

尼莫地平 / 磺丁醚- β -环糊精固体包合物的性质特征研究

杨星昊,任勇(南京师范大学新药研究中心,江苏 南京 210097)

摘要:目的 研究尼莫地平/磺丁醚- β -环糊精(SBE₇- β -CD)包合物的理化性质,为制剂开发提供依据。方法 采用红外光谱、差示扫描量热法、X-晶体衍射光谱,溶出考察,稳定性常数测定等方法,对尼莫地平/SBE₇- β -CD包合物的性质进行了考察。结果 与混合物相比,包合物的理化性质具有明显特征。结论 尼莫地平与SBE₇- β -CD可形成稳定的包合物,提示通过SBE₇- β -CD的包合过程可以提高尼莫地平制剂性能,有利于开发临床效果更好的尼莫地平制剂。

关键词:尼莫地平;磺丁醚- β -环糊精;包合物;性质

中图分类号:R282;TQ460.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1007-7693(2003)05-0380-04

The characteristics of ni modipine / SBE₇- β -CD inclusion complex

YANG Xing hao, REN Yong(Pharmaceutical R & .D Center, Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE The physical properties of inclusion complex of ni modipine / SBE₇- β -CD were investigated for the purpose of reasonable development of Ni modipine formulation. **METHOD** Some analytical means, such as IR, DSC, X ray, Dissolution profile and Phase solubility, etc. were applied. **RESULTS** A series of obvious characteristics of the inclusion complex were present. **CONCLUSION** The stable inclusion complex was proved to be formed between Ni modipine and SBE₇- β -CD. An improved formulation of Ni modipine can further be developed by means of the inclusion complex.

KEY WORDS:ni modipine; SBE₇- β -CD; Inclusion complex; Characteristics

尼莫地平(ni modipine)为第二代1,4-二氢吡啶类钙拮抗剂。是目前心脑血管常用药,因其在水溶液中溶解度极低(2.3 μ g/mL,25 $^{\circ}$ C)在制剂制备、体内吸收等方面均存在着难点^[1]。有文献报道采用羟丙基环糊精(HP- β -CD)包合后,尼莫地平的生物利用度有显著提高^[2]。磺丁醚- β -环糊精(sulfobutyl ether- β -cyclodextrin, SBE₇- β -CD)为90年代上市的新型可离子化环糊精衍生物,动物毒性研究表明磺丁醚- β -环糊精口服安全性与目前广泛使用的羟丙基环糊精相似(大鼠口服急毒LD₅₀>2g/kg);但作为血管给药剂剂的辅料,SBE β -CD无明显的细胞毒性,对肾功能无影响^[3-5],并具有更高的水溶性、较好的包合性能等优点^[6],在医药领域有广阔的

应用前景。

笔者在国内外尚未见报道有关磺丁醚- β -环糊精包合尼莫地平的报道。本研究初次制备了尼莫地平/磺丁醚- β -环糊精(SBE₇- β -CD)包合物,采用多种理化测试手段对包合进行确证,对其性质进行研究,为进一步研制药物制剂提供理论依据。

1 仪器和材料

1.1 仪器

热分析系统(热重分析、差热分析、差示扫描量热分析),美国珀金-埃尔默公司;阳极转靶X-射线衍射仪D/MAX-rC,日本理学公司;紫外可见近红外分光光度计U-3400,日本

基金项目:本项目系江苏省新药创制发展基金资助,项目号00007100

日立公司;ZRS-4 智能溶出仪,天津大学无线电厂。

1.2 材料

尼莫地平(济南东风制药厂生产);磺丁醚- β -环糊精 SBE $_7$ - β -CD 由本中心超分子药理学实验室制备,分子量 2 240,取代度 6~7;试剂均为光谱纯和分析纯。

2 实验方法

2.1 包合物的制备

取适量 SBE $_7$ - β -CD,加入 2~3 倍量水,置胶体磨中,并加入尼莫地平醇溶液,充分碾磨混合。所得糊状物减压抽滤并用无水乙醇洗涤,低温干燥,得浅黄色粉末。

2.2 性质分析

分别取尼莫地平、SBE $_7$ - β -CD、尼莫地平与 SBE $_7$ - β -CD 的 1:2(摩尔比)物理混合物、尼莫地平/SBE $_7$ - β -CD 1:2(摩尔比)包合物四种样品,进行下列分析。

2.2.1 红外光谱的测定 测试条件:溴化钾压片法。

2.2.2 X-射线粉末衍射 测试条件:室温;Cu-K α 靶;扫描速度 2 $^\circ$ /min。

2.2.3 差热分析 测试条件:升温范围 50~350 $^\circ$ C,升温速度 10 $^\circ$ C/min,样品量约 5 mg。

2.2.4 溶出速率考察 测试条件:取相当于 10 mg 尼莫地平的样品(100 目)分别加入(37 \pm 0.5) $^\circ$ C 200 mL 蒸馏水中,按溶出度测定方法在不同的时间点取样,在 200~400 nm 波长间扫描,找出 λ_{\max} , 确定测定波长,测定吸光度。根据标准曲线方程分别计算尼莫地平的浓度。并绘制尼莫地平的溶出曲线。

2.2.5 稳定常数的测定^[4]:制备系列浓度的 SBE $_7$ - β -CD 的水溶液,分别加入过量的尼莫地平,在 25 \pm 1 $^\circ$ C 平衡后,测定水溶液中尼莫地平含量,建立 SBE $_7$ - β -CD 与尼莫地平摩尔浓度对应关系。

2.2.6 光稳定性考察:分别取尼莫地平及相当量的包合物、物理混合物放入光照培养箱中强光(4500 \pm 500 lx)照射 30 d,测定样品中尼莫地平含量并计算光照前后含量下降率。

含量下降率% = (光照前含量-光照后含量)/光照前含量

3 结果与讨论

3.1 外观

黄色柱状结晶的尼莫地平用 SBE $_7$ - β -CD 包合后,呈淡黄色无定型固体包合物。

3.2 红外光谱

采用 KBr 压片法。尼莫地平原料及混合物图谱中 1690 cm^{-1} 处呈现羰基强吸收峰,而尼莫地平/SBE $_7$ - β -CD 包合物图谱中该吸收显著减弱。说明尼莫地平分子进入 SBE $_7$ - β -CD 的空穴后受到约束。见图 1

3.3 X-射线衍射

物理混合物的衍射图谱是尼莫地平的特征峰与 SBE $_7$ - β -CD 的衍射图形的叠加。包合物的衍射图谱既无尼莫地平的特征峰,也不同于 SBE $_7$ - β -CD 及两者峰值的简单叠加,说明包合物是一种新物相状态。见图 2。

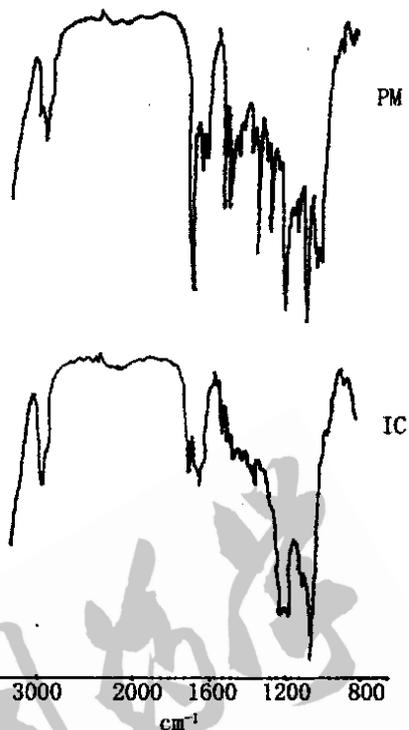


图 1 尼莫地平/SBE $_7$ - β -CD 的物理混合物(PM)、包合物(IC)的红外吸收光谱

Fig 1 IR spectra of the physical mixture (PM) and inclusion complex (IC) of NM/SBE $_7$ - β -CD binary system

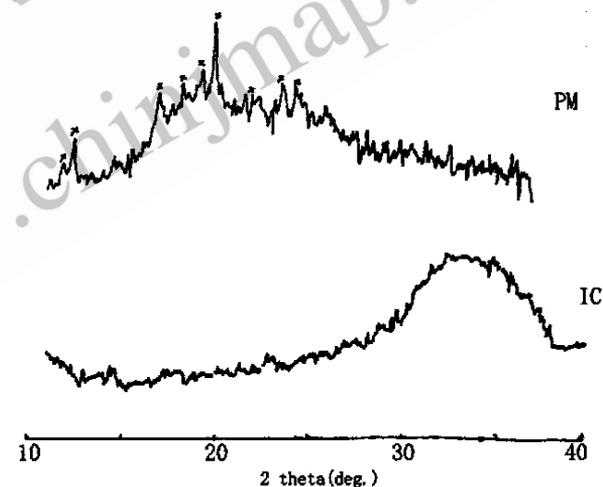


图 2 尼莫地平/SBE $_7$ - β -CD 的物理混合物(PM)、包合物(IC)的 X 衍射光谱

Fig 2 Powder X-ray diffraction profiles of physical mixture (PM) and inclusion complex(IC) of NM/SBE $_7$ - β -CD binary system.

3.4 差示扫描量热法

尼莫地平 and SBE $_7$ - β -CD 混合物图谱为两组差热分析曲线图形(尼莫地平, SBE $_7$ - β -CD)的叠加,表明混合物为机械混合;包合物完全形成一个新的热曲线,峰形及位置与尼莫地平或 SBE $_7$ - β -CD 明显不同,这表明尼莫地平与 SBE $_7$ - β -CD 已形成包合物,从而构成新的物相。见图 3

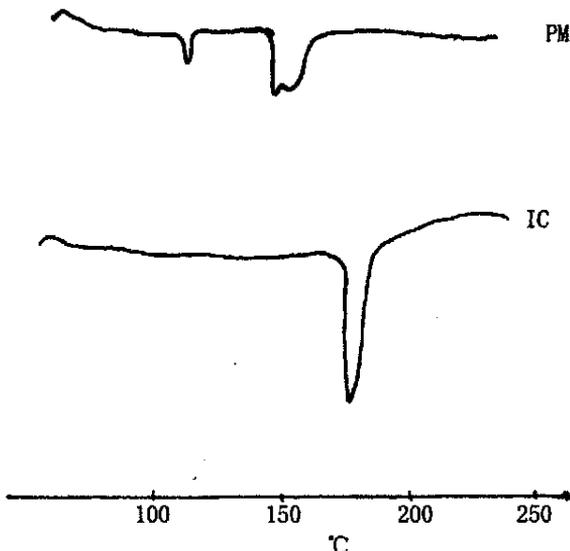


图3 尼莫地平/SBE₇-β-CD 的物理混合物 (PM)、包合物 (IC) 的 DSC 图谱

Fig 3 DSC curves of physical mixture (PM) and inclusion complex (IC) of NM/SBE₇-β-CD binary system.

3.5 溶出度测定

尼莫地平/SBE₇-β-CD 包合物溶出速率较未包合的尼莫地平明显提高,提示 SBE₇-β-CD 对尼莫地平有显著的增溶作用。20 min 后的浓度迅速下降是由于水溶液中达到饱和后,部分尼莫地平很快析出。见图 4。这一现象与文献报道^[7]一致。

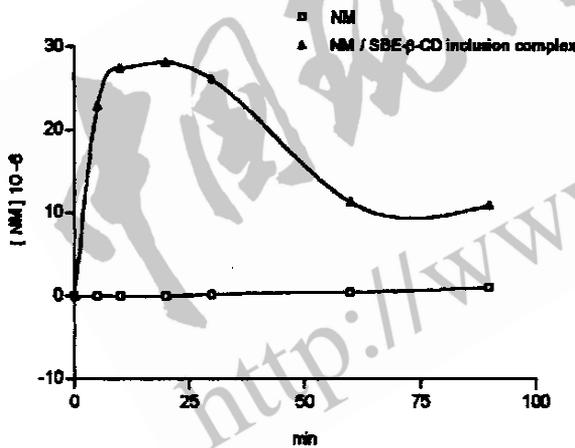


图4 尼莫地平/尼莫地平/SBE₇-β-CD 包合物的溶出曲线比较

Fig 4 Release profiles of Nimodipine (NM) and NM/SBE₇-β-CD inclusion complex (IC) in distilled water.

3.6 尼莫地平/SBE₇-β-CD 包合物稳定常数的测定及其摩尔组成的确定

以平衡后的溶液中尼莫地平的摩尔浓度 (Y) 为纵坐标, SBE₇-β-CD 的摩尔浓度 (X) 为横坐标进行拟合。得到拟合方程为 $Y = 0.01313 X + 4.15 \times 10^{-6}$, $r = 0.9981$ 。提示 [N] 与 [S] 呈线性关系^[8], 推断包合物的摩尔组成为 1:1, 并按公式 $K = K_{斜}/S_0(1 - K_{斜})$ 求得包合物表观稳定常数为 $2419 M^{-1}$ 。说明该包合物具有一定的稳定性。

3.7 光稳定性考察

由于尼莫地平对光极不稳定,因此选用光照因素考察比较形成包合物后尼莫地平的光照稳定性。结果证明:尼莫地平形成包合物后光稳定性明显增强,强光照射后含量下降率显著低于尼莫地平单体或物理混合物,见图 5。

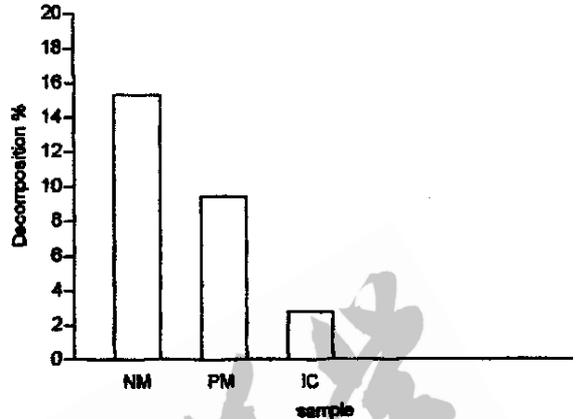


图5 光照 30d 后各样品中尼莫地平的降解率

Fig 5 The decomposition percents of Nimodipine (NM) physical Mixture (PM) and inclusion complex of NM/SBE₇-β-CD (IC) after the illumination of 30 days.

β-环糊精衍生物(β-CDD)是改进药剂处方十分有效的工具,β-CDD 在药学方面的应用正处于快速发展之中,许多医药老产品应用分子包合制剂技术后降低了不良反应,提高了疗效或方便了患者服用。目前国外已有十多个使用 β-CD 和 β-CDD 为辅料的药品新剂型上市^[9]。目前国内外对包合物或分子微囊药物的研究均侧重于制备及体内药效研究,有关理化性质及质量控制研究较少。根据包合物在体内转运机理,理化性质的研究对包合物的研究和制剂设计具有重要意义。本研究采用吸收光谱等理化方法对尼莫地平与 SBE₇-β-CD 形成包合物后的特征进行检查,对包合物的稳定常数进行了测定,为包合物形成提供了依据;同时通过稳定性常数的计算和溶出的考察可以反映尼莫地平与 SBE₇-β-CD 结合的稳定程度和助溶效果,以便寻找和筛选尼莫地平的最佳载体,从而开发处方合理、生物利用度理想的药物制剂。有关包合物的性质与制剂性能的关系有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Langley MS, Sorkin EM. Nimodipine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in cerebrovascular diseases[J]. *Drugs*, 1989, 37: 669.
- [2] Yoshida A, Yamamoto M, Itoh T, et al. Utility of HP-beta-CD in an intramuscular injectable preparation of nimodipine[J]. *Chem. Pharm. Bull.*, 1990, 38(1): 176.
- [3] Shiotani, Uehata, Irie, Uekama, Thompson, Stella. Differential effects of sulfate and sulfobutylether of β-cyclodextrin on erythrocyte membranes *in vitro*[J]. *Pharm Res.*, 1995, 12(1) 78.
- [4] Rajewski, Traiger, Bresnahan, Jaberboansari, Stella, Thompson. Preliminary safety evaluation of parenterally administered sulfoalkylether β-cyclodextrin derivatives[J]. *J Pharm Sci.*

1995 ,84(8) 927 .

1995 , 26(11) :49 .

- [5] Thterman , Schipper , Thompson , Mannermaa , Intestinal safety of water soluble β -cyclodextrins in Pediatric oral solutions of Spironolactone : Effects on the human intestinal epithelial (Caco-2) cells[J] . J Pharm Pharmacol , 1997 ,49 , 43
- [6] 任勇 ,陈文华 .药物环糊精超分子体系研究进展[J] .药学前沿 ,2001 ,2 .
- [7] 史晖 ,张瑞雯 .尼莫地平片溶出度的研究 .中国医药工业杂志 ,

- [8] Higuchi T , Connors KA . Phase-solubility techniques[J] . Adv Anal Chem Instr , 1965 , 4 : 117 .
- [9] Stella VJ , Rajewski RA . Cyclodextrins : their future in drug formulation and delivery[J] . Pharmaceutical Research . 1997 ,14 (5) : 556 .

收稿日期 :2002-11-21