

中等取代度的羟丙基-β-环糊精对地塞米松的包埋特性研究

张 玥, 韩 静, 张多婷, 杨 静, 孙 铭, 项文娟(沈阳药科大学制药工程学院, 辽宁 沈阳 110016)

[摘要] 目的 研究中等取代度的羟丙基-β-环糊精合成工艺及其对难溶性药物地塞米松的包埋性能。方法 合成了中等取代度的羟丙基-β-环糊精, 并按照药典相关规定对产品质量进行了检测。用该产品包合难溶性药物地塞米松, 并用相溶度法对包合物进行了研究。结果 合成了取代度为 7.875 的羟丙基-β-环糊精, 产品与地塞米松形成了 1:1 的包合物, 提高地塞米松的溶解度约 33 倍。结论 合成的羟丙基-β-环糊精符合药典要求; 通过羟丙基-β-环糊精的包合, 提高了地塞米松的水溶性。

[关键词] 羟丙基-β-环糊精; 取代度; 包埋; 地塞米松

[中图分类号] R 943 [文献标志码] A [文章编号] 1006-0111(2010)03-0215-03

The complex forming ability of medium substituted degree hydroxypropyl-β-cyclodextrins on dexamethasone

ZHANG Yue, HAN Jing, ZHANG Duoting, YANG Jing, SUN Ming, XIANG Wenjuan (School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016 China)

[Abstract] Objective To investigate synthesis of medium substituted degree hydroxypropyl-β-cyclodextrins and the complex forming capability of dexamethasone. Methods Medium substituted degree hydroxypropyl-β-cyclodextrins were prepared and tested by pharmacopoeia. Dexamethasone were included with the product and performed by the phase solubility diagram. Results The substituted degree of hydroxypropyl-β-cyclodextrins were 7.875. Dexamethasone was formed a 1:1 molar ratio inclusion complex with the product and improved solubility about 33 times. Conclusion The product accord with the request of pharmacopoeia. The dissolution capability of dexamethasone was increased by hydroxypropyl-β-cyclodextrins.

[Key words] hydroxypropyl-β-cyclodextrins; substituted degree; complex forming; dexamethasone

羟丙基-β-环糊精(简称 HP-β-CD)是 β-环糊精的羟丙基化衍生物, 与其母体相比, 它的水溶性有很大改善, 溶解度可达 750 mg/ml^[1]。中等取代度(取代度 6~8)的 HP-β-CD 具有溶血作用微小, 刺激轻微, 在人体内几乎不发生代谢等优点, 在提高药物的溶解度、稳定性和生物利用度等方面有着广阔的应用前景^[2]。

本文根据相关文献^[3]对 HP-β-CD 的合成工艺进行了优化, 得到国内生产较少的中等取代度的 HP-β-CD; 并以难溶性药物地塞米松为模型, 研究了在中等取代度的产品对这种药物的包埋方式。

1 材料与仪器

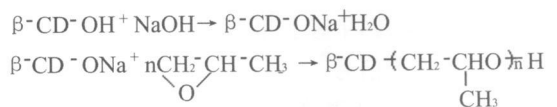
DF-101B 型集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司), RE-5299 型旋转蒸发器(巩义市予华仪器有限责任公司), D2F-1 型真空干燥箱(北京市永光明医疗仪器厂), WPG-220 型微型

实验室喷雾干燥机(济南凯普特能源环保工程有限公司), ARX-300-1H 核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司), DSC-100 型差热扫描仪(北京恒久科学仪器厂), IFS-55 型红外光谱仪(瑞士 Bruker 公司), L-2400 高效液相色谱仪(日本 HITACHI 公司)。

β-环糊精, 氢氧化钠, 无水乙醇为分析纯, 环氧丙烷为市售化学纯, 甲醇为色谱纯, 地塞米松为天津天药业股份有限公司提供。

2 实验方法

2.1 羟丙基-β-环糊精的合成方法 HP-β-CD 的合成原理如下:



向三口瓶中加入 7% 的氢氧化钠水溶液 250 ml, 然后边搅拌边加入 50 g β-环糊精(0.044 mol), 待 β-环糊精全部溶解后继续搅拌 1 h, 然后在冰浴中降温, 待温度降低至 5℃ 时, 向溶液中滴加

[作者简介] 张 玥(1983-), 女, 硕士研究生. Tel: (024) 23986442
E-mail: zhangyue303@126.com.

[通讯作者] 韩 静. E-mail: hj8080@163.com.

25. 60 g (0.44 mol)环氧丙烷,滴加完毕后反应升温缓慢升至 32 °C,继续搅拌 16 h. 反应结束后用浓盐酸调节反应液 pH 为 7.0. 反应液旋蒸浓缩至粘稠状后加入 150 ml无水乙醇,搅拌,使之析出沉淀,滤去沉淀,滤液旋蒸浓缩后再次加入 150 ml无水乙醇进行搅拌,滤去沉淀,滤液浓缩后加入 200 ml冰搅匀后进行喷雾干燥,得白色粉末状产品 27.6 g 收率为 36.5%。

2.2 地塞米松包合物的制备 地塞米松在水中的溶解度仅为 0.1 mg/ml (25 °C),通过药用辅料对地塞米松进行包埋是提高其水溶性的有效方式之一。对地塞米松的分子式如图 1 所示。

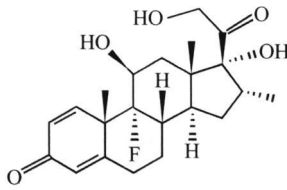


图 1 地塞米松的分子式

称取 1.703 g HP-β-CD (1.5 mmol)溶于 20 ml 蒸馏水中,在搅拌状态下加热至 55 °C,称取 0.382 g 地塞米松 (1 mmol),将其溶于 10 ml乙醇中,然后缓慢滴加到热的 HP-β-CD 溶液中,继续搅拌 10 h,滤去不溶物,滤液冷藏过夜后析出沉淀,将沉淀滤出并进行真空干燥,得到包结产物 0.865 g。

3 结果与讨论

3.1 羟丙基-β-环糊精的分析检测

3.1.1 基本理化指标分析 产品的水分、灰分和白度指标分别按国家标准方法 GB12087-89《淀粉水分测定方法》, GB12086-89《淀粉灰分测定方法》和 GB12097-89《淀粉白度测定方法》进行测定,结果合格。

3.1.2 摩尔取代度 产品的摩尔取代度按照欧洲药典 2008版规定的核磁共振波谱法进行测定。产品图谱如图 2 所示。

摩尔取代度用以下公式表示: $MS = A_1 / 3 \times A_2$

其中, A_1 = 羟丙基上甲基的 3 个质子信号, A_2 = 葡萄糖苷质子信号。

经公式计算可得产品的摩尔取代度为 1.125,取代度为摩尔取代度乘以 7,得到产品的取代度为 7.875。

3.1.3 溶解度 产品的溶解度采用平衡法进行测定。25 °C时 10 ml水中 HP-β-CD 的最大溶解量为 13.44 g。

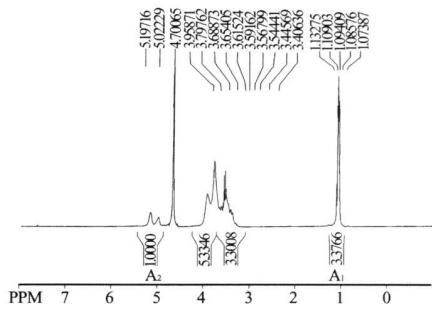


图 2 HP-β-CD 的核磁共振图谱

3.2 地塞米松包合物的检测及包埋方式研究

3.2.1 差热检测 地塞米松包合物的 DSC 曲线如图 3 所示。相应的图谱: 1 为 HP-β-CD, 2 为地塞米松, 3 为地塞米松与 HP-β-CD 的物理混合物, 4 为地塞米松与 HP-β-CD 包合物。

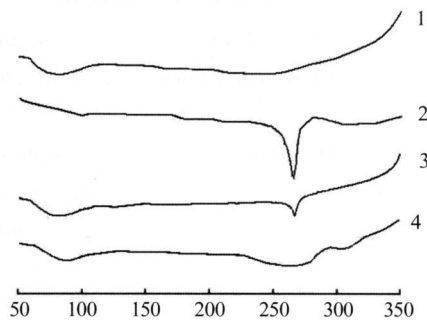


图 3 地塞米松、HP-β-CD、地塞米松和 HP-β-CD 的物理混合物和对地塞米松包合物的 DSC 图谱

由图 3 可知,在地塞米松和 HP-β-CD 的物理混合物中, DSC 曲线为两种物质吸热峰的叠加,说明在物理混合物中,两种物质均以自身的形态存在;而包合物形成了不同于 HP-β-CD 和地塞米松的吸热峰,可以推断是形成了新的物相,进而可以确定是形成了包合物。

3.2.2 红外光谱检测 地塞米松的红外图谱如图 4 所示,相应的图谱: 1 为 HP-β-CD, 2 为地塞米松, 3 为地塞米松与 HP-β-CD 的物理混合物, 4 为地塞米松与 HP-β-CD 包合物。

地塞米松的红外活性基团主要有羟基、六元环烯酮、六元环、甲基和碳-氟单键。各主要红外峰的归属依次是: 3402/cm 为羟基的伸缩振动; 1664/cm 为六元环烯酮中与碳-氧双键共轭的碳-碳双键的伸缩振动; 1451/cm 为六元环中碳-氢键的弯曲振动; 2951/cm 为甲基的伸缩振动; 1055/cm 为碳-氟单键的伸缩振动。这些峰在物理混合物中均有体现。而在包合物中仍有体现的峰是 1664/cm 的与碳-氧双键共轭的碳-碳双键的伸缩振动峰,其他峰

- A. 病人
D. 时间
- B. 药品
E. 给药途径
- C. 剂量

18. 在使用自动化系统的医疗机构,若要确保系统具备降低差错的能力,需要满足哪些条件(多选)
- A. 药物使用全过程尽量使用条码
B. 应用信息系统分析和防止药物差错
C. 借助电子处方识别防止差错
D. 维护自动发药系统良好的管理状态
E. 正确操作和维护关联信息系统

(上接第 216页)

均消失。由此可推断 HP-β-CD 在包含对地塞米松的过程中,没有被包含的部分是六元环烯酮。

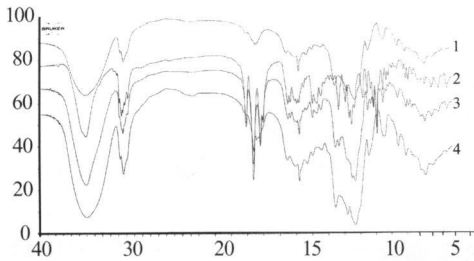


图 4 地塞米松、HP-β-CD、地塞米松和 HP-β-CD 的物理混合物和对地塞米松包合物的红外图谱

3.3 羟丙基-β-环糊精与地塞米松包合物的相溶解度曲线

3.3.1 地塞米松标准曲线的绘制 配制 0.255 mmol/L 的地塞米松水溶液,分别量取 0.1、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 ml 至 10 ml 量瓶中,并稀释至刻度,摇匀后分别取 20 μL 样品进高效液相检测。以样品进样量 (X) 为横坐标,对应峰面积 (Y) 为纵坐标,进行线性回归,得到地塞米松的回归方程为: $Y = 680.46X - 610.93$, $R^2 = 0.9986$ 。

3.3.2 羟丙基-β-环糊精对地塞米松包合物的增溶曲线 分别配制 0.10、0.25、0.50、0.75、1.00 mmol/L 的 HP-β-CD 溶液各 10 ml,分别向各溶液中加入过量地塞米松,在 55 °C 恒温水浴中振摇 24 h,分别取上清液用微孔滤膜滤过。将以上 5 种溶液稀释相同倍数后进高效液相检测。得到不同配比的 HP-β-CD 的增溶效果如表 1 所示。

表 1 HP-β-CD 对地塞米松的增溶效果

HP-β-CD (mmol/L)	s (mmol/L)	s/s ₀
0.10	0.886	3.47
0.25	2.20	8.63
0.50	4.36	17.1
0.75	6.83	26.8
1.00	8.62	33.8

注: s 为地塞米松在 HP-β-CD 存在条件下的浓度, s₀ 为地塞米松在水中的饱和溶解度

以 HP-β-CD 的浓度为横坐标,地塞米松的浓度为纵坐标,绘制相溶解度曲线,如图 5 所示。相溶解度曲线为 AL 型。经线性拟合,地塞米松浓度和 HP-β-CD 浓度线性相关,线性回归方程为: $Y = 8.7339X + 0.0376$, $R^2 = 0.9979$ 。可以确定在实验浓度范围内,地塞米松与 HP-β-CD 形成了 1:1 的包合物。

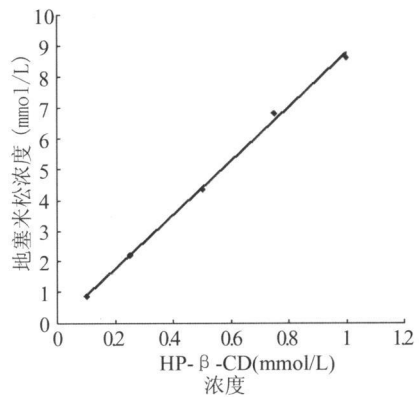


图 5 地塞米松相溶解度曲线

3.4 结论 通过对原有工艺的改进得到了一条合成中等取代度 HP-β-CD 的合成路线。产品的取代度为 7.875,达到了国内的先进水平。通过 HP-β-CD 对地塞米松的包合,地塞米松在水中的溶解性大大提高,增溶效果可达 33 倍。

【参考文献】

- [1] 蔡 溱,高 申. β-环糊精及其衍生物在药剂学上的应用与研究进展 [J]. 国外医学·药学分册, 1996, 23 (1): 13
- [2] Gou H S, Scott R C. 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD): A toxicology review [J]. Food Chem Toxicol 2005; 43 (10): 1451.
- [3] Josef Pitha, Jan Mileki, Henry Fales. Hydroxypropyl-β-cyclodextrin: preparation and characterization effects on solubility of drugs. International Journal of Pharmaceutics [J]. 1986, 29 (1): 73.

[收稿日期] 2009-11-18

[修回日期] 2010-01-23