http://www.hz-rush.com/products/item176.html

药品分析与质控

磺丁基醚 -β- 环糊精的高效毛细管电泳 - 间接 UV 法分析

姜锡娟[1]，李闻新[1]，杜玉民[2]，张 娟[1]，王 巧[1*]

（1. 河北医科大学药学院药物分析教研室；2. 河北医科大学药学院药物化学教研室，河北石家庄 050017）

摘要：建立了高效毛细管电泳 - 间接 UV 法测定药用辅料磺丁基醚 -β- 环糊精（SBE-β-CD）。采用未涂层熔融石英毛细管柱，以 30 mmol/L 苯甲酸 - 三羟甲基氨基甲烷（Tris）(pH 7.5）为运行缓冲液，分离电压 30 kV，检测波长 214 nm。考察了缓冲液类型与 pH、检测波长、电压、温度和样品浓度对测定的影响，并评价了不同批次的 SBE-β-CD。

关键词：磺丁基醚 -β- 环糊精；高效毛细管电泳；间接 UV 检测

中图分类号：TQ460.7+2; O657.8 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255 (2012) 03-0201-03

Analysis of Sulfobutyl Ether-β-cyclodextrin by High Performance Capillary Electrophoresis with Indirect UV Detection

JIANG Xijuan[1], LI Wenxin[1], DU Yumin[2], ZHANG Juan[1], WANG Qiao[1*]

(*1. Dept. of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Hebei Medical University; 2. Dept. of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017*)

ABSTRACT: An high performance capillary electrophoresis method with indirect UV detection was established for the analysis of sulfobutyl ether-β-cyclodextrin. An uncoated fused-silica capillary column was used with the running buffer of 30 mmol/L benzoic acid-Tris（pH 7.5）at the applied voltage of 30 kV and detection wavelength of 214 nm. The effects of running buffer, pH, detection wavelength, applied voltage, temperature and sample concentration on the analysis were investigated. Samples from different batches were evaluated.

Key Words: sulfobutyl ether-β-cyclodextrin; high performance capillary electrophoresis; indirect UV detection

磺丁基醚 β- 环糊精（SBE-β-CD，**1**）是 β- 环糊精（β-CD）的磺丁基醚化衍生物，是一种肾毒性小、水溶性好、溶血作用小的优良药用辅料。与 β-CD 和羟丙基 -β-CD 相比，**1** 的安全性、增溶与包合能力及稳定性更好，在药物制剂，尤其是注射剂领域应用前景广阔[1,2]。**1** 为不同取代度的混合物，对其中各取代度的组分进行分离分析成为其质量控制的关键。**1** 的分析方法[3-9]有毛细管电泳法、离子交换色谱法、NMR 法、离子对反相色谱法、LC-MS 法和 HPLC 法。本研究建立并优化了高效毛细管电泳 - 间接 UV 法分析 **1**，并评价了不同批次的样品。

1 仪器与试药

P/ACE™ MDQ 高效毛细管电泳仪（美国 Beckman 公司）。

1（批号 20090507、20090510、20090511、20090512、20090515、20090516、20090517 和 20090518，均由本院药物化学教研室合成）；苯甲酸、三羟甲基氨基甲烷（Tris）、硼砂和氢氧化钠均为分析纯，水为超纯水。

收稿日期：2011-08-02；修回日期：2011-11-10

作者简介：姜锡娟（1988–），女，硕士研究生，专业方向：药物质量控制与药动学。

Tel：013930122639

E-mail：13930122639@126.com

通信联系人：王 巧（1972–），女，教授，硕士生导师，从事药物质量控制与药动学研究。

Tel：0311-86265625

E-mail：qiaowang88@hotmail.com

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.

2 方法与结果

2.1 溶液配制

运行缓冲液：精密称取苯甲酸 366 mg，加水 80 ml 溶解，用 1 mol/L Tris 溶液调至 pH 7.5，转置 100 ml 量瓶中，加水定容，即得 30 mmol/L 的苯甲酸 -Tris 缓冲液（pH 7.5）。

供试品溶液：精密称取 **1** 30 mg，精密加入运行缓冲液 2 ml，涡旋溶解，即为供试品溶液。

2.2 电泳条件

毛细管柱 未涂层熔融石英毛细管柱（60.2 cm×50 μm×50 cm）；**运行缓冲液** 30 mmol/L 苯甲酸 -Tris 缓冲液（pH 7.5）；**温度** 25 ℃；**压力进样** 6 s（0.5 psi）；**分离电压** 30 kV；**检测波长** 214 nm；**检测模式** 间接模式。

开机后分别用 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液、水和运行缓冲液冲洗毛细管柱 10、5 和 5 min，每次进样前分别用上述 3 种溶液冲洗 5 min，并在电泳条件下运行 10 min。所有溶液在使用前均用 0.45 μm 微孔滤膜过滤并超声脱气 2 min。典型毛细管电泳图见图 1。

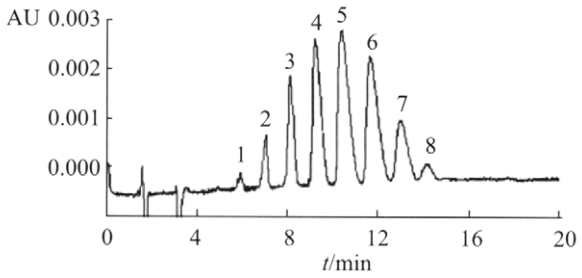

图 1　1 的典型毛细管电泳图谱

2.3 精密度和重复性试验

取样品按“**2.1**”项下方法配制供试品溶液，连续测定 6 次，以 5 号峰为参照峰，所有色谱峰相对迁移时间的 *RSD* 均小于 1.1%，峰面积百分比的 *RSD* 均小于 7.4%。

同上平行配制 6 份供试品溶液，分别进样测定，计算得所有色谱峰相对迁移时间的 *RSD* 均小于 0.86%，峰面积百分比的 *RSD* 均小于 6.8%。

2.4 稳定性试验

取供试品溶液，分别在室温下放置 0、2、4、6 和 8 h 后进样分析，与放置 0 h 相比，各色谱峰相对迁移时间的相对误差（*RE*）为 −1.9%～1.2%，峰面积百分比的 *RE* 为 −3.3%～10%，表明供试品溶液在 8 h 内基本稳定。

2.5 样品测定

按“**2.1**”项下方法配制 8 批供试品溶液，进样测定，记录峰面积，计算各样品峰面积百分比及其 *RSD*，结果见表 1。可见，8 批样品各峰面积百分比的 *RSD* 均为 2.2%～11%，表明样品成分较稳定，批间一致性较好。

3 讨论

1 无明显紫外吸收，不宜采用 UV 检测器直接检测，因此，本研究采用间接 UV 检测模式。在这种模式下，样品区带中的背景离子会被样品离子置换，从而使背景吸收下降[10]。本研究选择苯甲酸作为背景电解质，检测时，**1** 置换区带中的苯甲酸，削弱苯甲酸的紫外吸收而产生负信号，仪器再将这些负信号转换成正信号，从而进行分析。

表 1　8 批样品的峰面积百分比及 *RSD*/%

批号	1号峰	2号峰	3号峰	4号峰	5号峰	6号峰	7号峰	8号峰
20090507	0.98	2.82	8.88	19.00	26.21	25.33	13.45	3.33
20090510	0.94	3.81	10.64	19.85	27.81	23.61	10.95	2.40
20090511	0.90	3.72	9.89	19.19	27.27	24.11	12.30	2.62
20090512	0.85	3.40	10.04	20.12	28.07	23.70	11.27	2.56
20090515	1.00	3.85	10.18	18.85	28.08	24.16	11.42	2.46
20090516	0.72	3.51	9.60	20.11	27.51	24.18	11.65	2.72
20090517	0.88	3.20	9.43	18.50	27.79	24.99	12.53	2.69
20090518	0.87	3.27	9.85	20.27	27.41	24.00	11.42	2.90
RSD	10	10	5.4	3.5	2.2	2.5	7.0	11

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.

1 为 β-CD 的磺丁基醚化衍生物的钠盐，取代度越大，电离所携带的负电荷越多。由于试验所加电压为正向，检测窗口在负极方向，因此取代度越大、带负电荷越多的 **1** 组分表观迁移速度越慢，即在电泳图谱上，自左向右，各峰所代表的 **1** 组分取代度呈增加趋势。图 2 是试验条件下中性物质 β-CD（4 mg/ml）的电泳信号。由图 1 和图 2 可知，β-CD 出峰时间约 4 min，而 **1** 各组分均在 6 min 之后出峰，据此推测 **1** 毛细管电泳图谱中各峰所代表的组分取代度自左向右依次递增。

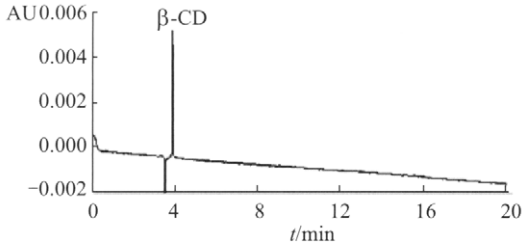

图 2 β-CD 的毛细管电泳图谱

本试验考察了不同背景电解质（苯甲酸 -Tris、苯甲酸 - 硼砂、苯甲酸 - 氢氧化钠）、pH（6.5、7.0、7.5、8.0 和 8.5）、检测波长（214 和 254 nm）、温度（20、25、30 和 40 ℃）、电压（20、25 和 30 kV）和样品浓度（10、15、20 和 30 mg/ml）对测定的影响，并最终选择背景电解质为苯甲酸 -Tris 溶液、pH 7.5、检测波长 214 nm、温度 25 ℃、电压 30 kV 以及供试品溶液浓度 15 mg/ml。结果显示，运行缓冲液的 pH 对色谱峰迁移行为和峰形影响最大。pH 减小，分离度增大，但分析时间延长、峰形变差。综合考虑，选定 pH 7.5。

参考文献：

[1] 刘春冬，王建华，徐世荣，等. 磺丁基醚 -β- 环糊精对药物的增溶作用 [J]. 中国现代应用药学，2006, **23**(8): 742-745.

[2] 谷福根，高永良，崔福德，等. 磺丁基醚 -β- 环糊精及其在药剂学中的应用 [J]. 中国新药杂志，2004, **13**(1): 15-19.

[3] Grard S, Elfakir C, Dreux M, *et al*. Analysis of sulfobutyl ether-beta-cyclodextrin mixtures by ion-spray mass spectrometry and liquid chromatography-ion-spray mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2001, **925**(1-2): 79-87.

[4] Luna EA, Bornancini ER, Tait RJ, *et al*. Evaluation of the utility of capillary electrophoresis for the analysis of sulfobutyl ether β-cyclodextrin mixtures [J]. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 1996, **15**(1): 63-71.

[5] Luna EA, Bornancini ER, Thompson DO, *et al*. Fractionation and characterization of 4-sulfobutyl ether derivatives of cyclomaltoheptaose (β-cyclodextrin) [J]. *Carbohydr Res*, 1997, **299**(3): 103-110.

[6] Luna EA, Vander Velde DG, Tait RJ, *et al*. Isolation and characterization by NMR spectroscopy of three monosubstituted 4-sulfobutyl ether derivatives of cyclomaltoheptaose (β-cyclodextrin) [J]. *Carbohydr Res*, 1997, **299**(3): 111-118.

[7] Grard S, Elfakir C, Dreux M, *et al*. Sulfobutyl ether-β-cyclodextrin fingerprint using ion pair reversed-phase chromatography [J]. *Chromatographia*, 1999, **50**(11-12): 695-700.

[8] Grard S, Elfakir C, Dreux M, *et al*. Characterization of sulfobutyl ether-β-cyclodextrins mixtures by anion-exchange chromatography using evaporative light scattering detection [J]. *J Chromatogr A*, 2000, **897**(1-2): 185-193.

[9] Szemán J, Csabai K, Kékesi K, *et al*. Novel stationary phases for high-performance liquid chromatography analysis of cyclodextrin derivatives [J]. *J Chromatogr A*, 2006, **1116**(1-2): 76-82.

[10] 陈一义. 毛细管电泳技术及应用 [M]. 1 版，北京：化学工业出版社，2000: 178.

S43-06 用双乙酰丙酮锌催化醛和盐酸羟胺转化成腈的简便方法 Enthaler S 等 [*Tetrahedron Lett*, 2012, **53**: 882]

芳醛和盐酸羟胺（1.2 当量）在甲苯中，于双乙酰丙酮锌（$Zn(acac)_2 \cdot H_2O$）（5% mol）催化下 100 ℃反应 24 h，得到相应的腈。13 例中 7 例收率 79%～99%，3 例由于苯环氟原子的吸电子效应只得到对应的酰胺。

[朱怡君摘]

S43-07 铜催化的卤代芳烃中卤素被亚硝基取代的简便方法 Amal JPJ 等 [*Tetrahedron Lett*, 2012, **53**: 1511]

卤（碘或溴）代芳烃和亚硝酸钾（3 当量）在 DMSO 中，三氟甲磺酸铜（25% mol）催化下，130 ℃反应 48 h，得到相应卤素被取代的硝基化合物。24 例中 23 例收率 45%～84%。富电子取代芳烃收率较高，缺电子芳烃收率一般。

[朱怡君摘]

http://www.hz-rush.com/products/item176.html

1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.