

电压: 14kV; pH = 7.89; 缓冲液浓度:  $25\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。在此条件下的 CZE 图谱见图 1。

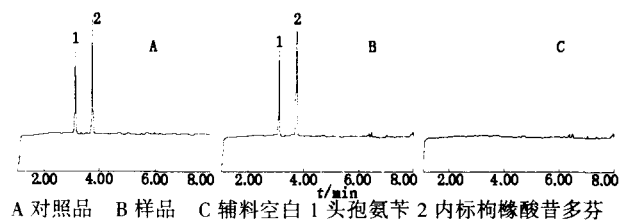


图 1 头孢氨苄胶囊毛细管电泳图谱

Fig 1 Electropherograms of cefalexin capsules

3.3 考察了缓冲液浓度对迁移时间的影响, 结果硼砂浓度小于  $25\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  时, 缓冲液离子强度小, 毛

细管壁易吸附样品, 峰型拖尾, 硼砂浓度大于  $25\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  时峰型对称, 且变化不大, 但由于离子强度增加不利于高电压的使用, 故以  $25\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  为最佳浓度。

#### 参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[S]. 北京: 化学工业出版社, 2000. 190~192
- [2] 邓延倬, 何金兰. 高效毛细管电泳[M]. 北京: 科学出版社, 2000. 45~46

(收稿日期: 2004-08-26; 修回日期: 2005-04-18)

(本文编辑 梁爱君)

文章编号: 1008-9926(2006)02-0146-03 中图分类号: R94 文献标识码: A

## 2-羟丙基-β-环糊精对氯诺昔康的增溶作用

王亚南<sup>①</sup>, 王洪权

(中国人民解放军军事医学科学院微生物流行病学研究所 药学研究室 北京 100071)

**摘要:**目的 考察不同 pH 条件下不同浓度的 2-羟丙基-β-环糊精溶液对氯诺昔康的增溶作用。方法 在室温下运用相溶解度法对氯诺昔康的溶解性进行实验, 采用紫外分光光度法测定氯诺昔康在溶液中的浓度。包合物的表观稳定常数由回归方程求得:  $K = \text{斜率}/\text{截距}(1-\text{斜率})$ 。结果 随着 2-羟丙基-β-环糊精浓度的增加和 pH 的增大, 氯诺昔康的溶解度显著提高, 在 pH7、pH8、pH9 条件下 HPCD 对氯诺昔康的增溶量分别为  $0.499$ 、 $1.791$ 、 $2.405\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ 。计算了不同 pH 下包合物的表观稳定常数, 在 pH7、pH8、pH9 条件下表观稳定常数分别为  $132.42$ 、 $66.53$ 、 $38.60$ 。结论 难溶性药物氯诺昔康与 2-羟丙基-β-环糊精可形成 1:1 包合物, 2-羟丙基-β-环糊精对于难溶性药物氯诺昔康是较理想的增溶剂。

**关键词:** 氯诺昔康; 2-羟丙基-β-环糊精; 溶解度

## The Solubilization Effect of 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin on Lornoxicam

WANG Ya-Nan, WANG Hong-Quan

(Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071 China)

**ABSTRACT:** Aim To study the solubilization effect of 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, (HPCD) of various pH and concentrations on lornoxicam. **Methods** The solubilization experiment was done by the phase-solubility method, and the concentration of lornoxicam was determined by the UV method. The stability constants(K) of the conclusion complex could be calculated from the regression equation:  $K = \text{slope}/\text{intercept}(1-\text{slope})$ . **Results** The solubility of lornoxicam was enhanced rapidly with the increase of HPCD concentration and increase of pH. The solubilization effect on lornoxicam is  $0.499$ ,  $1.791$ ,  $2.405\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$  at pH7, pH8, pH9. The stability constants were calculated at various pH. The stability constants(K) were  $132.42$ ,  $66.53$ ,  $38.60$  at pH7, pH8, pH9. **Conclusion** Lornoxicam-HP-CD conclusion complex could be formed, HPCD is a desirable solubilizer for lornoxicam.

**KEY WORDS:** Lornoxicam; HPCD; Solubility

氯诺昔康是由 Nycomed 公司开发的非甾体抗炎镇痛药, 通过抑制环氧化酶的活性抑制 PGs 的合成,

但不抑制 5-脂氧合酶<sup>[1]</sup>。该药临床用于由常规外科手术、腰痛、骨关节炎等引起的急慢性疼痛治疗。

<sup>①</sup> 作者简介: 王亚南(1975-), 女, 北京市人, 在读硕士, 主管药师。研究方向: 药物新剂型。Tel: (010)66948547

氯诺昔康起效迅速,可迅速减轻炎症性肿胀、缓解疼痛和改善功能。虽然口服制剂已能达到疗效,但对于口服给药困难或不宜口服给药的病人,注射剂是一个很好的选择。但氯诺昔康为难溶性弱酸化合物,在水中几乎不溶,溶解度随 pH 的增大而增大, pH 值达到 11.5 以上才能达到临床需求,但此时易出现解离,表现出较强的 pH 依赖性。静脉注射剂对 pH 值的一般要求为 3~10<sup>[2]</sup>,在此范围内,氯诺昔康的溶解度远达不到治疗要求。提高氯诺昔康在水中的溶解度,在适宜的 pH 范围内使氯诺昔康溶解,并确保溶液在贮存过程中的稳定已成为氯诺昔康注射剂研制的关键及难点所在。HPCD(2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, HPCD)是  $\beta$ -环糊精的羟丙基衍生物,与其母体( $\beta$ -CD)相比,水溶性有了明显提高,能用包合的形式增大难溶性药物溶解度。它低毒、安全、有效,避免和减少了有机溶剂、助溶剂和表面活性剂的使用,HPCD 是美国 FDA 批准的第一个可供静脉注射的  $\beta$ -环糊精衍生物<sup>[3]</sup>,目前广泛应用于药物制剂中。本文用相溶解度法探讨了不同 pH 值下 HPCD 对氯诺昔康的包合增溶作用,为氯诺昔康注射剂的研制提供了依据。

## 1 试药与仪器

**1.1 试药** 氯诺昔康对照品(军事医学科学院微生物流行病学研究所提供,纯度 99.9%);HPCD(陕西礼泉化工有限实业公司)。

**1.2 仪器** 1601 型紫外可见分光光度计(日本岛津制作所);AB204-E 分析天平;F-33 型台式 PH 测试仪(北京屹源电子仪器科技公司)。

## 2 方法与结果

**2.1 检测波长的确定** 取一定量的氯诺昔康对照品,用适量乙腈溶解,再用磷酸盐缓冲液(pH7.0)配制成澄清溶液。HPCD 用磷酸盐缓冲液(pH7.0)配制成澄清溶液,在 200~400nm 内扫描,结果表明氯诺昔康在 377nm 处有最大吸收,HPCD 在此处无吸收,故选 377nm 波长为实验检测波长。

**2.2 标准曲线绘制<sup>[4]</sup>** 精密称取氯诺昔康对照品约 10mg 置于 50ml 量瓶中,用乙腈溶解并稀释至刻度,作为贮备液。再从中精密量取 0.5、1、2、3、4、5ml,分别置于 50ml 量瓶中,加磷酸盐缓冲液(pH7.0)稀释至刻度,摇匀,在 377nm 处测定吸收度,以吸收度(A)对浓度(C)进行线性回归,回归方程为

$$A = 0.0437C + 0.0014, r = 0.999$$

结果表明氯诺昔康在 2~20 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 内,吸收度与质量浓度呈良好的线性关系。

**2.3 稳定性试验** 取上述对照品溶液,配制后放置室温 1、2、4、8、12、24h,在 377nm 处测定其吸收度,结果表明氯诺昔康在 24h 内吸收度相对稳定。

**2.4 回收率试验<sup>[5]</sup>** 选择低、中、高浓度,精密称取氯诺昔康对照品约 1、5、10mg,置于 50ml 量瓶中,加入适量 HPCD(按氯诺昔康与 HPCD 物质质量比 1:2),加乙腈至刻度,超声振荡 10min,滤过,各取续滤液 2、1、1ml 分别置于 10、25、50ml 量瓶中,加磷酸盐缓冲液(pH7.0)至满,摇匀,在 377nm 处测定吸收度。计算溶液中氯诺昔康含量并计算回收率。每浓度测定 6 次,平均回收率分别为 89.71%、94.32%、100.07%,RSD 分别为 1.22%、2.43%、0.91%。

**2.5 不同 pH 值下氯诺昔康的增溶试验** 配制 pH7.0、pH8.0、pH9.0 的磷酸盐缓冲液,在每一相同 pH 的磷酸盐缓冲液中,加入不同量的 HPCD 溶液(1%~7%),再将过量的氯诺昔康分别加入上述各溶液中,于室温搅拌器中搅拌 8h,放置片刻,取上清液用 0.45 $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,滤液稀释至适宜浓度,用 377nm 处测定吸收度,计算药物浓度。同时在不加 HPCD 的不同 pH 磷酸盐缓冲液中,也加入过量氯诺昔康,依法操作。

以 HPCD 浓度为横坐标,药物浓度为纵坐标,绘制相溶解度图,见图 1。

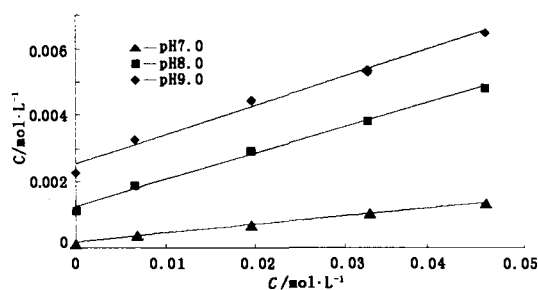


图 1 不同 pH 条件 HPCD 对氯诺昔康的增溶作用

Fig 1 The solubilization effect on lornoxicam of HPCD of pH and concentrations

由图可知,氯诺昔康的浓度随 HPCD 浓度的增大而增大,该体系相溶解度图属于 AL 型,呈线性增加,表明 HPCD 对氯诺昔康以 1:1 摩尔比例进行包合。此时,正反应速率和逆反应速率相等,溶液达到饱和溶解度。表观稳定常数(K)是衡量包合物稳定性的重要参数,实际上就是平衡常数,包合物的表观稳定常数由回归方程求得:

$$K = \text{斜率}/\text{截距}(1-\text{斜率})$$

它表示被包合药物分子与游离药物分子之间的动态平衡,K 值越大,增大溶解度的能力越强,反之

作用越弱。对图 1 进行线性回归,得出不同 pH 条件下的回归方程,从中又可得出不同 pH 条件下的表观稳定常数<sup>[5]</sup>。结果见表 2。

表 2 不同 pH 条件回归方程及稳定常数

Tab 2 The regression equation and stability constants with different pH

pH	回归方程	r	稳定常数 $K_{1:1}$
7.0	$Y = 0.0258X + 0.0002$	0.9987	132.42
8.0	$Y = 0.0796X + 0.0013$	0.9966	66.53
9.0	$Y = 0.0880X + 0.0025$	0.9930	38.60

### 3 讨论

HPCD 是一类  $\beta$ -环糊精的羟烷基化衍生物,是一种安全的注射用辅料。氯诺昔康由于其难溶性,在注射剂研发中造成了困难。作者在相同 pH8 条件下对氯诺昔康包合水溶液及未包水溶液作了影响因素试验,发现未包水溶液在 60℃ 放置 10d 后比包合水溶液含量下降 30.96%,并出现浑浊,未包水溶液在 95% 湿度下放置 10d 后比包合水溶液含量下降 8.37%。因此,只靠提高 pH 来增加氯诺昔康的溶解度是行不通的。目前,报道有用 EDTA 和烟酰胺作为氯诺昔康注射剂的配方,未见用 HPCD 增溶的报道。在实验中发现,氯诺昔康溶解度随 pH 增大及

HPCD 浓度的增大而增大,但表观稳定常数却随 pH 的增大而减小,表观稳定常数越小,说明 HPCD 对药物稳定作用越弱,解离度升高,使 HPCD 包合作用减弱。因此,在能达到临床用药浓度的情况下,选择稍低的 pH 增溶。HPCD 虽然安全无毒,但价格较贵,其浓度控制在能使氯诺昔康的溶解度达到临床要求即可。本实验为氯诺昔康注射液的研制提供了可行的依据,由于注射剂有较高质量要求,还需对其性质、稳定性等做继续考察。

### 参考文献:

- [1] 王京燕,王洪权.新的非甾体抗炎药物氯诺昔康[J].解放军药学学报,2002,18(4):215
- [2] 毕殿洲.药剂学(第4版)[M].北京:人民卫生出版社,1999.270
- [3] 陶涛.羟丙基倍他环糊精的特性及其药剂学运用[J].中国医药工业杂志,2002,33(6):304
- [4] 孙英华,施洁明.2-羟丙基- $\beta$ -环糊精对美洛昔康的包合作用[J].沈阳药科大学学报,2004,21(2):81
- [5] 何仲贵,唐星. $\beta$ -环糊精及其衍生物 2-羟丙基- $\beta$ -环糊精对布洛芬的增溶作用[J].沈阳药科大学学报,1998,15(4):235

(收稿日期:2005-09-07;修回日期:2005-11-21)

(本文编辑 魏萍)

文章编号:1008-9926(2006)02-0148-03 中图分类号:R927.2 文献标识码:A

## 高效液相色谱法测定复方芍药胶囊中芍药苷的含量

唐慧慧<sup>①</sup>,许腊英<sup>②</sup>,段雪云<sup>②</sup>,毛翼<sup>②</sup>

(<sup>①</sup>中国人民解放军海军总医院 药剂科 北京 100037; <sup>②</sup>湖北中医学院分析教研室 湖北 武汉 430061)

**摘要:**目的 建立复方芍药胶囊中芍药苷含量测定的高效液相色谱法,制定每粒胶囊中芍药苷的限量。方法 色谱柱为 ZORBAX-C<sub>18</sub>(4.6mm×250mm,5 $\mu$ m)、流动相为乙腈-0.1%磷酸(15:85),流速为 1.2ml/min。结果 芍药苷含量在 0.183~1.098 $\mu$ g 呈良好的线性关系,回归方程为  $C = 7.671 \times 10^{-5}A - 0.00325$  ( $r = 0.9997$ ),加样回收率平均为 100.35%,RSD 为 1.4%。结论 本法测定方法简单,重现性好,准确度高,特征性强,可用于该复方制剂中芍药苷含量测定。

**关键词:**复方芍药胶囊;芍药苷;高效液相色谱法

## Determination of Paeoniflorin in Compound Radix Paeoniae Alba Capsules by HPLC

TANG Hui-Hui<sup>①</sup>, XU Na-Ying<sup>②</sup>, DUAN Xue-Yun<sup>②</sup>, MAO Yi<sup>②</sup>

(<sup>①</sup>Department of Pharmacy, Naval General Hospital, Beijing 100037 China)

(<sup>②</sup>Department of Analytical Chemistry, Hubei College of Chinese Traditional Medicine, Wuhan 430061, Hubei China)

**ABSTRACT:** Aim To establish an HPLC method for determining paeoniflorin in compound Radix paeoniae alba capsules. Method The HPLC separation was performed on ZORBAX-C<sub>18</sub>(4.6mm×250mm,5 $\mu$ m) column with a mixture acetonitrile - 0.1% phosphoric acid solution (15:85) as the mobile phase, at a flow rate of 1.2ml/min. Result Paeoni-

① 作者简介:唐慧慧(1971-),女,湖北松滋人,理学学士,主管药师。研究方向:中药的质量分析。Tel:(010)66958230