

非洛地平与二甲亚砜形成溶剂合物的多态性研究

聂金菊, 张丽, 杨德智, 吕扬* (北京协和医学院&中国医学科学院药物研究所, 北京市晶型药物研究重点实验室, 药物晶型研究中心, 北京 100050)

摘要: 目的 研究非洛地平溶剂合物存在的晶型多态性。方法 采用溶液挥发法获得非洛地平溶剂合物晶型, 命名为晶 XIB 型(二甲亚砜溶剂合物 1:1); 采用 X 射线衍射技术、热分析技术、傅里叶变换红外光谱技术等对非洛地平晶 XIB 型进行晶型状态表征。结果 通过与已报道的非洛地平晶 XIA 型(二甲亚砜溶剂合物 1:1)比较发现, 本实验获得的晶 XIB 型为非洛地平的二甲亚砜溶剂合物的 1 种新亚型, 单晶 X 射线衍射分析结果显示晶 XIB 型属于单斜晶系, $P2_1/c$ 空间群, 晶胞内分别含有 4 个非洛地平分子和 4 个二甲亚砜溶剂分子, 主体分子与客体分子通过 N-H...O 氢键相连, 差示扫描量热法与热重法分析结果表明晶 XIB 型为 1 分子二甲亚砜溶剂合物。结论 非洛地平的二甲亚砜(1:1)溶剂合物存在多态性, 即晶 XIA 型与晶 XIB 型, 二者在分子排列方式存在明显差异; 其理论粉末 X 射线衍射图谱间亦存在显著差异。

关键词: 非洛地平; 溶剂合物; 多晶型; 溶剂种类; 溶剂数量; 多种分析技术表征

中图分类号: R944.15

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)07-0849-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.07.004

Study on the Polymorphism of Dimethyl Sulfoxide Solvatomorph for Felodipine

NIE Jinju, ZHANG Li, YANG Dezhi, LYU Yang* (Beijing City Key Laboratory of Polymorphic Drugs, Center of Pharmaceutical Polymorphs, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the polymorphism of felodipine solvatomorph systematically. **METHODS** A dimethyl sulfoxide solvate(1:1) of felodipine, named form XIB, was prepared by crystallization from solvent through slow evaporation and characterized by X-ray crystallography, thermal analysis and Fourier transform infrared spectroscopy. **RESULTS** Compared with the reported form XIA, another felodipine dimethyl sulfoxide solvate(1:1), found that the prepared sample was a new felodipine dimethyl sulfoxide solvate hypotype. Single-crystal X-ray diffraction results displayed that form XIB belonged to monoclinic $P2_1/c$ space group, the unit cell consisted of four felodipine molecules and four dimethyl sulfoxide solvent molecules, respectively, and the host molecules interacted with the guest solvent molecules by hydrogen bond N-H...O. Differential scanning calorimetry and thermal gravimetric analyzer results also illustrated form XIB was a felodipine dimethyl sulfoxide solvate(1:1). **CONCLUSION** It is revealed that felodipine dimethyl sulfoxide solvate(1:1) existed the polymorphism, including forms XIA and XIB. The molecular arrangements of forms XIA and XIB were obvious different as well as their simulated powder X-ray diffraction patterns.

KEY WORDS: felodipine; solvatomorphism; polymorphism; species of solvents; quantities of solvents; multifarious analytic technologies characterized

非洛地平是一种二氢吡啶类钙通道阻滞剂, 临床上主要用于轻、中度原发性高血压的治疗, 由瑞典阿斯特拉(Astra)公司开发, 于 1988 年作为抗高血压药首次在丹麦上市^[1-2], 其结构式见图 1。非洛地平的化学名称为(±)-2,6-二甲基-4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-3,5-吡啶二甲酸甲酯乙酯, 该药品被收录于中国药典 2015 年版二部^[3]。

迄今为止, 非洛地平已有 14 种晶型被报道, 其中 5 种晶型属非溶剂合物^[4-8], 9 种晶型属溶剂合物^[9-11], 溶剂合物约占发现晶型数量的 64%, 由

此说明形成溶剂合物可能是非洛地平药品多晶型产生的重要影响因素。虽然关于非洛地平多晶型和溶剂合物的报道很多, 但是迄今还没有对非洛地平溶剂合物多态性的详细研究报道。本实验通过对二甲亚砜溶剂合物的晶型研究, 发现了该化合物新的晶型多态性物质状态, 即在相同结晶溶剂种类和相同结晶数量中亦可存在多晶型的不同亚型多态性现象。采用单晶 X 射线衍射晶体结构分析(SXRD)、粉末 X 射线衍射(PXRD)、热分析技术(DSC)、傅里叶变换红外光谱技术(FT-IR)等现代

基金项目: 重大新药创制“十二五”规划项目(2012ZX09301-002-001-013)

作者简介: 聂金菊, 女, 博士生 Tel: 13552575815 E-mail: niejinju@163.com

*通信作者: 吕扬, 女, 研究员, 博导 Tel:

(010)63165212 E-mail: luy@imm.ac.cn

分析技术分别对非洛地平溶剂合物新晶型进行了系统表征,首次定量描述了新的晶 XIB 型的晶型结构特征。

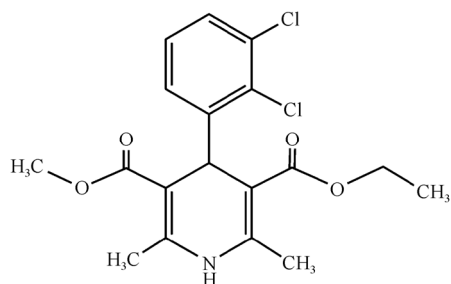


图 1 非洛地平的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of felodipine

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

非洛地平原料(成都宇洋科技发展有限公司,批号:20130801),采用 HPLC 面积归一化法测定纯度为 98.52%;二甲亚砜为分析纯试剂(国药集团化学试剂公司);实验用水为去离子蒸馏水。

Rigaku Micro Max-002+ CCD 单晶衍射仪(美国 Rigaku 公司); Rigaku D/MAX-2550 X 射线粉末衍射仪(日本 Rigaku 公司); DSC 1 差示扫描量热仪(瑞士 Mettler Toledo 公司); DSC/TGA 1 热重分析仪(瑞士 Mettler Toledo 公司); Spectrum 400 FT-IR 红外光谱仪(美国 Pekin Elmer 公司); XS105 Dual Range 型分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司)。

1.2 方法

1.2.1 非洛地平晶 XIB 型溶剂合物制备方法 取非洛地平样品 250 mg 完全溶解于 20 mL 二甲亚砜与水(3:1)混合溶剂中,室温 20 °C 下缓慢挥发,晶体生长 20 d 后获得无色透明针状晶体样品。

1.2.2 SXRD 使用单晶衍射仪,实验条件为在室温下(293 K),采用 CuK α 靶($\lambda=1.541\ 78\ \text{\AA}$)收集衍射强度数据, CrystalClear 软件包对收集的衍射数据做吸收校正, SHELXS 97(Sheldrick, 2008)直接法解析晶体结构,最小二乘法进行结构参数校正,计算获得非洛地平新晶 XIB 型单晶结构数据^[12],结果见表 1。

1.2.3 PXRD 理论图谱计算 使用单晶 X 射线衍射获得非洛地平晶 XIB 型数据,采用 MERCURY 软件(Version 3.3,剑桥晶体数据库)计算获得该晶型的理论 PXRD 图谱,计算设置条件为初始角度 3°,终止角度 50°,步长 0.02°。

1.2.4 DSC 使用 Mettler Toledo DSC 1 差示扫描量热仪进行 DSC 检测,实验条件:约 3 mg 样品置于非密闭定位的标准铝坩埚中,温度范围 30~200 °C,升温速率 10 °C·min⁻¹。采用 Mettler Toledo DSC/TGA 1 热重分析仪进行 TG 分析,实验条件:约 10 mg 样品置于氧化铝坩埚中,温度范围为 30~500 °C,升温速率为 10 °C·min⁻¹,以氮气作为保护气,气体流速为 50 mL·min⁻¹。采用 STAR 软件包对谱图进行记录及进一步分析处理。

1.2.5 FT-IR 采用衰减全反射法,光谱扫描范围为 4 000~650 cm⁻¹,仪器分辨率为 4.0 cm⁻¹,使用 SPECTRUM 软件包(PekinElme)记录实验数据及处理图谱。

2 结果与讨论

2.1 单晶 X 射线衍射分析结果

非洛地平晶 XIB 型的分子结构椭球图和分子堆积图分别见图 2 和图 3。

SXRD 结构分析表明,非洛地平晶 XIB 型属溶剂合物,不对称单元由 1 分子非洛地平和 1 分子二甲亚砜组成,二者比例为 1:1,客体分子位于主体分子一侧,见图 2。非洛地平晶 XIB 型的主体分子结构中二氯苯环与二氢吡啶环均以平面形式存在,二者相互垂直夹角为 90.2°,侧链甲酯和乙酯上的羰基基团(C=O)均指向二氢吡啶环中的甲基,主体分子以一种相对能量较低的构象异构体存在。

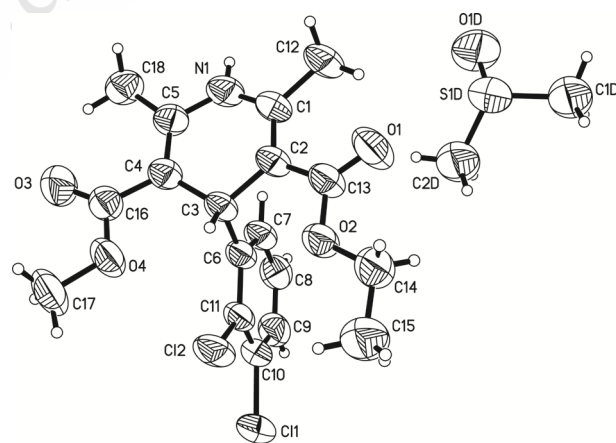


图 2 非洛地平的二甲亚砜溶剂合物晶 XIB 型分子结构图
Fig. 2 Molecular structure for form XIB of felodipine dimethyl sulfoxide solvate

将非洛地平晶 XIB 型与已报道的晶 XIA 型相比^[11],二者非洛地平分子构象一致,基本单元组成相同,但分子对称性空间群和晶胞参数不同,

这表明晶 XIB 型与晶 XIA 型应属不同晶型状态，研究证明非洛地平与二甲亚砜形成 1：1 的溶剂合物存在多种亚型。

非洛地平晶 XIB 型的分子堆积图见图 3，在晶 XIB 型结构中主客体分子未明显分开，溶剂分子位于相邻两主体分子之间与二氯苯环形成一种“面对面”的连接方式。主体分子中二氯苯环以一种常见的中心对称的“背对背”的方式排列^[11]，形成平行于(100)平面的二维层状结构(图 3A)。将每组第 2 个二氯苯环以中心对称“背对背”方式排列的分子对相互翻转 90°后则形成一个平行于(001)平面的二维梯形结构(图 3B)，相互垂直的主体分子通过二氯苯环的碳原子与甲酯或乙酯的羰基氧原子形成的非经典氢键 C₈-H₈⋯O₁ 和 C₉-H₉⋯O₃ 相联系，这种分子堆积方式在已报道的其他非洛地平溶剂合物中是很少见的^[9-11]。客体分子与主体分子紧密排列主要通过 N-H⋯O 氢键相连。相比之下，晶 XIA 型结构中的主客体分子分开明显，溶剂分子位于主体分子以相同方式排列形成的二维层状结构之间，通过 N-H⋯O 氢键与主体分子相连^[11]。

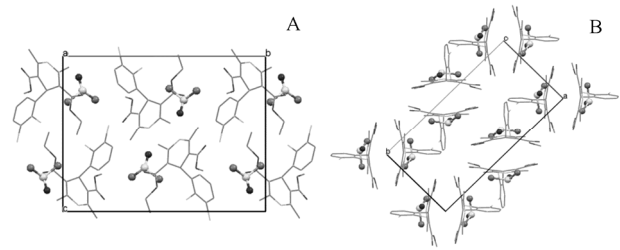


图 3 非洛地平的二甲亚砜溶剂合物晶 XIB 型分子堆积图 A-晶 XIB 型平行于(100)平面的二维层状结构；B-晶 XIB 型平行于(001)平面的二维梯形结构；主体分子以线状图表示，客体分子以球棍图表示，为了图谱清晰氢原子已被删除。

Fig. 3 Stereochemical structure for form XIB of felodipine dimethyl sulfoxide solvate

A-a view of the two dimensional layer structure of form XIB along (100) plane; B-a view of the two dimensional ladder-type structure of form XIB along (001) plane; Host molecules were shown as wireframe model, guest molecules were shown as ball and stick model and hydrogen atoms were omitted for clarity.

经计算，在非洛地平晶 XIB 型结构中可容纳的溶剂体积为 513.0 Å³，主体分子主要通过二氢吡啶的氮原子与客体分子的 S=O 基团上的氧原子形成氢键作用，结合已报道的非洛地平溶剂合物中客体分子的结构特点^[9-11]，推测结构中含有 C=O 或 S=O 等基团，且体积约为 100~300 Å³ 的客体分子与主体分子发生作用。

表 1 非洛地平晶 XIB 型及其已报道的溶剂合物的晶体学数据及结构参数

Tab. 1 Crystallographic data for form XIB and the reported solvates of felodipine

	晶 XIB 型	晶 XIA 型 ^[11]	[Fel+FA] ^[9]	[Fel+APN] ^[11]	[Fel+ATN] ^[11]	[Fel+DMAA] ^[10]	[Fel+DMEU] ^[10]	[Fel+TMU] ^[10]
分子式	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄ ·C ₂ H ₆ OS	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄ ·C ₂ H ₆ OS	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄ ·CH ₃ ON	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄ ·C ₈ H ₈ O	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄ ·C ₃ H ₆ O	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄ ·C ₄ H ₉ NO	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄ ·C ₅ H ₁₀ N ₂ O	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄ ·C ₅ H ₁₂ N ₂ O
晶系	Monoclinic	Triclinic	Triclinic	Orthorhombic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic
空间群	P2 ₁ /c	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	C2/c	P2 ₁ /c
a/Å	9.414 0(19)	8.660(3)	9.636 0(19)	7.394 0(7)	9.177 4(8)	9.107 5(4)	28.654 4(2)	16.326 1(18)
b/Å	17.375(3)	9.816(3)	11.335(2)	11.499 1(10)	16.698 3(15)	15.797 0(7)	11.445 0(5)	11.486 6(11)
c/Å	14.752(5)	13.782(4)	11.685(2)	29.003(2)	14.337 5(11)	16.689 4(7)	14.573 0(6)	14.746 8(17)
α/(°)	90.00	87.37(2)	100.99(3)	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00
β/(°)	111.15(3)	1 79.17(3)	112.09(3)	90.00	105.865(4)	105.699(1)	90.715(1)	111.959(3)
γ/(°)	90.00	77.79(3)	107.52(3)	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00
V/Å ³	2 250.4(10)	1 124.6(6)	1 058.9(4)	2 466.0(4)	2 113.5(3)	2 311.55(17)	4 778.8(3)	2 564.9(5)
Z	4	2	2	4	4	4	8	4
d _{calcd} /g·cm ⁻³	1.365	1.365	1.346	1.359	1.390	1.354	1.385	1.296
Measured reflections	29 478	4 671	4 547	11 352	33 416	30 341	36 365	21 211
Independent reflections	4 288	3 924	3 944	4 368	4 003	5 576	5 967	5 566
R _{int}	0.099 0	0.042	1.078	0.036	0.046	0.027	0.024	0.063
R ₁ [I>2σ(I)]	0.084 4	0.084	0.062 7	0.053	0.040	0.048	0.047	0.056
wR ₂ (all)	0.242 0	0.242	0.187 2	0.119	0.086	0.142	0.125	0.158
Goodness of fit on F ²	1.039	1.04	1.078	1.07	1.04	1.07	1.08	0.96
CCDC 号	1 432 082	1 048 182	675 336	1 048 181	1 048 180	935 390	935 391	935 392

2.2 粉末 X 射线衍射理论图谱分析

由非洛地平晶 XIB 型及文献报道^[9-11]给出的其他非洛地平溶剂合物的单晶 X 射线衍射数据, 通过计算获得其粉末 X 射线衍射理论图谱, 见图 4。非洛地平晶 XIB 型理论图谱与非洛地平丙酮溶剂合物[FEL+ATN](图 4aE)的相似, 因为二者分子

对称性和排列规律相似; 非洛地平晶 XIB 型理论图谱与晶 XIA 型及其他溶剂合物的图谱存在显著差异, 表现在非洛地平晶 XIB 型其较强的特征衍射峰(以 2θ 表示)分别为 8.18° , 10.06° , 11.04° , 14.14° , 16.42° , 19.00° , 20.22° , 21.44° , 22.80° , 24.72° , 25.44° , 28.04° 。

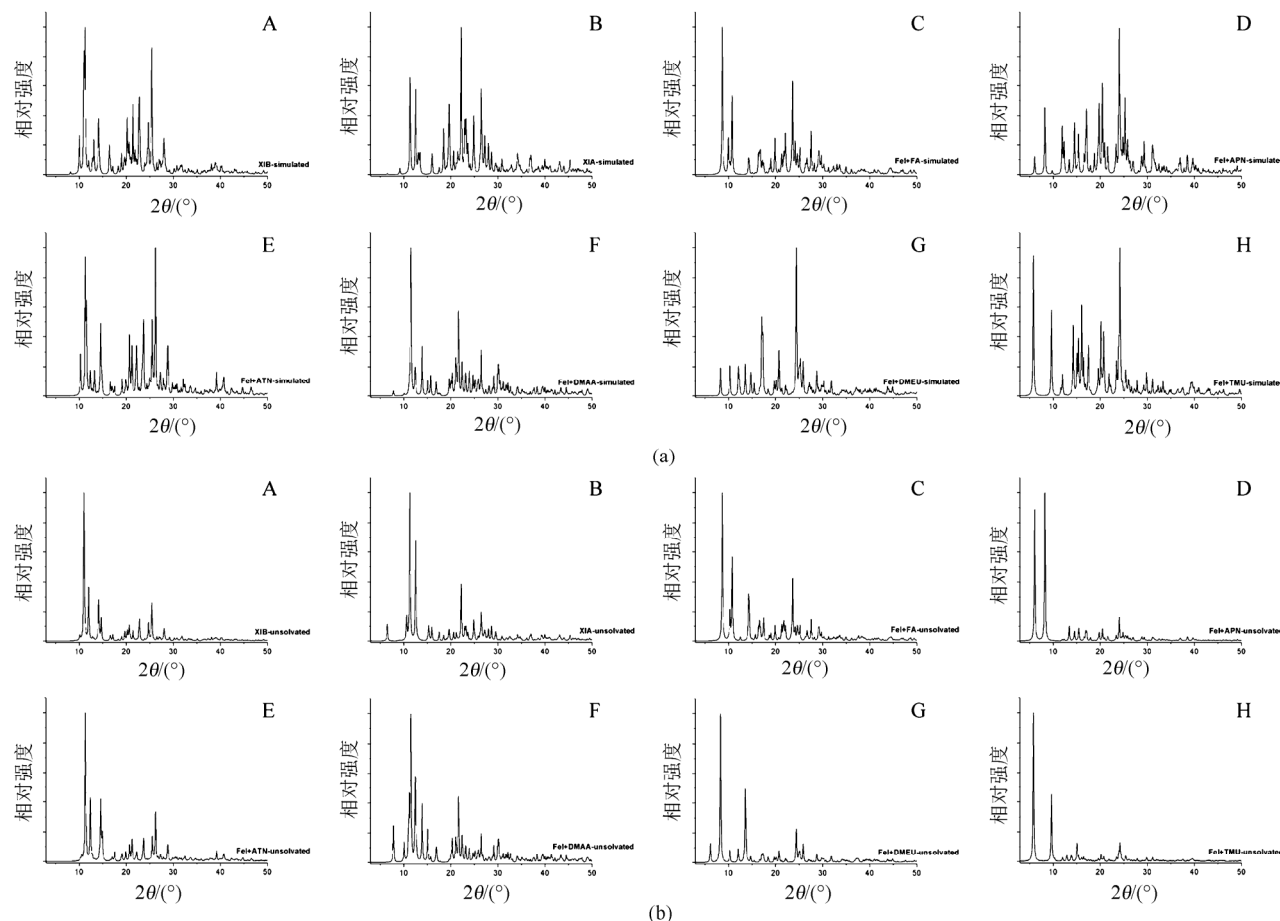


图 4 非洛地平的溶剂合物扣除溶剂前后理论图谱

(a)-非洛地平溶剂合物的理论粉末图谱; (b)-非洛地平溶剂合物扣除溶剂后的理论粉末图谱; A-晶 XIB 型; B-晶 XIA 型; C-[FEL+FA]; D-[FEL+APN]; E-[FEL+ATN]; F-[FEL+DMAA]; G-[FEL+DMEU]; H-[FEL+TMU]。

Fig. 4 Comparison of simulated PXRD patterns for different solvates and after deducting solvents of felodipine

(a)-simulated PXRD patterns for different solvates of felodipine; (b)-simulated PXRD patterns for different solvates after deducting solvents of felodipine; A-form XIB; B-form XIA; C-[FEL+FA]; D-[FEL+APN]; E-[FEL+ATN]; F-[FEL+DMAA]; G-[FEL+DMEU]; H-[FEL+TMU]。

本实验分别研究了含有结晶溶剂和去除结晶溶剂对其粉末 X 射线衍射图谱的影响, 如图 4a 与图 4b 所示, 可以看出不同溶剂合物在扣除结晶溶剂分子后其理论粉末 X 射线衍射图谱均发生了显著变化, 不同晶型图谱之间亦存在显著差异。

比较非洛地平二甲亚砷的晶 XIA 型与晶 XIB 型, 含有结晶溶剂和不含结晶溶剂的粉末 X 射线衍射图谱均存在较大差异, 为不同晶型; 溶剂分子的种类、介入位置、分子排列方式及作用方式的不同, 导致了各溶剂合物间理论粉末图谱的差

异, 粉末 X 射线衍射分析技术可实现对非洛地平溶剂合物的不同晶型的有效鉴别目的。

2.3 热分析结果

非洛地平晶 XIB 型的 DSC 和 TG 图谱见图 5。其 DSC 图谱中 onset 值为 75.58°C , 吸热峰为晶 XIB 型的脱溶剂峰, 由于此温度明显低于二甲亚砷溶剂的沸点, 使得脱掉的溶剂未完全蒸发, 将部分去溶剂后的非洛地平分子溶解, 导致图中未出现有关非洛地平的熔融峰^[10]。与文献报道的晶 XIA 型的 DSC 结果[onset 值为 $(80.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$]^[11]相

比,晶 XIB 型的脱溶剂温度较低。表明 DSC 技术可实现非洛地平的二甲亚砜溶剂合物的不同晶型鉴别目的。

TG 结果显示晶 XIB 型失溶剂重量为 15.53%,相当于 1 分子二甲亚砜,此结果与 SXRD 结果一致。高温转晶实验显示晶 XIB 型在 130 °C 条件下加热 1.0 h 后,DSC 曲线上仅存在 1 个吸热峰,onset 值为 140.48 °C,对应非洛地平晶 I 型的熔融峰,说明晶 XIB 型不稳定,脱溶剂后转化为非洛地平晶 I 型。

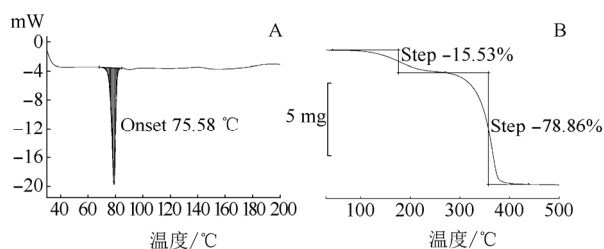


图 5 非洛地平的二甲亚砜溶剂合物晶 XIB 型热分析图谱 A-DSC 图谱; B-TG 图谱。

Fig. 5 Thermoanalytical profiles for form XIB of felodipine dimethyl sulfoxide solvate

A-DSC profile of form XIB; B-TG profile of form XIB.

2.4 FT-IR 分析结果

晶 XIB 型的红外图谱见图 6。出现在 $1\,039\text{ cm}^{-1}$ 的吸收峰为二甲亚砜中的 S=O 伸缩振动峰, $3\,371\text{ cm}^{-1}$ 处的非洛地平中二氢吡啶环上的仲胺伸缩振动峰($\nu_{\text{N-H}}$)几乎消失,表明二氢吡啶环上的仲胺与二甲亚砜中的 S=O 发生了分子间作用。

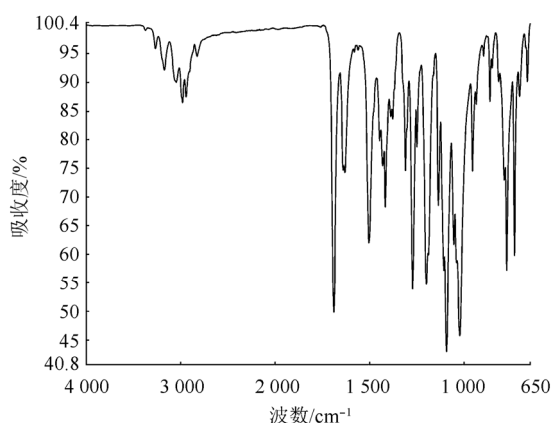


图 6 非洛地平的二甲亚砜溶剂合物晶 XIB 型 IR 分析图谱

Fig. 6 IR spectra for form XIB of felodipine dimethyl sulfoxide solvate

3 结论

本实验研究首次发现非洛地平的二甲亚砜

(1:1)溶剂合物存在多态性(多亚型),即除已报道的晶 XIA 型外,尚存在 1 种新的晶 XIB 型;提示在药物中的其他溶剂合物亦可存在溶剂种类和数量相同的多亚型现象。

采用 SXRD、DSC、TG、FT-IR 等不同检测技术对非洛地平晶 XIB 型物质状态进行了表征,结果表明 SXRD、DSC 等技术可用于非洛地平二甲亚砜溶剂合物不同晶型的有效鉴别;阐明了溶剂分子的介入位置、分子排列方式、作用方式的差异是造成非洛地平二甲亚砜(1:1)溶剂合物多态性亚型的原因;预测采用溶剂置换法可以发现并获得更多的溶剂合物新晶型或新亚型。

利用单晶 X 射线衍射技术获得非洛地平不同溶剂合物的晶型纯品的理论 PXRD 图谱,各 PXRD 图谱之间存在明显差别,并且预测获得非洛地平各溶剂合物其相同分子排列规律下不含结晶溶剂的晶型 PXRD 标准图谱;为药物多晶型研究提供了一种间接获得 PXRD 晶型纯品的方法。同时比较了结晶溶剂存在与否对 PXRD 图谱衍射峰数量、位置、强度的影响,表明 PXRD 法可有效实现对非洛地平不同晶型物质状态的表征。

REFERENCES

- [1] HAESSLE A B. 2, 6-Dimethyl-4-2, 3-disubstituted phenyl-1, 4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid-3,5-asymmetric diesters having hypotensive properties, as well as method for treating hypertensive conditions and pharmaceutical preparations containing same: US, 4264611 [P]. 1981-04-28.
- [2] MA G L, LI W Z, FU Y, et al. The synthesis of felodipine [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 1991, 8(2): 19-20.
- [3] 中国药典. 二部 [S]. 2015: 640.
- [4] FOSSHEIM R. Crystal structure of the dihydropyridine Ca^{2+} antagonist felodipine. Dihydropyridine binding prerequisites assessed from crystallographic data [J]. J Med Chem, 1986, 29(2): 305-307.
- [5] ROLLINGER J M, BURGER A. Polymorphism of racemic felodipine and the unusual series of solid solutions in the binary system of its enantiomers [J]. J Pharm Sci, 2001, 90(7): 949-959.
- [6] LOU B Y, BOSTRÖM D, VELAGA S P. Polymorph control of felodipine form II in an attempted cocrystallization [J]. Cryst Growth Des, 2009, 9(3): 1254-1257.
- [7] SUROV A O, SOLANKO K A, BOND A D, et al. Crystallization and polymorphism of felodipine [J]. Cryst Growth Des, 2012, 12(8): 4022-4030.
- [8] MISHRA M K, DESIRAJU G R, RAMAMURTY U, et al. Studying microstructure in molecular crystals with nanoindentation: intergrowth polymorphism in felodipine [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2014, 53(48): 13102-13105.
- [9] PERLOVICH G L, BLOKHINA S V, MANIN N G, et al. Polymorphs and solvates of felodipine: analysis of crystal

structures and thermodynamic aspects of sublimation and solubility processes [J]. Cryst Eng Comm, 2012, 14(24): 8577-8588.

- [10] SUROV A O, SOLANKO K A, BOND A D, et al. Crystal architecture and physicochemical properties of felodipine solvates [J]. Cryst Eng Comm, 2013, 15(30): 6054-6061..

- [11] SUROV A O, SOLANKO K A, BOND A D, et al. Diversity of felodipine solvates: structure and physicochemical properties [J]. Cryst Eng Comm, 2015, 17(22): 4089-4097.

- [12] SHELDRICK G M. A short history of SHELX [J]. Acta Cryst A, 2008, 64(1): 112-122.

收稿日期: 2016-02-22

LC-MS/MS 测定肝移植患者体内他克莫司和五酯胶囊主要成分的方法学建立及应用

王伟^a, 朱声挥^b, 郭闻渊^c, 滕飞^c, 位华^{a*}, 陈万生^{a*} (上海长征医院, a.药材料, b.实验诊断科, c.器官移植科, 上海 200001)

摘要: 目的 建立应用 LC-MS/MS 同时测定移植患者体内他克莫司和五酯胶囊主要成分的方法, 并应用所建立的方法研究肝移植患者体内各待测物的药动力学特征。方法 患者全血样本经前处理后进样, 应用 LC-MS/MS 检测他克莫司、五味子甲素、五味子酯甲、五味子醇甲、五味子醇乙、五味子酚的浓度, 同时进行方法学验证。应用所建立的方法, 测定肝移植患者服用他克莫司和五酯胶囊后多个时间点的血药浓度, 研究其主要成分的药动力学过程。结果 患者全血样本中 6 种待测物专属性好, 在各自线性范围内标准曲线符合要求, 日内、日间精密度均 $<15\%$, 提取回收率与基质效应范围在 80%~120%, 样本稳定性好。结论 该方法专属性强、灵敏度高、快速准确, 适用于移植患者体内他克莫司、五味子甲素、五味子酯甲、五味子醇甲、五味子醇乙、五味子酚的血药浓度分析与测定。

关键词: 他克莫司; 五酯胶囊; LC-MS/MS; 肝移植患者; 药动力学

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)07-0854-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.07.005

Simultaneous Determination of Tacrolimus and Five Main Compounds of Wuzhi Capsule in Liver Transplant Patients' Whole Blood by LC-MS/MS

WANG Wei^a, ZHU Shenghui^b, GUO Wenyuan^c, TENG Fei^c, WEI Hua^{a*}, CHEN Wansheng^{a*} (Shanghai Changzheng Hospital, a. Department of Pharmacy, b. Department of Laboratory Test, c. Department of Organ Transplantation, Shanghai 200001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a LC-MS/MS analytical method for simultaneous determination of tacrolimus and five compounds of Wuzhi capsule in liver transplant recipients' whole blood and to study the pharmacokinetic characteristic of the analytes in liver transplant patients. **METHODS** The zinc sulfate was added to whole blood to lyse the blood cells, and then the sample was deposited by methanol. The upper layer was injected into the LC-MS/MS. Then a LC-MS/MS method was established for the determination of tacrolimus, schisandrin, schisandrol B, schisantherin A, deoxyshisandrin and schisanhenol. **RESULTS** The calibration curve of six compounds showed a good linear relationship. The intra and inter day precisions and accuracy met the requirements and the extraction recovery was all right. **CONCLUSION** This method is accurate, precise, sensitive and specific to be suitable for concentration of therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic study of tacrolimus, schisandrin, schisandrol B, schisantherin A, deoxyshisandrin and schisanhenol.

KEY WORDS: tacrolimus; Wuzhi capsule; LC-MS/MS; liver transplant patients; pharmacokinetics

他克莫司又名 FK506, 是一种新型的钙调磷酸酶抑制剂, 具有强大的免疫抑制作用^[1]。近年来,

已成为肝脏、心脏、肾脏及骨髓移植患者首选的免疫抑制药物^[2]。但他克莫司治疗窗狭窄, 口服生

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81303113); 上海市卫生局中医药科研基金课题(12401906300)

作者简介: 王伟, 女, 硕士生 Tel: 18210506692 E-mail: wangwei2165@126.com 共同第一作者: 朱声挥, 男 Tel: 13321868611 E-mail: 578576344@qq.com *通信作者: 位华, 女, 博士, 主管药师 Tel: (021)81886190 E-mail: wh7975@163.com 陈万生, 男, 博士, 主任药师 Tel: (021)81886190 E-mail: chenwansh@126.com