

· 论著 ·

孟鲁司特钠水溶液的胶束性质研究

鄢寒^{1,2}, 黄月英^{1,2}, 沈一唯^{1,2}, 石晓晴^{1,2}, 卞俊¹

(1.解放军411医院药学科,上海200434;2.江西中医药大学药学院,江西南昌330004)

[摘要] **目的** 研究具有表面活性的药物孟鲁司特钠的水溶液性质,为其开发成胶束及其相关制剂提供实验依据。**方法** 用电导法测定孟鲁司特钠的临界胶束浓度(critical micelle concentration, CMC)并考察温度对CMC的影响;用紫外-可见分光光度法测定不同浓度孟鲁司特钠水溶液的透光率,并考察加入不同浓度氯化钠对吸光度和透光率的影响;高速离心法考察孟鲁司特钠水溶液形成胶束后的稳定性。**结果** 孟鲁司特钠在25℃、30℃、35℃的CMC分别为0.75、0.82、0.90 mmol/L;氯化钠对孟鲁司特钠水溶液吸光度和透光率的影响不仅与氯化钠的浓度有关,还与孟鲁司特钠溶液的自身浓度有关;当孟鲁司特钠水溶液浓度>7.5 mmol/L时可得到澄清溶液且高速离心无沉淀。**结论** 孟鲁司特钠为具有表面活性作用的药物,其水溶液的胶束性质易受温度和电解质的影响,可利用此性质将其开发为胶束或混合胶束制剂。

[关键词] 孟鲁司特钠;表面活性;临界胶束浓度;吸光度;透光率;稳定性

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)01-0036-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.009

Study on the micelle properties of montelukast sodium in aqueous solution

YAN Han^{1,2}, HUANG Yueying^{1,2}, SHEN Yiwei^{1,2}, SHI Xiaoping^{1,2}, BIAN Jun¹ (1. Department of Pharmacy, No. 411 Hospital of PLA, Shanghai 200434, China; 2. College of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective** To study the physicochemical properties of aqueous solution of surface active drug montelukast sodium (MS), which could provide experimental basis for further development of micelle or mixed micelle preparations. **Methods** Critical micelle concentration (CMC) of MS at different temperatures were determined by conductivity measurements. The absorbance and transmittance of MS aqueous solution were measured by UV at different sodium chloride concentration levels. The micelle stability was evaluated via high speed centrifugal. **Results** The CMC of MS aqueous solution at 25℃, 30℃, 35℃ were 0.75, 0.82, 0.90 mmol/L. The absorbance and transmittance of MS aqueous solution were affected by the sodium chloride concentration and the concentration of MS itself. It was observed that a clear solution was obtained when MS concentration >7.5 mmol/L and no precipitation was noticed even after high speed centrifugal. **Conclusion** Montelukast sodium is a surface active drug. Its solubility is related to MS concentration. The solubility is also sensitive to the temperature and the electrolyte concentration. These unique physicochemical properties could be used to develop micelle or mixed micelle pharmaceutical preparations.

[Key words] montelukast sodium; surface active; CMC; absorbance; transmittance; stability

许多活性药物成分本身就具有表面活性,它们同时具有离子(阴离子、阳离子或两性离子)型或非离子型的极性亲水基团和疏水基团。在水溶液中,可自身缔合形成胶束,当浓度达到CMC以上则可实现增溶。孟鲁司特钠(montelukast sodium, MON)为白三烯受体拮抗剂,在临床上广泛用于治

疗哮喘和过敏性鼻炎^[1]。孟鲁司特钠的结构式如图1,提示孟鲁司特钠为阴离子型表面活性药物,其在水中的溶解性质与阴离子型表面活性剂类似。为更好地了解孟鲁司特钠的溶解特性,本研究采用电导法、紫外-可见分光光度法及高速离心法等测定孟鲁司特钠水溶液的重要参数如CMC、透光率、吸光度、稳定性等,并探讨温度和氯化钠对这些参数的影响。

1 材料

DDS-307型电导率仪(上海精密科学仪器有限公司)

[作者简介] 鄢寒,硕士研究生,研究方向:药物新剂型与新技术。

E-mail: reyanhan@163.com

[通讯作者] 卞俊,主任药师,研究方向:新药制剂开发与研究。

Tel: (021)65280289; E-mail: bianjun411@163.com

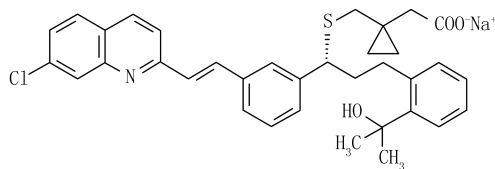


图1 孟鲁司特钠结构式

责任公司);UV2550(日本岛津);D2012型离心机(SCILOGEX);恒温水浴锅(上海博讯实业有限公司)。孟鲁司特钠(上海鄂豫化工科技有限责任公司,批号:MLT004-P-003-118-1);电导水(自制);氯化钠(分析纯)。

2 方法

2.1 孟鲁司特钠 CMC 的测定及温度对 CMC 的影响^[2] 用电导水配制 10 mmol/L 孟鲁司特钠储备溶液,准确配制一系列浓度的溶液待测。调节恒温水浴温度至 25 °C 或其他设置温度。用 DDS-307 型电导率仪配以 DJS-1C 型光亮电极(电极常数为 1.03,用标准 KCl 溶液校准)分别测定不同温度下孟鲁司特钠水溶液的电导率,各溶液测定前恒温 10 min。以浓度对电导率作图,根据曲线的转折点确定临界胶束浓度。

2.2 氯化钠对孟鲁司特钠水溶液吸光度的影响 待测溶液共分为 5 组,分别加入 0、10、50、100、150 mmol/L 氯化钠配制 5 个系列孟鲁司特钠水溶液,平衡一段时间后经 12 000 r/min 离心 10 min。根据浓度不同分别用光程为 1、3、10 mm 的比色皿,于 283 nm 测定吸光度,测定 3 次,结果取平均值。

2.3 氯化钠对孟鲁司特钠水溶液透光率的影响 待测溶液共分为 5 组,分别加入 0、10、50、100、150 mmol/L 氯化钠配制 5 个系列孟鲁司特钠水溶液,测量前摇匀。利用 UV2550 中的动力学模块,选择时间光谱扫描,设置参数为透光率,扫描波长为 450 nm,扫描时间为 5 s,每隔 0.5 s 测定一次,结果取平均值。

2.4 孟鲁司特钠水溶液离心稳定性 待测溶液经 12 000 r/min 离心,目视是否出现沉淀,记录目视结果。

3 结果

3.1 孟鲁司特钠 CMC 及温度对 CMC 的影响 图 2 为电导率(κ_B)随浓度(c_B)的变化曲线,从图 2 中可知,孟鲁司特钠水溶液浓度在 CMC 以下时,溶液的电导率随着孟鲁司特钠水溶液浓度的升高而呈线性

增加,这是由于随浓度升高,自由的表面活性离子和反离子增加;当孟鲁司特钠水溶液达到某一浓度时曲线出现了转折点,这一变化说明溶液中分子聚集即表面活性离子形成了胶束,转折点对应的浓度即为临界胶束浓度。根据曲线的转折点可知,孟鲁司特钠水溶液在 25 °C、30 °C、35 °C 的 CMC 分别为 0.75、0.82、0.90 mmol/L。

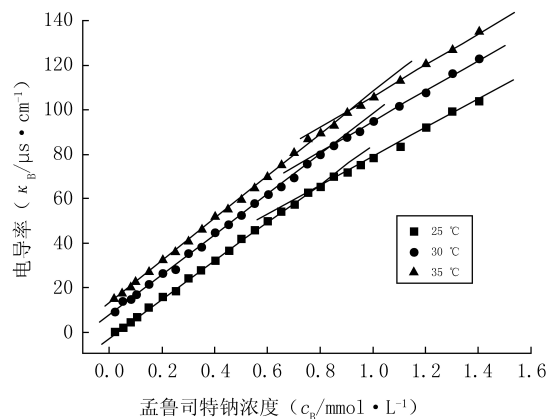


图2 不同温度下电导率与浓度的关系图

注:图示中间曲线显示的是 30 °C 时的曲线,为使 25 °C 和 35 °C 时的曲线不与 30 °C 时的曲线重叠,分别将其沿 Y 轴平移了 -5 和 5 个单位

3.2 孟鲁司特钠水溶液吸光度及不同浓度氯化钠对吸光度的影响 因测量时采用了不同光程的比色皿,故统一以 10 mm 光程计算吸光度值,测量结果见表 1。

表1 不同氯化钠浓度下孟鲁司特钠的吸光度

孟鲁司特钠浓度 (c_B / mmol · L ⁻¹)	氯化钠浓度(c_N / mmol · L ⁻¹)				
	0	10	50	100	150
0.020	0.109	0.116	0.093	0.050	0.038
0.050	0.239	0.401	0.572	0.469	0.338
0.100	1.020	1.133	1.710	1.317	0.840
0.200	2.343	3.043	3.100	3.200	1.217
0.300	4.000	4.953	5.633	5.510	2.907
0.400	5.770	6.140	6.630	6.630	3.620
0.500	7.050	8.120	8.760	8.770	5.630
0.600	9.400	10.350	10.420	10.660	7.810
0.700	10.880	12.100	12.260	12.040	9.980
0.800	12.950	13.900	13.840	13.900	11.580
0.900	14.550	15.250	15.730	15.800	13.940
1.000	16.690	17.500	17.980	17.820	15.690

从表 1 可知,加入不同浓度的氯化钠对相同浓度孟鲁司特钠吸光度的影响不同,说明孟鲁司特钠的溶解度受离子强度的影响较大。当氯化钠浓度小

于或等于 100 mmol/L 时氯化钠可使孟鲁司特钠溶解度增加;当氯化钠浓度大于 100 mmol/L 时,氯化钠的加入使得吸光度下降,即此时氯化钠可使孟鲁司特钠溶解度下降。

3.3 孟鲁司特钠水溶液透光率及不同浓度氯化钠对透光率的影响 添加不同浓度氯化钠对孟鲁司特钠水溶液透光率的影响结果如图 3。

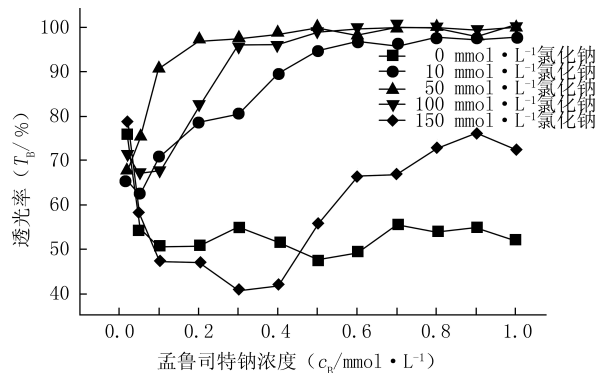


图 3 不同氯化钠浓度下透光率与孟鲁司特钠水溶液关系图

由图 3 可知,相同离子强度的氯化钠对不同浓度的孟鲁司特钠水溶液的增溶效果不同。当添加的氯化钠浓度为 10、50、100 mmol/L 时,透光率随孟鲁司特钠水溶液浓度的增加而增加,且为透明澄清溶液;当孟鲁司特钠的浓度 ≥ 0.1 mmol/L 时,50 mmol/L 氯化钠的透光率已达 90% 以上,而 100 mmol/L 氯化钠及 10 mmol/L 氯化钠的透光率达 90% 以上时,孟鲁司特钠的浓度分别为 0.3、0.4 mmol/L。当添加的氯化钠浓度为 150 mmol/L 时,透光率随孟鲁司特钠水溶液的浓度先下降后升高,但溶液始终无法澄清。

3.4 离心稳定性

表 2 孟鲁司特钠水溶液离心稳定性

孟鲁司特钠水溶液添加剂	12 000 r/min 离心无沉淀时孟鲁司特钠水溶液最低浓度 (cb/mm \cdot L $^{-1}$)
0 mmol/L 氯化钠	7.5
10 mmol/L 氯化钠	0.5
50 mmol/L 氯化钠	0.2
100 mmol/L 氯化钠	0.3
150 mmol/L 氯化钠	0.7

离心稳定性实验表明,大于或等于 10 倍 CMC 的孟鲁司特钠水溶液为澄清且高速离心不分层的稳定胶束溶液;孟鲁司特钠水溶液加氯化钠按离心无沉淀的最低浓度由低到高排序为,50 mmol/L 氯化钠 < 100 mmol/L 氯化钠 < 10 mmol/L 氯化钠 <

150 mmol/L 氯化钠。

4 讨论

4.1 孟鲁司特钠 CMC 及温度对 CMC 的影响 转折点之后电导率的斜率降低,说明有一部分反离子被吸附到胶束界面,溶液中自由的反离子的增加速率降低。在测定温度范围内,孟鲁司特钠的 CMC 随温度的升高而升高,温度对表面活性剂 CMC 的影响因素主要有两个:①温度升高分子热运动增强,混乱度增加,无序状态增加,有利于表面活性剂分子在疏水基团的吸引下加快聚集成胶团,使 CMC 降低。②温度升高时,“冰山”结构减少,表面活性剂分子间变得不牢固容易熔化,不利于胶团形成。

4.2 孟鲁司特钠水溶液吸光度及不同浓度氯化钠对吸光度的影响 这个现象与阴离子表面活性剂性质有所差异,一般而言,无机盐浓度越高,阴离子表面活性剂的 CMC 下降得越多,即溶解度增加。因此在孟鲁司特钠的制剂开发中应控制离子强度。

4.3 孟鲁司特钠水溶液透光率及不同浓度氯化钠对透光率的影响 胶束制剂必须为透明澄清溶液,透光率增加表明粒径减小,因此测定胶束溶液的透光率可以用来评价胶束体系。一般而言,无机盐的加入使离子型表面活性剂的 CMC 大为下降,并且使胶团聚集数增加,胶团变大^[4]。而孟鲁司特钠的测定结果则与上述理论有出入,原因可能是加入不同浓度的氯化钠对形成胶束后的形态或称为结构、胶束大小、胶束聚集数等的影响均不同,还需对胶束形态、大小及聚集数做进一步研究才有可能解释此现象。

4.4 离心稳定性 胶束溶液应在大于或等于 100 个重力加速度的离心力下离心仍然不分层。氯化钠对离心稳定性的影响与上述透光率的影响类似。

4.5 制剂意义 孟鲁司特钠为阴离子型表面活性药物,具有与阴离子表面活性剂类似的溶解特性,但又与阴离子表面活性剂有区别,结果表明其受氯化钠和温度的影响有其自己的特性。具有表面活性的药物其吸收机制也与其表面活性相关,已有文献报道的具有表面活性的药物有很多,如抗生素类药物青霉素 G^[5]、链霉素^[5]等;抗组胺药盐酸苯海拉明^[5,6]等;三环类抗抑郁药盐酸阿米替林^[5]等。这类药物的水溶液自缔合性质受温度、离子强度和 pH 的影响。研究其理化性质对药物吸收机制的预测与探索也有参考价值,因此,研究孟鲁司特钠的表面活性与胶束性质对制剂开发有指导意义。

表2 黄芩苷加样回收率试验结果($n=6$)

加入量 (m/mg)	取样量 (m/g)	原有量 (m/mg)	实测量 (m/mg)	回收率 (%)	平均回 收率(%)	RSD (%)
1.20	0.150 5	1.279 3	2.423 1	95.32		
1.20	0.152 4	1.295 4	2.477 9	98.54		
1.20	0.153 6	1.305 6	2.511 2	100.47	97.99	2.05
1.20	0.149 7	1.272 5	2.427 8	96.28		
1.20	0.151 8	1.290 3	2.460 4	97.51		
1.20	0.153 2	1.302 2	2.500 2	99.83		

表3 鼻炎灵胶囊中黄芩苷含量测定结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

批号	含量($\mu\text{g}/\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)
130812	8.60 \pm 0.05
131022	7.16 \pm 0.07
131210	9.35 \pm 0.05
140220	8.08 \pm 0.03
140427	8.51 \pm 0.06

3 讨论

对水浴与超声两种常用提取方法进行了考察。分别以甲醇为提取溶剂,提取时间设为30、45、60 min。结果表明,在超声提取中,黄芩苷的提取量随着时间的增加而增加,60 min与其他时间有统计学意义上的差异,因此超声提取以60 min为佳。而水浴提取中,黄芩苷的提取量随着时间的增加先升后降,以45 min为好,60 min时已经有分解下降的趋势。超声提取60 min与水浴提取45 min相比较,差异无统计学意义。超声提取操作简便,有机溶剂损失少,对人员与环境的污染小,可同时提取多份样品,无需额外加热与散热的过程,效率上明显高于水浴提取。综合以上因素,确定超声提取60 min为最佳提取方法。再对甲醇与乙醇两种常用提取溶剂

进行了考察,结果表明,在同等浓度下,甲醇的提取效率要高于乙醇,因此,确定甲醇为提取溶剂。最后对甲醇的浓度进行了对比,考察了50%、80%、100%甲醇的提取效率。结果表明,80%甲醇的提取效率最高。

【参考文献】

- [1] 陆萍,谭兴起,郭良君,等.正交设计优选鼻炎灵胶囊的提取工艺[J].世界中西医结合杂志,2012,7(2):112-114.
- [2] Li BQ, Fu T, Dongyan Y, et al. Flavonoid baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry[J].Biochem Biophys Res Commun, 2000,276(2):534-538.
- [3] Cao YG, Mao XY, Sun CY, et al. Baicalin attenuates global cerebral ischemia/reperfusion injury in gerbils via anti-oxidative and anti-apoptotic pathways[J].Brain Res Bull, 2011,85(6):396-402.
- [4] 雷芳.黄芩苷药理作用研究进展[J].中国药业,2010,19(15):87-90.
- [5] 邵世峰,刘雪萍,孙婉蓉,等.黄芩苷对结核分枝杆菌抑菌作用的初步研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(4):763-765.
- [6] 潘永利.黄芩苷对急性肺损伤大鼠的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(3):238-240.
- [7] 赵亮,王新霞,吕磊,等.HPLC法测定清肝散颗粒中黄芩苷、汉黄芩苷、野黄芩苷、黄芩素及汉黄芩素[J].中成药,2014,36(2):313-318.
- [8] 费超,陈然,曹杰,等.HPLC测定芩翘抗感颗粒中黄芩苷的含量[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(7):63-65.
- [9] 李金玉.复方鱼腥草片中绿原酸、黄芩苷的测定及指纹图谱的建立[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(12):65-69.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典2010年版一部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:282-283.

[收稿日期] 2015-03-13 [修回日期] 2015-07-12

[责任编辑] 顾文华

(上接第38页)

【参考文献】

- [1] 李国胜,王海燕,杨红娟.孟鲁司特钠片的循证应用[J].山西医药杂志,2016,45(10):1174-1178.
- [2] Kabir-Ud-Din, Al-Ahmadi MD, Naqvi AZ, et al. Conductometric study of antidepressant drug-cationic surfactant mixed micelles in aqueous solution[J].Colloids Surf B: Biointerfaces, 2008,64(1):65-69.
- [3] 韩丽梅,王卓,邓英杰,等.用透光率评价分散片混悬性的

方法[J].药物分析杂志,1996,16(6):396-397.

- [4] 赵国玺.表面活性剂物理化学[M].北京:北京大学出版社,1991:190-192.
- [5] Attwood DT.Surfactant Systems Their Chemistry, Pharmacy and Biology[M].London:Chapman & Hall,1983:72-117.
- [6] Causon D, Gettins J, Gormally J, et al.Ultrasonic relaxations associated with aggregation in drugs[J].J Chem Soc Faraday Trans, 1981,77(1):143-151.

[收稿日期] 2016-07-30 [修回日期] 2016-11-13

[责任编辑] 顾文华