

- [4] ZHU J P, LIN X L, CHEN C M, et al. Determination of theophylline and doxofylline in human serum by HPLC [J]. Strait Pharm J (海峡药学), 2011, 23(6): 243-245.
- [5] LI D L, KAN Q C, LIU L. Effects of levofloxacin on pharmacokinetics of doxofylline in healthy volunteers [J]. Chin J New Drugs Clin Rem (中国新药与临床杂志), 2008, 27(9): 680-684.
- [6] YUAN Y D, ZHAO F, WANG S M. Effect of levofloxacin on blood concentration of doxofylline in acute exacerbation of COPD patients [J]. China Pharm (中国药房), 2012, 23(34): 3206-3209.
- [7] ZHAO S F, KAN Q C. Effects of prulifloxacin on pharmacokinetics of doxofylline in healthy volunteers [J]. China Pharm (中国药房), 2013, 24(18): 1668-1670.
- [8] ZHANG L, ZHANG M X, XU B, et al. Simultaneous determination of the concentration of theophylline and doxofylline in human serum by HPLC [J]. Chin J Hosp Pharm (中国医院药学杂志), 2009, 29(22): 1964-1965.
- [9] ZHANG J, YAO Q, ZHOU Q, et al. Simultaneous determination of the concentration of theophylline and doxofylline in human plasma by RP-HPLC [J]. China Pharmacy (中国药房), 2010, 21(42): 3974-3975.
- [10] LIN D, ZHENG H Y. Determination of doxofylline concentration in serum by RP-HPLC [J]. China Pharm (中国药业), 2010, 19(21): 15-16.
- [11] REVATHI R, ETHIRAJ T, THENMOZHI P, et al. High performance liquid chromatographic method development for simultaneous analysis of doxofylline and montelukast sodium in a combined form [J]. Pharm Methods. 2011, 2(4): 223-228.
- [12] LI F, KAN Q C, NIE H J. Effects of pazufloxacin mesilate on pharmacokinetics of doxofylline at steady state in rabbits [J]. J Zhengzhou Univ (Med Sci) (郑州大学学报: 医学版), 2010, 45(2): 222-225.
- [13] TAGLIARO F, DORIZZI R, FRIGERIO A, et al. Non-extraction HPLC method for simultaneous measurement of dyphylline and doxofylline in serum [J]. Clin Chem, 1990, 36(1): 113-115.
- [14] BI J L, FU C X, LI X B, et al. Simultaneous determination of theophylline and doxofylline concentration in human serum by RP-HPLC method [J]. China J Mod Med (中国现代医学杂志), 2011, 21(5): 652-658.
- [15] WANG S M, ZHANG Z Q, YANG X L, et al. Determination of the concentration of doxofylline in human serum by RP-HPLC [J]. China Pharm (中国药房), 2011, 22(34): 3209-3210.
- [16] KAN Q C, LI D L, SHI X Q. HPLC determination of doxofylline and pharmacokinetic study in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin J Pharm Anal (药物分析杂志), 2009, 29(5): 845-848.

收稿日期: 2013-08-16

近红外光谱法测定姜黄素-葡甲胺共晶的含量

杨培培¹, 丛晓东^{1*}, 蔡宝昌^{1,2} (1. 浙江中医药大学, 杭州 310053; 2. 南京中医药大学, 江苏省中药炮制重点实验室, 南京 210049)

摘要: 目的 利用近红外光谱法测定姜黄素-葡甲胺共晶的含量。方法 纯化共晶后, 建立紫外分光光度法含量测定的标准曲线, 初步估算共晶含量; 再进行近红外光谱扫描, 用偏最小二乘法建立含量测定模型, 并对建立的模型进行验证。结果 建立的姜黄素-葡甲胺共晶校正模型的相关系数(R)、校正均方差(RMSEC)分别为 0.999 86, 0.466。结论 建立了一种简便、快速、无损的共晶含量测定方法。

关键词: 近红外光谱; 姜黄素-葡甲胺共晶; 含量测定

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)08-0991-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.021

Determination of Curcumin-meglumine Cocrystal by Near-infrared Spectroscopy Rapidly

YANG Peipei¹, CONG Xiaodong^{1*}, CAI Baochang^{1,2} (1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Jiangsu Key Laboratory of Chinese Medicine Processing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210049, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To determine the concentration of curcumin-meglumine cocrystal by near infrared spectrum. **METHODS** After purification, standard curve of ultraviolet spectrophotometry was built to evaluate its concentration preliminarily. NIR spectrum was gotten, partial least square method was used to build the determination model, and validate the model. **RESULTS** The correlation coefficients(R), the root-mean-square error of calibration(RMSEC) of the calibration model for gardenia extract of counter-current gardenoside were 0.999 86 and 0.466. **CONCLUSION** The established method is simple, rapid and non-destructive for the determination of the concentration of cocrystal.

KEY WORDS: near infrared spectrum; curcumin-meglumine cocrystal; content determination

基金项目: 黄氏山茱萸治疗糖尿病肾病配伍增效物质基础及机理研究(81274056)

作者简介: 杨培培, 女, 硕士 Tel: 15168343631 E-mail: peipeiyangky@126.com *通信作者: 丛晓东, 硕士, 副教授 Tel: 15158023754 E-mail: yppfriend123@163.com

姜黄是我国的传统中药, 姜科姜黄属多年生草本植物, 具有破血行气、通经止痛的功能。姜黄素为常用中药姜黄中的主要成分, 作为香料和色素, 已经被广泛应用于食品行业。此外, 姜黄素具有广泛的药理学活性和低毒性, 具有抗肿瘤、抗炎、降血脂、抗纤维化、抗氧化等多种药理活性^[1-3]。姜黄素具有药理作用广、价格低、毒性低及分布广等优点, 使其在临床、食品添加剂方面具有广阔的应用前景。但是, 姜黄素难溶于水, 在体内不易吸收, 生物利用度低^[4-5], $t_{1/2}$ 较短, 限制了姜黄素的推广使用。药用辅料的应用对于药物制剂性能的改良, 生物利用度的提高及药物的缓释、控释性能等都有非常显著的作用^[6]。通过姜黄素和一种药用辅料制备一种姜黄素共晶, 改变其药动学行为, 可提高姜黄素的生物利用度, 延长半衰期, 使其持久发挥活性^[7-8]。但是共晶的含量测定是一个难题, 近红外光谱法是一种新型的绿色分析技术, 近红外光谱建模分析技术有分析速度快、相对损耗小等优点, 在药学方面应用广泛^[9-13]。本实验采用近红外光谱法测定姜黄素-葡甲胺共晶的含量。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Antaris 傅立叶变换近红外光谱仪, 配有积分球、样品旋转台、样品杯、光谱采集软件和 TQ 8.3.125 分析软件(美国 Thermo 公司); UV-2450 型紫外可见分光光度计(日本岛津); XS-105 电子分析天平(0.01 mg, 瑞士 METTLER TOLEDO)。

1.2 试药

姜黄素-葡甲胺共晶为本实验室自制; 姜黄素(上海三爱思试剂有限公司, 批号: 20110801, 含量>99.0%); 葡甲胺(西安力邦制药有限公司, 批号: 051002); 二氯甲烷、无水乙醇均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 紫外分光光度法测定姜黄素-葡甲胺共晶的含量

2.1.1 对照品溶液制备 精密称取约 1.5 mg 姜黄素, 置于 100 mL 量瓶中, 以无水乙醇溶解并定容, 摇匀, 即得浓度为 $15.00 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的姜黄素对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液制备 精密称取姜黄素-葡甲胺共晶约 10 mg, 加二氯甲烷 10 mL, 超声 30 min, $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 精密吸取 1 mL 续滤液置

于蒸发皿中, 于水浴锅上挥干, 加无水乙醇适量溶解, 转移至 10 mL 量瓶中定容, 即得。

2.1.3 样品制备 按 1:2 的化学计量比取姜黄素和葡甲胺, 混匀, 得物理混合物。用电子分析天平准确称取一定量的姜黄素-葡甲胺共晶, 加入物理混合物, 使姜黄素-葡甲胺共晶的含量分别约为 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%……10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%混匀(共 95 批样品), 备用。

2.1.4 测定波长选择 对照品溶液及供试品溶液经紫外扫描, 发现两者都在 425 nm 处有最大吸收, 故确定检测波长为 425 nm。

2.1.5 线性关系 精密吸取对照品溶液 1, 2, 3, 4, 5 mL, 分别置于 10 mL 量瓶中, 用无水乙醇稀释至刻度。用无水乙醇作为空白对照, 在 425 nm 处测定吸收度。以吸收度值 A 对姜黄素浓度 C 进行回归, 得到的回归方程为: $A=0.123\ 37C-0.011\ 42$ ($r=0.999\ 6$), 表明姜黄素在 $1.50\sim7.50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。

2.1.6 样品测定 取供试品溶液 3 份, 分别于 425 nm 处测定吸收度, 结果带入标准曲线进行计算。

2.2 近红外光谱的采集

将样品置于样品杯中, 摊平, 然后以空气为参比, 扣除背景, 采集光谱图。采样方式: 积分球漫反射; 采集区间: $4\ 000\sim10\ 000 \text{ cm}^{-1}$; 分辨率 8.0 cm^{-1} ; 扫描次数 64 次; empty 门衰减; 增益为 1; 温度 $(25\pm2)^\circ\text{C}$, 相对湿度 45%~50%。每份样品扫描 3 次, 求平均值作为样品的近红外光谱, 见图 1。

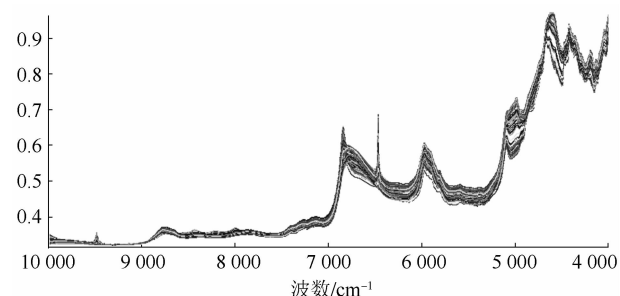


图 1 95 批姜黄素-葡甲胺共晶样品的近红外光谱图

Fig. 1 The near-infrared spectrogram of 95 batches of curcumin-meglumine cocrystal

2.3 建立模型方法

运用 TQ 分析软件进行数据处理, 选择多元信号校正(MSC)以解决基线漂移, 进行了偏最小二乘法(PLS)和主成分回归法(PCR)建模算法的比较。结果表明 PLS 所建立的模型优于 PCR 法, 故选定采

用 PLS 法建立定量校正模型。以相关系数(R)和校正均方差(RMSEC)为指标选择建模参数和优化模型结构,以预测均方差(RMSEP)来考察模型的预测性能和推广能力。

表 1 不同的预处理方法对模型的影响

Tab. 1 The impact of different pretreatment methods on the model

预处理方法	R	RMSEC	RMSEP	因子数	PI
Constant	0.990 38	3.82	5.36	6	77.2
MSC	0.993 22	3.21	5.61	7	76.1
SNV	0.993 18	3.22	5.58	7	76.3
MSC+no smooth(一阶导数)	0.988 51	4.17	6.10	4	74.0
MSC+SG(一阶导数)	0.990 65	3.77	6.24	5	73.4
MSC+ND(一阶导数)	0.989 75	3.94	5.91	5	74.9
MSC+ no smooth (二阶导数)	0.999 86	0.466	0.615	8	73.8
MSC+SG(二阶导数)	0.986 93	4.45	6.19	3	73.6
MSC+ND(二阶导数)	0.989 25	4.04	6.02	4	74.4

2.3.2 波段选择 以 R 和 RMSEC 为指标,不断优化谱段范围,最终选择多谱段建模,分别为 6 464.22~5 823.97 cm^{-1} , 6 930.91~6 483.50 cm^{-1} 。

2.3.3 因子数选择 建立模型时,所选的主因子数对预测结果有较大影响。如果 PLS 所用的因子数太少,光谱中一些有用的信息尚未被包含而导致模型预测能力欠佳;反之,选择的因子数过多,则出现过拟合现象影响其结果,本实验主因子数选择为 8。

2.3.4 模型建立 从样品中选取 64 个为标准样本集,12 个为验证集。运用 PLS 法建立麦冬样品的定量校正模型,建模因子数为 8。结果如图 2 所示,相关系数为 0.999 86, RMSEC 为 0.466。5 个内部验证集样品的真实值、预测值、绝对误差及相对误差的结果见表 2。

2.3.5 外部验证 选择 16 批样品进行外部验证,以检验模型。预测值与真实值之间建立回归方程,回归方程为 $Y=1.000\ 3X+0.011\ 6$, 预测值与真实值的相关系数达 1,详情见表 3。

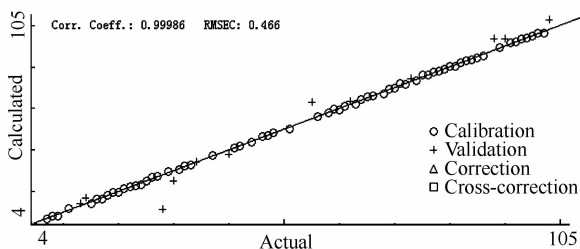


图 2 PLS 建模结果

Fig. 2 The result of PLS calibration mathematics model

2.3.1 处理方法选择 采用不同的预处理方法建立校正模型,根据 R、RMSEC、RMSEP、PI 数值比较,在所选择的谱段范围内,采用 MSC+二阶导数预处理方法建模。所得结果如表 1。

表 2 内部验证结果

Tab. 2 The result of interior validation

序号	样品编号	实测值/%	预测值/%	绝对误差/%	相对误差/%
1	14	18.00	17.99	0.01	0.06
2	19	22.00	22.09	0.09	0.41
3	29	33.00	33.03	0.03	0.09
4	54	58.00	58.01	0.01	0.02
5	72	76.00	75.98	0.02	0.03

表 3 外部验证结果

Tab. 3 The result of exterior validation

序号	样品编号	实测值/%	预测值/%	绝对误差/%	相对误差/%
1	4	8.00	8.17	0.17	2.13
2	19	23.00	22.76	0.24	1.04
3	21	25.00	25.05	0.05	0.20
4	23	27.00	27.17	0.17	0.63
5	30	34.00	33.99	0.01	0.03
6	37	41.00	40.81	0.19	0.46
7	62	56.00	55.88	0.12	0.21
8	57	61.00	60.93	0.07	0.11
9	62	66.00	66.19	0.19	0.29
10	66	70.00	69.90	0.10	0.14
11	74	78.00	78.09	0.09	0.12
12	75	79.00	78.78	0.22	0.28
13	78	82.00	82.16	0.16	0.20
14	79	83.00	83.19	0.19	0.23
15	90	94.00	93.88	0.12	0.13
16	91	95.00	95.14	0.14	0.15

3 讨论

本方法可以为姜黄素-葡甲胺共晶含量的测定提供可靠的实验方法。以上结果表明,红外建模适用于固体共晶的含量测定,方法简便易行,精

密度和稳定性, 准确性符合要求。因此, 这一方法的应用和推广可以为药学共晶的研究提供更好的支持。

REFERENCES

- [1] CUI J, ZAI X G, LOU H X. Research progress of curcumin [J]. Cent South Pharm(中南药学), 2005, 3(2): 108-111.
- [2] YU T T, JIANG F S, LIU N N, et al. Study on release and anti-tumor effect of curcumin derivatives *in vitro* [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(3): 289-293.
- [3] WANG W X, XIONG X B, MAO W H. Effect of curcumin on hemorrheology, platelet aggregation, anti-oxidation and fibrinolytic system of hyperlipidemic rabbit [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(6): 598-601.
- [4] HAN G, WANG X Y, WANG Y N, et al. Different medicine turmeric extracts of the stabilizing effect of curcumin [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2007, 32(9): 21-23.
- [5] ANAND P, KUNNUMAKKARA A B, NEWMAN R A, et al. Bioavailability of curcumin: problems and promises [J]. Mol Pharm, 2007, 4(6): 807-818.
- [6] QIN H Y. Carboxymethyl chitosan gel new accessories slow release preparation, characterization and application [D]. Wuhan University of Technology: 2007.
- [7] BAK A, GORE A, YANEZ E, et al. The co-crystal approach to improve the exposure of a water-insoluble compound: AMG 517 sorbic acid co-crystal characterization and pharmacokinetics [J]. J Pharm Sci, 2008, 97(9): 3942-3956.
- [8] HIGUCHI T, PITMAN I H. Caffeine complexes with low water solubility: synthesis and dissolution rates of 1:1 and 1:2 caffeine-gentisic acid complexes [J]. J Pharm Sci, 1973, 62(1): 55-58.
- [9] BAI Y, ZHANG W, WANG X, et al. Determination content of baicalin in Yinhuang granules from different manufacturers factories by near infrared spectroscopy [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2010, 35(2): 166-168.
- [10] SU B R, YE B, GENG C X, et al. Rapid determination of puerarin in Xiaoke pill by near-infrared spectroscopy [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2011, 36(6): 672-675.
- [11] WU L M, YANG Q, ZHOU S, et al. Rapid determination of polydatin, resveratrol and emodin in Rhizoma Polygoni Cuspidati NIRS [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2012(9): 1583-1588.
- [12] DONG X Q, WEI H Z, RAO Y, et al. Rapid determination of loganin in Liuweidihuangwan by near infrared spectroscopy [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2011(8): 1543-1546.
- [13] BAI Y, LIU J Y, LEI J W, et al. Rapid Determination of Moisture in Qiju Dihuang Pills by Near-infrared Spectroscopy Technique [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(1): 52-54.

收稿日期: 2013-07-25

HPLC 测定氯雷他定的含量及其有关物质

唐立超, 郭伟斌, 郑淑凤, 黄剑英, 李玲玲(厦门市药品检验所, 福建 厦门 361012)

摘要: 目的 建立高效液相色谱法测定氯雷他定含量及其 5 种有关物质。方法 采用 Agilent TC-C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 以乙腈-2%冰醋酸溶液为流动相, 梯度洗脱, 流速为 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长为 276 nm。结果 氯雷他定及其 5 种杂质分离良好。氯雷他定、地洛他定、*N*-甲基地洛他定、三环酮、杂质 F、杂质 I 分别在 3.2~106.7, 0.97~58.3, 0.59~35.5, 0.58~34.5, 0.59~35.4, 0.82~49.3 μg·mL⁻¹ 内线性关系良好($r=0.999\ 4\sim0.999\ 9$)。结论 本方法准确、灵敏、可靠, 可用于氯雷他定原料药和制剂的质量研究和质量控制。

关键词: 氯雷他定; 有关物质; 含量测定; 高效液相色谱法

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)08-0994-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.022

Determination of Content and Related Substances of Loratadine by HPLC

TANG Lichao, GUO Weibin, ZHENG Shufeng, HUANG Jianying, LI Lingling(Xiamen Institute for Drug Control, Xiamen 361012, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HPLC method for the determination of the content and related substances of loratadine. **METHODS** Agilent TC-C₁₈ column was used, the mobile phase consisted of acetonitrile-2% acetic acid solution, gradient elution. The flow rate was 1.0 mL·min⁻¹. The detection wavelength was 276 nm. **RESULTS** Loratadine and its impurities could be separated with a good resolution. Loratadine, desloratadine, *N*-methyl-desloratadine, tricyclic ketone, impurity F

基金项目: 厦门市重大科技项目(3502Z20121035)

作者简介: 唐立超, 女, 硕士, 药师 Tel: (0592)5619836

E-mail: tangchong100@gmail.com