

◇ 药学研究 ◇

正交试验优化注射用左卡尼汀调配条件

吴妍¹, 曹教育¹, 吴凤芝¹, 李民¹, 刘圣¹, 马旖旎¹, 唐琪²

(1. 安徽省立医院南区, 安徽 合肥 230036; 2. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012)

摘要:目的 优选注射用左卡尼汀最佳调配方法。方法 采用 $L_8(2^7)$ 正交试验优选注射用左卡尼汀的最佳溶解溶媒、溶媒量、振荡时间和振荡频次; 考察左卡尼汀浓溶液与 5% 葡萄糖注射液(5% GS)、10% 葡萄糖注射液(10% GS)、葡萄糖氯化钠注射液(GNS)以及 0.9% 氯化钠注射液(0.9% NS) 配伍后成品输液在室温(23℃)条件下 0~8 h 内左卡尼汀含量、pH、外观以及不溶性微粒数变化情况, 判断其成品输液稳定性。结果 注射用左卡尼汀最佳调配方法为每 1 g 药粉用 8 mL 灭菌注射用水溶解, 慢频次振荡 1 min, 所得浓溶液与 5% GS、0.9% NS 配伍 8 h 内含量较稳定, 适宜配伍; 与 GNS 配伍稳定性较差, 6 h 含量下降超过 10%; 与 10% GS 配伍稳定性最差, 2 h 含量下降近 40%; 各成品输液 pH、外观和不溶性微粒数变化均符合药典要求。结论 正交试验优选出了最佳调配方案, 为注射用左卡尼汀静脉用药调配技术提供了数据支持, 促进了临床合理用药。

关键词: 左卡尼汀; 正交试验; 调配; 稳定性

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2015.09.003

Orthogonal optimization of the admixture technology about L-carnitine for injection

WU Yan, CAO Jiao-yu, WU Feng-zhi, et al

(Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui 230036, China)

Abstract: Objective To optimize the admixture technology of L-carnitine for injection. **Methods** The $L_8(2^7)$ orthogonal test was designed to optimize the solvent, the amount of the solvent, the shaking time and the shaking frequency. Then the concentrated solution was diluted by 5% glucose injection, 10% glucose injection, sodium chloride and dextrose injection and 0.9% sodium chloride injection, respectively. The L-carnitine content, pH value, appearance and insoluble particles of the products within 8 hours were measured under room temperature(23℃) so as to investigate their stability. **Results** The best deployment process was dissolving the powder(1 g) in 8 mL sterile water for injection and shaking for 1 minute with low frequency. The content of L-carnitine in the 5% glucose injection and 0.9% sodium chloride injection were stable within 8 hours, which declined more than 10% in the sodium chloride and dextrose injection within 6 hours, and nearly 40% in the 10% glucose injection within 2 hours. The changes of pH value, appearance and insoluble particles of the products were tolerable according to the pharmacopeia. **Conclusions** The best deployment process of L-carnitine for injection has been optimized by the orthogonal test, which provides data support for admixture technology and promotes the rational clinical medication.

Key words: L-carnitine; orthogonal test; deployment; stability

左卡尼汀(即左旋肉碱), 又称维生素 BT, 是一种广泛存在于机体组织内的特殊氨基酸, 是动物能量代谢必需的体内天然物质^[1]。其主要作用是运载长链脂酰辅酶 A 通过线粒体内膜进入线粒体基质进行 β -氧化, 为脂肪酸 β -氧化必不可少的载体^[2-3]。注射用左卡尼汀适用于慢性肾衰长期血透病人因继发性肉碱缺乏产生的一系列并发症, 临床表现如心肌病等。在临床应用过程中注射用左卡尼汀溶媒选择差异较大, 包括 0.9% NS、5% GS、

10% GS 和 GNS^[4-5], 为了进一步规范注射用左卡尼汀临床应用行为, 提高其成品输液质量, 拟采用正交试验, 优选注射用左卡尼汀最佳溶解方法, 并考察左卡尼汀浓溶液与 4 种常用输液配伍后成品输液在 0~8 h 内各项指标变化, 判断其在各输液中的稳定性, 最终确定最佳调配方案, 为左卡尼汀静脉用药调配技术提供数据支持, 促进临床合理用药。

1 仪器与材料

1.1 仪器 LC-2010A HT 岛津高效液相色谱仪(紫外检测器, 四元低压泵, 自动进样器, LabSolutions Version 5.51 色谱工作站); FA2004B 电子天平

通信作者: 刘圣, 男, 主任中药师, 硕士生导师, 研究方向: 临床药学与药剂学, E-mail: lsclhl@163.com

(上海精科天美科学仪器有限公司); PHS-3C 型电子 pH 计(上海雷磁仪器厂); GWF-5JS 微粒分析仪(天河医疗仪器有限公司); KJ-202 型振荡器(江苏康健医疗用品有限公司)。

1.2 药品与试剂 左卡尼汀对照品(ID: 2ASV-CRW9, 规格 400 mg 纯度 99.9% ,中国食品药品检定研究院); 注射用左卡尼汀(批号 14040718, 规格 1 g, 瑞阳制药有限公司); 5% GS(批号 12122098)、10% GS(批号 14041893)、GNS(批号 12080895)、0.9% NS(批号 14072395), 均由安徽丰原药业股份有限公司提供; 甲醇、乙腈为色谱纯, 磷酸为分析纯, 水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 正交试验设计^[6-7]与结果 选择不同溶解溶媒(A)、溶媒量(B)、振荡时间(C)、振荡频次(D)为考察因素, 并考察溶媒类型与溶媒量(A×B)、溶媒类型与振荡时间(A×C)、溶媒量与振荡时间(B×C)交互作用, 以浓溶液不溶性微粒总数为评价指标。采用 $L_8(2^7)$ 正交设计试验, 因素水平设计见表 1, 正交设计及结果见表 2, 交互作用结果见表 3~5, 方差分析结果见表 6, 7。

表 1 因素水平表

| 水平 | A 溶解溶媒 | B 溶媒量 /mL | C 振荡时间 /min | D 振荡频次 /r · min ⁻¹ |
|----|---------|--------------|----------------|----------------------------------|
| 1 | 灭菌注射用水 | 8 | 1 | 快(1 200) |
| 2 | 0.9% NS | 10 | 2 | 慢(1 000) |

表 2 $L_8(2^7)$ 正交设计与结果

| 所在列/因素 | 1/A | 2/B | 3/A×B | 4/C | 5/A×C | 6/B×C | 7/D | 不溶微粒数 | |
|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|
| | | | | | | | | ≥10 μm | ≥25 μm |
| 实验 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 80 | 6 |
| 实验 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 27 | 14 |
| 实验 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 204 | 160 |
| 实验 4 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 156 | 76 |
| 实验 5 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 88 | 39 |
| 实验 6 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 221 | 196 |
| 实验 7 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 171 | 75 |
| 实验 8 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 124 | 75 |
| ≥10 μm | | | | | | | | | |
| K ₁ | 116.750 | 104.000 | 100.500 | 135.750 | 157.250 | 112.000 | 157.000 | | |
| K ₂ | 151.000 | 163.750 | 167.250 | 132.000 | 110.500 | 155.750 | 110.750 | | |
| R | 34.250 | 59.750 | 66.750 | 3.750 | 46.750 | 43.750 | 46.250 | | |
| ≥25 μm | | | | | | | | | |
| K ₁ | 64.000 | 63.750 | 42.500 | 70.000 | 109.250 | 49.000 | 88.250 | | |
| K ₂ | 96.250 | 96.500 | 117.750 | 90.250 | 51.000 | 111.250 | 72.000 | | |

表 3 A×B 交互作用表

| B | A | |
|---|--|--|
| | 1 | 2 |
| 1 | 53.500(≥10 μm) / 10.000(≥25 μm) | 154.500(≥10 μm) / 117.500(≥25 μm) |
| 2 | 180.000(≥10 μm) / 118.000(≥25 μm) | 147.500(≥10 μm) / 75.000(≥25 μm) |

表 4 A×C 交互作用表

| C | A | |
|---|---------------------------------------|--|
| | 1 | 2 |
| 1 | 142.000(≥10 μm) / 83.000(≥25 μm) | 129.500(≥10 μm) / 57.000(≥25 μm) |
| 2 | 91.500(≥10 μm) / 45.000(≥25 μm) | 172.500(≥10 μm) / 135.500(≥25 μm) |

表5 B × C 交互作用表

| C | B | |
|---|--|--|
| | 1 | 2 |
| 1 | 84.000(≥10 μm) / 22.500(≥25 μm) | 187.500(≥10 μm) / 117.500(≥25 μm) |
| 2 | 124.000(≥10 μm) / 105.000(≥25 μm) | 140.000(≥10 μm) / 75.500(≥25 μm) |

表6 ≥10 μm 不溶性微粒总数的方差分析表

| 因素 | 偏差平方和 | 自由度 | F | P |
|-------|----------|-----|---------|-------|
| A | 2346.125 | 1 | 83.418 | |
| B | 7140.125 | 1 | 253.871 | <0.05 |
| A × B | 8911.125 | 1 | 316.840 | <0.05 |
| C | 28.125 | 1 | 1.000 | |
| A × C | 4371.125 | 1 | 155.418 | |
| B × C | 3828.125 | 1 | 136.111 | |
| D | 4278.125 | 1 | 152.111 | |
| 误差(C) | 28.13 | 1 | | |

注: $F_{1-0.05}(1, 1) = 161$; $F_{1-0.01}(1, 1) = 405$ 。

表7 ≥25 μm 不溶性微粒总数的方差分析表

| 因素 | 偏差平方和 | 自由度 | F | 显著性 |
|-------|-----------|-----|--------|-----|
| A | 2080.125 | 1 | 3.939 | |
| B | 2145.125 | 1 | 4.062 | |
| A × B | 11325.125 | 1 | 21.444 | |
| C | 820.125 | 1 | 1.553 | |
| A × C | 6786.125 | 1 | 12.849 | |
| B × C | 7750.125 | 1 | 14.675 | |
| D | 528.125 | 1 | 1.000 | |
| 误差(D) | 528.13 | 1 | | |

注: $F_{1-0.05}(1, 1) = 161$; $F_{1-0.01}(1, 1) = 405$ 。

结果分析: 根据影响不溶性微粒 ≥10 μm 因素和水平的直观分析、交互作用和方差分析结果, 可知各影响因素的主次顺序为: A × B > B > A × C > D > B × C > A > C, 其中 C 因素影响较弱, 作为误差估计的来源。溶媒量、溶媒种类与溶媒量的交互作用两个因素具有显著作用, 得出最佳调配方法为 A₁ B₁ C₂ D₂。根据影响不溶性微粒 ≥25 μm 因素和水平的直观分析、交互作用和方差分析结果, 可知各影响因素的主次顺序为: A × B > B × C > A × C > B > A > C > D, 其中 D 因素影响较弱, 作为误差估计的来源, 得出最佳调配方法为 A₁ B₁ C₁ D₂。比较两

种最佳调配方法仅 C 因素存在差别, 因 C 作用不显著, 故取 C₁ 或 C₂ 均可, 但从实际工作出发, 取 C₁ 可相对减少调配时间, 提高输液调配效率。故最佳调配方法为 A₁ B₁ C₁ D₂, 即每 1 g 药粉用 8 mL 灭菌注射用水溶解, 慢频次振荡 1 min。

2.2 最佳调配方法验证 按最佳调配方法, 取注射用左卡尼汀 1 支 (1 g), 加 8 mL 灭菌注射用水慢频次振荡 1 min, 置于取样器上, 仪器适量抽取 4 次, 第一次数据不计, 取后 3 次测定值, 根据取样体积与容器内液体总体积, 计算每个容器所含的微粒总数。以上操作平行进行 3 次, 结果见表 8。

2010 版《中国药典》规定^[9] 标示装量为 100 mL 以下的注射用浓溶液的每个供试品容器中含 10 μm 及 10 μm 以上的微粒不得过 6 000 粒, 含 25 μm 及 25 μm 以上的微粒不得过 600 粒。验证试验结果表明浓溶液中 10 μm 及以上、25 μm 及以上的微粒总数均符合药典标准, 且微粒数较正交试验值小, 说明此最佳调配方案可行。

表8 注射用左卡尼汀调配方法验证试验结果

| 编号 | ≥10 μm 微粒数/mL | ≥25 μm 微粒数/mL |
|-----------------|---------------|---------------|
| 1 | 88 | 5 |
| 2 | 83 | 5 |
| 3 | 84 | 4 |
| $\bar{x} \pm s$ | 85 ± 2.65 | 4.67 ± 0.58 |

2.3 成品输液的稳定性考察

2.3.1 色谱条件与系统适用性试验 色谱柱: Hypersil ODS C₁₈ (4.6 mm × 250 mm-5 μm) 流动相: 磷酸盐缓冲液溶液 (精密称取磷酸二氢钾 8.45 g, 磷酸氢二钾 0.87 g, 灭菌注射用水定容成 1 000 mL, 用磷酸调 pH 为 3.0) — 甲醇 65: 35; 检测波长: 225 nm; 流速: 0.8 mL · min⁻¹; 柱温: 26 °C; 进样量: 20 μL。在此色谱条件下, 左卡尼汀对照品溶液 4 种不同的空白输液以及 4 种成品输液分别进样, 记录色谱图 (图 1) 左卡尼汀对照品的出峰时间为 4.7 min 左右, 理论塔板数按左卡尼汀计不低于 1 200。

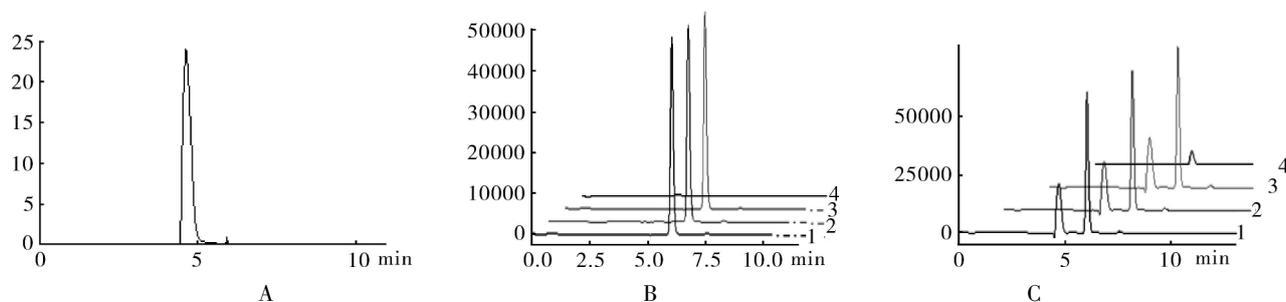


图1 高效液相色谱图

注: A. 左卡尼汀对照品; B. 1~4 分别为 5% GS、10% GS、GNS、0.9% NS 的空白输液; C. 1~4 分别为注射用左卡尼汀与 5% GS、10% GS、GNS、0.9% NS 调配的成品输液。

2.3.2 溶液的配制 对照品溶液: 精密称取左卡尼汀对照品约 50 mg, 置于 1.5 mL 离心管中, 加 1.0 mL 流动相定容, 即制成浓度为 $50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的对照品贮备液。

供试品溶液: 取注射用左卡尼汀 (1 g) 4 支, 均加 8 mL 灭菌注射用水慢频次振荡 1 min, 静置后, 分别用 500 mL 5% GS、10% GS、GNS 及 0.9% NS 调配为成品输液, 即得。

2.3.3 线性关系考察 $50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的贮备液依次使用流动相稀释, 得系列质量浓度对照品溶液 (0.25、0.50、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 按“2.3.1”项下条件, 测定峰面积, 以峰面积 (Y) 为纵坐标, 质量浓度 (X) 为横坐标, 绘制标准曲线, 得回归方程 $Y = 204\,347X + 7\,134.3$ ($r = 0.9994$)。结果表明, 注射用左卡尼汀质量浓度在 0.25~8.0 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内与峰面积有良好的线性关系。

2.3.4 精密度试验 取左卡尼汀标准品溶液 8.0、2.0、0.25 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 三种浓度, 各进样 6 次, 记录峰面积, RSD 分别为 0.05%、0.12%、0.85%, 表明该方法精密度良好。

2.3.5 回收率试验 精密称取适量注射用左卡尼汀共 6 份, 分别用 5% GS、10% GS、GNS 及 0.9% NS 溶解成一定浓度, 按“2.3.1”项下条件进样 20 μL , 每种输液平行操作 6 次。计算 4 种输液的平均回收率分别为 101.5%、99.1%、98.37%、101.4% ($n=6$), 回收率较好, 方法可行。

2.3.6 成品输液左卡尼汀的含量变化 按“2.3.2”项下方法制备 4 种成品输液, 分别按“2.3.1”项下色谱条件于 0、2、4、6、8 h 进样, 测定峰面积, 计算相对含量, 结果见表 9。

结果分析: 在静脉注射液中大于 10% 的有效成分被分解, 则认为该药品与输液不宜配伍^[8]。注射用左卡尼汀与 10% GS 配伍稳定性最差, 2 h 含量下降近 40%; 与 GNS 配伍稳定性也较差, 6 h 含量下

降超过 10%; 与 5% GS、0.9% NS 配伍 8 h 内稳定含量较稳定, 适宜配伍。

表 9 成品输液中左卡尼汀的含量变化

| 时间/h | 相对含量/% | | | |
|------|--------|--------|--------|---------|
| | 5% GS | 10% GS | GNS | 0.9% NS |
| 0 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 2 | 93.59 | 62.13 | 101.35 | 97.09 |
| 4 | 91.63 | 63.37 | 94.78 | 96.59 |
| 6 | 91.00 | 62.99 | 89.63 | 96.51 |
| 8 | 92.36 | 62.13 | 87.09 | 96.35 |

注: 以 0 h 含量为 100% 计算相对含量。

表 10 4 种成品输液 0~8 h pH 及外观变化情况

| 时间/h | 5% GS | | 10% GS | | GNS | | 0.9% NS | |
|------|-------|----|--------|----|------|----|---------|----|
| | pH | 外观 | pH | 外观 | pH | 外观 | pH | 外观 |
| 空白 | 4.25 | 无色 | 3.99 | 无色 | 4.02 | 无色 | 5.45 | 无色 |
| 0 | 5.37 | 无色 | 4.91 | 无色 | 5.21 | 无色 | 5.80 | 无色 |
| 2 | 6.01 | 无色 | 5.24 | 无色 | 5.76 | 无色 | 5.67 | 无色 |
| 4 | 6.11 | 无色 | 5.69 | 无色 | 5.68 | 无色 | 5.71 | 无色 |
| 6 | 7.26 | 无色 | 6.02 | 无色 | 5.96 | 无色 | 6.02 | 无色 |
| 8 | 7.84 | 无色 | 6.03 | 无色 | 5.90 | 无色 | 6.86 | 无色 |

2.3.7 成品输液 pH、外观、不溶性微粒检测 在室温 (23℃) 条件下, 依据 2010 版《中国药典》二部附录 VI H pH 值测定法和附录 IX R 不溶性微粒检查法分别测定空白输液以及 0、2、4、6、8 h 的 4 种成品输液 pH、不溶性微粒数, 并观察其外观变化情况, 结果见表 10、11。

结果分析: 2010 版《中国药典》规定^[9] 标示装量为 100 mL 或以上的静脉用注射液, 除规定外, 每 1 mL 中含 $10 \mu\text{m}$ 及 $10 \mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 25 粒, 含 $25 \mu\text{m}$ 及 $25 \mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 3 粒。4 种成品输液 8 h 内不溶性微粒符合规定, 且各成品输液 pH 均在 4~9 范围内, 符合静脉用输液要求。

表 11 4 种成品输液 0~8 h 不溶性微粒变化情况/mL

| 时间/h | 5% GS | | 10% GS | | GNS | | 0.9% NS | |
|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|
| | ≥10 μm | ≥25 μm | ≥10 μm | ≥25 μm | ≥10 μm | ≥25 μm | ≥10 μm | ≥25 μm |
| 空白 | 0.2 | 0.0 | 0.3 | 0.0 | 0.2 | 0.0 | 0.8 | 0.3 |
| 0 | 4.5 | 0.1 | 7 | 0.2 | 5.5 | 0.4 | 8.3 | 0.2 |
| 2 | 4.7 | 0.2 | 11.3 | 0.3 | 4.6 | 0.3 | 7.6 | 0.0 |
| 4 | 14.3 | 0.5 | 9 | 0.3 | 8.9 | 0.5 | 14.8 | 0.3 |
| 6 | 10.3 | 1.8 | 15.2 | 1.5 | 7.7 | 2.3 | 16.8 | 0.7 |
| 8 | 13.2 | 2.8 | 11.1 | 1.6 | 4.5 | 0.5 | 15.7 | 0.8 |

3 讨论

左卡尼汀化学名称为(R)-3-羧基-N,N,N-三甲基-1-丙胺氢氧化物,内盐^[10],属碱性物质,因此溶于4种不同的空白输液后,成品输液pH均较空白输液有不同程度升高。且依据空白输液pH检测结果,10%GS、GNS的pH相对5%GS、0.9%NS偏低,因此左卡尼汀在pH稍高的5%GS、0.9%NS输液中稳定性较好。考察成品输液0~8h不溶性微粒变化情况得知,左卡尼汀在5%GS、0.9%NS输液中不溶性微粒(≥10 μm)变化较明显,0~2h内不溶性微粒(≥10 μm)数较小,提示溶解完全,2h后不溶性微粒(≥10 μm)数明显增多,该趋势与同时间段内左卡尼汀含量变化相符,提示临床使用中应尽可能的现配现用。

注射用左卡尼汀说明书推荐其用于静脉滴注的稀释溶媒为0.9%氯化钠或乳酸盐林格注射液,但是对于心血管疾病患者,为了避免增加其心脏负担^[11],临床医生更倾向于选用5%GS作为稀释溶媒。因而,本实验在成品输液稳定性方面,为注射用左卡尼汀临床选用5%GS作为稀释溶媒的可行性提供了有效佐证。

根据文献报道^[12-14],分别比较磷酸盐溶液(取磷酸二氢钾8.459g,磷酸氢二钾0.879g,注射用水定容成1000mL,磷酸调节pH至3.0)——甲醇(3:1);磷酸盐缓冲液(取磷酸5.75mL,加1mol·L⁻¹氢氧化钠溶液50mL,加水稀释至1000mL,用饱和氢氧化钠溶液调节pH至2.4)——甲醇——庚烷磺酸钠(980mL:20mL:0.555g);0.05mol·L⁻¹磷酸盐缓冲液(磷酸二氢钾6.81g,加水溶解并稀释至1000mL,磷酸调节pH至4.3)——乙腈(35:65)等流动相系统,结果发现选择第一种流动相体系时,左卡尼汀峰型最好,旁无杂峰。

本实验优选出注射用左卡尼汀最佳调配方法,即每1g药粉用8mL灭菌注射用水溶解,慢频次振荡1min,溶解后的浓溶液宜使用5%GS或0.9%NS稀释,建议临床注射用左卡尼汀最好现用现配,并

应尽可能在8h内使用完毕,若使用GNS稀释,则应在4h内使用完毕,不可使用pH最低的10%GS稀释。

参考文献:

[1] 李敏,那宁,高建军.左旋肉碱改善顺铂诱导肾损伤机制的相关研究[J].安徽医药,2015,19(1):10-13.
 [2] Li K, Sun Q. Simultaneous determination of free and total carnitine in human serum by HPLC with UV detection [J]. J Chromatogr Sci 2010, 48(5):371-374.
 [3] Cao Y, Wang YX, Liu CJ, et al. Comparison of pharmacokinetics of L-carnitine, acetyl-L-carnitine and propionyl-L-carnitine after single oral administration of L-carnitine in healthy volunteer [J]. Clin Invest Med 2009, 32(1):E13-E19.
 [4] 周慧敏.左卡尼汀对缺血性心力衰竭心室重构、心肌酶学及血脂代谢的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(15):4168-4169.
 [5] 罗敏,陈世金.左卡尼汀注射液治疗慢性心力衰竭92例疗效观察[J].检验医学与临床,2013,10(24):3357-3358.
 [6] 耿魁魁,汝婷婷,唐祺,等.注射用血塞通调配技术正交优化及其在不同溶媒中稳定性考察[J].中国医院药学杂志,2014,34(8):660-664.
 [7] 杜红芳,耿魁魁,李冬梅,等.注射用红花黄色素与6种输液配伍的稳定性[J].中成药,2014,36(8):1635-1640.
 [8] 谢军,刘圣,朱文君,等.苦碟子注射液与5种常用输液及注射用盐酸川芎嗪配伍后的稳定性考察[J].中成药,2013,35(8):1788-1792.
 [9] 国家药典委员会.中国药典(二部)[S].北京:中国医药科技出版社,2010:附录IX C.
 [10] Dabrowska M, Starek M. Analytical approaches to determination of carnitine in biological materials, foods and dietary supplements [J]. Food Chem 2014, 142:220-232.
 [11] 侯晓平.警惕不当输液引发的心血管系统医源性损害[J].医学与哲学,2012,33(7):63-64.
 [12] 韦敏,肖亿.反相高效液相色谱法测定左卡尼汀的血药浓度[J].中国新药杂志,2006,15(20):1785-1786.
 [13] 付彪,张烈云.HPLC法测定注射用左卡尼汀的含量[J].黑龙江医学,2010,23(5):692-693.
 [14] 闵翠娥,陆媛,江少仪,等.HPLC法测定左卡尼汀注射液含量及有关物质[J].广东药学院学报,2009,25(6):588-591.
 (收稿日期:2015-03-30,修回日期:2015-05-29)