

羟丙基— β —环糊精对地塞米松磷酸 盐水解反应影响的研究*

李文德¹ 袁建平² 张力田² Harold Corke

(香港大学植物学系)

摘要 地塞米松磷酸盐是一种肾上腺皮质激素类药物,在一定的温度, pH 环境下,地塞米松磷酸钠会水解为难溶药物地塞米松,影响其稳定性。本论文确定了用 HPLC 法同时测定出地塞米松磷酸钠和其水解产物地塞米松的色谱条件;研究了药物载体羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)存在及不存在条件下地塞米松磷酸盐的水解行为。实验结果表明,HP- β -CD 与水解产物地塞米松发生包接反应后能增加难溶药物地塞米松在水中的溶解度,同时破坏了水解反应的平衡,加速了地塞米松磷酸钠的水解作用。在反应温度60℃, pH 为7.0时地塞米松磷酸钠的水解速率最小为 $0.007D^{-1}$ 。地塞米松磷酸钠水解产物的液相色谱图结果表明,其水解产物中除地塞米松产物外,还存在其它未知水解产物。

关键词: 羟丙基- β -环糊精 地塞米松磷酸钠 地塞米松 水解反应 动力学

地塞米松磷酸钠($C_{22}H_{29}FN_2O_3P$, 分子量516.41)是一种肾上腺皮质激素类药物,地塞米松磷酸盐为白色或微黄色粉末,无臭,味微苦,在水中溶解。有文献报道^[1],地塞米松磷酸盐注射液在生产中也曾屡次发现产品澄明度不好及贮存期内变色与析出沉淀等现象,经初步研究认为发生上述现象的原因是地塞米松磷酸盐水溶液性质不稳定,水解成地塞米松。地塞米松在水中溶解度很小,沉淀析出,药液变黄色的原因是地塞米松的 $-COCH_2OH$ 基团被氧化的缘故。

文献报道地塞米松能与 HP- β -CD 进行包接反应,提高其在水中的溶解度,每克 HP- β -CD 包接物中含有62 mg 地塞米松^[2]。关于进行 HP- β -CD 对地塞米松磷酸盐水解行为影响的研究尚未见报道,作者开展了研究。在实验的基础上建立了用 HPLC 法同时测定出水解溶液中地塞米松磷酸盐

和地塞米松含量的方法,从液相色谱图上能直观地看到地塞米松磷酸盐的水解产物峰形变化。

1 用 HPLC 法同时测定出地塞米松磷酸盐及地塞米松含量

用 HPLC 法测定地塞米松单一组份含量的色谱条件不适于测定地塞米松磷酸盐^[2],用 HPLC 法测定地塞米松磷酸盐含量在“中国药典”90年版中有报道^[3],但此色谱条件也不适于同时测定出溶液中存在的地塞米松磷酸盐及地塞米松含量。本试验的目的就是寻找适合的色谱条件建立用 HPLC 法同时测定出地塞米松磷酸盐水解液中的地塞米松磷酸盐及地塞米松含量,并借助液相色谱图观察地塞米松磷酸盐产生的水解物情况。

1.1 仪器与试剂

仪器: Waters 公司糖分析 I 型液相色谱仪, 481紫外检测器, 730数据处理机, U_{6K} 进样阀。

* 本文为国家自然科学基金资助项目

1 香港大学植物学系, 香港薄扶扶道

2 华南理工大学轻工食品学院, 广州 510641

试剂：地塞米松磷酸盐样品由广州何济公制药厂技术科提供，地塞米松样品由实验室提纯获得。

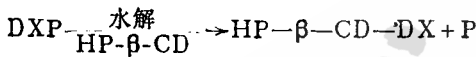
其它化学试剂均为分析纯。

1.2 色谱分离条件的确定

本试验发现在流动相甲醇—水溶液中加入一定量的磷酸二氢钾对分离效果起重要作用。不加磷酸二氢钾的流动相在任何比例甲醇—水流动相条件下，对地塞米松磷酸盐无分离效果。用甲醇—水(64:36)流动相中加入0.1%磷酸二氢钾，用 μ -Bondapak C₁₈ 3.9×300 mm 不锈钢柱，流速为0.7ml/min 和检测波长254 nm 时，地塞米松磷酸盐的保留时间 RT 为7.75 min 左右，地塞米松的保留时间 RT 为11.80 min 左右，二者能很好地分离开。

2 羟丙基-β-环糊精存在时地塞米松磷酸盐的水解原理

HP-β-CD 存在时地塞米松磷酸盐的水解过程如下：



DXP 表示地塞米松磷酸盐，DX 表示地塞米松，HP-β-CD 表示羟丙基-β-环糊精，HP-β-CD-DX 表示羟丙基-β-环糊精与地塞米松的包接物。

地塞米松磷酸盐的水解过程受温度，时间，pH 等因素影响。水解速度随温度的提高而加快。在室温条件下，地塞米松磷酸盐出现明显的水解现象需要数月时间，所以本文仅报道60°C时加速水解地塞米松磷酸盐的动力学情况，25°C及36°C条件下地塞米松磷酸盐的水解动力学行为尚在研究观察中，在以后报道。

3 pH 改变对地塞米松磷酸盐水解速率的影响

用0.1 mol/L 的磷酸二氢钾和0.05 mol/L 的硼砂缓冲液配制不同 pH 的水溶液，用此水溶液溶解地塞米松磷酸盐配制成 2 mg/ml 的溶液，置60°C ± 1°C 的恒温水浴中加速水解，间隔一定的时间取样，用前述的 HPLC 法测定地塞米松磷酸盐的含量及水解物地塞米松的含量。在此水解反应中反应速率常数 k 仅和地塞米松磷酸盐的浓度有关，水解反应为一级反应，故 k 为：

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{C_0}{C}$$

C₀—地塞米松磷酸盐的初始浓度(mol/L)

C—在水解时间 t 时地塞米松磷酸盐的浓度

(mol/L)

t—水解反应时间(天，d)

k—地塞米松磷酸盐的反应速率常数(d⁻¹)

60°C 时在不同 pH 条件下地塞米松磷酸盐进行水解的试验结果列于表 1 和表 2，不同 pH 条件下地塞米松磷酸盐水解的速率常数计算结果列于表 3。

表 1 60°C 时不同 pH 条件下地塞米松磷酸盐浓度与水解时间的关系

pH	水解反应时间(d)时地塞米松磷酸盐的浓度(μg/ml)				
	0 d	2 d	5 d	9 d	13 d
5.10	2000	1861.1	1611.5	1396.5	—
5.10	2000	1940.9	1855.5	1747.4	1648.1
6.10+10% HP-B-CD	2000	1921.6	1773.8	1642.6	—
7.00	2000	1972.2	1913.4	1864.8	—
8.10	2000	1956.5	1893.0	1811.5	1722.3
8.10+10% HP-B-CD	2000	1879.8	1712.8	1513.1	1338.9

表 2 60°C 时不同 pH 条件下水解产物地塞米松浓度与水解时间的关系

pH	水解反应时间(d)时水解产物地塞米松的浓度(μg/ml)				
	0 d	2 d	5 d	9 d	13 d
5.10	0	86.5	318.6	435.1	—
6.10	0	49.5	109.5	238.9	253.6
6.10+10% HP-B-CD	0	78.9	229.3	286.8	—
7.0	0	检不出	38.6	48.7	—
8.10	0	检不出	45.7	97.9	151.2
8.10+10% HP-B-CD	0	27.7	60.5	360	531.6

表 3 60°C 时不同 pH 条件下地塞米松磷酸盐的水解速率常数

pH	水解速率常数(d ⁻¹)
5.10	0.036
6.10	0.015
6.10+10% HP-B-CD	0.020
7.00	0.007
8.10	0.011
8.10+10% HP-B-CD	0.031

表1, 表2和表3数据表明, pH对地塞米松磷酸盐的水解有重要影响, 对于磷酸盐-硼砂缓冲液体系, 当pH为7时, 地塞米松磷酸盐在60°C加速水解时的水解速率常数 k 值(0.007)最小; 当pH小于7时, 随pH减小, 地塞米松磷酸盐的水解速率就加快; 当pH大于7.0时, 随pH值增大, 地塞米松磷酸盐的水解速率就增大。

试验结果初步表明, 地塞米松磷酸盐溶液中加入10%(W/V)HP- β -CD后, 能加速地塞米松磷酸盐的水解反应, 这表明PH- β -CD具有催化剂效能。经分析认为是因为HP- β -CD与水解产物地塞米松形成包接物后, 水解液中游离地塞米松产物的浓度降低, 破坏了反应平衡, 有利于水解反应向产物方向的进行, 所以加速了水解反应的进行。就作者掌握的有关环糊精及其衍生物在有机合成反应研究方面文献, 尚未见有用环糊精及其衍生物包接产物后能加速化学反应进行的文献报道。本试验原设想利用HP- β -CD与地塞米松形成包接物后, 增加其在水中的溶解度^[2], 达到抑制其沉淀发生的目的, 但意外地发现利用环糊精衍生物包接反应产物后还能影响反应进行的速率, 可以预计到此实验结果的发现将扩展环糊精及其衍生物在有机合成及化学反应方面的应用范围, 可能对某些化学反应将会是有益的, 深入的科研工作有待以后进行。

从60°C加速水解时不同pH条件下地塞米松磷酸盐水解产物的色谱图看, 也发现水解产物除地塞米松外还有其它水解产物, 而且不同种类水解产物量的多少与pH值也有密切关系。保留时间RT 11.52 min左右时为地塞米松水解产物, RT 12.72

min左右时为未知水解产物I, RT 13.70 min左右时为未知水解产物II。pH 5.10, 6.10, 7.00时, 地塞米松磷酸盐的水解过程为先水解成地塞米松, 地塞米松再进一步分解成未知水解产物I, 但pH 8.10时, 从地塞米松磷酸盐的水解产物中看不到有地塞米松产物存在, 而是水解为未知水解产物I, 再经未知水解产物I进一步分解为未知水解产物II。用眼观察地塞米松磷酸盐水解液的颜色, 发现未知水解产物I和II含量多时, 水解液的颜色出现浅黄色。

参 考 文 献

- 1 阮秀玫. 地塞米松磷酸钠注射液处方探讨. 医药工业, 1985, 16(7): 330—331
- 2 Diétzel, K, Estes, K S, Brewstex, M E, Bodor, N S, Derendorf, H. The use of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin as a vehicle for intravenous administration of dexamethasone in dogs, *International Journal of Pharmaceutics*, 1990, 59: 225—230
- 3 地塞米松磷酸钠. 中华人民共和国药典. 1990, pp 166—167
- 4 Tabushi, I, Shimizu, N, Sugimoto, T, Shiozuka, M, Yamamura, K. Cyclodextrin flexibly capped with metal ion, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99(21): 7100—7102
- 5 黄乃聚, 黄永明, 孟卫东, 章道道. β -环糊精催化下的不对称Darzens 缩合. 高等学校化学学报, 1990, 11(1): 96—98

The Effect of Hydroxypropyl β -Cyclodextrin on Kinetics of Hydrolysis
of Di-Sodium Dexamethasone Phosphate

Li Wen-de, et al

(Dept. of Botany, The University of Hong Kong, Pokfulam Road, Hong Kong)

Abstract: Di-Sodium Dexamethasone Phosphate (DXPS), which is a drug acting on the adrenocortical Hormone may be partially hydrolyzed to insoluble dexamethasone (DX) at certain temperature and pH conditions. A method for the determination of the amount of DXPS and DX in a hydrolytic solution of DXPS by HPLC was developed. The effect of the presence or absence of hydroxypropyl β -cyclodextrin (HP- β -CD) on the hydrolysis of DXPS was investigated. The solubility of the hydrolytic product DX in water was increased after forming a DX-HP- β -CD complex, and because of the DX molecule entering the cavity of the HP- β -CD molecule the equilibrium of the DXPS hydrolytic reaction was broken and the rate of hydrolysis was increased. At 60°C and pH 7 the hydrolytic reaction rate was the lowest (0.007d) compared to 60°C at any other pH. The HPLC results for the hydrolytic products of DXPS showed that besides DX other unknown products were in the solution of DXPS, perhaps because of causing further hydrolysis.

Key words: Hydroxypropyl β -cyclodextrin, DI-sodium dexamethasone phosphate, Dexamethasone, Kinetics, Hydrolysis

(on page 6)