

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

# 中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 中国药学会系列期刊

## 本期导读：

**磺丁基醚- $\beta$ -环糊精在药物制剂中的应用及安全性研究进展**

王若男，钱仪敏，李 华，马 璟

**白及多糖作为纳米药物递送系统的分子设计及其应用进展**

郭婷婷，朱峻霄，杨 野，崔秀明，王承潇



微信号：cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

9

2019年9月

第50卷

Vol.50 No.9

ISSN 1001-8255



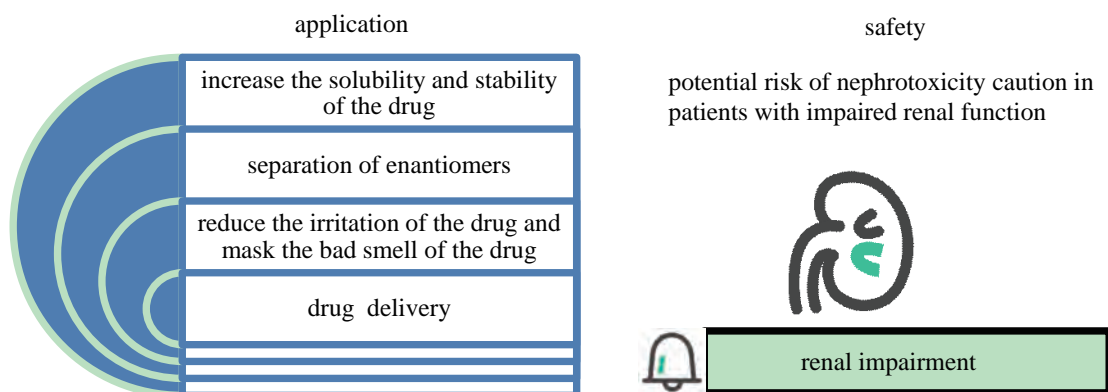
9 771001 825190

09>

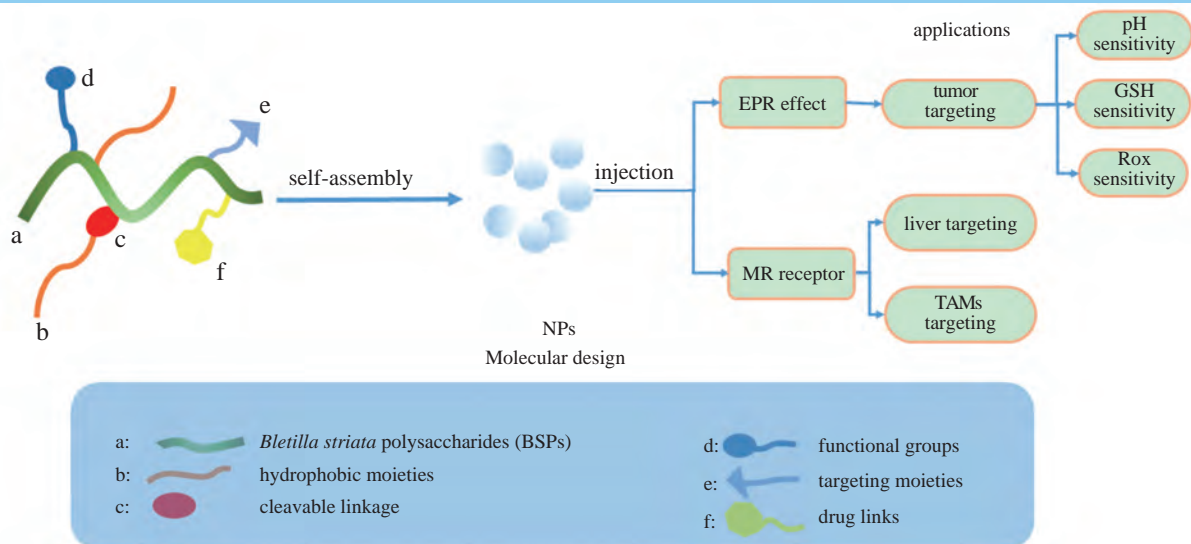
## · 专论与综述 (Perspectives &amp; Review) ·

- 949** 磺丁基醚- $\beta$ -环糊精在药物制剂中的应用及安全性研究进展.....  
 .....王若男, 钱仪敏, 李 华\*, 马 璟  
 Application and Safety Study of Sulfobutyl Ether- $\beta$ -cyclodextrin in Pharmaceutical Preparations  
 .....WANG R N, QIAN Y M, LI H\*, MA J  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.001

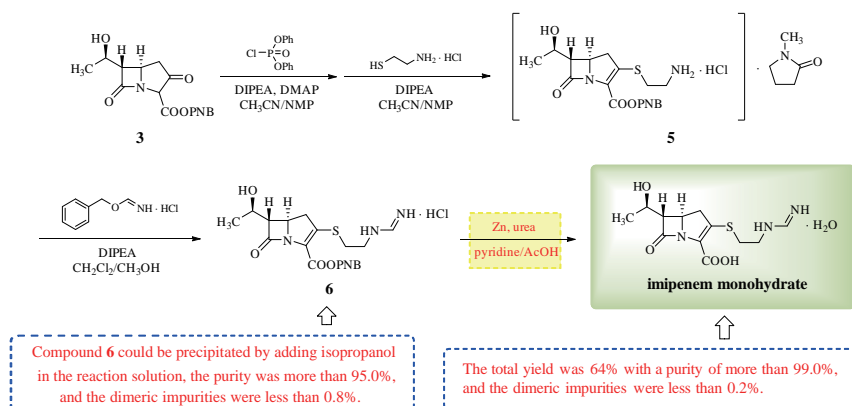
Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin is an anionic high water-soluble cyclodextrin derivative.



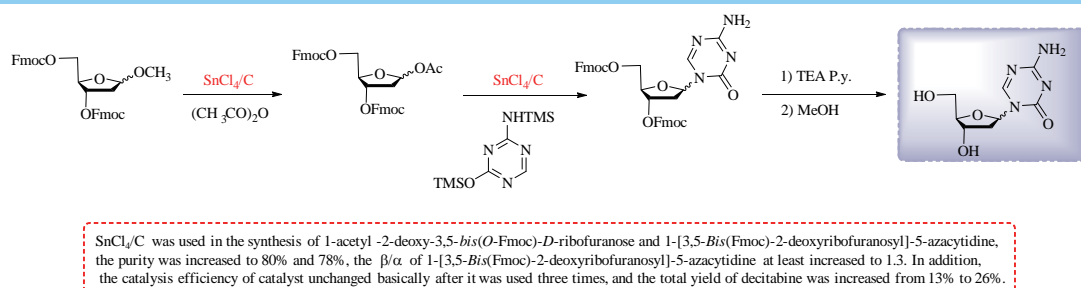
- 958** 白及多糖作为纳米药物递送系统的分子设计及其应用进展.....  
 .....郭婷婷, 朱峻霄, 杨 野, 崔秀明, 王承潇\*  
 Progress in the Construction and Application of Nano Drug Delivery Systems Based on *Bletilla striata* Polysaccharides.....  
 .....GUO T T, ZHU J X, YANG Y, CUI X M, WANG C X\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.002



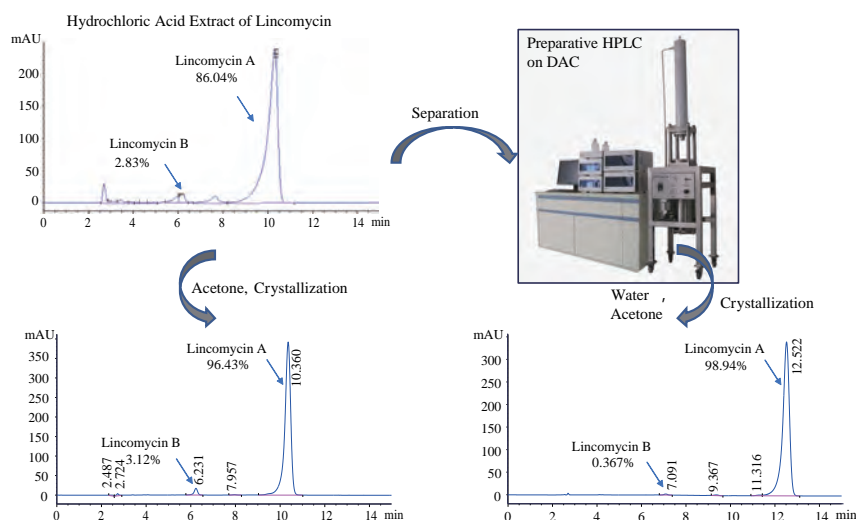
- 968** 亚胺培南一水合物生产工艺改进.....于成彬, 段良兴, 张乃华, 王秀娟, 张贵民\*  
Synthetic Process Improvement of Imipenem Monohydrate.....  
.....YU C B, DUAN L X, ZHANG N H, WANG X J, ZHANG G M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.003



- 972** 地西他滨合成工艺优化.....赵桂芳, 白文钦, 郑 艺, 孙秀玲, 张贵民\*  
Optimized Synthetic Process of Decitabine.....  
.....ZHAO G F, BAI W Q, ZHENG Y, SUN X L, ZHANG G M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.004

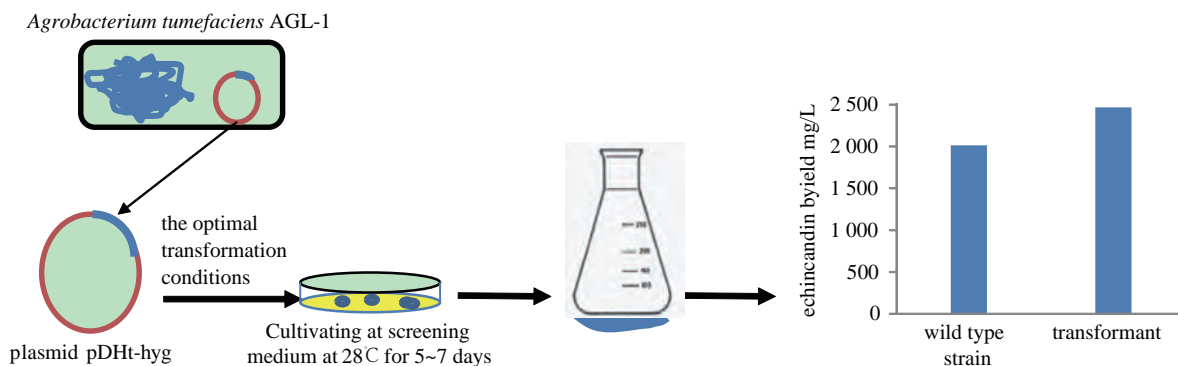


- 976** 高效液相制备色谱降低 B 组分含量的林可霉素纯化工艺.....  
.....吴海波, 薛兴亚, 李奎永, 周永正  
Lincomycin Purification Process for Reducing Component B Content by Preparative High Performance Liquid Chromatography.....  
.....WU H B, XUE X Y, LI K Y, ZHOU Y Z  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.005

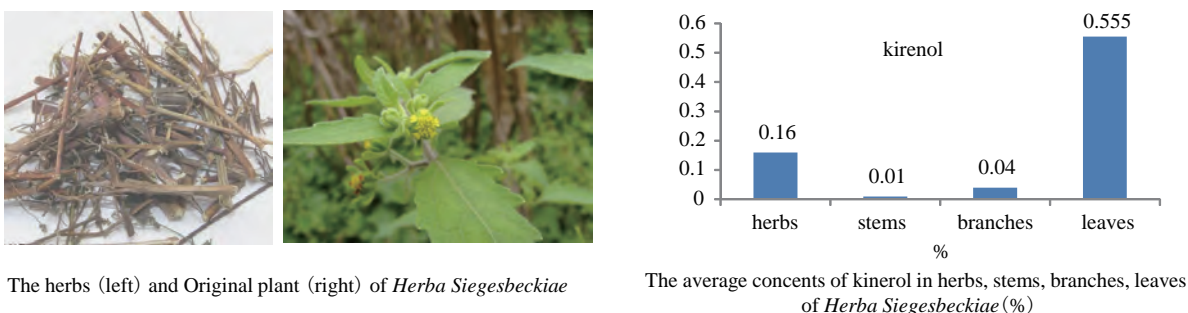




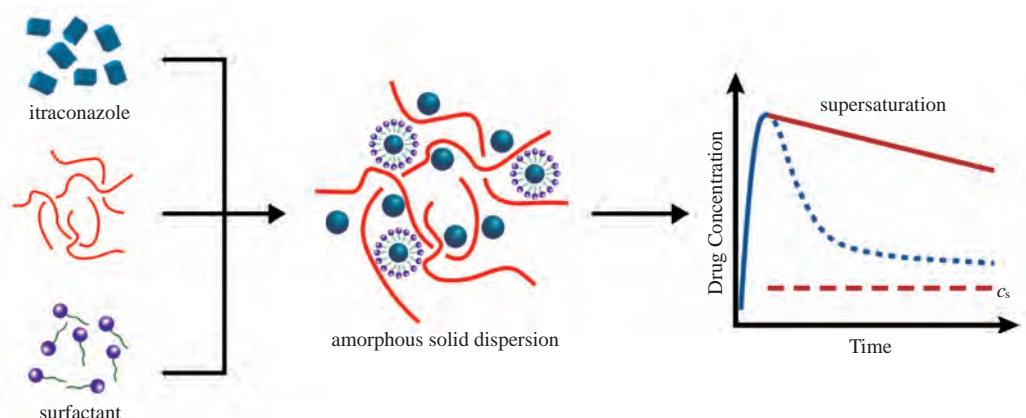
- 981 棘白菌素 B 高产菌株 *Aspergillus delacroixii* 转化体系的构建与优化.....闵涛玲, 高 苹, 熊 磊, 陈昌发, 胡海峰\*  
Establishment and Optimization of Transformation System for an Echinocandin B Overproduction Strain of *Aspergillus delacroixii*.....MIN T L, GAO P, XIONG L, CHEN C F, HU H F\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.006



- 987 豨薟草茎、枝、叶的化学成分比较分析.....郝五四, 范自全, 奚健强, 程志红\*  
A Comparative Analysis of the Chemical Composition of the Stem, Branch and Leaf from *Herba Siegesbeckiae*.....HAO W S, FAN Z Q, XI J Q, CHENG Z H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.007

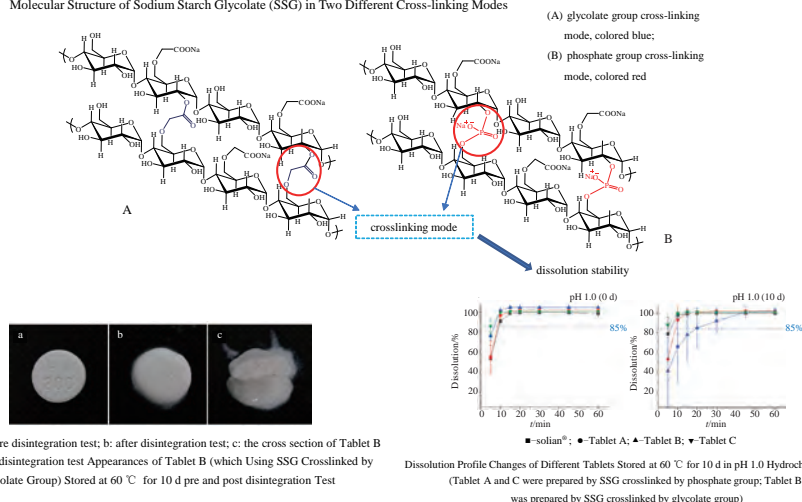


- 993 聚合物-表面活性剂二元体系抑制难溶性药物固体分散体的胃肠道析晶.....杨蓓蓓, 冯地桑, 潘 昕, 权桂兰\*, 吴传斌  
Polymer-surfactant Binary System Inhibits the Crystallization of Amorphous Solid Dispersions of Insoluble Drug in Gastrointestine.....YANG B B, FENG D S, PAN X, QUAN G L\*, WU C B  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.008

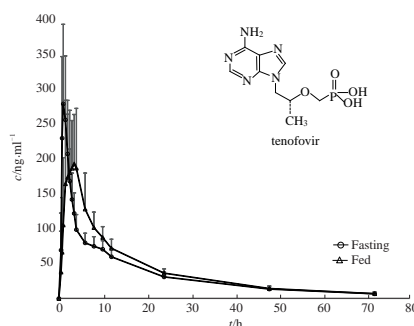


- 1005** 不同厂家型号羧甲基淀粉钠对氨磺必利片溶出的影响.....黄 日, 彭俊清\*, 陆 竞, 沈广青, 聂倩兰  
Effects of Different Types of Sodium Starch Glycolate from Different Manufacturers on Dissolution of Amisulpride Tablets.....HUANG R, PENG J Q\*, LU J, SHEN G Q, NIE Q L  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.009

Molecular Structure of Sodium Starch Glycolate (SSG) in Two Different Cross-linking Modes

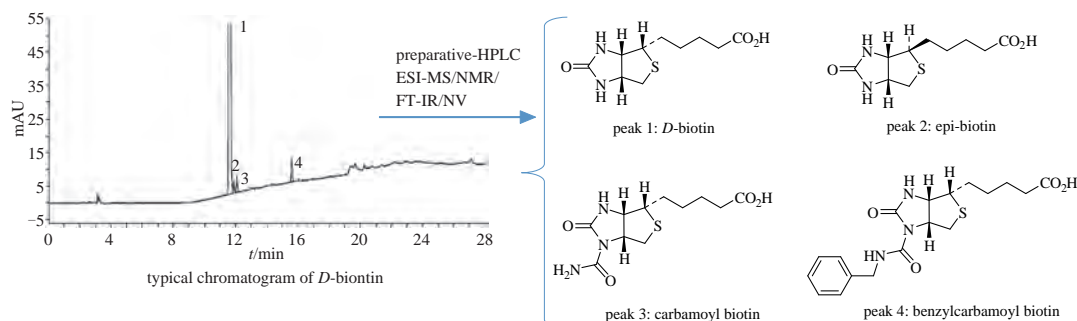


- 1011** 人血浆中替诺福韦的 LC-MS/MS 测定法及其药动力学应用.....马 欢, 周 臻, 方百欢, 李 周, 葛庆华\*  
Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS and Pharmacokinetic Study.....MA H, ZHOU Z, FANG B H, LI Z, GE Q H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.010

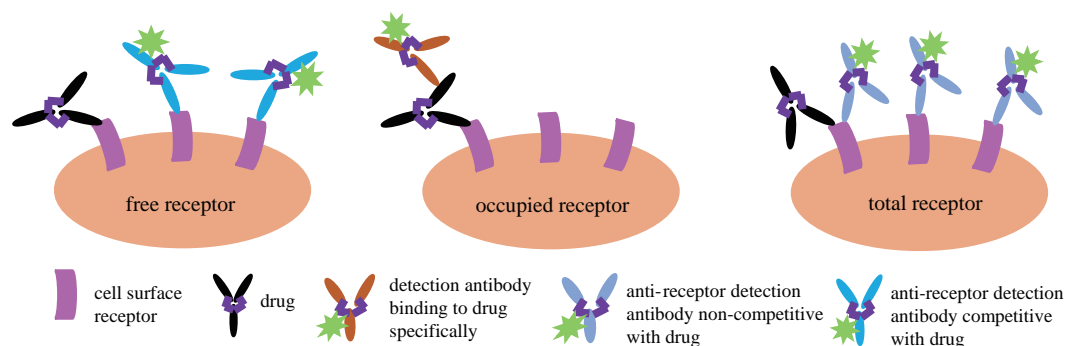


Mean Plasma Concentration-time Curves after a Single Oral Dose of 300 mg of Test Tablets under Fasting (n=30) and Fed (n=36) Conditions

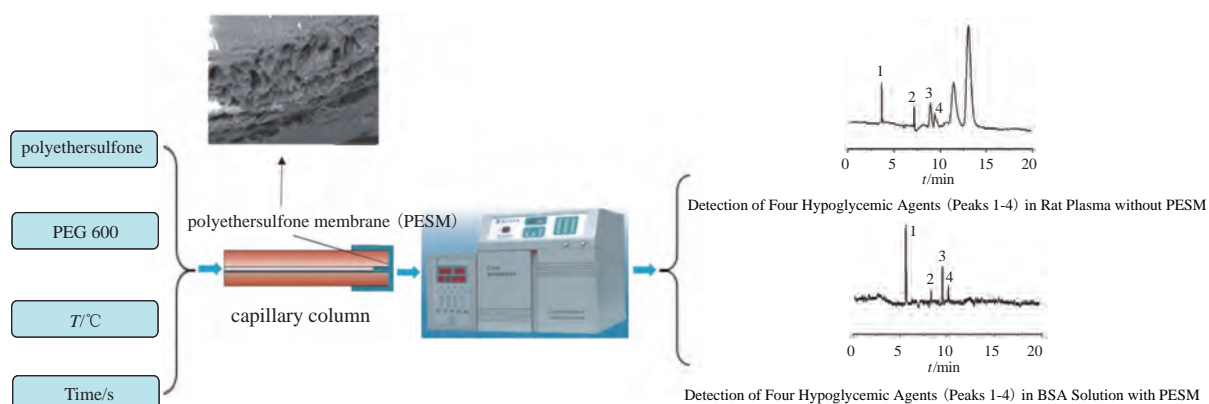
- 1017** 生物素中有关物质的分离与结构鉴定.....顾立新, 徐旭巍, 吴旭锋\*  
Isolation and Structure Identification of Related Substances from D-Biotin.....GU L X, XU X W, WU X F\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.011



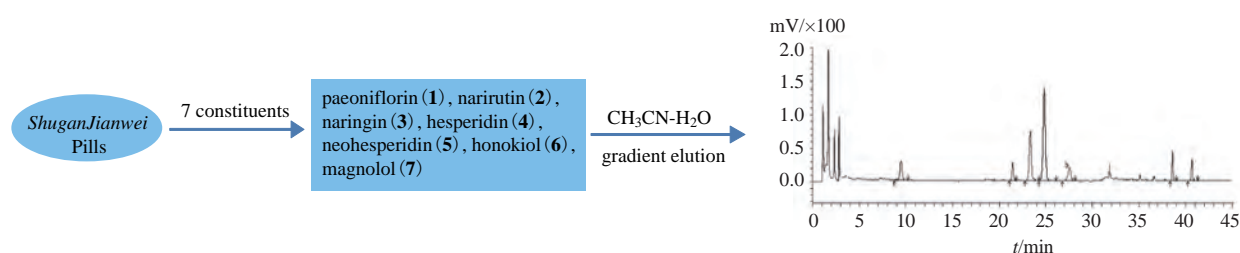
- 1024** 基于流式细胞技术的受体占有率检测方法的建立及验证内容探讨.....孙晓卉, 陈亚会, 陈巨冰, 朱 晰, 马 璟\*  
Discussion of Assay Development and Method Validation for Receptor Occupancy Study Based on Flow Cytometry.....SUN X H, CHEN Y H, CHEN J B, ZHU X, MA J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.012



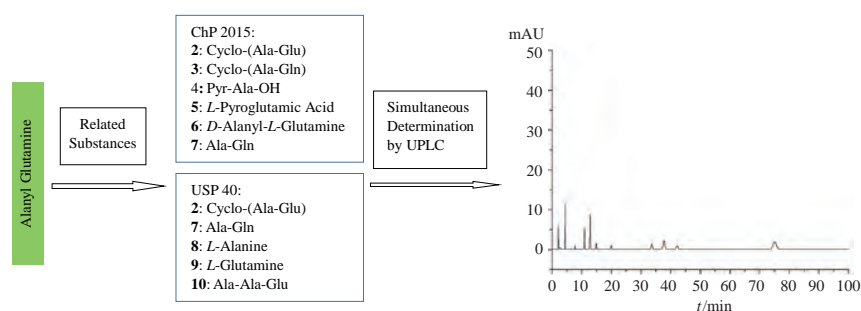
- 1029** 毛细管柱内聚醚砜膜的制备及其对生物样品中 4 种降糖药的初步分离.....李海鹰, 陈彭月, 薛玉菡, 崔 颖, 杨文智\*  
Preparation of Polyethersulfone Membrane in Capillary Column and the Preliminary Separation of Hypoglycemic Agents in Biological Samples.....LI H Y, CHEN P Y, XUE Y H, CUI Y, YANG W Z\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.013



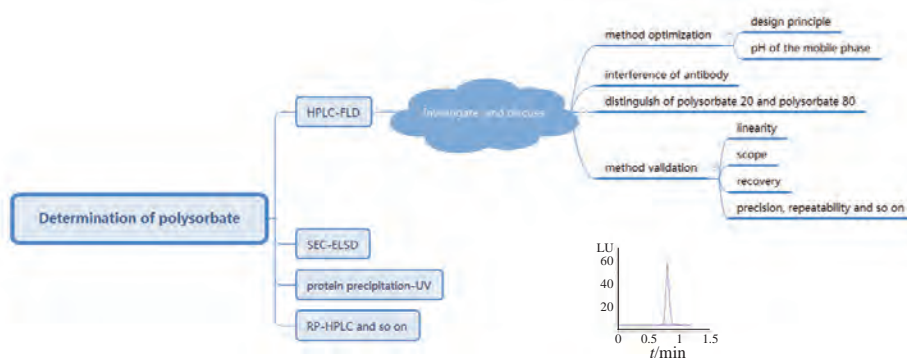
- 1038** HPLC 法同时测定舒肝健胃丸 7 种成分的含量.....崔庆德, 李海燕, 业艳芬  
Simultaneous Determination of Seven Constituents in *ShuganJianwei* Pills by HPLC.....  
.....CUI Q D, LI H Y, YE Y F  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.014



- 1042** 丙氨酰谷氨酰胺 9 个有关物质的 UPLC 法测定·····吴 琼, 宋丽丽  
Simultaneous Determination of Nine Related Substances in Alanyl Glutamine by UPLC·····  
·····WU Q, SONG L L  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.015



- 1047** HPLC-荧光法测定单抗药物中聚山梨酯的含量·····徐明明, 程 菁, 吴利红, 邵 泓, 陈 钢\*  
Determination of the Content of Polysorbate in Monoclonal Antibody Formulation by HPLC-  
Fluorescence·····XU M M, CHENG J, WU L H, SHAO H, CHEN G\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.016



## · 药学管理与信息 (Pharmaceutical Management & Information) ·

- 1052** 我国公立医院推行 DRGs-PPS 支付方式改革的评价与思考—基于北京市 2011—2018 年试点推行数据的实证分析·····丁锦希, 张 静, 陈 烨, 李佳明, 李 伟  
Evaluation and Thinking of the Reform of DRGs-PPS in Public Hospitals in China—Based on  
Empirical Analysis of Beijing 2011-2018 Pilot Implementation Data·····  
·····DING J X, ZHANG J, CHEN Y, LI J M, LI W  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.017
- 1059** 国际药品检查组织 (PIC/S) 申请加入程序及对我国的启示·····  
·····郑永侠, 杜 婧, 杨 悦, 董江萍  
Procedures for Accession to PIC/S and Its Enlightenment to China·····  
·····ZHENG Y X, DU J, YANG Y, DONG J P  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.018

**1065** 关于体外溶出实验在仿制药一致性评价中的应用与思考.....程晓昆, 仇俊新, 王娅莉, 马苗锐, 刘月, 王会娟\*  
Application and Thinking of *in vitro* Dissolution in Consistency Evaluation for Generics.....  
.....CHENG X K, QIU J X, WANG Y L, MA M R LIU Y, WANG H J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.019

**1072** 发达国家药品质量管理特点研究和启示.....胡骏, 薛礼浚, 邵蓉\*  
Research and Enlightenment of Drug Quality Management Characteristics in Developed Countries  
.....HU J, XUE L J, SHAO R\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.020

**1079** 欧盟药品条件上市许可政策及效果分析.....李轩, 杨婷婷, 周斌\*  
An Analysis on the Policies of Conditional Marketing Authorisation for Medicine and Its  
Implementation Effects in EU.....LI X, YANG T T, ZHOU B\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.021

## · 其他 ·

广告索引(1058)



# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第9期 9月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.9 September 10, 2019

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘玲玲	Executive Editor	LIU Lingling
出 版 单 位	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

\* 通信联系人; 如为第一作者则不加“\*”号。征稿简则刊登于当年第1期 \*To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*136\*zh\*P\*20.00\* \*21\*2019-09

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

# 毛细管柱内聚醚砜膜的制备及其对生物样品中 4 种降糖药的初步分离

李海鹰, 陈彭月, 薛玉蕊, 崔颖, 杨文智\*

(河北大学药学院, 河北省药物质量分析控制重点实验室, 河北保定 071002)

**摘要:** 采用原位相转换法在毛细管进样端制备聚醚砜膜 (PESM), 以盐酸二甲双胍峰面积和牛血清白蛋白 (BSA) 拦截率为评价指标, 经单因素考察和正交试验优化 PESM 的制备方法。获得的最优条件为: 以 18% 聚醚砜和 6% 聚乙二醇 600 为成膜液, 成膜液温度为 45 °C, 挥发时间为 60 s, 并依此条件制备 3 批 PESM 进行验证。采用 PESM 在柱偶联高效毛细管电泳方法 (PESM-HPCE) 分离 BSA 或大鼠血浆中的盐酸二甲双胍、格列美脲、盐酸罗格列酮和瑞格列奈, 结果表明 PESM 将大分子物质 (BSA 和血浆内源性成分) 拦截在膜外, 4 种小分子降糖药则全部被检出, 分离度和药物峰面积的精密密度良好, 但 PESM 的流体阻力作用使药物峰后移。本试验所得的 PESM 在 8 h 内稳定。用制备的 3 批 PESM 以直接进样方式分析 BSA 溶液中的 4 种降糖药, 药物峰面积和迁移时间的批间 RSD ( $n=3$ ) 值分别小于 4.09% 和 3.14%。另外, 采用 PESM-HPCE 法直接进样分析 BSA 溶液或兔血浆中的异烟肼、维生素 B<sub>1</sub> 和 B<sub>12</sub>, 结果 PESM 均可有效拦截生物大分子, 检出药物。

**关键词:** 聚醚砜膜; 原位相转换法; 毛细管电泳; 降糖药; 生物样品

中图分类号: O657.7<sup>+</sup>1 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255 (2019)09-1029-09

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.013

## Preparation of Polyethersulfone Membrane in Capillary Column and the Preliminary Separation of Hypoglycemic Agents in Biological Samples

LI Haiying, CHEN Pengyue, XUE Yuhuan, CUI Ying, YANG Wenzhi\*

(Key Lab. of Pharmaceutical Quality Control of Hebei Province, College of Pharmacy, Hebei University, Baoding 071002)

**ABSTRACT:** Polyethersulfone membrane (PESM) was prepared with *in situ* phase conversion method in capillary injection inlet. Single factor and orthogonal experiments were used to optimize the preparation conditions of PESM with the determined peak area of metformin hydrochloride and interception rate of macromolecular bovine serum albumin (BSA) as indicators. The optimum membrane-forming scheme was 18% of polyethersulfone, 6% of polyethylene glycol (PEG) 600, the membrane temperature of 45 °C and the volatilization time of 60 s. The PESM in column coupled high performance capillary electrophoresis (PESM-HPCE) method was established for the simultaneous analysis of metformin hydrochloride, glimepiride, rosiglitazone hydrochloride and repaglinide in the BSA solution or rat plasma sample. The four hypoglycemic agents in the biological samples were directly determined by a dialysis injection method. The results showed that the PESM had good interception effects on BSA and plasma endogenous components. The four hypoglycemic agents were well detected and the precisions of the peak area were good. However, the retention time of four drugs was increased due to the fluid resistance of PESM. The PESM was stable within 8 h. Three batches of PESM were prepared and the sample of four hypoglycemic agents in BSA was analyzed. The batch-to-batch RSDs of peak area and migration time for four hypoglycemic drugs were less than 4.09% and 3.14%, respectively. Moreover, isoniazid, vitamins B<sub>1</sub> and B<sub>12</sub> in BSA or rabbit plasma were all detected by this PESM-HPCE method, indicating biomacromolecular components could be intercepted by PESM.

**Key Words:** polyethersulfone membrane; *in situ* phase conversion method; capillary electrophoresis; hypoglycemic agents; biological sample

膜分离技术是以选择性透过膜为分离介质,通过在膜两侧施加某种推动力,如压力差、蒸汽分压差、浓度差、电位差等,使得原料侧组分选择性透过膜,达到分离提纯的目的<sup>[1]</sup>。该技术与高效毛细管电泳(high performance capillary electrophoresis, HPCE)在柱联用可省去繁冗的生物样品前处理过程,具有操作简单、无相态变化、常温进行、无化学变化、选择性好和能耗低等优点。常用分离膜材料分为纤维素衍生物、聚砜类、聚酰胺类、聚酯类、聚烯烃等高聚物膜材料<sup>[2-4]</sup>,以及陶瓷膜、玻璃膜、金属膜等无机膜材料<sup>[5-6]</sup>。其中聚醚砜膜(polyethersulfone membrane, PESM)具有耐热性、耐水解性、耐冲击性和抗蠕变等优点,广泛应用于气体分离、油水乳剂的分离和样品浓缩等<sup>[7-9]</sup>。膜制备常采用沉浸凝胶相转换法、溶液浇铸法、熔融挤压法、拉伸法和烧结法等,其中沉浸凝胶相转换法,又称原位相转换法,是将溶解的高聚物材料在非溶剂相中重新析出,形成致密层与多孔层共存的外密内疏的膜结构<sup>[10-11]</sup>。本试验采用原位相转换法在毛细管进样端制备 PESM,联用 HPCE 法同时分析生物样品中的 4 种降糖药,即盐酸二甲双胍(metformin hydrochloride, **1**)、格列美脲(glimepiride, **2**)、盐酸罗格列酮(rosiglitazone hydrochloride, **3**)、瑞格列奈(repaglinide, **4**),希望通过 PESM 在柱偶联 HPCE 技术,在直接进样的生物样品中测定小分子药物,简化分析过程。

## 1 仪器与试剂

CL-1020 型高效毛细管电泳仪(北京彩路科学仪器有限公司);T6 型紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司);TM3000 型台式扫描电镜(日本日立仪器公司)。

收稿日期: 2019-06-18

基金项目: 河北省自然科学基金面上项目(H2018201045和 H2017201052)、河北省高等学校科学技术研究项目(ZD2016102和 ZD2018054)

作者简介: 李海鹰(1973—),女,副教授,从事药物分析及药物制剂方面的研究。

E-mail: lihylihy@163.com

通信联系人: 杨文智(1972—),男,副教授,从事生物医用材料及药物缓控释制剂方面的研究。

Tel: 0312-5971107

E-mail: wenzhi\_yang@sina.com

聚醚砜(PES,美国苏威集团);*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF,天津市科密欧化学试剂有限公司);聚乙二醇(PEG)600(天津市光复科技发展有限公司);牛血清白蛋白(BSA,北京金泰宏达生物科技有限公司);异烟肼注射液(天津金耀药业有限公司,批号 1710161,规格 100 mg : 2 ml);维生素 B<sub>1</sub>注射液(河南润弘制药股份有限公司,批号 1803302,规格 50 mg : 2 ml);维生素 B<sub>12</sub>注射液(山东东方明药业集团股份有限公司,批号 18080873,规格 0.5 mg : 2 ml);**1**对照品(含量 100%,批号 100664-201604)、**2**对照品(含量 99.6%,批号 100674-201503)、**3**对照品(含量 91.3%,批号 100673-200401)和**4**对照品(含量 99.8%,批号 100753-201303)(中国食品药品检定研究院);其他试剂均为分析纯。

Wistar 大鼠(雄性,150~200 g,北京维通利华实验动物技术有限公司,动物合格证号 1707012);新西兰兔[雌性,(1.3±0.1)kg,河北省实验动物中心,动物合格证号 1809211]。

## 2 方法与结果

### 2.1 样品的配制

分别精密称取 4 种降糖药 **1**~**4** 对照品适量,置 25 ml 量瓶中,加入一定量水和助溶剂葡甲胺<sup>[12]</sup>,置 80 °C 水浴中加热至完全溶解,定容,摇匀,制得浓度均为 1 mg/ml 的贮备液。在同一 10 ml 量瓶中精密加入各贮备液适量,用 0.01 mol/L 的 BSA 溶液(用 pH 7.0 的 5 mmol/L 磷酸氢二钠缓冲液配制)定容,制得 **1**~**4** 浓度分别为 100、12、20 和 20 µg/ml 的混合对照品溶液。将大鼠空白血浆 500 µl 用蒸馏水稀释 1 倍,分别加入 4 种降糖药的贮备液适量,混匀,制得 **1**~**4** 浓度分别为 222、27、44 和 44 µg/ml 的大鼠血浆样品。

### 2.2 HPCE 测定条件

色谱柱 石英毛细管柱(河北永年锐沅色谱器件有限公司,50 µm×50 cm×41 cm);流动相 分析 BSA 溶液中的药物时用 5 mmol/L 的磷酸氢二钠缓冲液(用 0.1 mol/L 磷酸溶液调至 pH 7.0),分析大鼠血浆样品中的药物时用 20 mmol/L 的硼砂缓冲液(pH 10.0);透析进样 2 min(毛细管柱内有 PESM)或压差进样 15 s(毛细管柱内无 PESM);运行电压

10 kV ; 检测波长 203 nm ; 室温检测。

试验前, 需要对毛细管进行预处理: 依次用 1 mol/L 盐酸 (冲洗 30 min)、蒸馏水 (洗至中性)、1 mol/L 氢氧化钠溶液 (冲洗 30 min) 和蒸馏水 (洗至中性) 活化毛细管柱。

### 2.3 毛细管内透析膜 (PESM) 的制备

以 PES 为成膜材料、DMF 为高聚物的溶剂、PEG 600 为添加剂。称取适量 PES, 置 65 °C 鼓风干燥箱中干燥 30 min。将脱水后的 PES 溶于 DMF 中, 加入适量 PEG 600, 混匀, 于 70 °C 水浴加热 6 h, 至 PES 完全溶解, 静置过夜除去气泡, 得到 PESM 成膜液。

毛细管经活化处理后充满缓冲液, 保持毛细管出口端插入缓冲液中, 在毛细管进样端以原位相转换法制备 PESM, 方法如下。将毛细管进样端插入一定温度的 PESM 成膜液中 15 s, 使成膜液通过压差进样方式进入柱内, 室温停留一段时间使部分溶剂挥发后, 将毛细管进样端插入蒸馏水 (凝固浴) 中 20 min 发生相转换, 最后在 90 °C 水中浸泡 5 min 对膜进行热处理, 制备所得的膜在缓冲液中浸泡待用。为了保证 PESM 性能稳定、消除成膜液中残余溶剂的影响, 进样前应在低压下电泳平衡一段时间。

## 2.4 PESM 制备工艺的优化

### 2.4.1 单因素考察

成膜液的组成与制膜过程对膜孔结构有较大影响<sup>[13]</sup>。本试验以制膜成功率为评价指标, 采用单因素法考察 PES 和 PEG 600 浓度对膜的影响, 每个单因素试验平行操作 3 次。固定 PEG 600 浓度为 8%, PES 分别为 8%、12%、16%、20% 和 24%, 在毛细管进样端制备 PESM, 考察 PES 浓度对膜的影响。另固定 PES 浓度为 20%, PEG 600 浓度分别为 6%、8% 和 10%, 在毛细管进样端制备 PESM, 考察 PEG 600 浓度对膜的影响。

采用上述原位相转换法在毛细管进样端制备 PESM, 可使毛细管管壁、进样端口及毛细管管内均存在 PESM, 并且 PESM 与毛细管紧密连接, 无死体积。在进行样品分析之前, 需要在较低电压下 (5 kV) 平衡一段时间, 以除去 PESM 中的残余溶

剂, 使膜性能稳定。基线平衡过程中, 保持电压不变, 电流逐渐增大, 直至稳定不变。对 PES 浓度的单因素考察结果显示, 当 PES 为 24% 时, 须运行 140 min 才能达到基线平衡状态, 并且电流过大, 导致系统焦耳热过大, 易造成破膜, 不利于试验的进行; 当  $PES \leq 16\%$  时, 成膜液不易挂壁, 形成的 PESM 与毛细管之间容易产生死体积。因此 20% PES 是较适宜的浓度。在此基础上, 进一步考察 PEG 600 浓度对制膜过程的影响, 结果表明不同浓度 PEG 600 对基线平稳所需时间以及制膜成功率影响不大。基于此, 设计正交试验考察 PES 和 PEG 600 的用量、成膜液温度以及挥发时间对膜的影响。

### 2.4.2 正交设计

根据单因素考察结果, 选取 PES 和 PEG 600 的浓度 (A 和 B)、成膜液的温度 (C)、制膜过程中溶剂的挥发时间 (D)<sup>[14]</sup>, 设计四因素三水平正交试验, 因素水平见表 1。将 1 mg/ml 的 1 水溶液与 0.01 mol/L 的 BSA 溶液按 1 : 4 的体积比混合, 取混合溶液进行 HPCE 分析, 检测波长 233 nm (系二甲双胍的最大吸收波长), 透析进样 2 min, 其余测定条件同“2.2”项。以 BSA 拦截率和 1 的峰面积大小为指标对 PESM 性能进行评价。结果表明, 正交试验各个分析组中 BSA 的峰完全消失, 1 峰面积均有不同程度的变化。4 个因素对 1 峰面积的影响从高至低依次为  $A > D > B > C$ , 其中因素 A 具有显著性影响, 因素 B、C 和 D 的影响均不显著, 确定制膜的最佳条件为  $A_1B_1C_1D_2$ , 即 18% PES, 6% PEG 600, 成膜液温度 45 °C, 挥发时间 60 s (正交试验结果存编辑部)。依此条件制备 3 批 PESM 用于生物样品中 4 种降糖药的分析, 考察药物峰面积和迁移时间的精密度。

表 1 正交试验因素水平表  
Tab.1 Factors and Levels for Orthogonal Design

水平	影响因素			
	PES 浓度 (A) / %	PEG 600 浓度 (B) / %	成膜液温度 (C) / °C	挥发时间 (D) / s
1	18	6	45	30
2	20	8	50	60
3	22	10	55	90



为了保证 PESM 的稳定性, 延长使用寿命, 采用透析进样方式。因透析时间对进样量有影响, 考察了进样量与透析时间的关系。进样时要保持毛细管两端持平, 出口端插入缓冲液中, 进样端插入样品溶液中停留一段时间后, 采用 HPCE 对含有 4 种降糖药的 BSA 样品进行分析。以透析进样时间对 4 种降糖药峰面积作图, 结果见图 1。

结果显示, 生物样品中的药物峰均可被检出, 同时 PESM 对 BSA 的拦截效果良好, 故透析进样方法可行。由图 1 可知, 起初峰面积随透析时间延长而增大, 但当透析进样时间达到 2 min 后, 峰面积几乎不再改变, 提示药物的进样量几乎不再增加, 因此选定进样时间为 2 min。

### 2.5 PESM 的形态观察

通过扫描电镜观察优化工艺制备的 PESM 形态。结果表明, PESM 为皮层致密、内部疏松的大孔结构, 膜孔分布均匀 (见图 2), 这种致密皮层结构的形成主要基于制膜过程中膜表面溶剂挥发。观察不同浓度 PES (8%、12%、16%、20%、24%) 所得 PESM 的孔径大小, 结果 (图 3) 可见, 随着 PES 浓度增大, 膜孔逐渐变小, PESM 趋于致密。

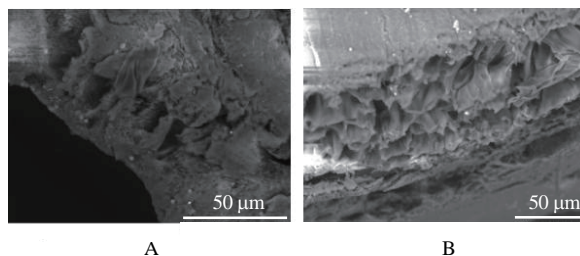


图 2 PESM 的扫描电镜照片

(A :  $\times 1\,800$ , B :  $\times 1\,200$ )

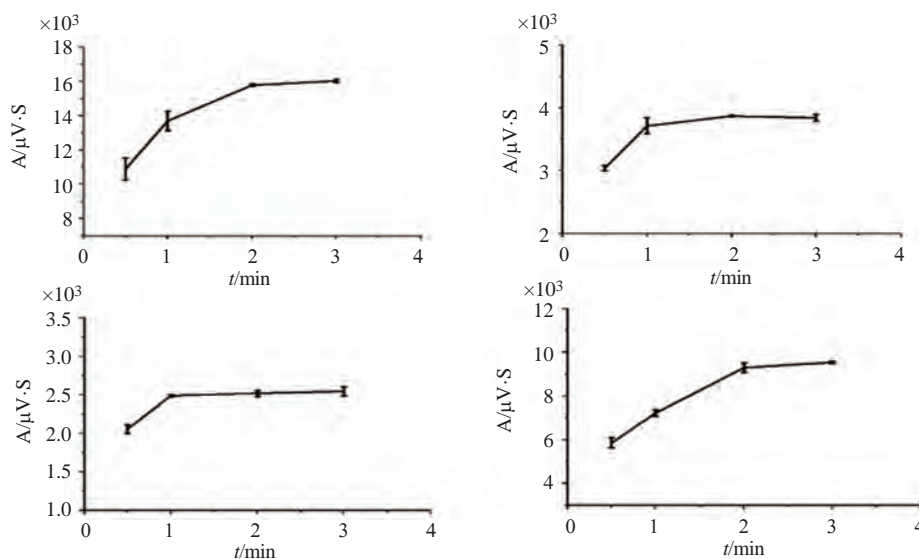
Fig.2 Morphological Diagram of Polyethersulfone Membrane (PESM) Observed by SEM

(A :  $\times 1\,800$ , B :  $\times 1\,200$ )

### 2.6 PESM-HPCE 法分离 BSA 溶液和大鼠血浆中 4 种降糖药

为验证正交试验的优化结果, 在毛细管进样端照优化条件制备 PESM, 在 “2.2” 项下电泳条件下, 分离未经前处理的 BSA 溶液和大鼠血浆样品中 4 种降糖药。

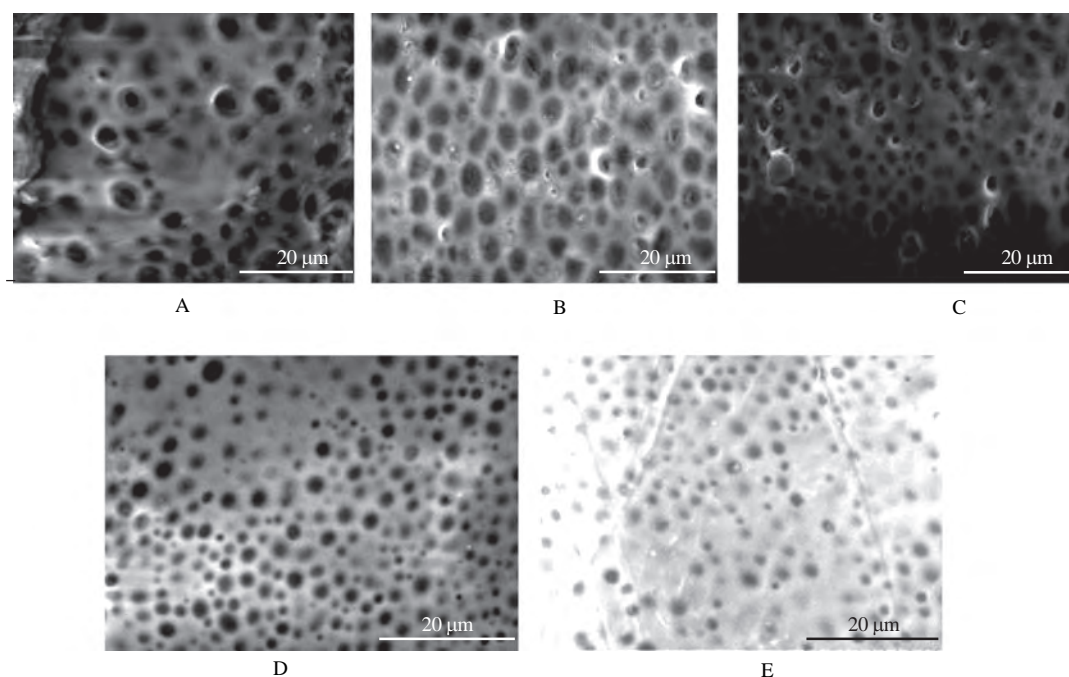
图 4 为 BSA 溶液中 4 种降糖药的 HPCE 谱图。由图 4B 可知, 4 种药物均能被检出, 与 BSA 分离良好; 在图 4C 中, 药物完全分离, 延长采样时间至 20 min, 仍未见大分子 BSA 被检出, 可见制备



A : 1, B : 2, C : 3, D : 4

图 1 透析进样时间对进样量的影响 (n=3)

Fig.1 Effect of Inject Time on the Sample Size (n=3)



A : 8% PES, B : 12% PES, C : 16% PES, D : 20% PES, E : 24% PES

图3 不同浓度 PES 制得的 PESM 的扫描电镜照片 ( $\times 4\,000$ )

Fig. 3 SEM Images of PESM Prepared with Different Concentrations of PES ( $\times 4\,000$ )

的 PESM 对 BSA 有拦截作用,但由于膜的流体阻力作用,4 种降糖药的迁移时间均后移。为了考察 PESM-HPCE 方法的精密度,连续 5 次进样分析,记录药物的峰面积,计算得 1、2、3 和 4 峰面积的 RSD 值分别为 2.99%、4.05%、3.28%和 3.46%。制备 3 个批次 (20180912、20180915 和 20180918) 的 PESM,分析 4 种降糖药的 BSA 溶液,每个批次连续进行 5 次分析,计算得以 3 个批次 PESM 在柱偶联 HPCE 法测得样品中 1 峰面积的 RSD 分别为 1.78%、3.03%和 1.81% ( $n=5$ ); 2 峰面积的 RSD 分别为 2.79%、2.68%和 2.52% ( $n=5$ ); 3 峰面积的 RSD 分别为 2.82%、1.89%和 2.33% ( $n=5$ ); 4 峰面积的 RSD 分别为 2.20%、2.68%和 1.66% ( $n=5$ )。以 3 个批次膜分析得到的各药物峰面积和迁移时间的平均值来计算批间 RSD,结果 1、2、3、4 的峰面积和迁移时间的批间 RSD ( $n=3$ ) 值分别为 4.09%和 2.14%, 1.68%和 0.69%, 1.49%和 3.14%, 1.52%和 0.46%。

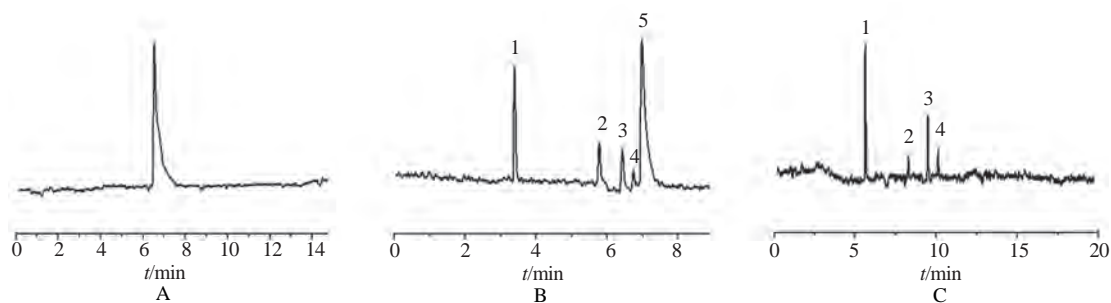
图 5 为小鼠血浆中 4 种降糖药的 HPCE 图谱。

结果显示: PESM 对血浆中的内源性大分子的拦截效果良好,图 5C 中未检出血浆特征峰,4 种降糖药均能透过 PESM 进入毛细管中被检出,分离度良好,同样出峰时间均后移。

经稳定性考察, PESM 在 8 h 内性能稳定,对大分子物质有拦截作用。文献报道<sup>[15-16]</sup>,曾采用固相萃取法或溶剂沉淀蛋白法对人血浆中降糖药进行前处理后分析,而采用 PESM-HPCE 方法可直接进样分析生物样品中的降糖药,减少了样品前处理过程,操作简便。

## 2.7 生物样品中其他药物的分析

为了验证 PESM-HPCE 方法是否可用于生物样品中其他药物的分析,在 BSA 溶液和稀释 1 倍的兔血浆各 1 ml 中分别加入异烟肼注射液 20  $\mu$ l、维生素 B<sub>1</sub> 注射液 40  $\mu$ l、维生素 B<sub>12</sub> 注射液 100  $\mu$ l,以 20 mmol/L 的硼砂缓冲液 (pH 10.0) 为分离介质,其余 HPCE 条件同“2.2”项,直接进样分析,各样品的 HPCE 谱图见图 6~8。结果表明, PESM 可将复杂的大分子拦截在膜外,药物可透过膜进入毛

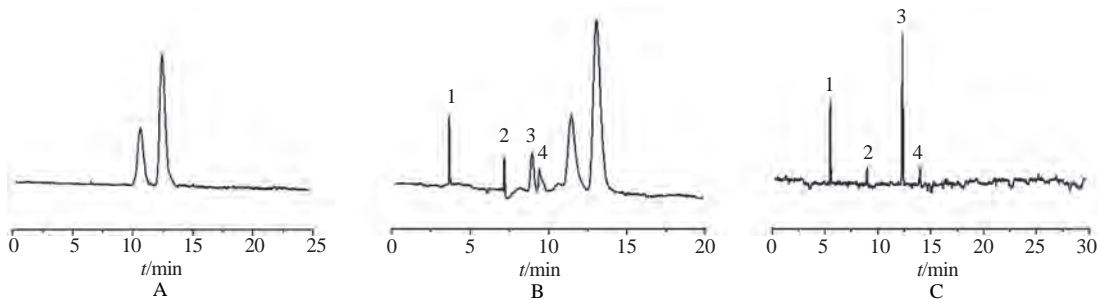


A : 无 PESM 的空白基质, B : 无 PESM, C : 有 PESM

1-1; 2-3; 3-4; 4-2; 5-BSA

图 4 BSA 溶液中 4 种降糖药的 HPCE 谱图

Fig.4 HPCE Spectra of Four Drugs in BSA Solution



A : 无 PESM 的空白基质, B : 无 PESM, C : 有 PESM

1-1; 2-3; 3-4; 4-2; 5-BSA

图 5 大鼠血浆中 4 种降糖药的 HPCE 图

Fig.5 HPCE Spectra of Four Drugs in Rat Plasma

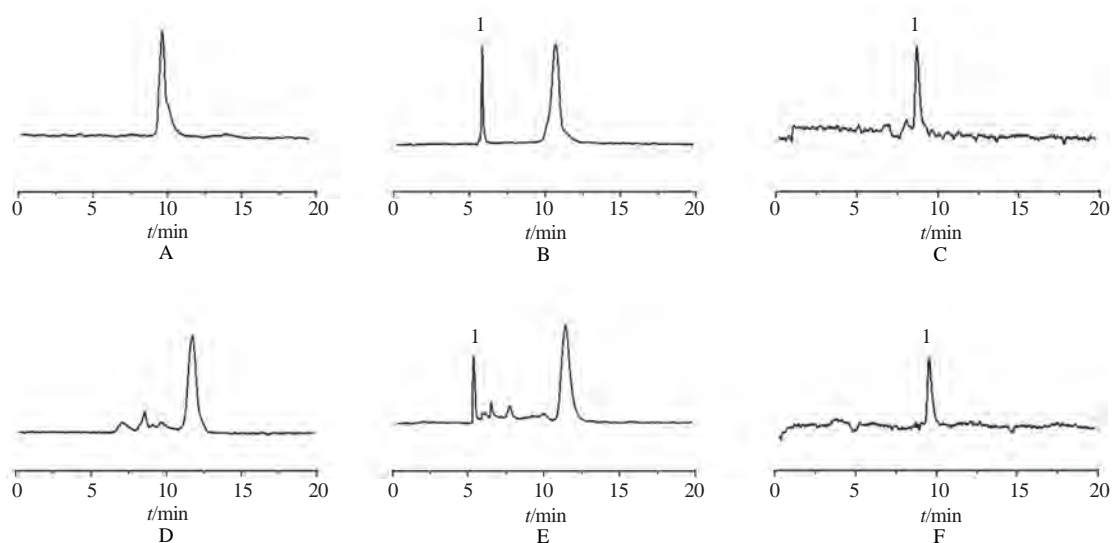
细管中被检出, 出峰时间后移。

### 3 讨论

本试验通过对制膜条件的单因素考察与正交试验, 确定在毛细管进样端采用沉浸凝胶相转换法制备 PESM, 最优的制膜方案为: 18% 的 PES, 6% 的 PEG 600, 成膜温度 45 °C, 挥发 60 s。扫描电镜观察到 PESM 呈现皮层致密、内部疏松的大孔结构, 膜孔分布均匀, 孔径随着 PES 浓度的增大而减小。采用 PESM-HPCE 法, 以直接进样方式对生物样品中 4 种降糖药进行定性分析, 可见 PESM 将大分子物质拦截, 4 种降糖药均完全检出且分离度良好, 但由于 PESM 的流体阻力, 药物迁移时间均后移, 4 种降糖药的峰面积 RSD  $\leq 4.05\%$ , PESM 在 8 h 内性能稳定。制备 3 批 PESM 分析 BSA 溶液中

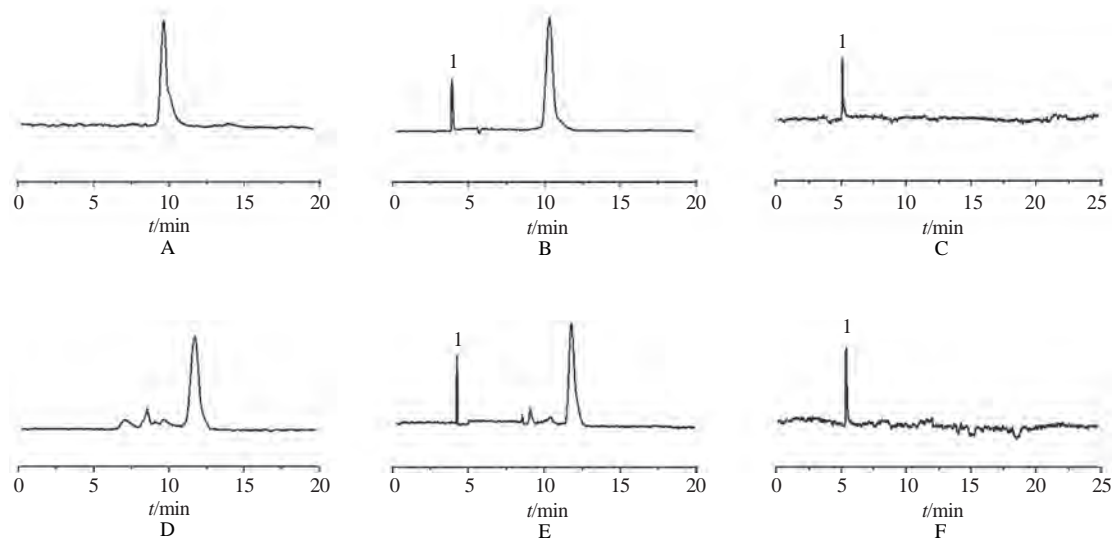
的 4 种降糖药, 药物峰面积和迁移时间的批间 RSD 分别小于 4.09% 和 3.14%。该法还可分离 BSA 溶液和兔血浆中的异烟肼、维生素 B<sub>1</sub> 和 B<sub>12</sub> 等药物。

采用本法分析生物样品时, 由于进样端透析膜的存在, 复杂样品可不经任何预处理而直接进样分析, 避免了复杂的样品预处理过程, 节省了时间, 同时也减少了大分子生物介质在毛细管内壁上的吸附。本法分析样品均可在 15 min 内完成, 在 PESM 稳定的 8 h 之内可完成多次分析任务, 满足 1 d 内的分析需要。透析膜虽能将大分子生物物质截留, 但毛细管内壁仍会有一定吸附。比较不同批次 PESM 分析 4 种降糖药的研究表明, 药物峰面积和迁移时间的变化均小于 5%, 提示各批次膜之间无明显差异, 且制膜工艺简单。因此, 为了保证方



A : 无 PESM、BSA 溶液空白基质, B : 无 PESM、BSA 溶液, C : 有 PESM、BSA 溶液, D : 无 PESM、兔血浆空白基质,  
E : 无 PESM、兔血浆, F : 有 PESM、兔血浆  
1- 异烟肼

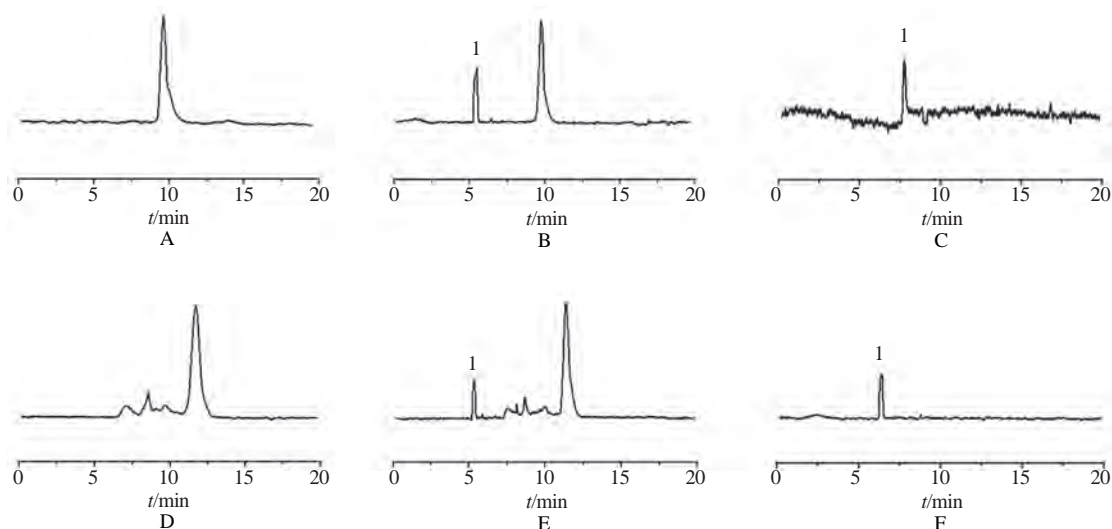
图 6 BSA 溶液 (A ~ C) 和兔血浆 (D ~ F) 中异烟肼的 HPCE 谱图  
Fig.6 HPCE Spectra of Isoniazid in BSA Solution (A - C) and Rabbit Plasma (D - F)



A : 无 PESM、BSA 溶液空白基质, B : 无 PESM、BSA 溶液, C : 有 PESM、BSA 溶液, D : 无 PESM、兔血浆空白基质,  
E : 无 PESM、兔血浆, F : 有 PESM、兔血浆  
1- 维生素 B<sub>1</sub>

图 7 BSA 溶液 (A ~ C) 和兔血浆 (D ~ F) 中维生素 B<sub>1</sub> 的 HPCE 谱图  
Fig. 7 HPCE Spectra of Vitamin B<sub>1</sub> in BSA Solution (A - C) and Rabbit Plasma (D - F)





A: 无 PESM、BSA 溶液空白基质, B: 无 PESM、BSA 溶液, C: 有 PESM、BSA 溶液,

D: 无 PESM、兔血浆空白基质, E: 无 PESM、兔血浆, F: 有 PESM、兔血浆

1- 维生素 B<sub>12</sub>

图 8 BSA 溶液 (A ~ C) 和兔血浆 (D ~ F) 维生素 B<sub>12</sub> 的 HPCE 谱图

Fig.8 HPCE Spectra of Vitamin B<sub>12</sub> in BSA Solution (A - C) and Rabbit Plasma (D - F)

法的精密度和准确度, PESM 使用 8 h 后可将其取出, 并冲洗保养毛细管柱, 次日重新制膜分析样品。

综上所述, 本法具有 HPCE 高效快速、用样少、成本低的优点, 生物样品可直接进样, 省去繁冗复杂的样品预处理过程。但实际应用还需进行大量验证工作。

**致谢:** 河北大学人才计划项目 (801260201125) 和河北大学研究生创新资助项目 (hbu2018ss70) 给予支持。

#### 参考文献:

- [1] 郑领英. 膜技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000: 11.
- [2] WAN P, BERNARDS M, DENG B. Modification of polysulfone (PSF) hollow fiber membrane (HFM) with zwitterionic or charged polymers [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2017, **56**(26): 7576-7584.
- [3] ZHOU H, TAO F, LIU Q, *et al.* Microporous polyamide membranes for molecular sieving of nitrogen from volatile organic compounds [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, **56**(21): 5755-5759.
- [4] KOVAČIČ S, PREISHUBER - PFLÜGL F, SLUGOV C. Macroporous polyolefin membranes from dicyclopentadiene high internal phase emulsions: preparation and morphology tuning [J]. *Macromol Mater Eng*, 2014, **299**(7): 843-850.
- [5] MIDDA M O, SURESH A K. Some mechanistic insights into the action of facilitating agents on gas permeation through glassy polymeric membranes [J]. *AIChE J*, 2018, **64**(1): 186-199.
- [6] WANG M, SONG J, LI Y, *et al.* Hydrogen separation at elevated temperatures using metallic nickel hollow fiber membranes [J]. *AIChE J*, 2017, **63**(7): 3026-3034.
- [7] MADAENI S S, MOHAMMADI NOORIPOUR R, VATANPOUR V. Preparation and characterization of polyimide and polyethersulfone blend membrane for gas separation [J]. *Asia-Pac J Chem Eng*, 2012, **7**: 747-754.
- [8] CHEN W, PENG J, SU Y, *et al.* Separation of oil/water emulsion using Pluronic F127 modified polyethersulfone ultrafiltration membranes [J]. *Sep Purif Technol*, 2009, **66**(3): 591-597.
- [9] MADAENI S S, RAHIMPOUR A. Effect of type of solvent and non - solvents on morphology and performance of

- polysulfone and polyethersulfone ultrafiltration membranes for milk concentration [J]. *Polym Adv Technol*, 2005, **16**(10): 717-724.
- [10] HUANG Z, ZHANG P, YUN Y. Preparing molecularly imprinted membranes by phase inversion to separate kaempferol [J]. *Polym Adv Technol*, 2017, **28**(3): 373-378.
- [11] SWAPNA V P, SARANYA E P, NITHYA A B, *et al.* Properties of polysulfone/halloysite nanocomposite membranes: prepared by phase inversion method [J]. *Macromol Symp*, 2016, **361**(1): 11-19.
- [12] LI H Y, MA L L, LI X X, *et al.* A simple and effective method to improve bioavailability of glimepiride by utilizing hydrotrophy technique [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, **77**: 154-160.
- [13] 赵晓勇, 曾一鸣, 施艳芳, 等. 相转化法制备超滤和微滤膜的孔结构控制[J]. 功能高分子学报, 2002, **15**(4): 487-495.
- [14] 王玉保, 张宝珠. 聚砜浇铸态膜溶剂蒸发速度与成膜性能关系的研究[J]. 膜科学与技术, 1982, **2**(2): 41-49.
- [15] SHAH P A, SHAH J V, SANYAL M, *et al.* LC-tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of metformin and sitagliptin in human plasma after ion-pair solid phase extraction [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, **131**: 64-70.
- [16] BRATTY M A, ALHAZMI H A, JAVED S A, *et al.* Development and validation of LC-MS/MS method for simultaneous determination of metformin and four gliptins in human plasma [J]. *Chromatographia*, 2017, **80**(6): 1-9.