

## 毛细管电泳和高效液相作氨氯地平异构体分离分析研究

胡建国, 乐 键, 刘长海, 陈桂良(上海市药品检验所化学二室, 上海 200233)

**摘要** 目的:毛细管电泳和高效液相作氨氯地平异构体分离分析研究。方法:毛细管电泳采用未涂渍熔融石英毛细管  $75\mu\text{m} \times 68\text{cm}$  (有效长度  $50\text{cm}$ );优化选择浓度为  $100\text{mmol/L}$  的 Tris 缓冲液,含有  $1.0\%$  羟丙基- $\beta$ -CD(用磷酸调节 pH 至  $3.0$ );分离电压  $18\text{kV}$ ;温度  $15^\circ\text{C}$ 。高效液相色谱柱为 ULTRON ES-OVM 手性柱,流动相:乙腈- $0.02\text{mol/L}$  磷酸二氢钠溶液(pH  $7.0$ )( $20:80$ );流速  $1.0\text{ml/min}$ 。结果:氨氯地平对映异构体分离良好。结论:该方法简单可靠、专属性强。

**关键词** 毛细管电泳;氨氯地平;手性

**中图分类号**:R917 **文献标识码**:A **文章编号**:1006-0111(2006)05-0353-03

## Separation of Enantiomer of Amlodipine by CE and HPLC

HU Jian-guo, LE Jian, LIU Chang-hai, CHEN Gui-Liang (Second Chemistry Department of Shanghai drug control institute, Shanghai 200233, China)

**ABSTRACT Objective**: Separation of enantiomer of amlodipine by CE and HPLC. **Methods**: Different separation conditions such as buffer pH, the concentration of the chiral selector, buffer concentrations, temperature and applied voltage, etc. were studied and optimized. The separation was finally conducted in  $100\text{mM}$  orthophosphoric acid-Tris buffer (pH  $3.0$ ) with  $1.0\%$  (w/w) HP- $\beta$ -CD. The applied voltage was  $16\text{kV}$  and the temperature  $15^\circ\text{C}$ . **Results**: Both CE and HPLC could give enantiomer of amlodipine resolution for adrenaline. **Conclusion**: The method proved to be specific and accurate

**KEY WORDS** capillary electrophoresis, amlodipine, chiral.

氨氯地平(amlodipine)为新型长效的二氢吡啶类钙拮抗剂药物,临床上主要应用于治疗高血压和心绞痛。但 R-(+)-氨氯地平与 S-(-)-氨氯地平并不具有相同的生物活性,仅 S-(-)-氨氯地平产生血管扩张作用<sup>[1]</sup>。氨氯地平的异构体分离分析方法主要是高效液相色谱法<sup>[2-4]</sup>。但未见有国内同时用毛细管电泳(CE)和高效液相(HPLC)拆分氨氯地平对映异构体的报道。本实验对氨氯地平对映异构体拆分的 CE 和 HPLC 条件进行了研究,并比较了 CE 法和 HPLC 法拆分氨氯地平对映异构体的优缺点。

### 1 材料和方法

**1.1 仪器与试剂** Agilent<sup>3D</sup> CE 高效毛细管电泳仪,二极管阵列检测器,Agilent Chem Station 工作站(美国安捷伦公司),毛细管  $75\mu\text{m} \times 60\text{cm}$ ,有效长度  $50\text{cm}$ (河北永年光学纤维厂);Agilent 液相色谱仪,ULTRON ES-OVM 手性柱。

R-(+)-氨氯地平与 S-(-)-氨氯地平

对照品由扬子江药业集团有限公司提供; $\beta$ -环糊精、二甲基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精(BECKMAN 公司)。

**1.2 电泳条件** 毛细管:未涂渍熔融石英毛细管(河北永年光学纤维厂), $75\mu\text{m} \times 60\text{cm}$ (有效长度  $50\text{cm}$ );背景电解质溶液:缓冲液为  $100\text{mmol/L}$  的 Tris 缓冲液,含有  $1.0\%$  羟丙基- $\beta$ -CD,用磷酸调节 pH 至  $3.0$ ,电泳条件分离电压  $18\text{kV}$ ;温度  $15^\circ\text{C}$ ;压力进样  $0.5\text{psi} \times 3\text{s}$ ;紫外检测波长  $210\text{nm}$ 。

**1.3 高效液相条件** 色谱柱,ULTRON ES-OVM 手性柱,流动相:乙腈- $0.02\text{mol/L}$  磷酸二氢钠溶液(pH  $7.0$ )( $20:80$ );流速, $1.0\text{ml/min}$ ;检测波品为  $210\text{nm}$ 。

**1.4 背景电解质(BGE)的配制** 吸取一定体积的  $0.1\text{mol/L}$  的磷酸溶液,滴加到  $100\text{mmol/L}$  Tris 缓冲液中至所需 pH 值。取适量手性选择剂、甲醇和乙腈直接加入上述溶液中,即得到含一定浓度手性选择剂的背景电解质溶液。

### 2 结果

**2.1 分离结果** 按“1.2 和 1.3”项下所述电泳条件和高效液相条件进行测定。

作者简介:胡建国(1970-)男,主管药师。

E-mail: hujg417@yahoo.com.cn

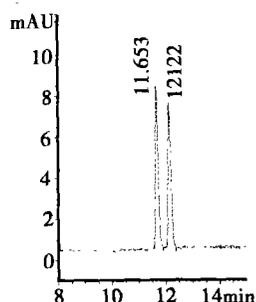


图1 氨氯地平异构体毛细管电泳的分离图谱

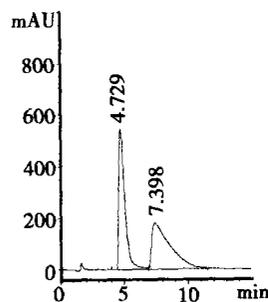


图2 氨氯地平异构体高效液相的分离图谱

### 3 讨论

#### 3.1 毛细管电泳法和高效液相法手性拆分的比较

从图1、图2中可以观察到,在本实验中毛细管电泳法比高效液相法更具优势,毛细管电泳法分离这两对对映体在分离效率和柱效两方面更佳。虽然HPLC法为目前占主导地位的手性分析方法,但手性固定相的种类和数量有限,成本较高,柱效较低,许多化合物还不能直接分离分析;CE法柱效较高,分离模式多,有各种类型的手性添加剂,适用范围广,多数化合物能够直接分离分析,显示极大的应用前景。另外,毛细管电泳还有消耗少、环保等优点,使毛细管电泳在手性拆分领域更具前途。

**3.2 环糊精种类的考察** 选用 $\beta$ -环糊精、二甲基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精作为手性选择剂,分别对R-(+)-氨氯地平与S-(-)-氨氯地平进行手性分离。以上几种手性选择剂都能够部分分离R-(+)-氨氯地平与S-(-)-氨氯地平。这几种环糊精分离SIPIyy24A和SIPIyy24B从大到小的排列顺序为:羟丙基- $\beta$ -环糊精>二甲基- $\beta$ -环糊精> $\beta$ -环糊精。在今后的工作中还要选用羧甲基- $\beta$ -环糊精和硫酸酯- $\beta$ -环糊精等带电荷的环糊精继续对氨氯地平对映体进行分离。

**3.3 pH值的考察** 选择羟丙基- $\beta$ -环糊精为手性选择剂,考察运行缓冲液pH对氨氯地平对映体的影响,最终选择运行缓冲液的pH为2.5,氨氯地平对映体的分离度随pH值的减小而增大。

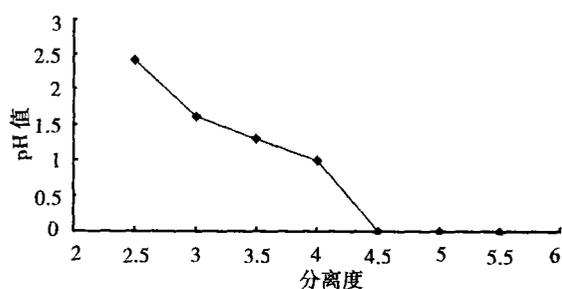


图3 pH值对氨氯地平异构体分离度的影响

**3.4 有机溶剂浓度的考察** 有机溶剂的加入褒贬不一,它可能与客体竞争CD空腔,从而不利于客体-CD的包合,但另一方面,它又有可能参与形成CD-客体-溶剂三元包结物,三元包结物一般比二元包合物更为稳定,因此可以促进CD与客体的包合作用。这二种相反的作用同时存在,其中产生的最终效果决定于哪种因素占主导地位。试验考察了甲醇和乙腈的浓度对手性分离的影响,结果显示随着有机溶剂浓度的增加,氨氯地平对映体的分离度变小。

**3.5 毛细管柱内壁、内径和长度的影响** 为了抑制碱性药物被毛细管内壁的硅醇基吸附,降低电渗流,增加分离选择性,此类药物的手性分离多采用涂渍的毛细管柱,但涂渍柱的推广和使用重现性还存在一定困难,本文采用未涂渍柱,通过低pH和增加离子强度也能有效地抑制吸附和电渗流,达到满意的效果。

考察了内径为75 $\mu$ m和50 $\mu$ m毛细管对分离选择性的影响,实验表明75 $\mu$ m和50 $\mu$ m内径的毛细管柱在分离选择性方面相差不大,但50 $\mu$ m毛细管灵敏度比75 $\mu$ m的灵敏度低很多,由于试验后期还需要测定氨氯地平对映体杂质,所以选择了毛细管的内径为75 $\mu$ m,以增加该方法的灵敏度。柱长增加可增加柱效,但同时也降低了分离速度,增加分离样品扩散引起的分离选择性的降低,本实验考察了50cm、60cm和80cm对分离的影响,研究表明60cm最佳。

**3.6 柱温和运行电压的选择** 考察了不同电压对分离效率和分离选择性的影响。电压过低,分离效率低;电压过高,使电渗流过大引起高焦耳热,不利于手性化合物与手性选择性形成包结物,影响分离选择性。本文的最佳电压为18kV,电流约60 $\mu$ A。另外考察了柱温对手性分离的影响,结果表明柱温是15 $^{\circ}$ C时,对映异构体分离最佳。

#### 4 结论

本文考察了 CE 法和 HPLC 法对氨氯地平对映体的比较,从结果可以看出 CE 法在分离氨氯地平对映体时较 HPLC 法有明显优势,但由于 CE 法的手性拆分机理研究还不成熟,很大程度上导致了 CE 法的开发周期比 HPLC 法的长,所以,还要积极研究 CE 法手性拆分的机理和实验策略,并在此基础上合成新型的环糊精作为毛细管电泳手性拆分的选择剂。本研究所建立的对映体分离分析方法经方法学考察,结果表明该方法快速、简单、灵敏、可靠。

#### 参考文献:

[1] Tang SD, Qi J, Han ZW, *et al.* Levamlodipine therapy for hyper-

tension after kidney transplantation [J]. *American Journal of Hypertension*, 2003,16( 5 ):130.

[2] Streeb B, Lainé C, Zimmer C, *et al.* Enantiomeric determination of amlodipine in human plasma by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 2002,54(1-3):357

[3] Luka J, Josi DJ, Kremser M, *et al.* Pharmacokinetic behaviour of R-(+)- and S-(-)-amlodipine after single enantiomer administration [J]. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 1997,703(1-2):185

[4] Martin J, and Björn N. Coupled-column chromatography on a Chiral-AGP phase for determination of amlodipine enantiomers in human plasma: An HPLC assay with electrochemical detection [J]. 1996,15(2):267

收稿日期:2006-01-15

## 褶合光谱法考察乳酸环丙沙星与常用注射液的配伍稳定性

李国清<sup>1</sup>,李抒诗<sup>2</sup>,高金波<sup>3\*</sup>,刘研<sup>3</sup>(1.哈尔滨学院,哈尔滨 150086;2. 哈尔滨卫生学校,哈尔滨 150010;3. 佳木斯大学化学与药学院,佳木斯 154007)

**摘要** 目的:考察室温下 8h 内乳酸环丙沙星与 7 种常用注射液的配伍稳定性。方法:采用褶合光谱法,结合外观和 pH 值检查法,并以差谱值予以定量表达。结果:在 8h 内乳酸环丙沙星和乳酸钠注射液配伍外观有变化,其余配伍溶液外观均无变化;pH 值较稳定。用褶合光谱法考察结果:乳酸环丙沙星与 6 种常用输液配伍的差谱值均 <10%,与乳酸钠注射液配伍 1~8h 的差谱值均大于 20%。结论:室温 8 小时内,除乳酸环丙沙星与乳酸钠注射液不可以配伍使用外,与其他 6 种常用输液是可以配伍使用的。

**关键词** 褶合光谱法;乳酸环丙沙星;药物配伍稳定性;常用输液

中图分类号:R917 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2006)05-0355-03

## Observation of the stability of common injections mixed with ciprofloxacin lactate by convolution spectrometry

LI Guo-qing<sup>1</sup>, LI Shu-shi<sup>2</sup>, GAO Jin-bo<sup>3</sup>, LIU Yan (1. Harebin Collage, Harebin 150086, China; 2. Harebin Nurse School, Harebin150010, China;3. College of Chemistry and Pharmacy, Jiamusi University, Jiamusi 154007, China)

**ABSTRACT** **Objective:** To observe the chemical stability of seven common injections mixed with ciprofloxacin lactate at room temperature for 8 hours. **Methods:** The appearance of mixed injection was observed and pH was tested. The convolution spectrometry was used. The results were described quantitatively by subtract spectrometry value. **Results:** The subtract spectrometry values of ciprofloxacin mixed with six infusions were less than 10%. The subtract spectrometry values of ciprofloxacin lactate mixed with sodium lactate injection were 1.57%, 31.76%, 26.46%, 22.85% in 2~8hours. **Conclusion:** At room temperature for 8 hours ciprofloxacin mixed with six infusions can be used, and ciprofloxacin lactate mixed with sodium lactate injection can't be used.

**KEY WORD** convolution spectrometry; observation of stability of drugs; ciprofloxacin lactate; infusions

环丙沙星为合成的第 3 代喹诺酮类抗菌药物<sup>[1]</sup>,临床主要用于敏感菌所致的呼吸道、泌尿道、

消化道、皮肤软组织等的感染及胆囊炎、胆管炎、中耳炎、副鼻窦炎、淋球菌性泌尿道炎等;目前喹诺酮类药物发展迅速,随着临床的广泛应用,其在输液中的稳定性也引起人们的重视。

作者简介:李国清,(1961-),女,本科,副教授,从事化学教育与研究工作。  
通讯作者:高金波, Tel: (0454)8610778, E-mail: gaojinbo2001@sina.com.