刊。

*Chinese Herbal Medicines* 合订本: 2010年(150元/年), 2011年(150元/年)。

《现代药物与临床》合订本: 2009年(120元/年), 2010年(120元/年), 2011年(120元/年)。

《国外医药·植物药分册》合订本: 1996—2008年(80元/年), 2006—2008年(90元/年)。

《药物评价研究》2009年单行本每册15元, 2010年合订本(120元/年), 2011年(120元/年)。

《中文科技资料目录·中草药》: 1993—2006年合订本(全套2040元), 2007—2008年单行本, 每册定价30元, 全年订价210元(6期+十年索引)。

### 天津中草药杂志社

地 址: 天津市南开区鞍山西道308号

邮 编: 300193

电 话: 022-27474913 23006823

传 真: 022-23006821

网 址: www.tipress.com

开户银行: 兴业银行天津南开支行

帐 号: 441140100100081504

户 名: 天津中草药杂志社