

烟酰胺络合增溶布洛芬的机制研究

沈佩亚¹, 窦海涛¹, 钱 帅¹, 张建军², 高 缘^{1*}

(中国药科大学 1. 中药学院, 2. 药学院, 江苏 南京 211198)

摘要: 本文研究了烟酰胺 (nicotinamide, NIC) 对难溶性药物布洛芬 (ibuprofen, IBU) 的增溶作用, 并通过络合模型, 结合荧光淬灭、拉曼光谱等分析络合物的形成机制。结果表明, NIC 可显著提高 IBU 的溶解度, 且随着 NIC 浓度的增加, IBU 的溶解度也随之增大, 呈现 A_p 型络合曲线, 其络合常数 $K_{1:1}$ 与 $K_{1:2}$ 分别为 0.24 和 4.00。荧光光谱表明, 随着 NIC 浓度的增加, IBU 所产生的荧光逐渐减弱, 呈现明显的荧光淬灭现象, 结合拉曼光谱分析可能是由于 IBU 分子中的苯环与 NIC 分子中吡啶环之间产生偶极-偶极作用力, 形成水溶性络合物, 使 IBU 溶解度显著增加。

关键词: 布洛芬; 烟酰胺; 络合物; 溶解度; 荧光

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2019)01-0041-07

Mechanism studies on solubility enhancement of ibuprofen by complexation with nicotinamide

SHEN Pei-ya¹, DOU Hai-tao¹, QIAN Shuai¹, ZHANG Jian-jun², GAO Yuan^{1*}

(1. Department of Traditional Chinese Pharmaceutics, 2. Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract: The aim of this study is to investigate the effect of nicotinamide (NIC) on the solubility/dissolution of a poorly soluble drug ibuprofen (IBU), and to explore the mechanism of the formed soluble complex by complexation model, fluorescence quenching and Raman spectroscopy. The results showed that NIC could significantly improve the solubility of IBU, and exhibited an A_p type complexation profile. The calculated complexation constants of $K_{1:1}$ and $K_{1:2}$ were 0.24 and 4.00, respectively. In the solution, the fluorescent intensity of IBU gradually decreased with the increase of NIC, exhibiting the typical fluorescence-quenching phenomenon. The Raman spectrum showed stretching vibrations, bending vibrations, and rocking vibrations ascribed to benzene ring of IBU and pyridine ring of NIC disappeared or significantly shifted, suggested that the soluble complex was formed by dipole-dipole interaction force between the benzene group on IBU and pyridine group on NIC, resulting in the aqueous solubility enhancement of IBU. In comparison to IBU alone, the physical mixture of IBU and NIC showed significantly higher dissolution rate (1.6-fold) and extent.

Key words: ibuprofen; nicotinamide; complex; solubility; fluorescence

布洛芬 (IBU) 是一种常见的消炎、解热类镇痛药, 属于生物药剂学分类系统 II 类 (biopharmaceutics

classification system II, BCS II) 药物, 其水溶性差 ($41.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 20°C), 溶出度低^[1], 使其固体口服制剂生物利用度较低^[2]。

药物共晶是指将一种药物与另一种非活性或活性药物通过非共价键以固定化学计量比结合在同一晶格中形成的晶体, 可改善药物的理化性质, 如提高稳定性、机械性能、溶解度及生物利用度等。如烟酰胺

收稿日期: 2018-08-27; 修回日期: 2018-10-29.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81703712, 81773675, 81873012);

江苏省自然科学基金资助项目 (BK20150703, BK20151438);

江苏省“双创计划” (2015); 中国药科大学“双一流”建设

(CPU2018GY11, CPU2018GY27).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-25-83379418, E-mail: newgaoyuan@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0786

(NIC) 与 IBU 及氟比洛芬形成共晶后, 不仅提高了溶出度, 改善了吸湿性, 而且显著提高了可压性^[3]。此外, 当两种活性药物成分组合成共晶时, 还能起到协同作用, 近几年来已成为改善药效, 获得新的适应症或降低不良反应的创新性技术。诺华公司研发的治疗心力衰竭的共晶制剂沙库巴曲缬沙坦片 (商品名 Entresto™) 就是利用共晶技术结合沙库巴曲和缬沙坦两种药物的协同药理作用制成的复方制剂, 2015 年经 FDA 和 EMA 批准上市, 我国已进口。

通过共晶技术与共晶配体 (如 NIC^[3-11]、氨基酸^[12]、草酸^[13]、柠檬酸^[13]、2-氨基嘧啶^[14]等) 提高 IBU 溶出已成为共晶研究的典型范例, 其中以 IBU-NIC 共晶的研究最为广泛。然而, 大多数 IBU-NIC 共晶文献专注于制备方法条件的优化、共晶的物理化学表征和单晶结构解析等晶体学研究, 对于共晶提高 IBU 溶出的原因归属于 NIC 对 IBU 溶解度的提高^[3,11], 而对于 NIC 增溶 IBU 的机制并不明晰。IBU-NIC 共晶溶于水后药物与共晶配体在固体状态中两者间的氢键 (IBU 羧基上的 -OH 与 NIC 吡啶环上的 -N=C 以及 IBU 羧基上的 C=O 与另一 NIC 分子酰胺键中 -NH₂ 形成氢键^[6]) 由于水的作用而解离^[15], 本质上相当于两种物质分别溶于水中。本研究通过络合模型、荧光光谱法和拉曼光谱法等解析 NIC 对难溶性药物 IBU 增溶作用的机制, 既是对 NIC 增溶行为本质的探究, 又是对 IBU-NIC 共晶增加布洛芬溶解/溶出机制的深入与补充。

材料与方法

药品与试剂 IBU (湖北百科格莱制药有限公司, 纯度 99.9%); NIC (天津中瑞药业股份有限公司, 纯度 99.7%); 盐酸 (分析纯, 南京化学试剂股份有限公司); 乙腈 (色谱纯, 上海安谱试验科技股份有限公司); 磷酸二氢钠 (分析纯, 西陇化工股份有限公司); 实验用水为采用 Milli-Q 水纯化系统 (美国 Millipore 公司) 制得。

主要仪器 Shimadzu RF-6000 荧光分光光度计 (光源为脉冲式氙灯, 激发和发射通带均为 1.5 nm)、Shimadzu 高效液相色谱仪 (LC-10AD 泵, SPD-10A 检测器)、Shimadzu LabSolutions 工作站 (日本岛津公司); LabRAM HR800 拉曼光谱仪 (法国 HORIBA 科学仪器事业部, LabSpac5 工作站); RC-806 智能溶出仪 (天津市天大天发科技有限公司); 压片机 (Carver 4350, 美国 Carver 公司)。

相溶解度研究 前期研究发现 NIC 可显著提高 IBU 溶解度, 为了进一步考察不同浓度 NIC 对 IBU 增溶作用, 探索两者的络合模型, 进行了相溶解度研究。将过量 IBU 加至 5 mL 含不同浓度的 NIC 水溶液中

(0.02、0.04、0.06、0.18、0.37、0.69、0.96、1.27、1.46 和 1.66 mol·L⁻¹), 置 25 °C 水浴中, 磁力搅拌 48 h, 平衡后将混悬液过 0.22 μm 滤膜, 收集续滤液, HPLC 法测定滤液中 IBU 和 NIC 的浓度, 平行 3 份样品进行相溶解度研究的测定。分析采用 Shimadzu 高效液相色谱系统, 以 0.05 mol·L⁻¹ 磷酸二氢钠 (pH 2.6)-乙腈 (40:60) 为流动相, 流速 0.8 mL·min⁻¹, 使用 Ultimate XB C₁₈ 色谱柱 (150 mm × 4.6 mm, 5 μm) 进行分离, 柱温 40 °C, 进样体积 20 μL, 检测波长为 264 nm。

荧光光谱 称取一定量的 IBU 或 NIC, 置 100 mL 量瓶中, 加入 pH 6.8 磷酸盐缓冲液溶解, 配制成 0.01 mol·L⁻¹ IBU 或 0.01 mol·L⁻¹ NIC 溶液。另配制含不同摩尔比 (1:5、1:2、1:1、2:1 和 5:1) 的 IBU-NIC 溶液, 其中 IBU 浓度固定为 0.01 mol·L⁻¹。以 295 nm 为激发波长^[16], 采用 RF-6000 荧光分光光度计对上述各溶液在 300~400 nm 内进行荧光扫描, 记录荧光光谱。

拉曼光谱 同上配制成 0.1 mol·L⁻¹ IBU 或 0.1 mol·L⁻¹ NIC 溶液。另配制两者浓度均为 0.1 mol·L⁻¹ 的 IBU 与 NIC 溶液 (摩尔比为 1:1)。分析采用 LabRAM HR800 拉曼光谱仪, 以 523 nm 为激发波长, 分辨率为 3.5 cm⁻¹, 在 400~2 800 nm 波段内进行拉曼光谱测定。

特性溶出 分别称取 IBU 及等摩尔比的 IBU-NIC 物理混合物各 150 mg, 使用液压机在 1.0 吨压力下压制 (10 s) 成致密规整的药片, 将药片的底面和侧面用蜂蜡模型包裹, 使其只有一个表面外露与溶出介质接触, 表面积为 1.33 cm²^[17]。

按照 2015 版《中国药典》通则 0931 第二法 (浆法) 装置, 溶出介质为 900 mL 去离子水, 溶出温度 37 °C, 转速 100 r·min⁻¹。分别于 5、10、15、20、40、60、90 和 120 min 时取样, 0.22 μm 滤膜过滤后, 采用上述 HPLC 法测定溶液中 IBU 浓度, 平行 3 份样品进行特性溶出的测定。

非漏槽条件下的溶出 按照 2015 版《中国药典》通则 0931 第三法 (小杯法) 装置, 溶出介质为去离子水 100 mL, 溶出温度 25 °C, 转速 50 r·min⁻¹。分别称取适量 IBU 及等摩尔比的 IBU-NIC 物理混合物 (约相当于 IBU 600 mg, 过饱和状态) 过 80 目筛后, 加至溶出介质中, 分别于 5、15、30、45、60 min 和 2、4、10、12、24 h 时取样, 0.22 μm 滤膜过滤, 采用上述 HPLC 法测定溶液中 IBU 浓度, 绘制药物浓度-时间曲线, 平行 6 份样品进行过饱和溶出的测定。

结果与讨论

1 相溶解度研究

不同浓度 NIC 水溶液中 IBU 的溶解度曲线见

图1。随着NIC浓度增加,IBU溶解度显著增加,且在高浓度的NIC溶液中发生正性偏离,IBU溶解度呈单调递增的趋势。

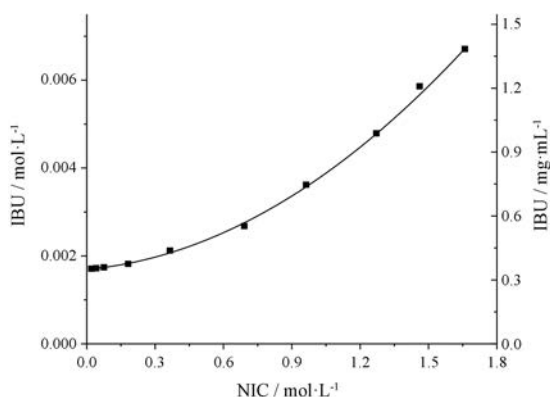
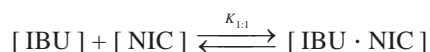


Figure 1 Influence of nicotinamide (NIC) concentration on the solubility of ibuprofen (IBU) in water

假设溶液中存在的两种物质分子分别为难溶性物质D和易溶性物质L,若在溶液中D分子与L分子之间无络合效应,则D的溶解度通常与溶液中L的浓度无关,其溶解度相图为一水平线;若二者之间存在络合反应,则D的溶解度曲线随L浓度发生变化^[18]。络合物可分为可溶型和不可溶型两种类型,其中可溶型分为A_L、A_p或A_N型,即分别表现为D分子与L分子浓度呈线性相关、L分子在高浓度时发生正性偏离或发生负性偏离。结合IBU与NIC在水中的溶解度相图表明其两者之间的络合属于A_p型。

假设IBU和NIC在溶液中存在1:1和1:2的络合,溶液中的浓度表示如下:



其中[IBU]是IBU在水中摩尔溶解度,[NIC]是NIC摩尔浓度,[IBU·NIC]是1:1络合物的浓度,[IBU·NIC₂]是1:2络合物的浓度,络合常数K_{1:1}和K_{1:2}表示为:

$$K_{1:1} = \frac{[\text{IBU} \cdot \text{NIC}]}{[\text{IBU}][\text{NIC}]} \quad (1)$$

$$K_{1:2} = \frac{[\text{IBU} \cdot \text{NIC}_2]}{[\text{IBU} \cdot \text{NIC}][\text{NIC}]} \quad (2)$$

整理公式(1)和(2)可得以下公式,计算得到K_{1:1}和K_{1:2}:

$$\frac{[\text{IBU}_{\text{total}}] - [\text{IBU}_{\text{water}}]}{[\text{NIC}_{\text{total}}] - 2([\text{IBU}_{\text{total}}] - [\text{IBU}_{\text{water}}])} = A + \frac{B \{ [\text{NIC}_{\text{total}}] - 2([\text{IBU}_{\text{total}}] - [\text{IBU}_{\text{water}}]) \}}{[\text{NIC}_{\text{total}}] - 2([\text{IBU}_{\text{total}}] - [\text{IBU}_{\text{water}}])} \quad (3)$$

其中[IBU_{total}]和[NIC_{total}]分别为IBU和NIC的总摩

尔浓度,[IBU_{water}]为水溶液中NIC的浓度为零时IBU溶解度,上述公式可以简化为:

$$\frac{[\text{IBU}_{\text{complex}}]}{[\text{NIC}_{\text{total}}] - 2[\text{IBU}_{\text{complex}}]} = A + B([\text{NIC}_{\text{total}}] - 2[\text{IBU}_{\text{complex}}]) \quad (4)$$

其中[IBU_{complex}]为产生络合的IBU浓度,定义A和B表示如下:

$$A = \frac{K_{1:1}[\text{IBU}_{\text{water}}]}{1 - K_{1:1}[\text{IBU}_{\text{water}}]} \quad (5)$$

$$B = \frac{K_{1:1}K_{1:2}[\text{IBU}_{\text{water}}]}{(1 - K_{1:1}[\text{IBU}_{\text{water}}])^2} \quad (6)$$

根据公式(4)作图(图2),A和B可分别由直线的斜率和截距计算得到,进而可以得到络合常数K_{1:1}和K_{1:2}分别为0.24和4.00,且具有较好的拟合度(r²>0.98)。结果表明,NIC在低浓度时与IBU按1:1络合,而在高浓度时可能发生1:2络合。

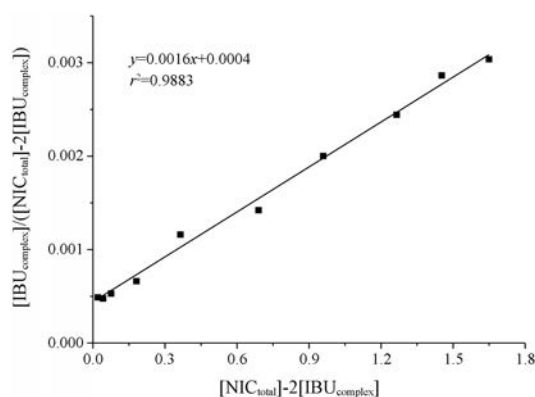


Figure 2 Plot of equation (4) for determination of K_{1:1} and K_{1:2} for the complexation of IBU and NIC

2 荧光光谱测定

为验证溶液中IBU与NIC分子之间是否存在络合效应,采用荧光淬灭法进行分析^[19]。由图3可知,含0.01 mol·L⁻¹ IBU水溶液在340 nm处产生了较强的荧光峰,而0.01 mol·L⁻¹ NIC水溶液在该波长并无荧光发射。当两者处于同一溶液体系时,随着NIC摩尔浓度的提高,IBU的荧光峰强度逐渐降低,当IBU与NIC摩尔比为1:5时,IBU的荧光峰强度显著降低,说明NIC的存在影响了IBU的荧光强度。

荧光光谱法通常用于研究药物-DNA相互作用和液体状态下的小分子化合物间的相互作用^[20,21]。绝大多数能产生荧光的物质含有芳香环或杂环,分子中π电子共轭程度的增加会减小最高占据分子轨道(highest occupied molecular orbital, HOMO)和最低未占分子轨道(lowest unoccupied molecular orbital, LUMO)间的能量差,提高荧光量子产率^[22]。除了分子结构,分

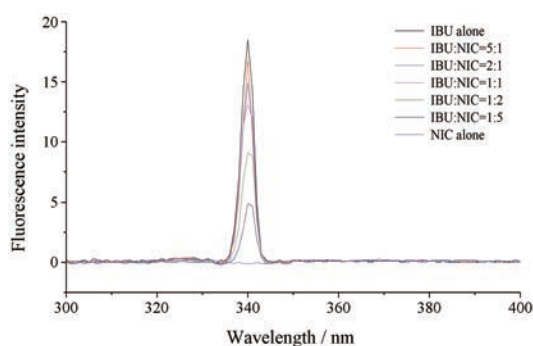


Figure 3 Fluorescence spectra of solutions containing $0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ IBU, $0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NIC, and $0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ IBU with NIC at various molar ratios (5:1, 2:1, 1:1, 1:2 and 1:5)

子所处的外界环境,如溶剂、pH和荧光熄灭剂等都会影响荧光效率^[23]。在本研究中,利用IBU具有发射荧光的特性,根据NIC对药物的荧光淬灭,来证明二者在水溶液中具有一定的相互作用。

在IBU分子中(图4a),由于其苯环结构中 π 电子共轭程度较大,离域 π 电子容易吸收光子能量被激发,从而发生 $\pi\rightarrow\pi^*$ 跃迁^[24],使得IBU产生荧光峰。在NIC分子中(图4b),吡啶环结构中氮原子上未成对n电子对与 π 电子形成较大的共轭体系,但由于与其直接相连的酰胺基团具有较大的偶极矩,降低了吡啶环结构

的共轭程度,体系整体能量升高,能级间能量差值升高,离域 π 电子难被激发^[25,26],因此,NIC不产生荧光峰。

当IBU一定量时,随NIC加入量的增加,IBU荧光强度逐渐降低,且在荧光光谱中并没有新的明显荧光峰出现,可见NIC对IBU产生荧光淬灭作用,形成了不产生荧光的基态络合物。NIC的吡啶环自身具有极性,使其具有较大的偶极矩,当两者相互靠近时,NIC分子偶极所产生的电场可能使IBU苯环结构的电子云变形,破坏其共轭结构,离域 π 电子难被激发^[27],进而影响IBU的荧光峰强度,这可能是NIC对IBU产生荧光淬灭作用的原因。

3 拉曼光谱测定

相比红外光谱法,拉曼光谱法具有受水和玻璃影响小、高检测灵敏度的特点。在本研究中,通过拉曼光谱测定水溶液中IBU与NIC分子的对称性振动和非极性基团振动来探究络合作用的位点。由于 $0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的IBU和NIC溶液所产生的拉曼吸收弱,吸收峰不明显。因此,采用 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 溶液体系进行拉曼光谱研究,结果如图5所示,其主要吸收峰位归属表如表1^[28]、表2^[29,30]所示。

由表1可知,当IBU与NIC存在于同一溶液体系

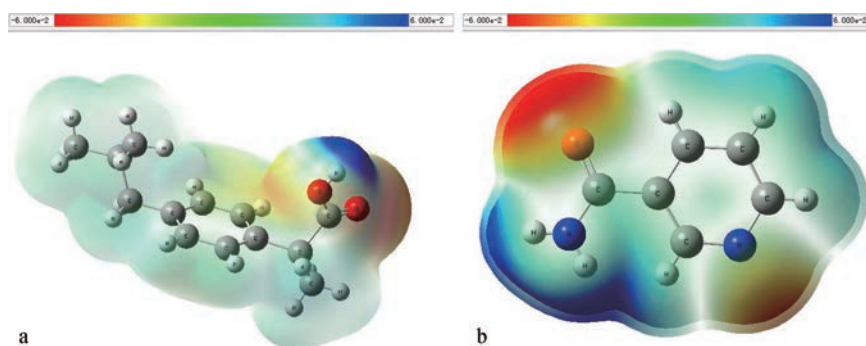


Figure 4 Electrostatic potential at the surface of IBU (a) molecular and NIC (b) molecular

Table 1 Vibrational frequencies of $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ IBU alone and the complexation with NIC (molar ratio, 1:1). ν : Stretching vibration; β : In-plane bending vibration; ρ : In-plane rocking vibration; ω : Out-of-plane rocking vibration; δ : Scissoring vibration; τ : Twisting vibration; ν_{as} : Asymmetrical stretching vibration; β_{trig} : In-plane trigonal radial breathing bending vibration

| No. | Frequency/cm ⁻¹ | | | Absorption ascription |
|-----|-------------------------------|--------------|---------|--|
| | Ref. reported ^[28] | IBU | IBU-NIC | |
| 1 | 1 609 | 1 611 | - | $\nu_{\text{in plane}} \text{CC}_{\text{ring}}$ |
| 2 | 1 453, 1 461, 1 466 | 1 451 | 1 451 | $\nu_{\text{CC}}, \beta_{\text{CH}_{\text{ring}}}, \tau_{\text{CH}}, \text{bending CH}$ |
| 3 | 1 390 | 1 391 | 1 393 | δ_{HCC} |
| 4 | 1 270, 1 283 | 1 276, 1 283 | 1 281 | $\nu_{\text{CC}_{\text{ring}}}, \beta_{\text{CH}_{\text{ring}}}, \delta_{\text{HCC}}, \omega_{\text{HO}}$ |
| 5 | 1 258 | 1 257 | 1 251 | $\Omega_{\text{phenyl}}, \rho\text{-substituted}$ |
| 6 | 1 188 | 1 186 | 1 190 | $\nu_{\text{CHisopropyl}}$ |
| 7 | 1 116, 1 123 | 1 116 | 1 112 | $\beta_{\text{CHring}}, \tau_{\text{CH}}, \delta_{\text{CCH}}, \text{bending CH}$ |
| 8 | 834 | 833 | 833 | $\nu_{\text{as}} \text{CCC}, \delta_{\text{in plane}} \text{CC}_{\text{ring}}, \rho_{\text{CH}}, \tau_{\text{CH}}$ |
| 9 | 637 | 632 | 635 | $\delta_{\text{CC}_{\text{ring}}}$ |

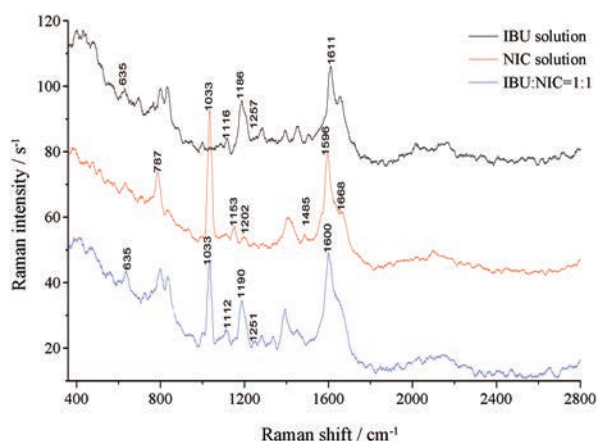


Figure 5 Raman spectra of aqueous solutions containing 0.1 mol·L⁻¹ IBU, 0.1 mol·L⁻¹ NIC, and 0.1 mol·L⁻¹ IBU with NIC at the molar ratio of 1:1

Table 2 Vibrational frequencies of 0.1 mol·L⁻¹ NIC alone and the complexation with IBU (molar ratio, 1:1)

| No. | Frequency/cm ⁻¹ | | | Absorption ascription |
|-----|----------------------------------|-------|---------|--|
| | Ref. reported ^[29,30] | NIC | IBU-NIC | |
| 1 | 1 672 | 1 668 | - | ν CO |
| 2 | 1 597 | 1 596 | 1 600 | ν CC _{ring} , ν NC _{ring} , ρ CH _{ring} |
| 3 | 1 489 | 1 485 | - | ρ CH _{ring} , ν CC _{ring} , ν NC _{ring} |
| 5 | 1 154 | 1 153 | - | ν CC _{ring} , ρ CH _{ring} , β _{ring} pyridyl |
| 6 | 1 032 | 1 033 | 1 033 | β _{ring} pyridyl |
| 7 | 787 | 787 | - | β pyridyl, ν C _{ring} C _{amide} |
| 8 | 631 | 632 | 632 | β pyridyl, ρ CN _{amide} |
| 9 | 394 | 391 | 393 | τ pyridyl, ω NH ₂ , ω C _{ring} C _{amide} |

时, 1 611 cm⁻¹ (IBU 分子苯环上 CC 面内伸缩振动) 处拉曼峰消失; 1 257 cm⁻¹ (IBU 分子苯环的面外摇摆振动及其取代基的面内摇摆振动) 处拉曼峰蓝移至 1 251 cm⁻¹; 1 186 cm⁻¹ (IBU 分子异丙基上 C-H 伸缩振动) 处拉曼峰红移至 1 190 cm⁻¹; 1 116 cm⁻¹ (IBU 分子苯环上 C-H 面内弯曲振动、C-H 扭曲振动、C-C-H 变形振动) 处拉曼峰蓝移至 1 112 cm⁻¹; 632 cm⁻¹ (IBU 分子苯环上 CC 变形振动) 处拉曼峰红移至 635 cm⁻¹。IBU 分子的以上信号峰皆产生明显的位移甚至消失, 其中大多数为苯环振动所致, 而 IBU 分子所产生的其他信号峰则无明显变化。

由表 2 可知, 当 NIC 与 IBU 存在于同一溶液体系时, 1 668 cm⁻¹ (NIC 分子 C=O 伸缩振动) 处拉曼峰消失; 1 596 cm⁻¹ (NIC 分子吡啶环上 C-H 面内摇摆振动、CC 伸缩振动及 C=N 伸缩振动) 处拉曼峰红移至 1 600 cm⁻¹; 1 485 cm⁻¹ (NIC 分子吡啶环上 C-H 面内摇摆振动、CC 伸缩振动及 C=N 伸缩振动) 处拉曼峰消失; 1 202 cm⁻¹ (NIC 分子吡啶环上 C-H 面内摇摆振动以及 C=N 伸缩振动) 处拉曼峰消失; 1 153 cm⁻¹ (NIC 分子吡啶环上 CC 伸缩振动、C-H 面内摇摆振动以及三角环

“呼吸”弯曲振动) 处拉曼峰消失; 787 cm⁻¹ (NIC 分子吡啶环面内弯曲振动以及酰胺基团与吡啶环间的 CC 伸缩振动) 处拉曼峰消失。NIC 分子的以上信号峰均消失, 其中大多为吡啶环振动所致, 而 NIC 分子所产生的其他信号峰则无明显变化。

当 IBU 和 NIC 存在于同一溶液体系中时, 二者环结构所产生的峰信号皆发生明显变化, 这可能是由于 IBU 的苯环和 NIC 的吡啶环之间的偶极-偶极作用力所引起的, 在空间上 NIC 的吡啶基团可能与 IBU 苯环上靠近产生芳香环之间的相互作用, 从而形成稳定的络合物^[27]。

IBU 分子的苯环结构、羧基相距较远, 因而苯环上的正负电荷中心距离相差较小, 偶极矩较小; 而 NIC 的吡啶环本身具有极性, 正负电荷中心不重合, 具有较大的偶极矩; 当两者相互靠近时, NIC 分子偶极所产生的电场对 IBU 分子发生影响, 使 IBU 苯环结构的电子云变形 (即电子云被吸向 NIC 分子吡啶环中 N 原子的邻对位即正电一极), 正、负电荷中心相对位移, 不再重合, 从而产生偶极, 诱导偶极和固有偶极相互吸引, 这可能是 IBU 与 NIC 在溶液中存在络合作用的原因。

4 特性溶出曲线

IBU、IBU-NIC 物理混合物 (摩尔比 1:1) 的特性溶出曲线见图 6, 单独 IBU 的特性溶出曲线呈现良好的线性, 溶出速率为 0.009 7 mg·cm⁻²·min⁻¹。IBU 与等摩尔的 NIC 制备成物理混合物后, 其特性溶出速率提高了 1.6 倍 (0.015 5 mg·cm⁻²·min⁻¹)。由此可见, 在水溶液体系中 NIC 的存在可显著提高 IBU 溶出速率。这是由于溶解状态的 NIC 通过络合作用促进了 IBU 溶出。

5 非漏槽条件下的溶出

为测定 IBU 在含有 NIC 的水溶液体系中的过饱和

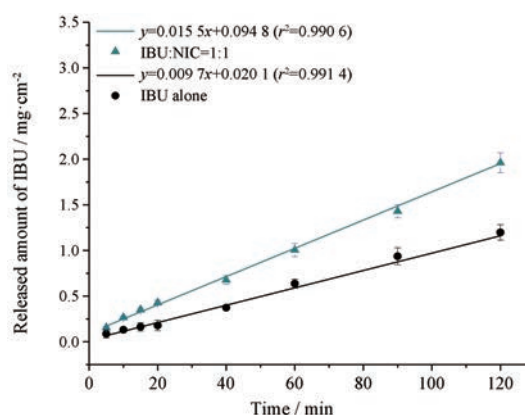


Figure 6 Intrinsic dissolution profiles of IBU from IBU alone and physical mixture of IBU and NIC (molar ratio, 1:1) in water ($n = 3, \bar{x} \pm s$)

度及其维持过饱和状态的时间,本研究测定了非漏槽条件下的溶出。IBU、IBU-NIC物理混合物在非漏槽条件下的溶出曲线如图7所示。物理混合物在溶出前1 h内快速溶出,溶出质量浓度约至 $0.27 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,呈现“spring”效应^[31],而单独IBU药物溶出缓慢,仅为 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$;随着溶出的继续,物理混合物溶液中药物浓度维持在高浓度水平(约 $0.35 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$),而单独IBU药物溶解度低(仅约 $0.06 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)。由此可见,在水溶液体系中NIC的存在可显著提高IBU溶出速率与溶出度。体系中IBU通过与NIC的络合作用,显著提高了IBU溶出速率及溶出度,这将有利于BCS II药物IBU的口服体内吸收。

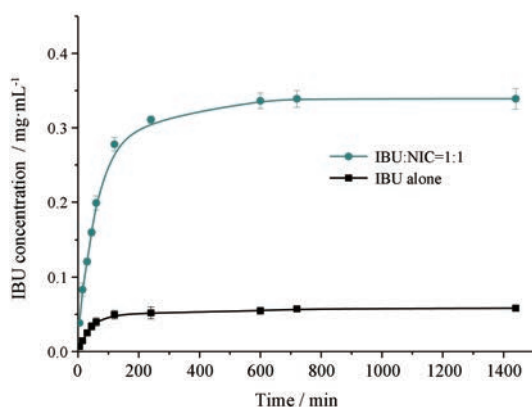


Figure 7 Non-sink dissolution profiles of IBU from IBU alone and physical mixture of IBU and NIC (molar ratio, 1 : 1) in water ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

结论

在溶液中,随着NIC浓度增加,IBU的溶解度单调提高,表现出 A_p 型络合。IBU与等摩尔NIC制备成物理混合物后,其在水中的溶出速率提高了约1.6倍。NIC对IBU荧光淬灭现象表明在水溶液中两者形成了水溶性络合物;进一步拉曼光谱分析表明络合的形成可能源于IBU的苯环和NIC的吡啶环之间的偶极-偶极作用力。与单独IBU相比,IBU与NIC的物理混合物溶出度显著增强,并且保持持久的高过饱和度,有利于IBU的体内吸收。该研究为探索药物增溶及溶液中络合物的形成机制提供了新思路。

References

- [1] Stead JA, Freeman M, John EG, et al. Ibuprofen tablets: dissolution and bioavailability studies [J]. *Int J Pharm*, 1983, 14: 59-72.
- [2] Luan LB, Mao FF, Tu XD. Bioavailability study of ibuprofen tablets [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 1987, 22: 769-776.
- [3] Chow SF, Chen M, Shi L, et al. Simultaneously improving the mechanical properties, dissolution performance, and hygroscopicity of ibuprofen and flurbiprofen by cocrystallization with nicotinamide [J]. *Pharm Res*, 2012, 29: 1854-1865.
- [4] Dhumal RS, Kelly AL, York P, et al. Cocrystallization and simultaneous agglomeration using hot melt extrusion [J]. *Pharm Res*, 2010, 27: 2725-2733.
- [5] Kelly AL, Gough T, Dhumal RS, et al. Monitoring ibuprofen-nicotinamide cocrystal formation during solvent free continuous cocrystallization (SFCC) using near infrared spectroscopy as a PAT tool [J]. *Int J Pharm*, 2012, 426: 15-20.
- [6] Berry DJ, Seaton CC, Clegg W, et al. Applying hot-stage microscopy to co-crystal screening: a study of nicotinamide with seven active pharmaceutical ingredients [J]. *Cryst Growth Des*, 2008, 8: 1697-1712.
- [7] Alshahateet SF. Synthesis and supramolecularity of hydrogen-bonded cocrystals of pharmaceutical model rac-ibuprofen with pyridine derivatives [J]. *Mol Cryst Liq Cryst*, 2010, 533: 152-161.
- [8] Sun X, Yin Q, Ding S, et al. Solid-liquid phase equilibrium and ternary phase diagrams of ibuprofen-nicotinamide cocrystals in ethanol and ethanol/water mixtures at (298.15 and 313.15) K [J]. *J Chem Eng Data*, 2015, 60: 1166-1172.
- [9] Müllers KC, Paisana M, Wahl MA. Simultaneous formation and micronization of pharmaceutical cocrystals by rapid expansion of supercritical solutions (RESS) [J]. *Pharm Res*, 2015, 32: 702-713.
- [10] Soares FLF, Carneiro RL. Green synthesis of ibuprofen-nicotinamide cocrystals and in-line evaluation by Raman spectroscopy [J]. *Cryst Growth Des*, 2013, 13: 1510-1517.
- [11] Shen ZM, Xie C, Du W, et al. Preparation of ibuprofen-nicotinamide cocrystal and its solubility measurement [J]. *Chem Indust Eng (化学工业与工程)*, 2014, 31: 38-42.
- [12] Othman MF, Jamburi N, Anuar N, et al. 5th International conference on chemical and process engineering [C]. 2016, 69: 03002.
- [13] Othman MF, Anuar N, Ad Rahman S, et al. Cocrystal screening of ibuprofen with oxalic acid and citric acid via grinding method [J]. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*, 2018, 358: 012065.
- [14] Sarraguca MC, Ribeiro PRS, Santos AO, et al. A PAT approach for the on-line monitoring of pharmaceutical co-crystals formation with near infrared spectroscopy [J]. *Int J Pharm*, 2014, 471: 478-484.
- [15] Chow SF, Shi L, Ng WW, et al. Kinetic entrapment of a hidden curcumin cocrystal with phloroglucinol [J]. *Cryst Growth Des*, 2014, 14: 5079-5089.
- [16] Jasinska A, Ferguson A, Mohamed WS, et al. The study of interactions between ibuprofen and bovine serum albumin [J]. *Food Chem Biotechnol*, 2009, 73: 15-24.
- [17] Qian S, Li Z, Heng W, et al. Charge-assisted intermolecular hydrogen bond formed in coamorphous system is important to relieve the pH-dependent solubility behavior of lurasidone hydrochloride [J]. *RSC Adv*, 2016, 6: 106396-106412.

- [18] Higuchi T, Connors KA. Phase-solubility techniques [M]// Charles. *Advances in Analytical Chemistry and Instrument*. New York: Wiley, 1965: 117-122.
- [19] Eftink MR, Ghiron CA. Fluorescence quenching studies with proteins [J]. *Anal Biochem*, 1981, 114: 199-227.
- [20] Kumar CV, Asuncion EH. DNA binding studies and site selective fluorescence sensitization of an anthryl probe [J]. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 8547-8553.
- [21] Herbich J, Waluk J, Thummel RP, et al. Mechanisms of fluorescence quenching by hydrogen bonding in various aza aromatics [J]. *J Photochem Photobiol A Chem*, 1994, 80: 157-160.
- [22] Yamaguchi Y, Matsubara Y, Ochi T, et al. How the π conjugation length affects the fluorescence emission efficiency [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 13867-13869.
- [23] Martin R, Clarke GA. Fluorescence of benzoic acid in aqueous acidic media [J]. *J Phys Chem*, 1978, 82: 81-86.
- [24] Tsuzuki S, Honda K, Uchimaru T, et al. The magnitude of the CH/ π interaction between benzene and some model hydrocarbons [J]. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 3746-3753.
- [25] Brealey GJ. Misassignment of the multiplicity forbidden transitions in pyridine [J]. *J Chem Phys*, 1956, 24: 571-573.
- [26] Knight AEW, Parmenter CS. Radiative and nonradiative processes in the first excited singlet state of azabenzene vapors [J]. *Chem Phys*, 1976, 15: 85-102.
- [27] Meyer EA, Castellano RK, Diederich F. Interactions with aromatic rings in chemical and biological recognition [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 1210-1250.
- [28] Jaworska A, Malek K, Marzec KM, et al. Nicotinamide and trigonelline studied with surface-enhanced FT-Raman spectroscopy [J]. *Vib Spectrosc*, 2012, 63: 469-476.
- [29] Jubert A, Legarto ML, Massa NE, et al. Vibrational and theoretical studies of non-steroidal anti-inflammatory drugs ibuprofen [2-(4-isobutylphenyl)propionic acid]; naproxen [6-methoxy- α -methyl-2-naphthalene acetic acid] and tolmetin acids [1-methyl-5-(4-methylbenzoyl)-1H-pyrrole-2-acetic acid] [J]. *J Mol Struct*, 2006, 783: 34-51.
- [30] Etcheverry SB, Barrio DA, Cortizo AM, et al. Three new vanadyl (IV) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, naproxen and tolmetin). Bioactivity on osteoblast-like cells in culture [J]. *J Inorg Biochem*, 2002, 88: 94-100.
- [31] Guzmán HR, Tawa M, Zhang Z, et al. Combined use of crystalline salt forms and precipitation inhibitors to improve oral absorption of celecoxib from solid oral formulations [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96: 2686-2702.