

# Chiralcel OJ-H 手性色谱柱-HPLC 法同时分离 4 种 H<sub>1</sub> 受体拮抗药的对映体<sup>Δ</sup>

李尚颖<sup>1\*</sup>, 陈 默<sup>1</sup>, 张耀文<sup>1</sup>, 隋晓璠<sup>1</sup>, 孙苓苓<sup>1#</sup>, 国梦然<sup>2</sup> (1. 辽宁省药品检验检测院, 沈阳 110036; 2. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)23-3189-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.23.05

**摘要** 目的: 建立拆分盐酸西替利嗪、盐酸异丙嗪、特非那定和马来酸非尼拉敏 4 种 H<sub>1</sub> 受体拮抗药对映体的方法。方法: 采用高效液相色谱法(HPLC), 选择 Chiralcel OJ-H 手性色谱柱, 检测波长为 230 nm, 柱温为室温, 流速为 1.0 mL/min, 进样量为 20 μL; 以保留时间、选择因子和分离度为指标, 考察流动相中酸碱添加剂(二乙胺)、有机改性剂的种类(乙醇、异丙醇)及其占比、甲醇等对 4 种药物对映体分离的影响。结果: 流动相考察结果为盐酸西替利嗪和盐酸异丙嗪的流动相为正己烷-乙醇(90:10, V/V); 特非那定的流动相为正己烷-甲醇-乙醇-二乙胺(89:9.9:1:0.1, V/V/V/V); 马来酸非尼拉敏对映体的流动相为正己烷-甲醇-乙醇-二乙胺(98:2:0.5:0.1, V/V/V/V)。在此条件下, 4 种药物的对映体均达到完全分离, 分离度分别为 4.36、3.76、1.55、1.71。结论: 建立的 Chiralcel OJ-H 手性色谱柱-HPLC 法对这 4 种 H<sub>1</sub> 受体拮抗药的选择性良好, 可用于其对映体的手性分离。

**关键词** Chiralcel OJ-H 手性色谱柱; 高效液相色谱法; H<sub>1</sub> 受体拮抗药; 盐酸西替利嗪; 盐酸异丙嗪; 特非那定; 马来酸非尼拉敏; 对映体

## Simultaneous Separation of 4 Kinds of H<sub>1</sub>-Receptor Antagonist Enantiomers by Chiralcel OJ-H Chiral Column-HPLC

LI Shangying<sup>1</sup>, CHEN Mo<sup>1</sup>, ZHANG Yaowen<sup>1</sup>, SUI Xiaofan<sup>1</sup>, SUN Lingling<sup>1</sup>, GUO Mengran<sup>2</sup> (1. Liaoning Institute for Drug Control, Shenyang 110036, China; 2. College of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for separating of 4 kinds of H<sub>1</sub>-receptor antagonist enantiomers as cetirizine hydrochloride, promethazine hydrochloride, terfenadine and pheniramine maleate. METHODS: HPLC method was adopted. Chiralcel OJ-H chiral column was selected. Detection wavelength was set at 230 nm; column temperature was room temperature; flow rate was 1.0 mL/min; sample size was 20 μL. Using retention time, selective factors and separation rate as indexes, the influence of acid-base additives (diethylamine), type and ratio of organic modifiers (ethanol, isopropanol), methanol on the separation of 4 kinds of enantiomers in mobile phase were investigated. RESULTS: The results of mobile phase investigation was the mobile phase of cetirizine hydrochloride and promethazine hydrochloride was *n*-hexane and ethanol (90:10, V/V). Mobile phase of terfenadine was *n*-hexane-methanol-ethanol-diethylamine (89:9.9:1:0.1, V/V/V/V). Mobile phase of pheniramine maleate enantiomers was *n*-hexane-methanol-ethanol-diethylamine (98:2:0.5:0.1, V/V/V/V). Under the condition, 4 kinds of drug enantiomers were separated completely, with separate rate of 4.36, 3.76, 1.55, 1.71. CONCLUSIONS: Established Chiralcel OJ-H chiral column-HPLC is selective for these 4 kinds of H<sub>1</sub>-receptor antagonists, and can be used for the chiral separation of the enantiomers.

**KEYWORDS** Chiralcel OJ-H chiral column; HPLC; H<sub>1</sub>-receptor antagonists; Cetirizine hydrochloride; Promethazine hydrochloride; Terfenadine; Pheniramine maleate; Enantiomer

组胺是一种内源性的生物活性物质, 可参与多种复杂的生理过程。外源性抗原能引起人体的过敏反应, 导致血浆渗出, 出现局部组织红肿, 支气管、胃肠道平滑肌收缩等过敏性症状<sup>[1]</sup>。H<sub>1</sub> 受体拮抗药可拮抗组胺与 H<sub>1</sub> 受体结合, 产生抗过敏作用。目前, H<sub>1</sub> 受体拮抗药在临

床上主要用于治疗胃溃疡和过敏性疾病, 常见的 H<sub>1</sub> 受体拮抗药类药物有盐酸西替利嗪、盐酸异丙嗪、马来酸非尼拉敏和特非那定等。以盐酸西替利嗪为例, 其分子中存在一对对映异构体, 有关研究表明<sup>[2]</sup>, 盐酸西替利嗪异构体的药效存在显著差异, (+)-异构体主要用于治疗风疹, (-)-异构体主要用于抗过敏治疗, 其单旋体用药可以避免外消旋体用药产生的副作用。为了减少对映体药物的毒副作用, 提高药物利用度, 以及控制药物的质量, 应对手性对映体药物进行分析和研究。

Δ基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81502993)

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 药品质量标准。电话: 024-31266303。E-mail: 124434805@qq.com

# 通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 药品质量标准。电话: 024-31266505。E-mail: sunll@vip.163.com

目前,常用于拆分H<sub>1</sub>受体拮抗药的方法为毛细管电泳法与高效液相色谱法<sup>[3-5]</sup>。其中利用 $\beta$ -环糊精作为毛细管电泳法和高效液相色谱法的流动相添加剂或者将 $\beta$ -环糊精键合到硅胶上作为手性固定相拆分不同的H<sub>1</sub>受体拮抗药对映体已有报道<sup>[6-8]</sup>。而纤维素类手性固定相是近几年开始应用的固定相,因其制备简单,手性识别能力强等优点而被广泛应用<sup>[9]</sup>。笔者在本研究中首次使用Chiralcel OJ-H色谱柱,其固定相是由表面涂敷有纤维素-3(4-甲基苯甲酸酯)的硅胶组成,并考察了流动相中酸碱添加剂(二乙胺)、有机改性剂的种类(乙醇、异丙醇)及其占比、甲醇等对盐酸西替利嗪、盐酸异丙嗪、特非那定和马来酸非尼拉敏4种H<sub>1</sub>受体拮抗药类药物对映体分离的影响,优化分离条件,建立这4种药物对映体分离的方法,为后续相关药物的对映体研究提供参考。

1 材料

1.1 仪器

1580 高效液相色谱仪(日本Jasco公司);Chiralcel OJ-H 色谱柱(日本Daicel公司);SPD-15C 紫外检测器(日本Shimadzu公司);N2000 色谱工作站(浙江大学智达信息有限公司);BS1102 电子天平(德国Sartorius公司)。

1.2 药品与试剂

盐酸西替利嗪对照品(消旋体,批号:100660-201102,纯度:99.8%)、左旋盐酸西替利嗪对照品(批号:100659-201102,纯度:98.8%)、盐酸异丙嗪对照品(消旋体,批号:100422-201603,纯度:99.5%)、特非那定对照品(消旋体,批号:100292-201302,纯度:99.4%)均购至中国食品药品检定研究院;马来酸非尼拉敏对照品(消旋体,欧洲药品质量管理局,批号:P0850000,纯度:100%);盐酸西替利嗪原料药(丹东医创药品有限责任公司,批号:160310,纯度:99.4%);盐酸异丙嗪原料药(苏州甫路生物科技有限公司,批号:170407,纯度:99.1%);特非那定原料药(沈阳新马药业有限公司,批号:361503017,纯度:99.0%);马来酸非尼拉敏原料药(珠海物美科技有限公司,批号:150204,纯度:99.0%);正己烷、乙醇、异丙醇、甲醇为色谱纯,其余试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为Chiralcel OJ-H 手性色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5  $\mu$ m),检测波长为230 nm,柱温为室温,流速为1.0 mL/min,进样量为20  $\mu$ L,流动相根据优化条件确定。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 分别称取盐酸西替利嗪、盐酸异丙嗪、特非那定和马来酸非尼拉敏对照品适量,分别用乙醇稀释成质量浓度为0.1 mg/mL 的对照品溶液,经0.45  $\mu$ m 微孔滤膜过滤,即得4种药物的对照品溶液,并于4  $^{\circ}$ C下保存,备用。

2.2.2 供试品溶液的制备 分别称取盐酸西替利嗪、盐酸异丙嗪、特非那定和马来酸非尼拉敏原料药适量,分别用乙醇稀释成质量浓度为0.1 mg/mL 的供试品溶液,经0.45  $\mu$ m 微孔滤膜过滤,即得4种药物的供试品溶液,并于4  $^{\circ}$ C下保存,备用。

2.2.3 左旋盐酸西替利嗪对照品溶液的制备 称取左旋盐酸西替利嗪对照品适量,用乙醇稀释成质量浓度为0.05 mg/mL 的溶液,经0.45  $\mu$ m 微孔滤膜过滤,即得,并于4  $^{\circ}$ C下保存,备用。

2.3 分离条件的选择

在前期试验中发现,盐酸西替利嗪和盐酸异丙嗪的流动相(正己烷-乙醇)在不添加碱性添加剂时,其对映体色谱峰已经能达到完全分离,为了保护色谱柱,故不继续考察酸碱添加剂对这2种药物的影响。相同条件下,特非那定和马来酸非尼拉敏对映体色谱峰峰形严重拖尾且未实现分离,改变有机改性剂的种类和占比均不能使其分离,故先考察加入酸碱添加剂(二乙胺),使其色谱峰部分分离后,继续考察有机改性剂的种类及其占比对这4种药物分离的影响。

2.3.1 酸碱添加剂的影响 按“2.1”项下色谱条件,以保留时间 $t_r$ 、选择因子 $\alpha$ ( $\alpha$ 应 $>1$ ,且 $\alpha$ 越大,选择性越好,分离效果越好)和分离度 $R$ ( $R$ 应 $\geq 1.5$ ,且 $R$ 越大,对映体的分离效果越好)为指标,考察流动相中加入0.1%二乙胺对特非那定和马来酸非尼拉敏对映体分离的影响,二乙胺对特非那定和马来酸非尼拉敏对映体分离的影响结果见表1(表中 $t_1$ 为第1个对映体峰的保留时间; $t_2$ 为第2个对映体峰的保留时间,下同)。

表1 二乙胺对特非那定和马来酸非尼拉敏对映体分离的影响

Tab 1 Effects of diethylamine on the separation of terfenazine and maleic acid enantiomer

药物	正己烷-乙醇-二乙胺(V/V/V)	$t_1$ ,min	$t_2$ ,min	$\alpha$	$R$
特非那定	90:10:0	4.3	4.3	1.00	0.00
	90:10:0.1	4.5	5.4	1.30	1.03
马来酸非尼拉敏	90:10:0	3.0	3.0	1.00	0.00
	90:10:0.1	3.2	3.4	1.12	0.79

特非那定和马来酸非尼拉敏对映体在未加入二乙胺时其色谱峰峰形严重拖尾且未实现分离( $\alpha=1$ , $R=0$ ),当在流动相中加入0.1%二乙胺后,特非那定对映体的 $\alpha$ 为1.30、 $R$ 为1.03,马来酸非尼拉敏对映体的 $\alpha$ 为1.12、 $R$ 为0.79,均实现了部分分离。因此,在特非那定和马来酸非尼拉敏对映体分离流动相中加入0.1%二乙胺可改善其对映体的分离。

2.3.2 有机改性剂的种类对分离的影响 以正己烷为基础溶剂,按“2.1”项下色谱条件,考察流动相中有机改性剂种类(乙醇和异丙醇)对盐酸西替利嗪、盐酸异丙嗪、特非那定和马来酸非尼拉敏对映体分离的影响,有

机改性剂种类对4种药物对映体的分离影响结果见表2。

表2 有机改性剂种类对4种药物对映体分离的影响

Tab 2 Effects of organic modifiers on the separation of 4 kinds of drugs enantiomer

药物	流动相(正己烷-有机改性剂, V/V)	t <sub>1</sub> , min	t <sub>2</sub> , min	$\alpha$	R
盐酸西替利嗪	正己烷-异丙醇(90:10)	6.7	10.5	1.73	2.74
	正己烷-乙醇(90:10)	6.8	11.8	2.11	4.27
盐酸异丙嗪	正己烷-异丙醇(90:10)	3.7	4.9	1.55	2.55
	正己烷-乙醇(90:10)	4.0	5.4	1.56	3.64
特非那定	正己烷-异丙醇-二乙胺(90:10:0.1)	4.2	4.2	1.00	0.00
	正己烷-乙醇-二乙胺(90:10:0.1)	4.5	5.4	1.30	1.03
马来酸非尼拉敏	正己烷-异丙醇-二乙胺(90:10:0.1)	3.4	3.4	1.00	0.00
	正己烷-乙醇-二乙胺(90:10:0.1)	3.2	3.4	1.12	0.79

由表2可知,对于盐酸西替利嗪和盐酸异丙嗪对映体,使用乙醇作为有机改性剂时 $\alpha$ 和R更大,因此,选择正己烷-乙醇作为分离盐酸西替利嗪和盐酸异丙嗪对映体的流动相;对于特非那定和马来酸非尼拉敏对映体,当以异丙醇为有机改性剂时,手性固定相对这两种药物均没有选择性,两种药物不能被分离。当使用乙醇为有机改性剂,特非那定对映体的R由0增加为1.03,马来酸非尼拉敏对映体的R由0增加为0.79,两种药物的分离均得到明显改善,因此,选择正己烷-乙醇-0.1%二乙胺作为分离特非那定和马来酸非尼拉敏对映体的流动相。

2.3.3 有机改性剂的占比对分离的影响 根据上述试验结果,按“2.1”项下色谱条件,考察流动相中乙醇占比对盐酸西替利嗪、盐酸异丙嗪(5%、10%、15%、20%)、特非那定和马来酸非尼拉敏(2%、5%、8%、10%)对映体分离的影响,结果见表3。

表3 乙醇占比对4种药物对映体分离的影响  
Tab 3 Effects of the ratio of ethanol on the separation of 4 kinds of drugs enantiomer

药物	正己烷-乙醇-二乙胺(V/V/V)	t <sub>1</sub> , min	t <sub>2</sub> , min	$\alpha$	R
盐酸西替利嗪	80:20:0	5.2	8.9	2.00	3.36
	85:15:0	6.1	11.1	2.09	3.46
	90:10:0	6.8	11.8	2.11	4.27
	95:5:0	12.2	24.2	2.12	4.59
盐酸异丙嗪	80:20:0	3.5	4.3	1.40	2.93
	85:15:0	3.6	4.6	1.47	3.03
	90:10:0	4.0	5.4	1.56	3.64
	95:5:0	5.1	6.8	1.47	3.11
特非那定	90:10:0.1	4.5	5.4	1.30	1.03
	92:8:0.1	4.9	6.1	1.35	0.98
	95:5:0.1	6.5	7.9	1.28	0.88
	98:2:0.1	14.7	14.7	1.00	0.00
马来酸非尼拉敏	90:10:0.1	3.2	3.4	1.12	0.79
	92:8:0.1	3.4	3.7	1.16	0.88
	95:5:0.1	3.9	4.3	1.17	1.03
	98:2:0.1	5.3	5.9	1.16	1.09

从表3中可知,随着乙醇占比的降低,4种药物的出峰时间均延长。当分离盐酸西替利嗪对映体的乙醇占比从20%降低到5%时,其 $\alpha$ 和R均逐渐增加;但乙醇占比为5%时,出峰时间长且峰宽明显增加;因此,选择10%乙醇占比来分离盐酸西替利嗪对映体。盐酸异丙

嗪对映体在乙醇占比为10%时, $\alpha$ 和R达到最大;因此,选择10%乙醇占比来分离盐酸异丙嗪对映体。特非那定和马来酸非尼拉敏对映体分离的情况略有不同。随着乙醇占比的降低,这2种药物的选择因子呈现先增大后减小的趋势。特非那定对映体在乙醇占比为10%时,分离度最大(R=1.03);因此,选择10%乙醇占比来分离特非那定对映体。马来酸非尼拉敏对映体在乙醇占比为2%时,分离度最大(R=1.09)。因此,选择2%乙醇占比来分离马来酸非尼拉敏对映体。

2.3.4 甲醇对分离的影响 在“2.3.3”项试验结果基础上,特非那定对映体的R=1.03,马来酸非尼拉敏对映体的R=1.09,均小于1.5,故继续优化分离条件,以实现完全分离。据有关文献报道<sup>[10]</sup>,甲醇的加入有利于对映体的拆分。因此,尝试在特非那定和马来酸非尼拉敏对映体分离的流动相中加入甲醇。结果显示,特非那定对映体在正己烷-甲醇-乙醇-二乙胺体积比为89:9.9:1:0.1的条件下,获得了最大分离度(R=1.56);马来酸非尼拉敏对映体在正己烷-乙醇-甲醇-二乙胺体积比为98:2:0.5:0.1时,获得了最大分离度(R=1.61)。两种药物均达到了完全分离。

2.4 系统适用性考察

精密吸取“2.2”项下各药物的对照品溶液和供试品溶液,按“2.1”项下的色谱条件和“2.3”项下优化后的各流动相组成,进样分析。结果显示,盐酸西替利嗪、盐酸异丙嗪、特非那定和马来酸非尼拉敏对照品溶液的R分别为4.29、3.67、1.56和1.68,4种药物对照品溶液的高效液相色谱图详见图1。盐酸西替利嗪、盐酸异丙嗪、特非那定和马来酸非尼拉敏供试品溶液的分离度分别为4.36、3.76、1.55和1.71,4种药物供试品溶液的高效液相色谱图详见图2。

2.5 对映体洗脱顺序的考察

准确预测对映异构体在高效液相色谱中的洗脱顺序对于手性药物的定性和定量分析具有重要意义。因此,笔者以盐酸西替利嗪为例,考察盐酸西替利嗪对映体的洗脱顺序。精密吸取“2.2.1”项下盐酸西替利嗪对照品溶液和“2.2.3”左旋盐酸西替利嗪溶液,按“2.1”项色谱条件和“2.3”项下优化后的各流动相组成,进样分析。结果显示,右旋盐酸西替利嗪先被洗脱下来,左旋盐酸西替利嗪后被洗脱下来,两对映体分离情况详见图3。

3 讨论

本文使用的Chiralcel OJ-H手性色谱柱固定相是由硅胶载体涂覆纤维素-3(4-甲基苯甲酸酯)制备而成,根据“三点相互作用”原理<sup>[11]</sup>,固定相上的羰基可以与对映体中的羟基、氨基形成氢键,与具有羰基的对映体发生偶极-偶极相互作用,与带有羟基或氨基的对映体则可通过氢键发生作用;固定相上的甲基是供电子基团,引入甲基可使苯环上的电子云密度增强,使得C=O基团上的电子云密度加大,从而加强了固定相与对映体之间

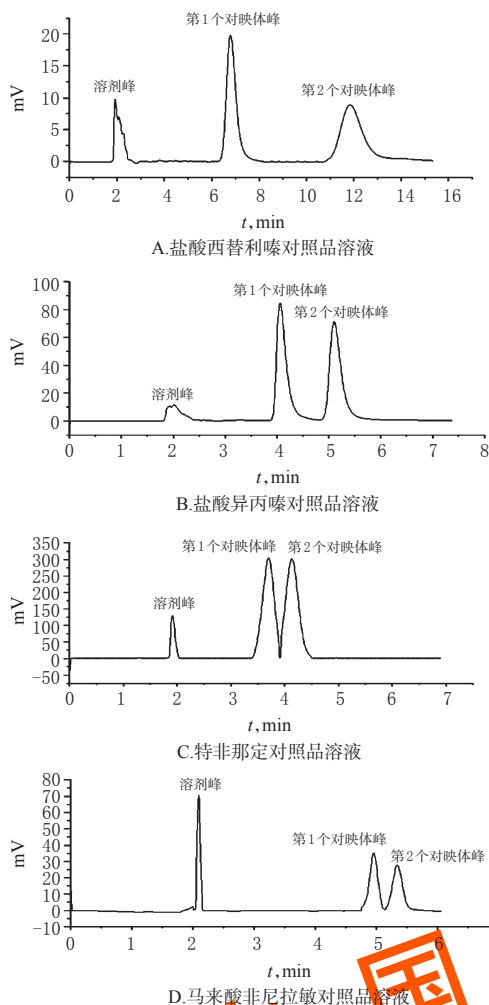


图1 4种对照品溶液的高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms of 4 kinds of reference solutions

的相互作用。盐酸西替利嗪、盐酸异丙嗪、特非那定和马来酸非尼拉敏的化学结构中均含有苯环、氨基或羟基等基团,可与固定相的苯基之间还能形成 $\pi$ - $\pi$ 相互作用,从而实现了4种H<sub>1</sub>受体拮抗药的对映体分离。

根据本研究结果可知,盐酸西替利嗪和盐酸异丙嗪对映体分离效果较好。这是由于在盐酸西替利嗪的分子结构中,手性碳分别与2个苯环和1个哌嗪基相连,与固定相的苯基之间能产生较强的 $\pi$ - $\pi$ 作用;在盐酸异丙嗪的分子中,手性碳原子不仅与氨基相连,还能与固定相产生氢键作用;同时,手性碳原子上还连有吩噻嗪基,能与固定相的苯环产生 $\pi$ - $\pi$ 作用,故使得该手性固定相对盐酸异丙嗪具有较强的对映体选择性。由特非那丁和马来酸非尼拉敏的结构式可知,特非那定手性碳原子的 $\alpha$ 位仅连有1个苯环,与盐酸异丙嗪和盐酸西替利嗪相比,其与固定相的苯环产生的 $\pi$ - $\pi$ 作用较小;且由于其结构式中有较大的空间位阻,减小了分子与固定相之间空间适应性,而在马来酸非尼拉敏的手性碳原子的 $\beta$ 位连有叔胺基团,形成空间位阻,使得该固定相对特非那定和马来酸非尼拉敏的手性选择性较小。

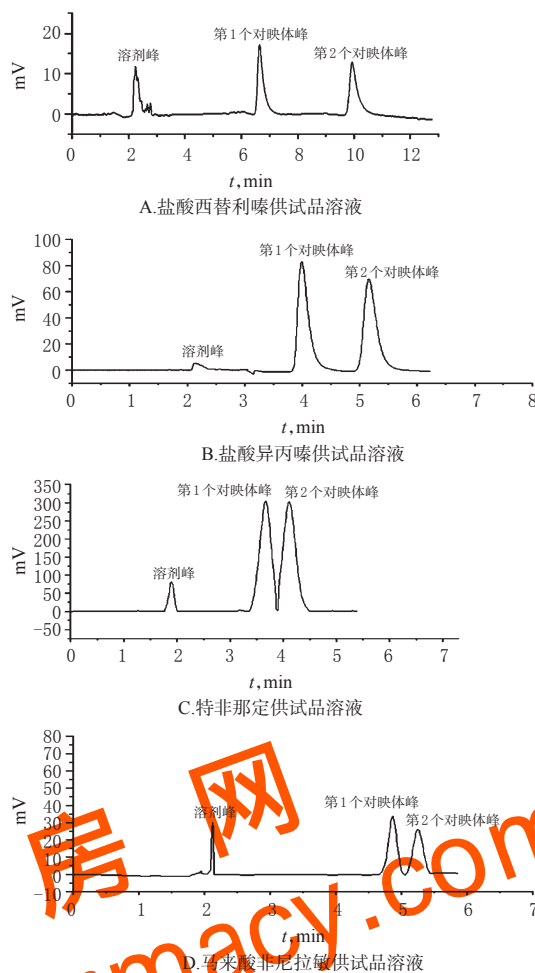


图2 4种药物供试品溶液的高效液相色谱图

Fig 2 HPLC chromatograms of 4 kinds of drug test solutions

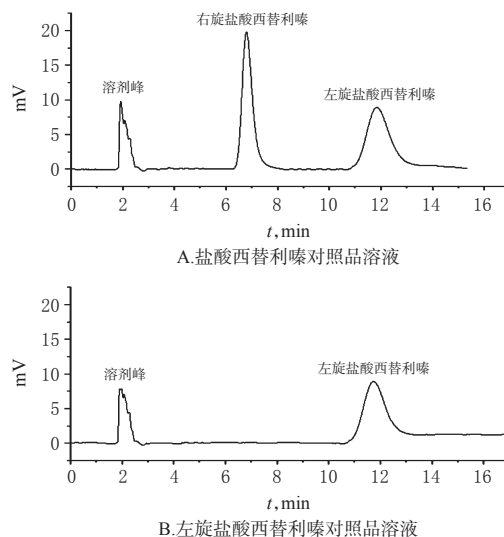


图3 盐酸西替利嗪对映体与左旋盐酸西替利嗪的高效液相色谱图

Fig 3 HPLC chromatograms of cetirizine hydrochloride enantiomer and levocetirizine hydrochloride

综上所述,本试验建立的方法简单、快速,且分离效果好,不仅能够拓展纤维素涂覆型手性固定相的应用范

# LC-MS/MS法测定犬血浆中阿莫西林的浓度及其药动学研究<sup>Δ</sup>

张元元<sup>1\*</sup>,王 晨<sup>2</sup>,张斗胜<sup>2</sup>,周从亚<sup>1</sup>,杨 丽<sup>1</sup>,赵荣生<sup>1</sup>,翟所迪<sup>1</sup>,张现化<sup>1#</sup>(1.北京大学第三医院药剂科,北京 100191;2.中国食品药品检定研究院,北京 102629)

中图分类号 R969.1;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)23-3193-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.23.06

**摘要** 目的:建立测定犬血浆中阿莫西林浓度的方法,研究其药动学特征。方法:取12只比格犬,灌胃阿莫西林胶囊250 mg,分别于给药前和给药后0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、8、10 h取血1.0~1.5 mL,以阿莫西林-d<sub>4</sub>为内标,血浆样品经酸性乙腈沉淀后,采用液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)测定其中阿莫西林的血药浓度。色谱条件为色谱柱 Waters Atlantis dC<sub>18</sub>,流动相乙腈(含0.1%甲酸)-10 mmol/L 甲酸铵水溶液(pH 4.5),采用梯度洗脱的方式,流速0.3 mL/min,柱温30 ℃,进样量1 μL;质谱条件为电喷雾离子源,正离子模式,扫描方式为多反应监测,离子源喷雾电压5.5 kV,离子源温度450 ℃,雾化气压力30 psi,加热气压力40 psi,阿莫西林离子对 $m/z$  366.2→113.9,内标离子对 $m/z$  370.2→353.0,二者碎裂电压分别为26、16 V,驻留时间均为200 ms。结果:阿莫西林检测质量浓度在0.1~16 μg/mL范围内线性关系良好( $r=0.998\ 2$ ),日内、日间精密度的RSD分别小于14.3%、11.8%( $n=5$ ),准确度为93.0%~112.0%( $n=3$ );提取回收率为58.9%~63.3%(RSD=3.3%, $n=3$ ),基质效应为2.8%( $n=6$ ),稳定性试验的RSD均小于15%( $n=3$ )。阿莫西林在犬体内的药动学符合一室模型, $t_{1/2}$ 为1.56 h、10 h内的药-时曲线下面积(AUC<sub>0-10 h</sub>)为24 300 ng·h/mL, $c_{max}$ 为7 523 ng/mL。结论:该方法灵敏、准确、简便、快速,可用于犬血浆中阿莫西林的血药浓度测定及药动学的研究。  
**关键词** 阿莫西林;液相色谱-串联质谱法;比格犬;血药浓度

**Determination of Amoxicillin Concentration in Dog Plasma by LC-MS/MS and Its Pharmacokinetic Study**  
ZHANG Yuanyuan<sup>1</sup>, WANG Chen<sup>2</sup>, ZHANG Dousheng<sup>2</sup>, ZHOU Congya<sup>1</sup>, YANG Li<sup>1</sup>, ZHAO Rongsheng<sup>1</sup>, ZHAI Suodi<sup>1</sup>, ZHANG Xianhua<sup>1</sup> (1.Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2.National Institute for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

围,还可作为盐酸西替利嗪、盐酸异丙嗪、特非那定和马来酸非尼拉敏对映体分离的新方法,并在立体选择性代谢研究、手性药物质量控制等方面具有一定的参考价值。

## 参考文献

[1] 冯小倩,武晓,谭颖徽.组胺及组胺受体的研究进展[J].中华肺部疾病杂志,2015,8(2):234-236.  
[2] COREY EJ, HELAL CJ. Catalytic enantioselective synthesis of the second generation histamine antagonist cetirizine hydrochloride[J]. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37 (28) : 4837-4840.  
[3] RUSTICHEL C, GAMBERINI MC, FERULI, et al. Enantioselective analyses of antihistaminic drugs by high-performance liquid chromatography[J]. *J Chromatogr*, 2004, 60(1/2):99-103.  
[4] 刘桂兰.毛细管电泳法对几种手性抗组胺药物的分析应用[D]. 郑州:郑州大学,2009.

[5] 朱丹,刘健艺,左丽华,等.高效毛细管电泳法分离4种碱性药物对映体[J].西北药学杂志,2011,26(5):340-342.  
[6] 程燕,贾欣欣,刘健艺,等.以CM-β-CD为HPLC手性流动相添加剂分离扑尔敏等6种手性药物对映体[J].沈阳药科大学学报,2012,29(2):121-125.  
[7] VAN EA, DETAEVERNIER MR, CROMMEN J, et al. Influence of methanol on the enantiore solution of antihistamines with carboxymethyl-beta-cyclodextrin in capillary electrophoresis[J]. *Electrophoresis*, 2004, 25 (16) : 2838-2847.  
[8] 沈静茹,韦慧慰,余学红,等.β-环糊精硝基衍生物HPLC柱分离手性药物扑尔敏[J].中南民族大学学报(自然科学版),2011,30(4):32-35.  
[9] 赵允凤,宋佳新,孙嘉仪,等.纤维素键合手性固定相拆分6种萘满酮衍生物对映体[J].色谱,2014,32(8):832-836.  
[10] 王琰,陈文静,周颖,等.纤维素衍生物手性固定相拆分肾上腺素、盐酸去氧肾上腺素[J].药物分析杂志,2012,32(11):1985-1990.  
[11] 罗英豪.超临界流体色谱法拆分萘普生对映体[J].中国药房,2015,26(34):4789-4791.

Δ 基金项目:国家科技重大专项课题(No.2017ZX09101001-007-001,2017ZX09304012008)

\* 药师。研究方向:体内药物分析。电话:010-82266701。E-mail:13641129615@163.com

# 通信作者:副主任技师,硕士。研究方向:体内药物分析。电话:010-82266673。E-mail:zhangxianhua432@163.com

(收稿日期:2018-08-14 修回日期:2018-10-10)  
(编辑:唐晓莲)