技术与方法 文章编号:0253-3626(2010)08-1235-03

佐米曲普坦在不同 pH 条件下的平衡溶解度和表观油水分配系数

胡 荣,黄 华,杜 洋,蔡双霜
(重庆医科大学药学院药剂教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:测定佐米曲普坦在水和不同 pH 磷酸缓冲盐中的平衡溶解度以及在正辛醇-水和正辛醇-缓冲液体系中的表观油水分配系数。方法:采用 HPLC 法测定佐米曲普坦的浓度,用摇瓶法测定佐米曲普坦的表观油水分配系数。结果:佐米曲普坦在 37℃水中的平衡溶解度为 12.6 g/L,在 pH 值 3.6、4.5、6.0、6.8、7.4、8.0、9.0 磷酸盐缓冲液中的平衡溶解度依次为 1 382.0、553.0、85.2、71.5、47.1、11.5、4.85 g/L。佐米曲普坦在水中的表观油水分配系数 Papp 为 0.013,在不同的 pH 值缓冲液中的表观油水分配系数依次为 0.04、0.06、0.14、0.20、0.23、0.25、1.44。结论:在 pH 3.6~9.0 范围内,随着 pH 值增加,佐米曲普坦平衡溶解度减小,而表观油水分配系数则增大。

【关键词】佐米曲普坦;平衡溶解度;表观油水分配系数;高效液相色谱法
【中国图书分类法分类号】R943 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-10-06

Determination of equilibrium solubility of zolmitriptan and its apparent oil/water partition coefficient

HU Rong, et al
(*Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To determine the equilibrium solubility of zolmitriptan in various media and its partition coefficients for the n-octanol-water/buffer solution systems. *Methods*: A high performance liquid chromatography was established and used to detect the concentration of zolmitriptan; the partition coefficients for the n-octanol-water/buffer solution systems of zolmitriptan were determined by shaking flask method. *Results*: The equilibrium solubility of zolmitriptan in water was 12.6 g/L at 37℃. The equilibrium solubility of zolmitriptan were 1 382.0, 553.0, 85.2, 71.5, 47.1, 11.5 and 4.85 g/L in buffer solutions with pH values of 3.6, 4.5, 6.0, 6.8, 7.4, 8.0 and 9.0 respectively. Papp of zolmitriptan was 0.013 in water and were 0.04, 0.06, 0.14, 0.20, 0.23, 0.25 and 1.44 in buffer solutions with different pH values. *Conclusion*: In the range of pH3.6 to pH 9.0, the equilibrium solubility of zolmitriptan was decreased while the apparent oil/water partition coefficient was increased with the increasing of pH values.

【Key words】Zolmitriptan; Equilibrium solubility; Apparent oil/water partition coefficient; High performance liquid chromatography.

佐米曲普坦(Zolmitriptan,311C90)是一种选择性很高的强效 5-HTIB/ID 受体激动剂,具有双重作用,同时具有外围和中枢作用,并作用于脑干中枢的三叉神经核,该区域被认为是脑中的"疼痛发生器"的部位。本品对各类偏头痛均有疗效,其作用强,起效更快,用法更简单[1]。1997 年在英国首次上市,1998 年被美国 FDA 批准上市。化学名:(S)4-[[3-[2-(二甲胺基)乙基]-1H 吲哚-5-基]甲基]-2-噁唑烷酮,分子式为 $C_{16}H_{21}N_3O_2$,相对分子质量 287.36[2],化学结构式见图 1。

药物在体内的溶解、吸收、分布、转运与药物的水溶性和脂溶性有关,即和溶解度及油水分配系数有关[3]。适当的脂溶性,有利于药物的扩散并透过生物膜,而水溶性有利于药物在体液内转运,达到作用部位与受体结合,从而产生药物效应,因而药物需要有适当的溶解度和油水分配系数。通过查阅相关文献,未见佐米曲普坦平衡溶解度及油水分配系数的报道,因此本研究考察其溶解特性,测定其在不同 pH 缓冲液中的表观油水分配系数,为研制改善佐米曲普坦生物利用度的新剂型及进行体内外评价打下基础[4]。

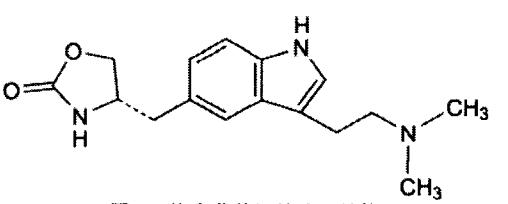


图 1 佐米曲普坦的分子结构

作者介绍:胡 荣(1979-),女,硕士,
研究方向:速释及缓控释制剂的研究。
通讯作者:黄 华,女,教授,E-mail:huangh60@tom.com。

1 仪器与材料

LC-2010A 高效液相色谱仪(日本岛津公司),pHS-25 型数显酸度计(上海智光仪器仪表有限公司),TGL-16G 型台式离心机(上海安亭科学仪器厂),HZ-8HS 台式水浴恒温振荡器(太仓市科学实验仪器厂)。佐米曲普坦(江苏常州荣昌医药化工有限公司,纯度为 99.8%),乙腈(色谱纯,天津市四友精细化学品有限公司),其他试剂为分析纯,水为重蒸水。

2 方法与结果

2.1 方法学考察

2.1.1 色谱条件 色谱柱:YWG C18 (200 mm × 4.6 mm,10 μm),流动相:乙腈 -0.05%三乙胺(用 85%磷酸调节 pH 至 2.75)(V/V)53:47,检测波长:225 nm,流速:1.0 ml/min,柱温:30℃。

2.1.2 专属性试验 取甲醇以及甲醇稀释的对照品溶液各 20 μl 进行液相色谱分析。结果表明,溶剂与主药完全分离,对药品测定无干扰,专属性强,见图 2。

2.1.3 标准曲线的制备 精密称取佐米曲普坦对照品 25.05 mg 于 25 ml 量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,得母液质量浓度为 1.002 g/L 储备液。从中精密吸取 0.1、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 ml 于 50 ml 量瓶中,加入甲醇定容,摇匀,分别得到质量浓度为 2.004、10.020、20.040、40.080、60.120、80.160、100.200 mg/L 的系列标准溶液。将上述各系列标准溶液过 0.45 μm 的微孔滤膜,按"2.1.1"条色谱条件检测,进样 20 μl,测定峰面积 A。以佐米曲普坦质量浓度 ρ (mg/L)为横坐标,峰面积 A 为纵坐标进行线性回归,得佐米曲普坦的线性回归方程为:A=118 597ρ,r=0.999 2,结果表明佐米曲普坦在 2.004 ~ 100.200 mg/L 内呈良好的线性关系。

2.1.4 精密度试验和重复性试验 按"2.1.3"条方法,配制低(2.004 mg/L)、中(40.080 mg/L)、高(100.200 mg/L)3 种质量浓度的样品溶液,分别连续进样 7 次,按"2.1.1"条方法测定,得日内精密度 RSD 分别为 0.56%,0.75%,0.29%;连续 5 d,每天进样 1 次,得日间精密度的 RSD 分别为 2.53%,2.07%,1.85%。日内密度在 1%以内,日间精密度在 3%以内,均符合测定要求。

2.1.5 回收率试验 按照"2.1.3"条方法配制低(2.004 mg/L)、中(40.080 mg/L)、高(100.200 mg/L)3 种质量浓度的样品溶液,按"2.1.1"条方法测定,每种质量浓度测定 5 次,由标准曲线方程计算其测定值,结果见表 1。回收率介于 99.67% ~ 102.82%之间,均符合测定要求。

表 1 佐米曲普坦的回收率结果(n=5)

加入量(mg/L)	测得量(mg/L)	回收率(%)	RSD(%)
2.004	2.011	100.35	0.82
40.080	41.210	102.82	1.23
100.200	99.865	99.67	0.95

2.2 平衡溶解度的测定

将过量的佐米曲普坦置于 10 ml 具塞玻璃试管中,分别加入 2 ml 水和 pH 值分别为 3.6、4.5、6.0、6.8、7.4、8.0、9.0 的磷酸盐缓冲液,37℃摇床振摇 72 h,离心,上清液用甲醇稀释至线形范围内,进样 20 μl,按"2.1.1"条方法测定,记录峰面积,由标准曲线计算佐米曲普坦在各种溶剂中的平衡溶解度。

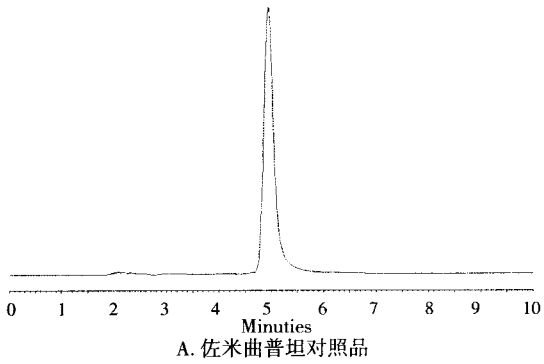
佐米曲普坦在 37℃水中的平衡溶解度为 12.6 g/L,在不同 pH 值磷酸盐缓冲液中的平衡溶解度见表 2。

表 2 37℃时佐米曲普坦在不同 pH 磷酸缓冲液中的平衡溶解度(n=3, $\bar{x}\pm s$)

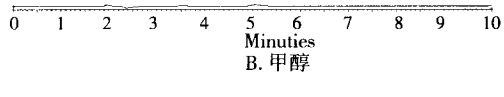
pH	平衡溶解度(g/L)
3.6	1 382.0 ± 0.23
4.5	553.0 ± 0.58
6.0	85.2 ± 0.39
6.8	71.5 ± 0.82
7.4	47.1 ± 0.71
8.0	11.5 ± 0.63
9.0	4.85 ± 0.59

2.3 表观油水分配系数的测定

精密称取佐米曲普坦适量溶于水饱和的正辛醇中配成质量浓度约为 100 mg/L 的溶液(佐米曲普坦的质量浓度为 ρ_o),取该溶液 2 ml 于 10 ml 具塞试管中,分别加入 2 ml 正辛醇饱和的水和不同 pH 值的磷酸盐缓冲液,37℃摇床振摇 72 h,离心,取下层水相 20 μl 注入高效液相色谱仪,记录峰面积,由



A. 佐米曲普坦对照品



B. 甲醇

图 2 佐米曲普坦及甲醇色谱图

表 3 37℃时佐米曲普坦在正辛醇 - 缓冲液体系中的表观油水分配系数

pH	C 水(mg/ml)	C 正辛醇(mg/ml)	*P*	logP
3.6	0.096	0.004	0.04	-1.40
4.5	0.094	0.006	0.06	-1.22
6.0	0.088	0.012	0.14	-0.85
6.8	0.083	0.017	0.20	-0.70
7.4	0.081	0.019	0.23	-0.64
8.0	0.080	0.020	0.25	-0.60
9.0	0.041	0.059	1.44	0.16

标准曲线计算佐米曲普坦的浓度为 ρ_w，按照公式 Papp = ($\rho_o - \rho_w$)/ρ_w 计算表观油水分配系数[5]。

37℃时佐米曲普坦的正辛醇 - 水表观分配系数 Papp 为 0.013(logPapp=-1.89)，在不同 pH 值的磷酸缓冲液中表观正辛醇 - 缓冲液分配系数见表 2。

3 讨 论

本研究采用高效液相色谱法测定佐米曲普坦的浓度，并且此色谱条件下的专属性、线性、精密度、重复性和回收率均符合要求，表明该测定方法可行。

人体的生理环境大致在 pH 3.0 ~ 8.0，参考中国药典及相关专著中缓冲液的 pH 范围，设计并考察佐米曲普坦在 pH 3.6、4.5、6.0、6.8、7.4、8.0、9.0 时的平衡溶解度和表观油水分配系数。为了模拟生物体内药物在水相和生物相之间的分配情况，多种有机溶剂曾被用来模拟生物相，如氯仿、橄榄油和正辛醇等[6]。目前认为正辛醇更近似生物相，其主要原因是由于辛醇的极性和溶解性能比其他惰性溶剂好，因此本研究采用正辛醇 - 水为模拟系统。

药物的脂溶性是影响药物跨膜转运的重要因素。药物的脂溶性取决于它本身的分子结构及所处 pH 条件下的分子型比例[7]。本实验表明，由于佐米曲普坦的分子结构中存在叔胺基团，当 pH 较低时，和氢离子形成季铵盐，药物以离子型为主要存在形式，平衡溶解度增大，表观油水分配系数减小，即脂溶性降低；当 pH 增大时，药物以游离碱分子型存在的比例增加，平衡溶解度减小，而表观油水分配系数则随之增大，即脂溶性提高，符合 pH- 分配学说。

参 考 文 献

[1] 傅伟峭，廖联安.偏头痛治疗新药—佐米曲普坦[J].中国新药杂志，1999，8(9)：597.

[2] 赵 刚，苏 庆，李 静，等.治疗偏头痛药佐米曲普坦制剂的研究进展[J].中国新药杂志，2007，16(11)：837.

[3] 孙洁胤，周芝芳，刘 放.苦参素油水分配系数及 pH 值对其的影响[J].浙江省医学科学院学报，2006，64(3)：19.

[4] 张婷婷，徐 文，胡生亮，等.水飞蓟宾在不同介质中平衡溶解度和表观油水分配系数的测定[J].中国药学杂志，2006，41(20)：1569.

[5] 蔡 巍，杜洪光，张恩宏，等.高效液相色谱法测定左炔诺孕酮的油水分配系数[J]. 分析仪器，2007，1：31.

[6] 王秀敏，邓英杰，赵春杰，等.β - 榄香烯油水分配系数的测定[J].沈阳药科大学学报，2005，22(4)：289

[7] 王英姿，任天池，孙秀梅.高乌甲素的油水分配系数及透皮吸收速率常数的相关性研究[J].山东中医药大学学报，2006，30(2)：156.

(责任编辑：冉明会)