

文章编号:1008-1542(2012)02-0113-02

磺丁基醚- β -环糊精对吲哚美辛的包合作用研究

田宝勇¹, 刘英华¹, 齐晓丹², 杜秀芳², 王伟², 王清君²

(1. 河北科技大学河北省分析测试研究中心, 河北石家庄 050018; 2. 河北医科大学药学院, 河北石家庄 050017)

摘要:分别采用饱和水溶液法、研磨法以及冷冻干燥法制备吲哚美辛环糊精包合物, 采用差示扫描量热法验证包合物的形成, 用紫外分光光度法测量包合物中吲哚美辛药物的含量, 计算包合率。结果表明, 用研磨法制备的包合物包合率最高, 高达 61.0%, 差示扫描量热图谱说明磺丁基醚- β -环糊精与吲哚美辛形成了包合物。采用研磨法制备磺丁基醚- β -环糊精包合物时能给予较高的能量, 可以克服磺丁基醚- β -环糊精分子的空间位阻, 使药物分子更容易进入主体分子空腔内, 得到较高的包合率。

关键词:吲哚美辛; 磺丁基醚- β -环糊精; 包合物

中图分类号: O635 文献标志码: A

Study on indometacin-sulfbutylether- β -cyclodextrin inclusion compound

TIAN Bao-yong¹, LIU Ying-hua¹, QI Xiao-dan², DU Xiu-fang², WANG Wei², WANG Qing-jun²

(1. Hebei Analytical and Testing Research Center, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China; 2. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei 050017, China)

Abstract: The inclusion compound of indometacin and SBE- β -CD were prepared by saturated solution method, grinding method and freeze-dried method. The inclusion compound was identified by differential scanning calorimetric method. The contents of indometacin and inclusion rate were determined by the ultraviolet spectrometry(UV). Encapsulation efficiency of the SBE- β -CD inclusion compound prepared by grinding method can reach 61.0%. And the preparation of inclusion compound by grinding method makes drug molecules overcome the steric hindrance of the SBE- β -CD and enter the cavity of host molecules, so as to improve the inclusion rate.

Key words: indometacin; SBE- β -CD; inclusion compound

吲哚美辛又称消炎痛, 是一种非甾体消炎药, 临床上用于治疗各类风湿性、类风湿性关节炎及肾小球肾炎等。吲哚美辛性质不稳定, 对光敏感, 为难溶性药物, 临床应用受到限制, 对胃肠道有刺激性也是影响其广泛使用的重要原因^[1-2]。

中空圆筒状的立体结构成为环糊精以及环糊精衍生物药学应用的基础, 并且其结构中外部亲水、内部疏水, 能够以范德华力对药物进行包合。环糊精包合物在提高药物的溶解度、溶出速度、稳定性及生物利用度, 降低药物的刺激性等方面显示出独特的性能^[3-5]。磺丁基醚- β -环糊精(SBE- β -CD)是 20 世纪 90 年代由美国

收稿日期: 2011-09-21; 责任编辑: 张士莹

基金项目: 河北省自然科学基金青年科学基金资助项目(C2010000488)

作者简介: 田宝勇(1968-), 男, 河北大城人, 副研究员, 主要从事药物剂型及分析方面的研究。

通讯作者: 王伟。E-mail: hbydwangwei@163.com

Cydex 公司开发的离子化 CD 衍生物,作为性能更为优良的药用辅料^[6],国外对其研究异常活跃。SBE- β -CD 是环糊精与 1,4-丁烷磺内酯发生取代反应的产物,常用其钠盐。SBE- β -CD 为白色或类白色无定形固体粉末,其在水中溶解度 >500 mg/mL。SBE- β -CD 的化学结构见图 1。

笔者采用饱和水溶液法、研磨法和冷冻干燥法等包合技术制备磺丁基醚- β -环糊精包合物,以包合率作为评价指标,优选制备方法。

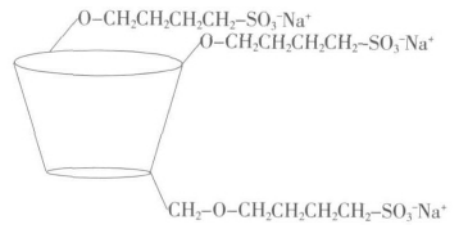


图 1 SBE- β -CD 的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of SBE- β -CD

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器,河南省巩义市英峪予华仪器厂提供;T6 新世纪紫外分光光度计,北京普析通用仪器有限责任公司提供;SHB-III A 循环水式多用真空泵,郑州长城科工贸有限公司提供;CURTST α -2-4 型冷冻干燥机,产地为德国。

吲哚美辛对照品,产地为中国;吲哚美辛原料药,石药集团提供;磺丁基醚- β -环糊精,自制。

1.2 方法与结果

1.2.1 包合物的制备

1) 饱和水溶液法

称取 2.208 g 的 SBE- β -CD,溶于 40 mL 水中,将 0.358 g 吲哚美辛用少量无水乙醇微热溶解,缓慢滴入 SBE- β -CD 溶液中,维持温度搅拌 30 min,停止加热继续搅拌 5 h。所得 SBE- β -CD 包合物为白色混悬液,抽滤,取滤液冷冻干燥。

2) 研磨法

用 3~4 倍的水与 SBE- β -CD 混合,吲哚美辛用少量无水乙醇微热溶解,加入研钵中研磨 45 min,反应物在 40~50 $^{\circ}$ C 干燥,干燥物用少量无水乙醇洗涤。

3) 冷冻干燥法

用 3~4 倍的水与 SBE- β -CD 混合,吲哚美辛用少量无水乙醇溶解,加入研钵中研磨 45 min,将所得混悬液转移至小烧杯中,冷冻干燥。

1.2.2 包合物的鉴定

采用差示扫描量热法来验证包合物的形成。工作条件如下:气体氛围为高纯氮气,扫描范围为 30~350 $^{\circ}$ C,升温速率为 20 $^{\circ}$ C/min,参比物为 Mg。差示扫描量热分析曲线(DSC)见图 2。

由图 2 可知,吲哚美辛原料药在 165 $^{\circ}$ C 有一吸热峰,该峰大致位于吲哚美辛的熔点处;SBE- β -CD 无特征吸收峰。药物与 SBE- β -CD 包合物无药物吸收峰,说明在包合物中药物没有以晶型存在,有可能是以非晶型或无定型的形式存在,药物被包合进 SBE- β -CD 中。

1.2.3 包合率的计算

1) 标准曲线的制备

精密称取吲哚美辛对照品 102.13 mg,用磷酸盐缓冲液(pH 值为 7.2)-甲醇(二者体积比为 1:1,以下简称溶剂)溶解于 50 mL 容量瓶中,摇匀。分别精密量取 0.8,1.

1,1.4,1.7,2.0 mL,放入 50 mL 容量瓶中,以溶剂稀释至刻度摇匀。再分别取 25 mL,放入 50 mL 容量瓶

(下转第 118 页)

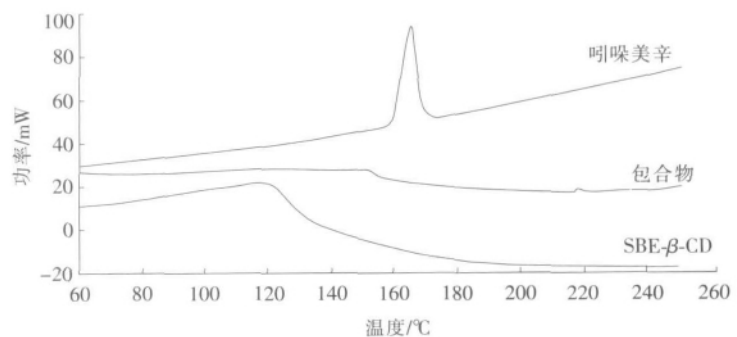


图 2 吲哚美辛、SBE- β -CD 和包合物的 DSC 图

Fig. 2 DSC of indometacin, SBE- β -CD and inclusion compound

- symbiotic to enhance human health: An overview of enabling science and potential applications[J]. FEMS Microbiol Ecol, 2005, 52: 145-152.
- [11] del PIANO M, MORELLI L, STROZZI G P, et al. Probiotics: From research to consumer[J]. Digestive and Liver Disease, 2006, 38(2): 248-255.
- [12] DONNET-HUGHES A, ROCHAT F, SERRANT P, et al. Modulation of nonspecific mechanisms of defence by lactic acid bacteria: Effective dose[J]. J Dairy Sci, 1999, 82: 863-869.
- [13] 胡仲秋, 王利, 王保玲, 等. 枸杞多糖提取及消除羟自由基活性研究[J]. 食品科学(Food Science), 2009, 30(24): 93-98.
- [14] 陈群, 杨桂文, 安利国. 银杏白果多糖的提取、纯化和分析[J]. 中国药理学杂志(Chinese Pharmaceutical Journal), 2002, 3(5): 331-333.
- [15] 朱彩平, 张声华. 枸杞子水提物中多糖含量的测定[J]. 食品与发酵工业(Food and Fermentation Industries), 2005, 31(2): 111-113.
- [16] 东秀珠, 蔡妙英. 常见细菌系统鉴定手册[M]. 北京: 科学出版社, 2001.

(上接第 114 页)

中, 稀释至刻度摇匀即得。在 320 nm 处按照紫外分光光度法测定吸光度, 以吸光度 A 对质量浓度 ρ 作图(略), 得到回归方程 $A = 18.841\rho + 0.0061$ ($R^2 = 0.9998$), 说明在此质量浓度范围内吸光度与质量浓度具有良好的线性关系。

2) 包合物中药物含量的测定

精密称取制备的包合物, 置于 50 mL 容量瓶中, 加溶剂稀释至刻度, 摇匀, 在 320 nm 波长处分别测定吸光度, 代入回归方程计算吡哆美辛含量。

3) 包合物包含率的测定

将包合物总量精确称定, 分别准确称取一定量的包合物, 用溶剂溶解后稀释至适当的倍数, 使吡哆美辛质量浓度在标准曲线要求的范围内, 按照紫外分光光度法测定吸光度, 然后计算出包合物中含有吡哆美辛的质量, 计算不同方法制备的包含率, 包含率 = 包合物中药物的量 / 药物投料总量 $\times 100\%$ 。结果见表 1。

表 1 不同制备方法制备的包合物包含率比较

Tab. 1 Comparison of the inclusion rate of inclusion compound by different methods

项目	制备方法		
	饱和水溶液法	研磨法	冷冻干燥法
包含率/%	3.0	61.0	41.7

2 讨论

1) SBE- β -CD 用饱和水溶液法制备包合物的包含率较低, 可能是由于其取代基较大、较多, 包合药物时造成了一定的空间位阻, 制备时给予的能量较低, 不足以使药物克服空间位阻进入 CD 空腔中。研磨时若能给予较高的能量, 可以克服 SBE- β -CD 分子的空间位阻, 使药物分子更容易进入主体分子空腔内, 得到较高的包含率。

2) 研磨后冷冻干燥法制得的包合物为白色疏松状物, 而用研磨法直接烘干得到的包合物硬度和黏度都很大, 可能是在研磨过程中形成“固体桥”的原因。粒子在受压时变形相互嵌合产生机械结合力, 物料由于摩擦力而产生热, 特别是颗粒间支撑点处局部温度较高, 使熔点较低的物料部分融化; 研磨停止后压力解除, 烘干重新固化, 水溶性成分在粒子的接触点处析出结晶而形成“固体桥”。

参考文献:

- [1] 梁金, 蒋异山. 胍酞嗪注射液质量改进的研究[J]. 中国医药工业杂志(Chinese Journal of Pharmaceuticals), 1983(5): 20-22.
- [2] 余兰, 秦芳芳. 吡哆美辛- β -环糊精包合物软膏的制备及含量测定[J]. 中国药房(China Pharmacy), 2007, 18(7): 525-526.
- [3] 葛艳蕊, 王奎涛. β -环糊精玫瑰香精微胶囊的制备[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2004, 25(2): 14-17.
- [4] 赵娥, 吴刚. β -环糊精包合技术应用研究进展[J]. 山东医药工业(Shandong Medical Industry), 2002, 21(1): 32-33.
- [5] 王志宣, 邓英杰. 环糊精包合物脂质体给药系统的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报(Journal of Shenyang Pharmaceutical University), 2006, 23(9): 607-612.
- [6] 郑筱萸, 廖清江. 药学前沿(2001年卷)[M]. 北京: 中国医药出版社, 2002.
- [7] 杜记民, 李强, 付磊霞, 等. 二氧化硅负载五氧化二钒合成、表征和催化性能研究[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2010, 30(2): 166-171.