

图2 家兔静注复方氨苄西林钠各组丙磺舒平均血浆浓度-时间曲线图 ( $n=6$ )

注射用复方氨苄西林钠

-○- 300 mg/kg 组 -●- 120 mg/kg 组 -□- 50 mg/kg 组

表4 家兔静注复方氨苄西林钠的丙磺舒药代动力学参数 ( $n=6$ )

复方氨苄西林钠剂量 (mg/kg)	$t_{1/2}$ (min)	AUC (mg/h·mL)
300	90 ± 38	51 ± 8
120	92 ± 42	28 ± 7
50	30 ± 15	5 ± 6

### 3 讨论与结论

氨苄西林经肾小管分泌排泄,丙磺舒亦从肾小管分泌排泄,两者合用时,丙磺舒可竞争性抑制肾小管对氨苄西林的转运,使其滞留并再分布,从而增大

氨苄西林血药浓度。本试验中注射用复方氨苄西林钠大、中、小剂量组均可增强氨苄西林血药浓度,增大氨苄西林 AUC,例如:120 mg/kg 的注射用复方氨苄西林血药浓度从  $(0 \pm 0) \sim (175 \pm 30) \mu\text{g/mL}$  增加到  $(2 \pm 4) \sim (248 \pm 125) \mu\text{g/mL}$  ( $P < 0.01$ );注射用复方氨苄西林钠 300 mg/kg 组 AUC 从  $(8.5 \pm 0.9) \text{mg}/(\text{h} \cdot \text{mL})$  增加到  $(6.2 \pm 0.8) \text{mg}/(\text{h} \cdot \text{mL})$ 。从以上结果可以得出:注射用复方氨苄西林钠确有增强注射用氨苄西林的作用。

### 参考文献:

- [1] Kampann J. Effect of probenecid on the excretion of ampicillin in human bile[J]. Br J Pharmacol, 1973, 47: 782.
- [2] Whyatt PL, Dann RE, Slywka GW, et al. Bioavailability of 17 ampicillin products[J]. J Pharm Sci, 1976, 65: 652.
- [3] 孔小东,蔡玉珉. 丙磺舒对氨苄西林药代动力学影响[J]. 中国医院药学杂志, 1987, 7(1):3.
- [4] 中国药典 2005 年版[S]. 二部. 附录 2005:28.
- [5] 宋燕玲,席志芳,杨晓莉,等. HPLC 法测定复方氨苄西林/丙磺舒胶囊溶出度[J]. 抗生素杂志, 2003, 28(11):656.
- [6] 绳金房,宋燕玲,杨欣. HPLC 法测定复方氨苄西林丙磺舒胶囊中氨苄西林和丙磺舒的含量[J]. 药物分析杂志, 2004, 24(4):441.
- [7] 王占庆,阎继业. 丙磺舒对阿莫西林在猪体内药代动力学影响[J]. 动物学进展, 2003, 24(1):118.

收稿日期:2005-11-11

## 甾体激素的紫外光谱褶合变换可视化指纹谱鉴别研究

袁丽霞<sup>1</sup>,张中湖<sup>1</sup>,陆峰<sup>2</sup>(1.山东省济宁市药检所,山东 济宁 272000;2.第二军医大学药学院药物分析教研室,上海 200433)

**摘要** 目的:建立一种基于紫外光谱法的甾体激素鉴别新方法。方法:运用褶合变换挖掘紫外光谱的特征信息并通过科学计算可视化技术获取相应指纹谱的表征,并利用夹角余弦法计算指纹谱之间的相似系数,考察方法的效能指标并对地塞米松等 23 种结构相近甾体激素进行鉴别。结果:本方法的精密度、耐用性均较好。不同类的甾体激素之间相似系数有较大差异,同类激素的烯键不同对相似系数的影响较大,不同侧链或者酯键对相似系数的影响较小。结论:褶合变换与科学计算可视化技术相结合可以拓展紫外光谱法在药物定性鉴别中的应用。

**关键词** 褶合变换;可视化;紫外光谱;甾体激素

中图分类号:R927

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2007)01-0018-04

## Study on convolution transform and visualization of ultraviolet spectroscopic information of steroid hormones

作者简介:袁丽霞(1958-),女,主管药师。Tel:(0537)3155881; E-mail:ylx58@163.com.

YUAN Li-xia ZHANG Zhong-hu<sup>1</sup>, LU-feng<sup>2</sup> (Jining Institute of Drug control, Jining 272000, China; 2. Department of Pharmaceutical Anal-

ysis, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**ABSTRACT Objective:** To establish a new analytical method for the identification of steroid hormones. **Methods:** Convolution transform combined with information visualization techniques were employed in the data mining of ultraviolet spectrum, resulting in the fingerprint spectrum of certain compounds. The similarity coefficient of fingerprint spectrum based on cosine algorithm was further used in the identification of 23 steroid hormones, ie. prednisolone, betamethasone, pregnendione, etc., after the method was validated. **Results:** The method showed acceptable precision and ruggedness. There were large differences between the similarity coefficients of different types of steroid hormones. The unsaturated bond contributed greatly to the differences between the similarity coefficients of same types of steroid hormones, while the side chain or its esterification had relatively small effect on the similarity coefficients. **Conclusion:** Convolution transform combined with information visualization techniques broadens the application of ultraviolet spectrum in the pharmaceutical identification.

**KEY WORDS** convolution transform; information visualization; ultra spectrum; steroid hormones

甾体类激素均具有相同的环戊烷骈多氢菲母核, 结构差异主要表现在侧链及母核取代基上的细微差别, 由于它们结构相似, 相互之间鉴别难度较大<sup>[2]</sup>。作者选用《中国药典》2000 年版二部收录的 23 种常见甾体类激素为实验对象, 在肖杰等<sup>[2]</sup>研究的中药近红外光谱褶合变换与信息可视化技术基础上, 进一步发展方法并延伸至紫外光谱区域, 建立了紫外光谱褶合变换可视化指纹谱鉴别方法, 并应用于结构相似化学药品的鉴定。

褶合变换是根据正交分析理论, 对于任意一条光谱曲线, 在某个邻域内(即其中的某一小段曲线)可以用正交多项式任意逼近, 对于阶次相同的正交分量, 可以通过改变变换窗口的大小获得不同的光谱, 从而在不同阶次上可以得到一系列褶合变换光谱, 相应的褶合光谱是同阶次的导数光谱的线性组合。

科学计算可视化技术<sup>[3]</sup>是数值计算中最直观最形象的方法, 它从大量的原始数据中提取有效数据开始, 通过映射生成绘制图像的几何原语, 随之利用交互控制对几何原语选定帧合成、色彩、纹理及阴影等参数完成图像的绘制, 最终显示出绘制的图像。

## 1 仪器和试剂

紫外分光光度计两台(北京普析通用仪器有限责任公司, TU-1800SPC), 万分之一天平(北京赛多利斯天平有限公司, BS110S)。

地塞米松、醋酸地塞米松、倍他米松、泼尼松、丙酸倍氯米松、哈西奈德、甲睾酮、黄体酮、氢化泼尼松、地塞米松磷酸钠、倍他米松磷酸钠、炔诺酮、醋酸曲安缩松、醋酸泼尼松、醋酸氟轻松、曲安奈德、醋酸氢化可的松、苯丙酸诺龙、己酸羟孕酮、醋酸氟氢可的松、醋酸泼尼松龙、左炔诺孕酮、氢化可的松对照品(皆购自中国药品生物制品检定所)。甲醇(分析纯)。

## 2 方法和结果

**2.1 供试液配制** 精密称定上述对照品适量, 分别溶解、稀释至一定浓度, 使其最大吸收约为 0.5。

**2.2 波长选择** 光谱扫描范围 200~320 nm, 扫描间隔 1 nm, 采用自行开发的褶合变换-可视化软件处理扫描得到的所有数据, 得到表征各药物的紫外光谱褶合变换可视化指纹图谱, 并进行相似系数计算。

**2.3 精密度实验** 取化学结构相似程度高的地塞米松磷酸钠、倍他米松磷酸钠、倍他米松、地塞米松、氢化泼尼松溶液, 分别扫描其 0.5、10 h(日内)以及连续 3 日的紫外光谱(日间), 以各品种药物首次扫描得到的光谱为对照图谱, 考察该品种后续扫描的图谱与对照图谱之间的相似系数, 计算相似系数的日内、日间精密度。

**2.4 精密度、耐用性考察结果** 所选 5 种药物各自的相似系数的日内精密度均小于 0.17%, 日间精密度均小于 0.21%, 说明各药物溶液稳定性均较好, 光谱仪开机次数与时间对结果影响很小。所选药物不同浓度溶液的光谱相似系数都大于 0.993, 说明在适当的浓度范围内, 浓度的微小差异对定性分析的结果影响可以忽略不计, 本方法所用溶液不必严格控制其浓度。在不同仪器及同台仪器不同扫描间隔条件下, 所选成分的相似系数的相关性均大于 0.999。上述条件的考察结果说明紫外光谱褶合变换可视化指纹谱鉴别方法的精密度、耐用性均较好。

**2.5 对相似系数影响因素的考察** 取上述同种溶液, 分别在同型号的两台仪器上测定其紫外光谱, 按 2.3 项下的方法计算相似系数, 考察不同仪器对相似系数的影响; 取上述同种溶液, 分别稀释成高、中、低 3 种浓度, 使其最大吸收分别约为 0.6、0.5、0.4, 按 2.3 项下的方法计算相似系数, 考察不同浓度对相似系数的影响; 分别以 2、1、0.5、0.1 nm 的波长间

隔进行扫描,按 2.3 项下的方法计算相似系数,考察不同扫描间隔对相似系数的影响。

**2.6 指纹图谱和相似系数分析结果** 本文所选 23 种甾体激素紫外光谱形状相似,最大吸收波长多在 239 nm (如地塞米松) 和 242 nm (如甲睾酮) 之间,见图 1。篇幅限制,本文仅列出了地塞米松与甲

睾酮的指纹图谱,见图 2,属于皮质激素类的地塞米松(A)、醋酸地塞米松(B)、倍他米松(C)、泼尼松(D)、丙酸倍氯米松(E)、哈西奈德(F)与属于雄激素类的甲睾酮(G)、属于孕激素类的黄体酮(H)相互之间的相似系数,见表 1。

表 1 甾体激素相似系数表

	A	B	C	D	E	F	G	H
A	1	0.999	0.999	0.984	0.957	0.632	0.775	0.768
B		1	0.998	0.985	0.954	0.617	0.774	0.764
C			1	0.981	0.962	0.643	0.778	0.772
D				1	0.907	0.546	0.749	0.726
E					1	0.726	0.784	0.793
F						1	0.856	0.895
G							1	0.996
H								1

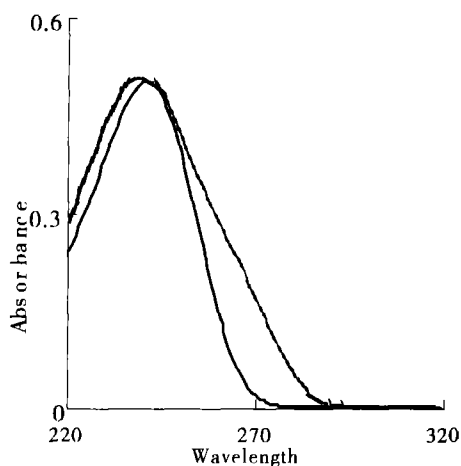


图 1 地塞米松(1)、甲睾酮(2)的紫外吸收图谱 图 2 地塞米松(A)、甲睾酮(B)的紫外光谱褶合变换-可视化指纹谱

### 3 讨论

黄体酮( $\lambda_{\max} = 241 \text{ nm}$ )、甲睾酮( $\lambda_{\max} = 242 \text{ nm}$ )与其他皮质激素类药物( $\lambda_{\max} = 239 \text{ nm}$ )的相似系数均小于 0.895,说明不同类的甾体激素之间相似系数有较大差异。同属于皮质激素类的哈西奈德与地塞米松、醋酸地塞米松、倍他米松、泼尼松、丙酸倍氯米松之间的相似系数最大为 0.726,而地塞米松、醋酸地塞米松、倍他米松、泼尼松、丙酸倍氯米松相互之间的相似系数最小为 0.907。这是因为哈西奈德中的不饱和共轭结构为 4-烯-3-酮,其他 5 种皮质激素中的不饱和共轭结构为 1,4-二烯-3-酮,说明少了 1 位烯键对相似系数的影响非常大。同属于皮质激素类而且不饱和共轭结构皆为 1,4-二烯-3-酮的丙酸倍氯米松、泼尼松分别与地塞米松、

醋酸地塞米松、倍他米松之间的最大相似系数为 0.985,最小为 0.907。这是因为丙酸倍氯米松 9 位上的取代基为  $\alpha$ -氯、泼尼松 9 位无取代而地塞米松、醋酸地塞米松、倍他米松 9 位上的取代基为  $\alpha$ -氟,说明 9 位上的取代基对相似系数亦有影响,但不如 1 位烯键影响大。地塞米松、醋酸地塞米松、倍他米松相互之间的最小相似系数为 0.998。这是因为醋酸地塞米松只是地塞米松 21-羟基醋酸酯化,地塞米松与倍他米松只是 16-甲基的  $\alpha, \beta$  之别。除此之外,其他的不饱和共轭结构与取代基皆相同,亦即影响紫外吸收的化学环境相同。这说明母核相同侧链不同或者与酸成酯对相似系数的影响非常小。

化学结构决定了最大吸收波长以及紫外吸收曲线特征,同时也决定了褶合光谱可视化系统计算出的相似系数的大小; (下转第 30 页)

**2.8 pH值对多效胃镜乳稳定性的影响** 按原处方配制500 mL,分装于5个100 mL的玻璃瓶中,用稀盐酸调整其pH值,分别制成不同的pH值的样品进行留样观察,样品分层情况见表6。

表6 不同pH值的多效胃镜乳留样观察

观察天数 (d)	pH2	pH3	pH4	pH5	pH6
0	-	-	-	-	+
30	-	-	-	-	+++
60	-	-	-	+	+++
90	-	-	-	++	+++

注: -表示没有分层; +表示边界模糊或轻微分层; ++表示分层占总体积<10%; +++表示分层占总体积>10%。

### 3 结果与讨论

**3.1 调整原处方中乳化剂所占的比例和其他单一或混合乳化试验,结果表明:**采用0.8%司盘-80、1.6%西黄蓍胶和司盘-80 0.5% mL、2% CMC-Na配制的多效胃镜乳最稳定,室温放置3个月、4℃放置30 d、4 000 r/min离心15 min均无分层和破乳现象。

**3.2 根据Stokes定律粒径小有利于提高乳剂的分散性和稳定性,经显微观察,采用0.8%司盘-80、1.6%西黄蓍胶和司盘-80 0.5% mL、2% CMC-Na配制的多效胃镜乳的粒径小,故稳定性较好。**

**3.3 在试验中还尝试使用乳化剂丙二醇,尝试不同比例,但效果不理想。**

**3.4 有文献记载,西黄蓍胶在pH 5时黏度最大<sup>[7]</sup>,多效胃镜乳留样观察表明,当pH高于5时,多效胃镜乳在放置过程中出现分层、颜色改变。经过实验,在原方基础上加入稀盐酸,同时考虑口服乳剂的pH,调整多效胃镜乳pH值在4~5,可使多效胃镜**

乳稳定。

**3.5 CMC-Na作为辅助乳化剂,是与乳化剂合并使用能增加乳剂稳定性的乳化剂,在乳剂形成时被吸附于乳滴的表面,形成多分子乳化剂层(多分子乳化剂膜),其乳化能力较弱,在改进的处方中主要起到增加水相黏度,增强乳化膜的强度,防止乳滴合并的作用。**

**3.6 本乳剂含盐酸达克罗宁、山莨菪碱,原方多效胃镜全乳pH为7~7.5,因盐酸达克罗宁在偏酸条件下稳定,而山莨菪碱中叔氮原子的碱性较强,所以在配制过程中pH值升高,盐酸达克罗宁析出,影响了多效胃镜乳的稳定性。山莨菪碱的酯键易水解,在碱性溶液中更易水解;在微酸性条件下比较稳定,但酸性太强也可促进水解。加稀盐酸调节适当的pH值,稀盐酸和山莨菪碱能形成稳定的盐,盐酸达克罗宁也稳定,提高了乳剂的稳定性。**

### 参考文献:

- [1] 于西全,卢新春,张捷,等.多效胃镜乳的制备及其临床效果[J].中国医院药学杂志,1995,15(11):517.
- [2] 于西全,杨忠东,范尚坦,等.多效胃镜乳的制备与临床应用[J].医药导报,2004,23(11):849.
- [3] 张素芬,田四琦,尹国英.盐酸达克罗宁霜的一阶导数光谱测定[J].中国医药工业杂志,1995,26(3):129.
- [4] 陆珠英.胃镜检查用局麻消泡剂的研究[J].中国药学杂志,1997,32(12):749.
- [5] 张辉.多效胃镜胶浆的制备[J].中国药师,2003,6(4):250.
- [6] 马珂,俞佳,吴明,等[J].聚氧乙烯系乳化剂在药用乳膏基质中的应用.中国医院药学杂志,2003,23(11):697.
- [7] 陆彬,张强,金一,等.药剂学[M].第五版,北京:人民卫生出版社,2003,33.

收稿日期:2006-08-27

(上接第20页)褶合光谱指纹谱可以直观形象的反映出紫外吸收曲线的不同。说明由紫外光谱褶合变换-可视化系统计算出的相似系数能够准确地反映药物的化学结构类别以及影响其紫外吸收光谱的结构修饰。对于拥有对照品的化学药物制剂,通过比较溶解过滤或经相应提纯后的样品溶液与对照品溶液的紫外吸收光谱褶合变换可视化指纹谱的相似系数,即可判定两者的差异程度。结构如此接近的甾体类能够被正确区分,差异程度较大的造假行为更容易被正确识别,因此本方法为基层单位提供了一

种直观、快速、简便、新颖、可靠的结构相似化学药品的鉴别检验方法。

### 参考文献:

- [1] 何作民,钟向红,吴子超.醋酸地塞米松片伪品的HPLC和IR分析[J].解放军药学学报,2003,19(3):225.
- [2] 肖杰,吴玉田,雷长海,等.中药近红外光谱的褶合变换与信息可视化技术[J].分析化学,2003,31(11):1295.
- [3] 唐泽圣,孙延奎,邓俊辉.科学计算可视化理论与应用研究进展[J].清华大学学报(自然科学版),2001,41(4/5):199.

收稿日期:2006-05-30