

尼美舒利/磺丙基醚- β -环糊精包合物中两组分物质的量之比的筛选

黄全祥*(宜昌市第三人民医院,湖北宜昌 443003)

中图分类号 R914.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)21-1958-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.21.14

摘要 目的:采用高水溶性 β -环糊精衍生物磺丙基醚- β -环糊精(SPE $_7$ - β -CD)制备尼美舒利(Nim)包合物,并确定其两组分物质的量之比。方法:采用等摩尔系列法,在保持总物质的量一致的情况下,配置不同比例(1:3,1:2,2:3,1:1,3:2,2:1,3:1)的SPE $_7$ - β -CD与Nim的系列溶液,对系列溶液的吸光度与同浓度Nim的吸光度之差(ΔA)进行分析;另配制pH分别为5.45、6.82、7.68的含不同浓度(0.2×10^{-4} 、 0.4×10^{-4} 、 0.6×10^{-4} 、 0.8×10^{-4} 、 1×10^{-4} mol/L)SPE $_7$ - β -CD的Nim包合物,对其进行相溶解度曲线分析,并进行紫外扫描,在393 nm波长处计算相邻曲线间的吸光度差值,以此确定两组分物质的量之比。结果: ΔA 最大处SPE $_7$ - β -CD与Nim的物质的量之比为1:1;不同pH下Nim随SPE $_7$ - β -CD浓度增加相溶解度呈梯度增加,相溶解度曲线呈A $_1$ 型,表示SPE $_7$ - β -CD与Nim的物质的量之比为1:1;紫外扫描结果表明,相邻曲线间Nim在393 nm波长处吸光度差值相等,表示SPE $_7$ - β -CD与Nim的物质的量之比为1:1。结论:SPE $_7$ - β -CD与Nim在溶液中可形成物质的量之比为1:1的可溶性包合物。

关键词 尼美舒利;包合物;磺丙基醚- β -环糊精;物质的量之比

Selection of Molar Ratio of Two Components in Nimesulide/Sulfopropylether- β -cyclodextrin Inclusion Complex HUANG Quan-xiang(Yichang Third People's Hospital, Hubei Yichang 443003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Nimesulide (Nim) inclusion complex with highly soluble β -cyclodextrin derivative sulfopropylether- β -cyclodextrin (SPE $_7$ - β -CD) and confirm the molar ratio of two components. METHODS: Equimolar series method was used in the first place, keeping the total molar concentration consistent; Nim and SPE $_7$ - β -CD were prepared in varying proportions (1:3, 1:2, 2:3, 1:1, 3:2, 2:1, 3:1). The difference (ΔA) between absorbance of varieties solution and absorbance of Nim was analyzed. The phase solubility curves of Nim inclusion complex including different concentrations (0.2×10^{-4} , 0.4×10^{-4} , 0.6×10^{-4} , 0.8×10^{-4} , 1×10^{-4} mol/L) of SPE $_7$ - β -CD with different pH value (5.45, 6.82, 7.68) were analyzed. Finally, UV scanning was conducted. The absorbance difference between adjacent curves were calculated at 393 nm to determine the molar ratio. RESULTS: The molar ratio of SPE $_7$ - β -CD to Nim was 1:1 when ΔA reached the maximum; under different pH, phase solubility of Nim increased with gradient sign as the increase of SPE $_7$ - β -CD concentration, showing A $_1$ type; it indicated that molar ratio of SPE $_7$ - β -CD to Nim was 1:1. Results of UV scanning showed that ΔA of Nim between adjacent curves at 393 nm were equal, indicating molar ratio of SPE $_7$ - β -CD to Nim was 1:1. CONCLUSIONS: SPE $_7$ - β -CD and Nim can form soluble inclusion complex with molar ratio of 1:1.

KEY WORDS Nimesulide; Inclusion complex; Sulfopropylether- β -cyclodextrin; Molar ratio

尼美舒利(Nimesulide, Nim)^[1]是一新型的具有选择性抑制环氧合酶II作用的非甾体抗炎药物(NSAIDs),具有显著的抗炎、镇痛和解热作用。国内外均有临床文献资料^[2]显示,与布洛芬、对乙酰氨基酚比较,Nim的解热镇痛作用起效更快。但Nim在水中几乎不溶,导致其生物利用度低,限制了其应用。为了解决Nim的溶解度问题,笔者合成了一类高水溶性 β -环糊精(β -CD)衍生物——磺丙基醚- β -环糊精(SPE $_7$ - β -CD),通过其对药物进行包合,能够显著提高难溶性药物在水中的溶解度^[3]。笔者采用SPE $_7$ - β -CD制备Nim包合物,以紫外分光光度(UV)法建立Nim含量测定方法,并通过等摩尔系列法、相溶解度法和UV法确定Nim/SPE $_7$ - β -CD包合物中Nim与SPE $_7$ - β -CD的物质的量之比。

1 材料

UV-2450紫外-可见分光光度计(日本岛津公司);SHA-C水浴恒温振荡器(江苏金坛欧华实验仪器厂)。

Nim(湖北盛天恒创生物科技有限公司,批号:2011032012,纯度:99%);SPE $_7$ - β -CD(自制,平均取代度:7);丙酮(上海化学试剂厂,分析纯,纯度:99.5%);水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 Nim/SPE $_7$ - β -CD包合物的制备

* 主管药师。研究方向:药学。电话:0717-6488890。E-mail:540410694@qq.com

称取一定量的Nim,用适量的丙酮溶解;另称取一定量的SPE $_7$ - β -CD制备成饱和溶液。80℃下将Nim缓慢滴入SPE $_7$ - β -CD饱和溶液中,继续搅拌3h,得到黄色混悬液,室温下静置过夜,抽滤,冷冻干燥得类白色包合物粉末。

2.2 检测波长的选择

分别称取Nim、SPE $_7$ - β -CD适量,用少量丙酮溶解,在200~500 nm波长范围内进行UV扫描。根据扫描结果,Nim溶液在393 nm波长处有最大吸收^[4],SPE $_7$ - β -CD溶液在此波长处无吸收,故选择393 nm作为检测波长。

2.3 线性关系考察

称取Nim 0.5 g,置于50 ml量瓶中,定容至刻度,吸取25 ml,稀释至1 000 ml,摇匀。吸取上述溶液1、1.5、2、2.5、3、3.5、4 ml,分别置于7个50 ml的量瓶中,定容至刻度,于393 nm波长处测定吸光度(A)。以A对质量浓度(c)进行回归分析,得回归方程为 $A=0.0519c-0.0991$ ($r^2=0.9993$)。结果表明,Nim检测质量浓度的线性范围为5~20 μ g/ml。

2.4 Nim与SPE $_7$ - β -CD包合物中物质的量之比的测定

2.4.1 等摩尔系列法。分别精密称取Nim、SPE $_7$ - β -CD适量,置于50 ml量瓶中,用水稀释至刻度,配制成 1×10^{-4} mol/L的Nim与SPE $_7$ - β -CD的标准溶液,再用少量丙酮溶解,在保持物质的量一致的情况下,配制Nim与SPE $_7$ - β -CD比例分别为1:3,1:2,2:3,1:1,3:2,2:1,3:1的系列溶液,以对应同浓度的SPE $_7$ - β -CD溶液为空白,于393 nm波长处测定吸光度,以系列

溶液的吸光度与同浓度的SPE₇-β-CD溶液的吸光度之差(ΔA)对量分数(Amount fraction)作图,ΔA最大处即为Nim或SPE₇-β-CD的量分数。结果表明,1:3、1:2、2:3、1:1、3:2、2:1、3:1的系列溶液的ΔA分别为0.031、0.045、0.052、0.099、0.063、0.040、0.084。ΔA最大处对应的量分数为0.5,由此推算出两组分物质的量之比为1:1。

2.4.2 相溶解度法^[9]。分别以pH为5.45、6.82、7.68的磷酸二氢钾缓冲液,配制1×10⁻⁴ mol/L的SPE₇-β-CD,分别量取2、4、6、8、10 ml(即SPE₇-β-CD浓度为0.2×10⁻⁴、0.4×10⁻⁴、0.6×10⁻⁴、0.8×10⁻⁴、1×10⁻⁴ mol/L)于锥形瓶中,均定容至10 ml。加入过量的Nim,密封,放入水浴恒温振荡器中,于50℃下震荡48 h,冷却静置,取上清液稀释适当倍数后,测定Nim的质量浓度。以SPE₇-β-CD浓度为横坐标,Nim质量浓度为纵坐标进行线性回归。含不同浓度SPE₇-β-CD的Nim溶液在不同pH下的相溶解度曲线见图1。

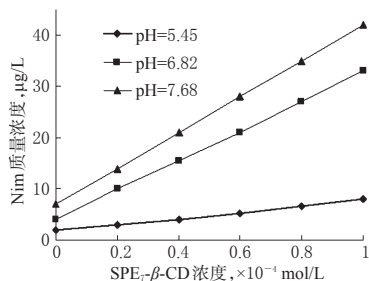


图1 含不同浓度SPE₇-β-CD的Nim包合物溶液在不同pH下的相溶解度曲线

Fig 1 Phase solubility curves of Nim inclusion complex including different concentrations of SPE₇-β-CD under different pH

由图1可知,Nim在pH分别为5.45、6.82、7.68的缓冲液中,随SPE₇-β-CD溶液的浓度增加溶解度均呈线性增加,曲线为斜率恒定的均一直线,符合A₁型相溶解度图,表明包合物中Nim与SPE₇-β-CD的物质的量之比为1:1。

2.4.3 UV法。按“2.4.2”项下方法制备pH分别为5.45、6.82、7.68的含不同浓度(0.2×10⁻⁴、0.4×10⁻⁴、0.6×10⁻⁴、0.8×10⁻⁴、1×10⁻⁴ mol/L)SPE₇-β-CD的Nim溶液,经0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液用紫外分光光度计于200~500 nm波长范围内进行扫描,记录图谱,比较393 nm波长处相邻曲线的间隔。含不同浓度SPE₇-β-CD的Nim溶液在不同pH下的紫外吸收曲线见图2(SPE₇-β-CD浓度由上而下依次递减)。

由图2可知,随着SPE₇-β-CD浓度的增加,Nim的紫外吸收逐渐增强,提示包合物具有光谱增敏的作用。另外,在每个pH条件下,计算393 nm波长处相邻曲线间的吸光度差值发现,随SPE₇-β-CD浓度梯度变化,Nim吸光度也呈现梯度变化,相邻曲线间隔相等。说明Nim与SPE₇-β-CD呈正比关系,即每增加1个SPE₇-β-CD分子,就有对应的1个Nim分子与CD分子发生包合,符合包合物中两组分的物质的量之比为1:1的推论。

3 讨论

等摩尔系列法的总体思路为:维持客体(药物)与主体(环糊精)的总浓度不变,连续改变两个组分的比例,测量一系列溶液的吸光度值。以客体或主体的量分数对ΔA作图(以对应同浓度主体溶液为空白)。曲线转折点处对应的物质的量分数,由此可推算出两组分的物质的量之比。

相溶解度法不仅用于确证包合物的形成,也可用于平衡常数和包合比的测定。在包合物形成过程中,随着客体分子被包合,其溶解性一般会发生改变,可能是线性或者有一定限度的增加。总体分为两类:(1)A型,即药物与环糊精形成可溶

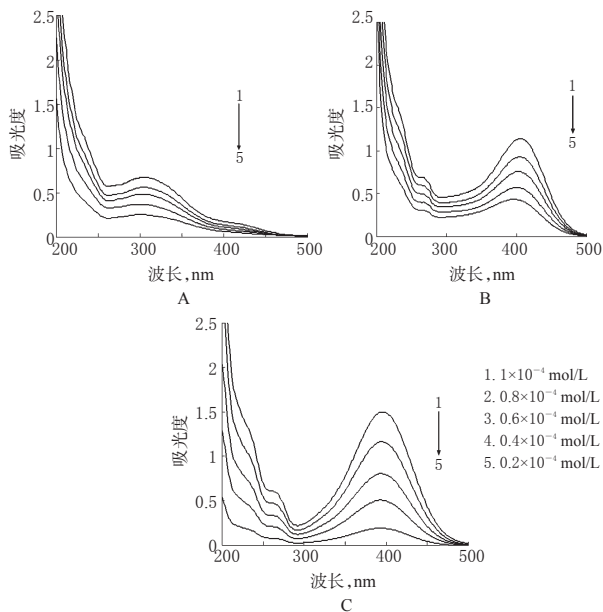


图2 含不同浓度SPE₇-β-CD的Nim溶液在不同pH下的紫外吸收曲线

A. pH 5.45; B. pH 6.82; C. pH 7.68

Fig 2 UV absorption curves of Nim inclusion complex including different concentrations of SPE₇-β-CD under different pH

A. pH 5.45; B. pH 6.82; C. pH 7.68

性包合物;(2)B型,即药物与环糊精生成的包合物溶解度有限。同时,A型又分为A₁、A₂和A_N型。A₁型为药物对环糊精浓度作图作直线,两者有线性关系,两者的物质的量之比为1:1;A₂型为药物对环糊精作图为一正向偏离直线的曲线,形成的包合物物质的量之比在较低浓度下为1:1,当浓度继续增大时,物质的量之比可变为2:3或者3:2;A_N型为药物对环糊精浓度作图为一负向偏离直线的曲线,物质的量之比为1:1或者1:2,还需要采用其他方式共同确定包合的具体比例。

包合物中物质的量之比的确是研究制备包合物中很重要的一步,确定精确的物质的量之比有助于完全、有效地制备包合物;另外,还可以节约成本,减少工业生产的浪费。

SPE₇-β-CD与天然β-CD比较具有更好的包合性能,经衍生化的SPE₇-β-CD与Nim形成的包合物具有良好的水溶性、生物相容性,几乎无溶血性^[6]。SPE₇-β-CD已成为替代环糊精的新型包合材料,尤其在将难溶性药物制成各种制剂方面具有广阔应用前景。

参考文献

- [1] 金晶,曾繁典.尼美舒利的新用途[J].医药导报,2011,30(9):1194.
- [2] 余兆兰,王述蓉,钟燕.我院2004—2008年解热镇痛抗炎药应用情况分析[J].药事组织,2010,19(13):52.
- [3] 黄真,建华.氟尼辛/磺丙基醚-β-环糊精超分子包合物的制备与表征[D].重庆:重庆大学,2009.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:225.
- [5] 伍彬,建华.相溶解度法研究6种环糊精衍生物对褪黑激素的增溶作用[J].材料导报,2009,23(6):42.
- [6] 许书见.新型环糊精衍生物羟丙基-磺丁基-β-环糊精作为非肠道递药辅料的生物效应及安全性研究[D].南京:南京师范大学,2010.

(收稿日期:2013-02-22 修回日期:2013-03-14)