

TM-4000 磺丁基醚- β -环糊精包合物的制备及增溶效果研究

王彦竹¹, 赵亚绘², 张赫然¹, 孙立章³, 宋丽明¹, 董欣¹, 王杏林^{1*} (1.天津药物研究院, 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193; 2.中南大学湘雅医院药学部, 长沙 410008; 3.正大天晴药业集团股份有限公司, 南京 210000)

摘要: 目的 制备 TM-4000 磺丁基醚- β -环糊精包合物并考察其增溶效果。方法 初步考察磺丁基醚- β -环糊精对 TM-4000 的增溶效果, 并测定不同温度下包合反应的表现稳定常数。通过工艺筛选, 确定合理的制备方法和最佳的工艺参数, 制备 TM-4000 的磺丁基醚- β -环糊精包合物, 并对其表征和溶出度测定。结果 在 pH 为 2.0 的盐酸溶液中, 磺丁基醚- β -环糊精对 TM-4000 的增溶效果较好, 采用饱和溶液法, 水浴温度为 50 °C, 转速为 60 r·min⁻¹, 反应时间为 6 h, TM-4000 和磺丁基醚- β -环糊精的重量比为 1 : 5 时, 能够制备出稳定性较好的包合物。TM-4000 的磺丁基醚- β -环糊精包合物在 pH 2.0 介质中 1 h 内的累积溶出量可以达到 80%。结论 以简便可行的方法制备的 TM-4000 磺丁基醚- β -环糊精包合物能够显著提高 TM-4000 的溶出水平。

关键词: 磺丁基醚- β -环糊精; TM-4000; 包合物; 增溶效果

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)05-0545-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.05.007

引用本文: 王彦竹, 赵亚绘, 张赫然, 等. TM-4000 磺丁基醚- β -环糊精包合物的制备及增溶效果研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(5): 545-550.

Preparation of TM-4000 Sulfobutyl Ether- β -Cyclodextrin Inclusion Complex and Study on Its Solubilization Effect

WANG Yanzhu¹, ZHAO Yahui², ZHANG Heran¹, SUN Lizhang³, SONG Liming¹, DONG Xin¹, WANG Xinglin^{1*} (Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin 300193, China; Department of Pharmacy, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; Tianjin Chase Sun Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 210000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare TM-4000 sulfobutyl ether- β -cyclodextrin inclusion complex and investigate the solubilization effect. **METHODS** The solubilization effect of sulfobutyl ether- β -cyclodextrin on TM-4000 was preliminary investigated, and the apparent stability constant of the inclusion reaction at different temperatures was determined. The sulfobutyl ether- β -cyclodextrin inclusion complex of TM-4000 was prepared through process screening. A reasonable preparation method and optimal reaction parameters were determined. The sulfobutyl ether- β -cyclodextrin inclusion complex of TM-4000 was prepared, characterized and tested for dissolution. **RESULTS** In pH 2.0 hydrochloric acid solution, sulfobutyl ether- β -cyclodextrin solubilization effect of TM-4000 was the best. Inclusion compound with a better stability could be prepared through saturated solution method at 50 °C with 60 r·min⁻¹ stirring in 6 h. The weight ratio of TM-4000 to sulfobutyl ether- β -cyclodextrin was 1 : 5. The accumulative dissolution of TM-4000- sulfobutyl ether- β -cyclodextrin inclusion complex within 1 h in pH 2.0 medium could reach 80%. **CONCLUSION** The TM-4000 sulfobutyl ether- β -cyclodextrin inclusion complex prepared in a simple and feasible way can significantly increase the dissolution level of TM-4000.

KEYWORDS: sulfobutyl ether- β -cyclodextrin; TM-4000; inclusion complex; solubilization

TM-4000 是一种新型环氧酶/5-脂氧合酶(cyclooxygenase/5-lipoxygenase, COX/5-LOX)的双重抑制剂, 由天津药物研究院自主研发^[1]。这种抗炎药的作用机制是通过同时阻断炎症介质前列腺素和白三烯的形成, 产生协同的抗炎作用, 提高疗效, 同时能避免 COX 抑制剂所引发的心血管系统不良反应。但是, 由于 TM-4000 分子在水中的溶解度极差, 影响了其体内的吸收效果, 限制了该药的进一步开发。包合物技术在提高难溶

性药物溶出方面的效果显著, 特别是应用新型的 β -环糊精衍生物制成的包合物产品在临床的应用广泛^[2-4]。磺丁基醚- β -环糊精(sulfobutyl ether- β -cyclodextrin, SBE- β -CD)的水溶性好, 肾毒性和溶血性小, 在一系列环糊精衍生物中优势明显, 非常适宜作为药物辅料对新化合物进行药物制剂的开发和研究^[5-7]。本实验首先就 SBE- β -CD 对 TM-4000 的增溶效果进行了研究, 并在此基础上制备了 TM-4000 的 SBE- β -CD 包合物, 有效地改

作者简介: 王彦竹, 女, 硕士, 助理研究员 Tel: (022)23006832
导师 Tel: (022) 23006885 E-mail: wangxl@tjipr.com。

E-mail: wangyz@tjipr.com

*通信作者: 王杏林, 女, 博士, 研究员,

善了 TM-4000 的溶出速率和溶出度, 为新抗炎药 TM-4000 的进一步开发提供了新思路。

1 仪器与试剂

FE-20 型酸度计(瑞士 Mettler-Toledo 仪器有限公司); SHZ-88A 型往复式恒温水浴振荡器(太仓市实验设备厂); TU-1901 型紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司); ZRS-8G 智能溶出试验仪(天大天发科技有限公司); DF-101S 集热式恒温磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司); BUCHI 旋转蒸发仪(上海岛通应用科技有限公司); Nicolet iS5 红外分光光度计(瑞士 Mettler-Toledo 仪器有限公司); DSC822e 差示扫描量热器(瑞士 Mettler-Toledo 仪器有限公司); SB25-12D 超声清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司)。

TM-4000 原料药(天津药物研究院有限公司, 批号: 20161218; 含量>99%), 同时作对照品用; 甲醇、乙醇和丙酮(分析纯, 天津市康科德色谱试剂公司); 盐酸、氢氧化钠(分析纯, 天津市凯信化学工业有限公司); 磷酸二氢钾(分析纯, 天津市光复精细化工研究所); SBE- β -CD(取代度 7, 美国 Cydex 公司, 批号: NC-04A-130108)。

2 方法与结果

2.1 TM-4000 的含量分析方法

2.1.1 检测波长选择 精密称取 TM-4000 自制对照品 13 mg, 用甲醇溶解并定容于 100 mL 的量瓶中, 作为 TM-4000 储备液。称取 SBE- β -CD 13 mg, 用水溶解并定容于 100 mL 的量瓶中。量取上述 TM-4000 储备液及 SBE- β -CD 储备液各 5 mL 至 100 mL 量瓶中, 用甲醇稀释至刻度。以甲醇做空白对照, 将 2 种配制好的溶液于 200~400 nm 波长内进行紫外扫描, TM-4000 在 247 nm 处有最大吸收, SBE- β -CD 在此范围内无吸收, 不干扰测定, 所以选择 247 nm 作为含量测定波长。

2.1.2 标准曲线的绘制 分别精密量取“2.1.1”项下 TM-4000 储备液 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 mL 于 100 mL 量瓶中, 用甲醇定容, 制得系列标准溶液。采用紫外分光光度法进行测定。以吸光度 A 对 TM-4000 浓度(C , $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)进行线性回归, 得相应回归方程为 $A=0.0642C-0.0464$, $R^2=0.9999$ 。结果表明, TM-4000 浓度在 $1.3\sim13.0\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内与吸光度线性关系良好。

2.1.3 对照溶液的配制 精密称取自制 TM-4000 对照品 13 mg, 用甲醇稀释并定容于 100 mL 量瓶中。量取上述溶液 5 mL 至 100 mL 量瓶中, 用甲

醇稀释至刻度摇匀, 作对照品溶液。

2.1.4 样品溶液的配制 精密称取包合物粉末 180 mg, 置于小烧杯中, 加入丙酮-正己烷混合溶液(丙酮: 正己烷=1:1)10 mL 作为脱包溶剂来溶解包合物中的药物, 超声处理 10 min, 冷却至室温, 转移至 100 mL 量瓶, 再用甲醇定容; 取上述溶液适量, 以 $1000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 再精密量取上清液 5 mL 至 100 mL 量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 作为样品溶液。

2.2 SBE- β -CD 对 TM-4000 的增溶效果

2.2.1 溶液 pH 值对 SBE- β -CD 增溶能力的影响 参照中国药典 2015 年版配制 pH 值分别为 1.0, 2.0 的盐酸溶液, pH 值分别为 3.8, 4.5, 6.8 和 7.4 的磷酸盐缓冲溶液, 向上述溶液中加入 SBE- β -CD, 配制成浓度均为 $100\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 置于 100 mL 具塞锥形瓶中, 分别加入过量的 TM-4000 固体粉末, 将所有锥形瓶置于恒温水浴振荡器中, 在 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下以 $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 震荡 72 h, 使溶解达到平衡, 取上述溶液适量, 过 $0.45\mu\text{m}$ 滤膜, 取续滤液测定 TM-4000 的浓度。结果显示, 在 pH 值分别为 1.0, 2.0, 3.8, 4.5, 6.8 和 7.4 的溶液中, SBE- β -CD 对 TM-4000 的增溶作用各不相同, TM-4000 的平衡溶解度分别为 2.55, 5.34, 2.42, 2.36, 1.04 和 $0.96\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。在 pH 值为 2.0 的盐酸溶液中, SBE- β -CD 对 TM-4000 的增溶效果最明显。

2.2.2 相溶解度及包合常数的测定 参照中国药典 2015 年版配制 pH 值为 2.0 的盐酸溶液, 再以该盐酸溶液为溶媒配制浓度分别为 0.0, 5.0, 10.0, 20.0, 30.0 和 $50.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 SBE- β -CD 溶液, 置于 100 mL 具塞锥形瓶中, 分别加入过量的 TM-4000 固体粉末, 将所有锥形瓶置于恒温水浴振荡器中, 在 25, 37, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下以 $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 震荡 72 h, 使溶解达到平衡, 取上述溶液适量过 $0.45\mu\text{m}$ 滤膜, 取续滤液测定 TM-4000 的浓度。

以 SBE- β -CD 浓度($C_{\text{SBE-}\beta\text{-CD}}$)为横坐标, 以 TM-4000 浓度($C_{\text{TM-4000}}$)为纵坐标绘制相溶解度图, 见图 1。由图可知, SBE- β -CD 的浓度在 $0.0\sim50.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内, 与 TM-4000 浓度在 25, 37, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下均呈线性关系, 包合反应属于 Higuchi 分类中的 A_L 型^[8], 即主客分子最可能以摩尔比 1:1 的方式进行包合。根据回归方程计算表观稳定常数 K_c , 计算公式为 $K_c=\text{斜率}/\text{截距}\times(1-\text{斜率})^{[9-10]}$, 结果见表 1。TM-4000 的溶解度随 SBE- β -CD 的浓度的增大而提高, 说明 SBE- β -CD 对 TM-4000 有

较好的增溶作用。另外,随着温度的升高,表观稳定常数增大,说明形成的包合物更加稳定,更有利于溶出度的提升。

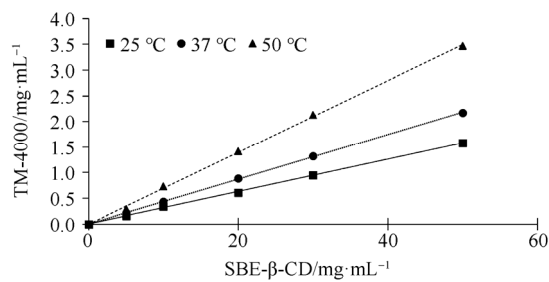


图 1 TM-4000-SBE-β-CD 包合物的相溶解度图
Fig. 1 Phase solubility diagram of TM-4000-SBE-β-CD compound

表 1 25, 37, 50 °C 相溶解度回归方程及相关参数
Tab. 1 Phase solubility regression equation and relevant constants of 25, 37, 50 °C

温度/°C	方程	R^2	r	截距	K_c
25	$Y=0.0315X+0.0021$	0.9995	0.0315	0.0021	15.488
37	$Y=0.0436X+0.0018$	0.9998	0.0436	0.0018	25.326
50	$Y=0.0699X+0.0008$	0.9992	0.0699	0.0008	93.942

2.3 包合物制备工艺筛选

2.3.1 等摩尔连续递变试验 分别称取等摩尔的 SBE-β-CD 和 TM-4000, 以甲醇为溶剂制备等摩尔浓度的主客分子储备液。精密量取适量 SBE-β-CD 储备液、TM-4000 储备液并按一定比例混合, 配制主客分子总摩尔浓度相同但摩尔比分别为 3:2, 2:1, 3:1, 1:1, 1:3, 1:2, 2:3 的系列混合溶液, 以对应浓度的 SBE-β-CD 溶液为空白, 于 247 nm 处测定吸光度(A)。以甲醇为溶剂, 配制相应浓度的 TM-4000 纯溶液, 以甲醇为空白, 在 247 nm 测定吸光度(A₀)。计算混合溶液与对应摩尔分数(r)的纯客分子溶液吸光度之差ΔA, 以ΔA 为纵坐标, r 为横坐标绘制等摩尔连续递变试验曲线, 结果见表 2。

表 2 等摩尔连续递变试验结果
Tab. 2 Results of equimolar continuous gradient test

主客分子 摩尔比	混合溶液 吸光度 A	TM-4000 吸光度 A ₀	ΔA
1:1	0.350	0.450	0.100
2:1	0.234	0.254	0.020
3:1	0.175	0.190	0.015
1:2	0.465	0.505	0.040
1:3	0.533	0.556	0.023
3:2	0.281	0.311	0.030
2:3	0.408	0.458	0.050

由表 2 可知,主客分子 SBE-β-CD 与 TM-4000 在摩尔比为 1:1 时(r=1:2), 对应的ΔA 具有最大值。因此,在以 SBE-β-CD 为主分子, TM-4000 为客分子形成包合物时应以等摩尔比进行反应。

2.3.2 工艺筛选 采用正交试验法优选制备包合物的工艺。选取研磨法、超声法和饱和溶液法 3 种包合物制备方法, 分别进行正交试验设计, 以确定最佳工艺参数。

研磨法: 按不同比例称取适量 TM-4000 和 SBE-β-CD, 将 SBE-β-CD 加入适量乙醇研磨均匀, 再将 TM-4000 溶解于少量丙酮中, 向研磨好的 SBE-β-CD 中逐渐滴加 TM-4000 溶液, 边加边研磨使反应充分进行。制得的包合物在 50 °C 下干燥 24 h, 少量水和丙酮淋洗表面, 以洗净反应中未包合完全的主客分子, 然后将纯化后的包合物于 50 °C 干燥 48 h。

以研磨时间(A)、加入乙醇与 SBE-β-CD 的重量比(B)、TM-4000 和 SBE-β-CD 的重量比(C)为主要影响因素, 采用 L₉(3⁴)正交表进行试验, 因素水平见表 3。

表 3 研磨法因素水平表
Tab. 3 Levels and factors in grinding method

水 平	A(研磨时间/min)	因素 B(乙醇:SBE-β-CD)	C(TM-4000:SBE-β-CD)
1	30	2:1	1:3
2	45	4:1	1:4
3	60	6:1	1:5

超声法: 按不同比例称取适量 TM-4000 和 SBE-β-CD, 将 SBE-β-CD 溶解于适量乙醇, 置于超声清洗仪中。选择合适的超声功率, 向 SBE-β-CD 中逐渐滴加 TM-4000 的丙酮溶液。超声至预定时间后, 以旋转蒸发法除去溶剂, 取得包合物固体。制得的包合物在 50 °C 下干燥 24 h, 少量水和丙酮淋洗表面, 以洗净反应中未包合完全的主客分子, 然后将纯化后的包合物于 50 °C 干燥 48 h。

以超声功率(A)、超声时间(B)、TM-4000 和 SBE-β-CD 的重量比(C)为主要影响因素, 采用 L₉(3⁴)正交表进行试验, 因素水平见表 4。

表 4 超声法因素水平表
Tab. 4 Levels and factors in ultrasound method

水 平	A(超声功率/W)	因素 B(超声时间/min)	C(TM-4000:SBE-β-CD)
1	300	30	1:3
2	400	45	1:4
3	500	60	1:5

饱和溶液法：按不同比例称取适量 TM-4000 和 SBE-β-CD，将 SBE-β-CD 溶解于适量乙醇，置于适宜的温水浴中。在一定的转速搅拌下，将 TM-4000 的丙酮溶液逐滴加入环糊精的溶液中，持续搅拌一定时间。以旋转蒸发法除去溶剂，取得包合物固体，并在 50 ℃干燥 24 h，再少量水和丙酮淋洗表面，以洗净反应中未包含完全的主客分子，然后将纯化后的包合物于 50 ℃干燥 48 h。

以水浴温度(A)、转速(B)、反应时间(C)、TM-4000 和 SBE-β-CD 的重量比(D)为主要影响因素，采用 $L_9(3^4)$ 正交表进行试验，因素水平表见表 5。

表 5 饱和溶液法因素水平表

Tab. 5 Levels and factors in saturated solution method

水平	因素			
	A (水浴温度/℃)	B (转速/r·min ⁻¹)	C (反应时间/h)	D(TM-4000 : SBE-β-CD)
1	30	40	6	1 : 3
2	40	60	8	1 : 4
3	50	80	10	1 : 5

测定不同方法不同参数条件下制备的包合物中 TM-4000 的吸光度，并按以下公式计算包合物中 TM-4000 的包含率、载药量及综合评分。载药量用于衡量包含效果，因而作为主要指标，权重系数为 0.6；包含率可能影响放大实验的经济效益，作为次要指标，权重系数为 0.4。各方法正交试验的结果见表 6~8。

包含率/%=(包合物中客分子质量/客分子投药量)×100%；

载药量/%=(包合物中客分子质量/包合物质量)×100%；

综合评分=0.6×载药量+0.4×包含率。

表 6 研磨法正交试验结果

Tab. 6 Design and results of orthogonal experiment with grinding method

试验号	时间/min	乙醇 : SBE-β-CD	TM-4000 : SBE-β-CD	空白	包含率/%	载药量/%	综合评分
1	30	2 : 1	1 : 3	1	72.38	13.19	36.87
2	30	4 : 1	1 : 4	2	73.59	14.44	38.10
3	30	6 : 1	1 : 5	3	68.93	12.48	35.06
4	45	2 : 1	1 : 4	3	74.39	14.49	38.45
5	45	4 : 1	1 : 5	1	69.27	12.22	35.04
6	45	6 : 1	1 : 3	2	73.59	13.36	37.45
7	60	2 : 1	1 : 5	2	75.48	15.29	39.37
8	60	4 : 1	1 : 3	3	72.29	14.82	37.81
9	60	6 : 1	1 : 4	1	74.04	15.35	38.83
K_1	36.677	38.230	37.377	36.913			
K_2	36.980	36.983	38.460	38.307			
K_3	38.670	37.113	36.490	37.107			
R	1.933	1.247	1.970	1.394			

表 7 超声法正交试验结果

Tab. 7 Design and results of orthogonal experiment with ultrasound method

试验号	超声功率/W	超声时间/min	TM-4000/ SBE-β-CD	空白	包含率/%	载药量/%	综合评分
1	300	30	1 : 3	1	56.39	11.83	29.65
2	300	45	1 : 4	2	54.22	12.95	29.46
3	300	60	1 : 5	3	53.39	12.08	28.60
4	400	30	1 : 4	3	55.74	11.93	29.45
5	400	45	1 : 5	1	57.52	13.58	31.16
6	400	60	1 : 3	2	54.21	12.62	29.26
7	500	30	1 : 5	2	56.36	11.23	29.28
8	500	45	1 : 3	3	53.37	12.83	29.05
9	500	60	1 : 4	1	54.06	12.24	28.97
K_1	29.237	29.460	29.320	29.927			
K_2	29.957	29.890	29.293	29.333			
K_3	29.100	28.943	29.680	29.033			
R	0.857	0.947	0.387	0.894			

表 8 饱和溶液法正交试验结果

Tab. 8 Design and results of orthogonal experiment with saturated solution method

试验号	水浴温度/℃	转速/ r·min ⁻¹	反应时间/h	TM-4000/ SBE-β-CD	包含率/%	载药量/%	综合评分
1	30	40	6	1 : 3	73.71	18.21	40.41
2	30	60	8	1 : 4	73.89	18.63	40.73
3	30	80	10	1 : 5	74.72	17.72	40.52
4	40	40	8	1 : 5	75.87	17.29	40.72
5	40	60	10	1 : 3	76.02	18.14	41.29
6	40	80	6	1 : 4	75.26	18.72	41.34
7	50	40	10	1 : 4	77.35	17.36	41.36
8	50	60	6	1 : 5	78.36	19.47	43.03
9	50	80	8	1 : 3	73.69	18.31	40.46
K_1	40.553	40.83	41.593	40.720			
K_2	41.117	41.683	40.637	41.143			
K_3	41.617	40.773	41.057	41.423			
R	1.064	0.910	0.956	0.703			

由表 6 结果可知，以研磨法制备包合物的最佳工艺参数如下：研磨时间为 60 min，加入乙醇与 SBE-β-CD 的重量比为 2 : 1，TM-4000 和 SBE-β-CD 的重量比为 1 : 4。

由表 7 结果可知，以超声法制备包合物的最佳工艺参数如下：超声功率为 400 W，超声时间为 45 min，TM-4000 和 SBE-β-CD 的重量比为 1 : 5。

由表 8 结果可知，以饱和溶液法制备包合物的最佳工艺参数如下：水浴温度为 50 ℃，转速为 60 r·min⁻¹，反应时间为 6 h，TM-4000 和 SBE-β-CD 的重量比为 1 : 5。

综上所述,饱和溶液法制备的包合物的综合评分最高,包合效果最好。因此,本研究采用饱和溶液法制备的包合物进行表征和溶出度的考察。

2.4 包合物的表征

2.4.1 DSC 试验 分别称取 TM-4000、SBE- β -CD、物理混合物及包合物约 5 mg 置于铝制坩埚中,以 N_2 为测定保护气体,以空坩埚为参比,调整升温速度为 $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$,扫描范围为 $30\sim 180\text{ }^{\circ}\text{C}$,分别对上述样品进行扫描,结果见图 2。由图可知, TM-4000 原料药在 $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 出现熔点峰,在物理混合物的曲线上该熔点峰仍然清晰可见,说明在物理混合物中 TM-4000 的形态未发生改变,而包合物曲线中 TM-4000 的熔点峰消失,整体曲线形状与 SBE- β -CD 类似,说明 TM-4000 极有可能被环糊精包裹。

2.4.2 红外光谱试验 取 TM-4000、SBE- β -CD、包合物及物理混合物采用 KBr 压片,在 $400\sim 4\,000\text{ cm}^{-1}$ 内进行红外光谱扫描,结果见图 3。由图可知, TM-4000 与 SBE- β -CD 物理混合物的红外扫描图谱基本为两者图谱的叠加,而包合物与 SBE- β -CD 的红外图谱比较相似。包合物中 TM-4000 在 $2\,961.79, 1\,727, 1\,627, 1\,486, 1\,426, 1\,172, 1\,025\text{ cm}^{-1}$ 等多处的特征峰均消失,表明 TM-4000 已被 SBE- β -CD 包裹。

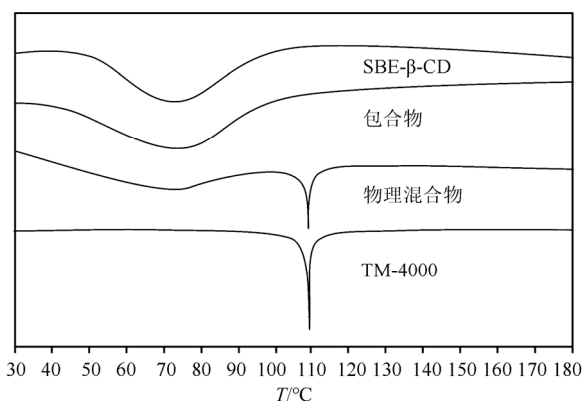


图 2 TM-4000 原料药、物理混合物及包合物的差式扫描量热曲线

Fig. 2 DSC curve of TM-4000, physical mixture and TM-4000 SBE- β -CD inclusion compound

2.5 溶出情况考察

根据中国药典 2015 年版溶出度第二法进行溶出度实验。溶出介质分别选择 pH 2.0 的盐酸溶液、pH 4.5 的磷酸盐溶液和 pH 6.8 的磷酸盐溶液 900 mL,采用紫外法测定吸光度值,检测波长为 247 nm。称取含有 12.5 mg TM-4000 的原料药、物理混合物和包合物,投入溶出杯中,分别于 5, 10, 15, 20, 30, 45 和 60 min 取样 5 mL,再补加同体积溶出介质。样品溶液过 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 滤膜,弃去初滤液,测定续滤液吸光度值,计算 TM-4000 的累积溶出度。

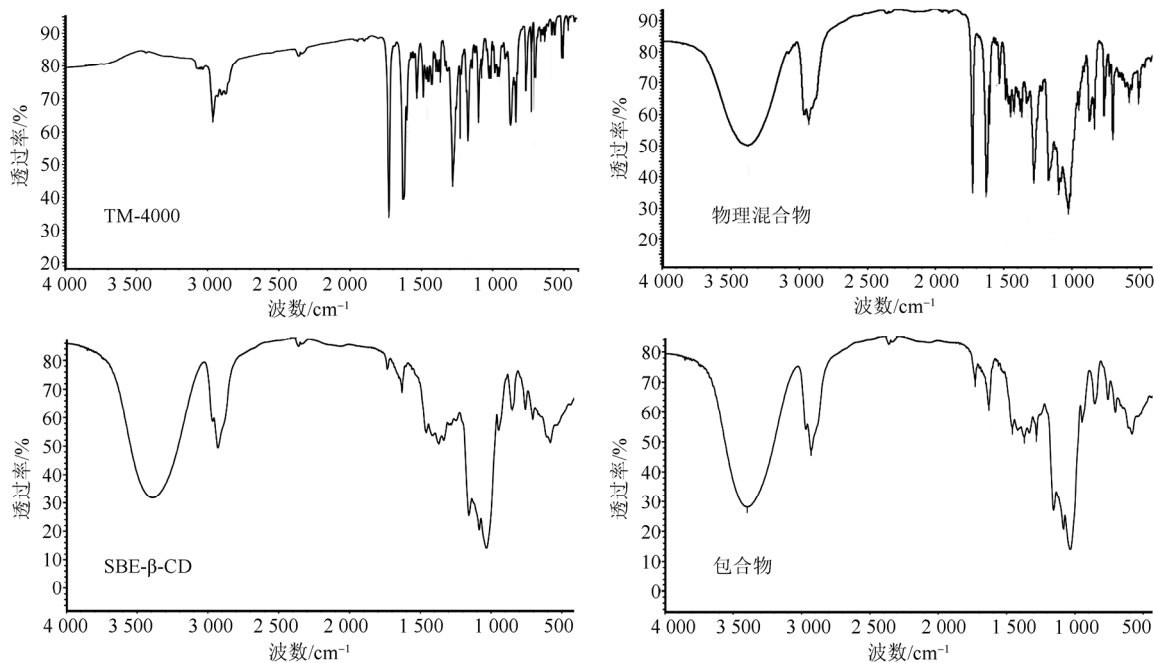


图 3 TM-4000 原料药、物理混合物、SBE- β -CD 及包合物的红外光图谱

Fig. 3 IR spectrum of TM-4000, physical mixture, SBE- β -CD and TM-4000/SBE- β -CD inclusion

在 pH 2.0、pH 4.5 和 pH 6.8 介质中,原料药、物理混合物及包合物的溶出情况见图 4。在 pH 2.0 介质 60 min 内, TM-4000 的原料药仅溶出了 7%,而包合物的溶出可达 80%左右,物理混合物的溶出情况较原料药相比略有提高,但也仅有 19%左

右。在 pH 4.5 和 pH 6.8 介质的溶出曲线图中,包合物均显示出了类似的提高 TM-4000 溶出度的趋势,溶出度分别能够达到 71%和 53%。综上所述, SBE- β -CD 对 TM-4000 的包合作用显著改善了 TM-4000 的溶出速率和溶出度。

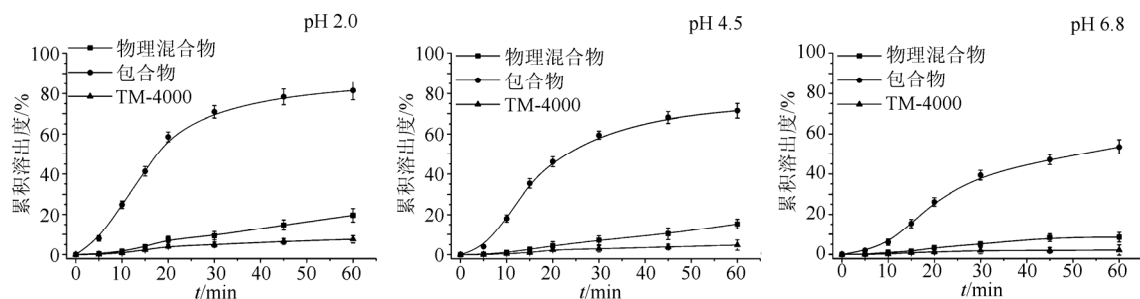


图 4 pH 2.0, pH 4.5 及 pH 6.8 介质中 TM-4000 原料药、物理混合物及包合物的累积溶出度

Fig. 4 Accumulative dissolution of TM-4000, physical mixture and TM-4000-SBE- β -CD compound in pH 2.0, pH 4.5 and pH 6.8 medium

3 讨论

SBE- β -CD 作为药物辅料具有水溶性好,包合能力强,生物相容性好等优势。在本研究中, SBE- β -CD 对 TM-4000 的增溶效果显著,特别是制备成包合物后,能够大大提升 TM-4000 的溶出效率,将有助于提高体内生物利用度。溶液的 pH 值也影响 SBE- β -CD 对 TM-4000 的增溶能力,在 pH 值为 1~3 时,增溶能力较强。相溶解度结果提示,包合过程受温度的影响,随着温度的升高,包合常数增大,形成的包合物更稳定。在 pH 2.0、pH 4.5 及 pH 6.8 的溶出介质中, TM-4000 包合物的溶出度较原料药有了很大提高。综上,以 SBE- β -CD 与 TM-4000 制成的包合物为基础进行药物制剂开发,为该新药的临床应用提供了极具潜力的思路。

REFERENCES

- [1] 梅林雨, 梁忠信, 王杏林, 等. 一种非甾体解热镇痛抗关节炎的新化合物及其药物组合物: 中国, ZL200610013211. 4 [P]. 2009-9-30.
- [2] DEL VALLE E M. Cyclodextrins and their uses: a review [J]. Proc Biochem, 2004, 39(9): 1033-1046.
- [3] XU W I, ZHAN Y f, YANG L. Study on the preparation of

NL-101-hydroxypropylbetadex Inclusion Complex and its characteristic [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(11): 1568-1571.

- [4] 王彦竹, 宋丽明, 张赫然等. β -环糊精及其衍生物在药学中的应用进展[J]. 中国药房, 2014, 25(33): 3149-3152.
- [5] MOHTAR N, TAYLOR K M, SHEIKH K, et al. Design and development of dry powder sulfobutylether- β -cyclodextrin complex for pulmonary delivery of fisetin [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2017(113): 1-10.
- [6] SEMCHEDDINE F, GUISSI N, LIU X Y, et al. Effects of the preparation method on the formation of true nimodipine SBE- β -CD/HP- β -CD inclusion complexes and their dissolution rates enhancement [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2015, 16(3): 704-715.
- [7] LOCKWOOD S F, O'MALLEY S, MOSHER G L. Improved aqueous solubility of crystalline astaxanthin (3, 3'-dihydroxy- β , β -carotene-4,4'-dione) by Captisol® (sulfobutyl ether β -cyclodextrin) [J]. J Pharm Sci, 2003, 92(4): 922-926.
- [8] HIGUCHI T K, CONNORS A. Phase-solubility techniques [J]. Adv Anal Chem Instr, 1965(4): 117-212.
- [9] MARQUES H M C, HADGRAFT J, KELLAWAY I W. Studies of cyclodextrin inclusion complexes. I. The salbutamol-cyclodextrin complex as studied by phase solubility and DSC [J]. Int J Pharm, 1990, 63(3): 259-266.
- [10] JAIN A C, ADEYEYE M C. Hygroscopicity, phase solubility and dissolution of various substituted sulfobutylether β -cyclodextrins (SBE) and danazol-SBE inclusion complexes [J]. Int J Pharm, 2001, 212(2): 177-186.

收稿日期: 2018-04-02

(本文责编: 曹粤锋)