

# 2-羟丙基-β-环糊精对酮洛芬的包合作用研究

刘玉雯,余祥彬,吴宏霞 (福建医科大学药学院药剂学系,福州 350004)

**摘要:**目的 研究 2-羟丙基-β-环糊精对酮洛芬的包合作用。方法 用溶液搅拌法制备酮洛芬-羟丙基-β-环糊精包合物,并经红外光谱测试、差热分析等方法对包合物进行确定。结果 包合物中酮洛芬的平均载药量为(9.03±0.41)%,溶解度由原来的1.06g/L增至包合后的43.54g/L。结论 制备酮洛芬-羟丙基-β-环糊精包合物的工艺简单易行,稳定性好。

**关键词:**酮洛芬; 2-羟丙基-β-环糊精; 包合物

中图分类号: R943.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)05-0377-03

## Study of ketoprofen-hydroxypropyl-β-cyclodextrin inclusion compound

LIU Yu-wen, YU Xiang-bin, WU Hong-xia (Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the inclusion compound of ketoprofen (KP) with hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD). **METHODS** The inclusion compound of KP-HP-β-CD was manufactured by aqueous solution-stirring method, which confirmed by IR spectroscopy and differential scanning calorimetry (DSC). **RESULTS** The load-drug volume of inclusion compound was (9.03±0.41)%, and the solubility of KP was increased from 1.06g/L to 43.54g/L when it was included by HP-β-CD. **CONCLUSION** The technique of KP-HP-β-CD inclusion compound is stability and easy.

**KEY WORDS:** ketoprofen; hydroxypropyl-β-cyclodextrin; inclusion

酮基布洛芬(酮洛芬, ketoprofen, KP)是一种比布洛芬作用强、不良反应比布洛芬轻的非甾体镇痛消炎药,但由于其水溶性小、化学稳定性差等缺点,严重地限制了其制剂特别是水溶液制剂的研究与开发<sup>[1]</sup>。羟丙基-β-环状糊精(Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin, HP-β-CD)是β-CD的羟丙基

衍生物,不但与β-CD一样对许多化合物具有优良的包合作用,提高被包物质的溶解性和稳定性,而且它还具有水溶性高和提高被包药物在生物体内的释放速度及生物利用度的优点,是低毒、安全、有效的药物增溶剂<sup>[2]</sup>。因此可采用HP-β-CD对KP进行增溶,从而得到较稳定的水溶液。

基金项目:福建省科技厅青年科技人才资助项目(项目编号 2004J045)

## 1 仪器与材料

UV-2001分光光度计(尤尼卡上海光谱仪器厂); 752PC微机型紫外可见分光光度计(上海光谱仪器有限公司); DTA404PC高温差示扫描量热仪(德国 Netzsch公司); 370FT-IR傅立叶转换红外分光光度仪(美国 Nicolet公司); 酮基布洛芬(酮洛芬, KP, 西南合成制药厂); HP- $\beta$ -CD(西安德立生物化工有限公司); 其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 测定方法的建立

**2.1.1 测定波长的选择** 称取 KP 和 HP- $\beta$ -CD 适量, 用磷酸盐缓冲液(pH 7.4 PBS) 50mL 溶解, 以此缓冲液为空白, 在 200~400nm 间作紫外扫描, KP 的最大吸收波长为 260nm, 而在此波长处 HP- $\beta$ -CD 无吸收, 故选定 260nm 为测定波长。

**2.1.2 标准曲线绘制** 精密称取 KP 12.5mg 用适量磷酸盐缓冲液溶解后, 转移至 100mL 量瓶中, 加缓冲液至刻度, 摇匀作储备液。精密量取储备液 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0mL 转移至 50mL 量瓶中, 加缓冲液至刻度, 摇匀后于 260nm 处测定吸光度, 求得 KP 在磷酸盐缓冲液中的回归方程为:  $C = 15841A - 0.1587$ ,  $r = 0.9992$  结果表明 KP 吸光度与浓度在  $1.25 \sim 10.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  范围内呈良好的线性关系 ( $n = 5$ )。

### 2.2 包合条件的筛选

用蒸馏水配制浓度分别为  $0.2, 4, 6, 8, 10 \times 10^{-2} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的 HP- $\beta$ -CD 系列溶液。分别取上述 HP- $\beta$ -CD 系列溶液 5mL, 置于 10mL 量瓶中, 均加入过量 KP 固体粉末, 密塞后置水浴恒温振荡器中分别于 25, 30, 35, 40 和 45°C 下振摇 72h。待溶解达平衡后  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜过滤, 滤液用 pH 7.4 磷酸盐缓冲液稀释适当倍数后, 于 260nm 处测定吸光度, 按标准曲线计算 KP 浓度。以 HP- $\beta$ -CD 摩尔浓度为横坐标, KP 摩尔浓度为纵坐标绘制各温度溶解度图<sup>[3]</sup>。结果见图 1。以 KP 浓度 ( $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 对 HP- $\beta$ -CD 浓度 ( $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 进行线性回归, 求得回归方程的斜率和截距, 根据表观稳定常数  $K_c$  的计算公式:  $K_c = \text{斜率} / \text{截距}$  (1/斜率), 求取各温度下包合物的表观稳定常数  $K_c$ 。由公式  $\Delta G = -RT \ln K_c$ , 计算不同温度下包合过程的吉布斯自由能变化  $\Delta G$ 。再根据 Van't Hoff 方程:  $\ln K_c = -\Delta H / RT + \Delta S / R$ , 以  $\ln K_c$  对  $1/T$  作线性回归, 由回归方程的斜率 ( $-\Delta H / R$ ) 与截距 ( $\Delta S / R$ ) 求得包合过程中的焓变 ( $\Delta H$ ); 与熵变 ( $\Delta S$ )<sup>[4]</sup>。结果见表 1。

表 1 KP 与 HP- $\beta$ -CD 在包合过程中的热力学参数 ( $n = 5$ )

Tab 1 Thermodynamic parameters related in the complexation of KP with HP- $\beta$ -CD in aqueous solution ( $n = 5$ )

Temp °C	$\Delta G$ kJ·mol <sup>-1</sup>	$K_c$ L·mol <sup>-1</sup>	$\Delta H$ kJ·mol <sup>-1</sup>	$\Delta S$ J·mol <sup>-1</sup>
25	-11.15	89.86		
30	-10.71	70.09		
35	-10.42	58.39	-29.10	-60.53
40	-10.03	47.01		
45	-9.999	43.79		

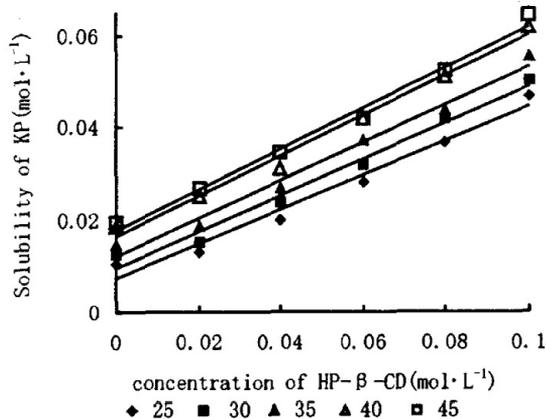


图 1 不同温度下 KP 在 HP- $\beta$ -CD 中的溶解度 ( $n = 5$ )

Fig 1 Effect of HP- $\beta$ -CD on the solubility of KP at different temperatures

### 2.3 包合物的制备<sup>[5]</sup>

称取 HP- $\beta$ -CD 8g 置锥形瓶中, 加入 25mL 水溶解, 开动电动搅拌机, 固定转速 500r/min 按照 1:1 摩尔比称取 1.4g KP, 用无水乙醇溶解后逐滴加入 HP- $\beta$ -CD 溶液中, 25°C 恒温搅拌 4h 抽滤, 滤液真空冷冻干燥后研细, 过 80 目筛即得 KP-HP- $\beta$ -CD 包合物。

### 2.4 包合物样品分析

**2.4.1 包合物中 KP 含量分析** 称取 KP-HP- $\beta$ -CD 包合物 20mg 置于 25mL 量瓶中, 加入 5mL 无水乙醇, 置振荡器上振摇 20min 溶解, 经磷酸盐缓冲液适当稀释后测定吸收度, 计算 KP 浓度及含量, 代入下式计算得包合物平均收率、载药量分别为  $(93.38 \pm 4.19)\%$  和  $(9.03 \pm 0.41)\%$  ( $n = 5$ )。

$$\text{包合物的收率} = \frac{\text{包合物收得量}}{\text{HP-}\beta\text{-CD 投入量} + \text{KP 投入量}} \times 100\%$$

$$\text{载药量} = \frac{\text{包合物中 KP 含量}}{\text{包合物收得量}} \times 100\%$$

**2.4.2 包合物溶解度测定** 取 KP-HP- $\beta$ -CD 包合物、1:1 物理混合物和 KP 适量, 加水使成过饱和液,  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜过滤后取滤液 0.5mL, 置于 25mL 量瓶中, 加入 5mL 无水乙醇, 置振荡器上振摇 20min 溶解, 经磷酸盐缓冲液适当稀释后测定吸收度, 代入标准曲线计算 KP 溶解度。包合物的溶解度为 43.54g/L, 而 KP 在水中的溶解度为 1.06g/L, 可见形成包合物后, KP 在水中的溶解度增大 43 倍。

### 2.5 包合物的确定<sup>[6]</sup>

**2.5.1 红外光谱法** 用 KBr 将包合物、物理混合物、HP- $\beta$ -CD 以及 KP 压片, 分别测试红外光谱, 结果见图 2。与物理混合物相比, 包合物有四个峰发生红移, 分别为  $3403.46$ ,  $1598.18$ ,  $1577.31$ ,  $1560.47 \text{cm}^{-1}$ , 一个发生紫移的峰为  $2929.64 \text{cm}^{-1}$ , 出现一个新的峰:  $2971.35 \text{cm}^{-1}$ , 有三个峰消失:  $1697.38$ ,  $1649.32$ ,  $1577.31 \text{cm}^{-1}$ , 并且,  $1900 \sim 1500 \text{cm}^{-1}$  波数的峰强度明显改变。

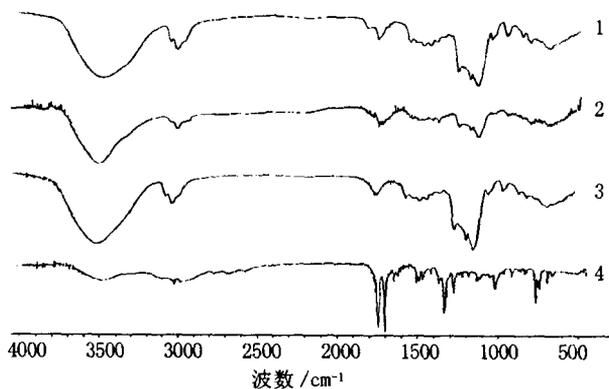


图 2 红外光谱分析结果

Fig 2 IR absorption spectra

1. KP-HP-β-CD包合物; 2. KP + HP-β-CD混合物; 3. HP-β-CD; 4. KP原料药

1. KP-HP-β-CD inclusion compound; 2. mixture of KP and HP-β-CD; 3. HP-β-CD; 4. KP

2.6.2 差示热分析法 对包合物、物理混合物、HP-β-CD以及KP等4种样品进行差热分析,升温速率为10℃,升温范围为30~500℃,测定气体为空气。结果见图3。包合物与药物、物理混合物的图谱有明显的差异,在曲线1中,94℃(KP熔点)无明显吸热峰,放热峰明显后移,说明HP-β-CD已基本包含KP,且提高了药物的耐热分解性能。曲线2基本上是曲线3和4的叠加。

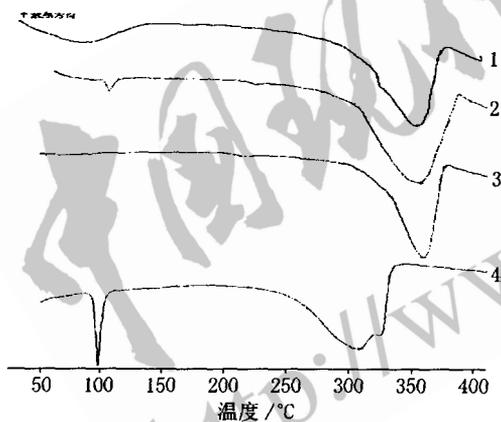


图 3 差示热分析结果

Fig 3 Results of DSC

1. KP-HP-β-CD包合物; 2. KP + HP-β-CD混合物; 3. HP-β-CD; 4. KP原料药

1. KP-HP-β-CD inclusion compound; 2. mixture of KP and HP-β-CD; 3. HP-β-CD; 4. KP

### 3 讨论

相溶解度研究结果表明,在不同温度下,KP与HP-β-CD在溶液中均可形成1:1摩尔比可溶性包合物,相溶解度图为A<sub>L</sub>型。在热力学参数测定结果中,焓值ΔH<0,表明KP与HP-β-CD在溶液中的包合为放热过程,并随着温度升高,包

合反应将向相反(解离)反向进行,表现为包合物的表观稳定常数K<sub>a</sub>减小。包合过程的ΔG在不同温度下均为负值,显示该包合过程在常温常压下可自发进行,并且随着温度升高,ΔG的绝对值减小,这表明温度升高将不利于包合过程的进行,因此本实验中包合物的制备条件选用主客分子比1:1,制备温度25℃,搅拌4h。在此条件下制备的包合物在水中的溶解度比KP原料增加43倍,比物理混合物增加14倍,而物理混合物的溶解度也比原料增加3倍,说明HP-β-CD能增加KP的溶解度。包合物的形成可显著提高KP在水中的溶解度,这为制备KP注射剂等液体制剂打下基础。

红外光谱法和差示热分析的结果均显示KP与HP-β-CD已形成包合物,在红外光谱图中,1900~1500 cm<sup>-1</sup>为酮基和苯环的基团特征区。在包合物中此区域的峰红移或消失,表明KP结构中非极性的酮基和苯环可能进入HP-β-CD的空穴中。包合物的DSC图谱上的药物吸热峰消失,放热分解峰后移说明包合物已构成一种新的物相,且热稳定性增加<sup>[8]</sup>。KP的水溶液在室温放置一周后即出现白色浑浊,而KP-HP-β-CD包合物水溶液同样条件下两周后仍澄清,也说明KP经包合后稳定性得到提高。

### 参考文献

- [1] LU B, WANG Y Z, LI Y. A Study on the Synthesis of Ketoprofen [J]. Chin J Med Chem (中国药物化学杂志), 2000, 10(2): 127-128.
- [2] TAO T. Characteristics and Pharmaceutical Applications of Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2002, 33(6): 304-309.
- [3] Higuchi T, Connors KA. Phase solubility techniques [J]. Adv Anal Chem Instrum, 1965, 4: 117-212.
- [4] GU F G, CUI F D, GAO Y L. The complexation of prostaglandin E1 with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in aqueous solution [J]. Acta pharm sinica (药学报), 2004, 39(9): 742-746.
- [5] LIU Y W, YU X B, WU H X. Preparation technique of Ketoprofen-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin inclusion complex [J]. J Fujian Med Univ (福建医科大学学报), 2005, 39(4): 437-440.
- [6] Jichao Kang, Vijay Kumar, Dong Yang, et al. Cyclodextrin complexation: influence on the solubility, stability, and cytotoxicity of camptothecin, an antineoplastic agent [J]. Eur J pharm sci, 2002, 15(2): 163-170.
- [7] SHI J M, HE Z G, LIU X H, et al. The solubilization effect of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPCD) on cinnarizine [J]. Chin J new drugs (中国新药杂志), 2004, 13(3): 61-63.
- [8] XIE J, ZHANG C L, HE J. Compounding of diclofenac sodium with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin [J]. Chin J new drugs (中国新药杂志): 163-170.

收稿日期: 2005-05-31