

2014 2013

綠色科技工程與應用研討會

探討枸橼酸西地那非與甲基-²-環糊精的包覆物之製備與分析

余松簇¹、蔡育勳²、蔡美慧¹

¹國立勤益科技大學化工與材料工程系
²中國醫藥大學中醫學系

摘要

枸橼酸西地那非(Sildenafil citrate, SC)是威而鋼的有效成份,是由美國輝瑞藥廠(Pfizer)在1996年所研發的,針對陰莖勃起功能障礙(Erectile dysfunction, ED)有良好的治療效果。但SC水溶解度較低約4.1mg/ml (6.15mM)。本研究擬用環糊精(Cyclodextrin, CD)來包覆SC,以改善其水溶性,並在SC與甲基-²-環糊精(Methyl-²-cyclodextrin, ME-²-CD)以莫爾比(1:1)~(1:7)進行包覆,來評估出較佳的莫爾比,減少SC在製備過程中損失的劑量,並嘗試在無有機溶劑的水溶液中進行製備,以利於開發外敷劑型的產品。結果顯示在環境溫度45°C,純水溶液中,莫爾比(1:5)是包覆SC趨近於完全的比例,原本的水溶解度也增加至12.5mg/ml (19mM),具有良好的穩定性,並且透過薄層色譜法(TLC)和熱重量分析(TGA)的實驗證明包覆物的形成。

結果與討論

相溶解度實驗

SC於水中溶解極少,其溶解度已有文獻研究約4.1mg/ml (6.15mM) [14]。加入ME-²-CD有助於提升SC的水中溶解度,提升溫度後更增加了SC的溶解度,實驗結果(圖.1)。平衡常數是由樋口-康納斯方程式(Higuchi-Connors equation)(公式.1)計算得出[15]。圖.1的線性公式R²分別為0.9902、0.9877和0.998,該曲線被定義為AL型的相溶解度曲線[16];溫度25°C、35°C、45°C的Kc值分別為10.7、8.6和8.1M(表.1)。

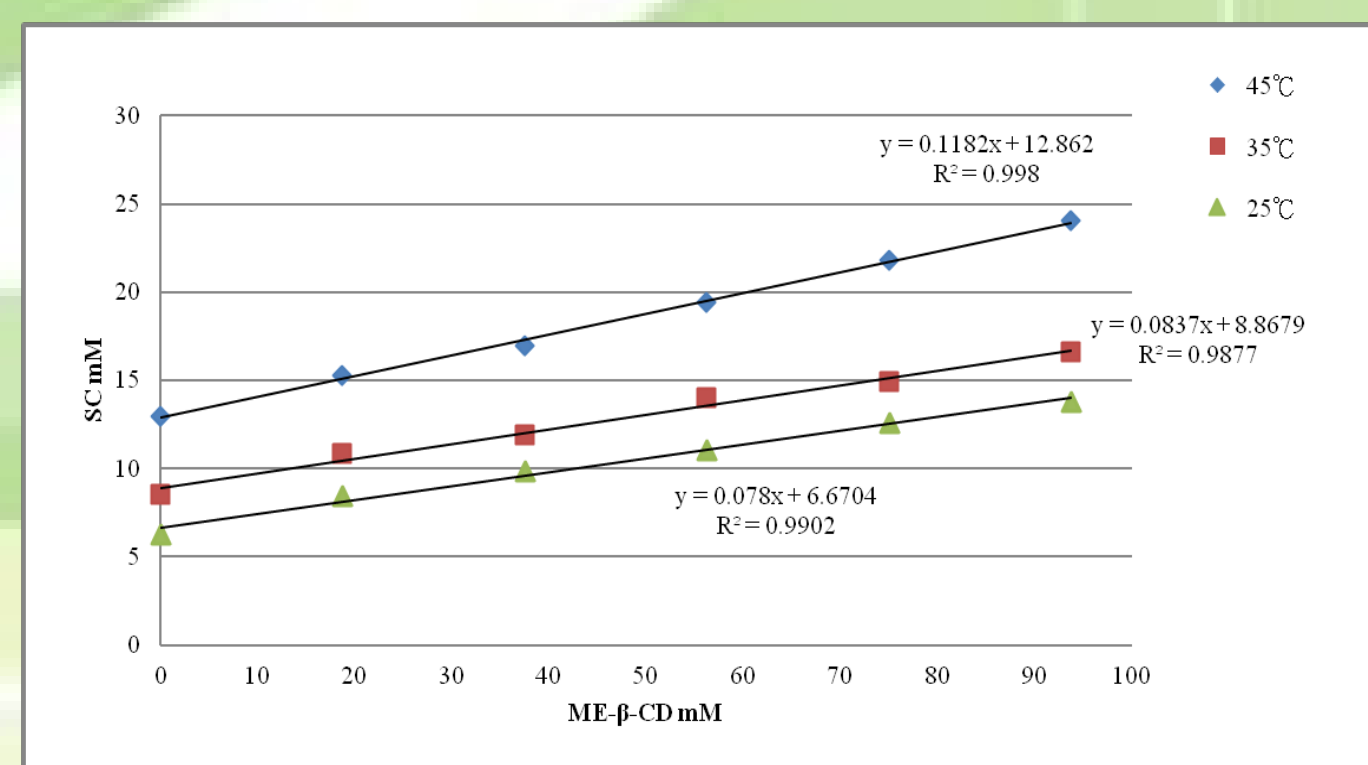


圖1. SC在ME-²-CD的0-100 mM濃度範圍內, 25°C、35°C和45°C的相溶解度圖。

包覆比例試驗

(圖.2)是三個不同的包含條件下取出的樣品,經NanoDrop ND-1000分光光度計,在波長290nm下測定的水溶液中SC含量結果。樣品外觀拍照則分別在(圖.3)、(圖.4)。

第一種條件(A)是在室溫下取樣,隨著ME-²-CD劑量增加,SC溶解度提升至15mM (9.8mg)。代表越多的ME-²-CD可以增加SC的包含效果。但當莫爾比(1:7)時,溶解曲線開始呈現持平,代表包含已趨近於飽和極限,再多的ME-²-CD也無法把溶液中12.5mg的SC全部包含。從(圖.3)、(圖.4)可發現尚有未溶解的SC殘留。

第二種條件(B)是在環境溫度45°C下取樣。當莫爾比(1:2)時,水溶液溶度就達到19mM (12.5mg), (圖.2)。顯示全部12.5mg的SC已被ME-²-CD所包含。從(圖.3)、(圖.4)可看到當莫爾比高於(1:2)時,所有SC已被ME-²-CD包含而溶於水中,呈現澄清水溶液狀,沒有未溶解的SC殘留。相較於第一種條件(A),第二種條件(B)有較佳的包和效率,這可能是因為第二種條件(B)的溫度效應,讓SC分子溶解在水中的量增加,而有利於ME-²-CD對與SC進行包合作用。

第三種條件(C)是在45°C下,攪拌1小時後,置於室溫持續攪拌48小時取樣。第三種條件(C)在莫爾比(1:2)-(1:4)在45°C攪拌1小時,水溶液是澄清態,與第二種條件(B)結果相似。不過,再經過室溫持續攪拌48小時後,溶液變成粉濁,SC產生析出現象, (圖.3)、(圖.4)。代表這些樣品只侷限於45°C環境下,才能維持穩定水溶液狀態。由於SC在室溫下會從溶液中析出,溶於水的SC溶度會相應降低。從(圖.2)可看到第三種條件(C)莫爾比(1:0)-(1:3)水溶液SC濃度降到跟第一種條件(A)同莫爾比的SC濃度相同。不過當隨著ME-²-CD增加到莫爾比(1:4),水溶液SC濃度隨之提高。在莫爾比(1:5)之後,水溶液SC濃度到達19mM (12.5mg), SC已完全被包含, (圖.2);並呈現室溫下穩定的水溶液澄清態, (圖.4)。

綜合上述的現象,我們可以發現利用較高的溫度可以讓SC溶解於水中,讓兩莫爾ME-²-CD去包含一莫爾SC,不過此包含比率並不穩定,會隨著溫度而變化。同樣的高溫條件下,改用五莫爾ME-²-CD去包含一莫爾SC時,其生成SC-ME-²-CD complex,在室溫水溶性顯著提高。後面的實驗以(1:5)莫爾比在第三種條件下製備的包覆物進行分析。

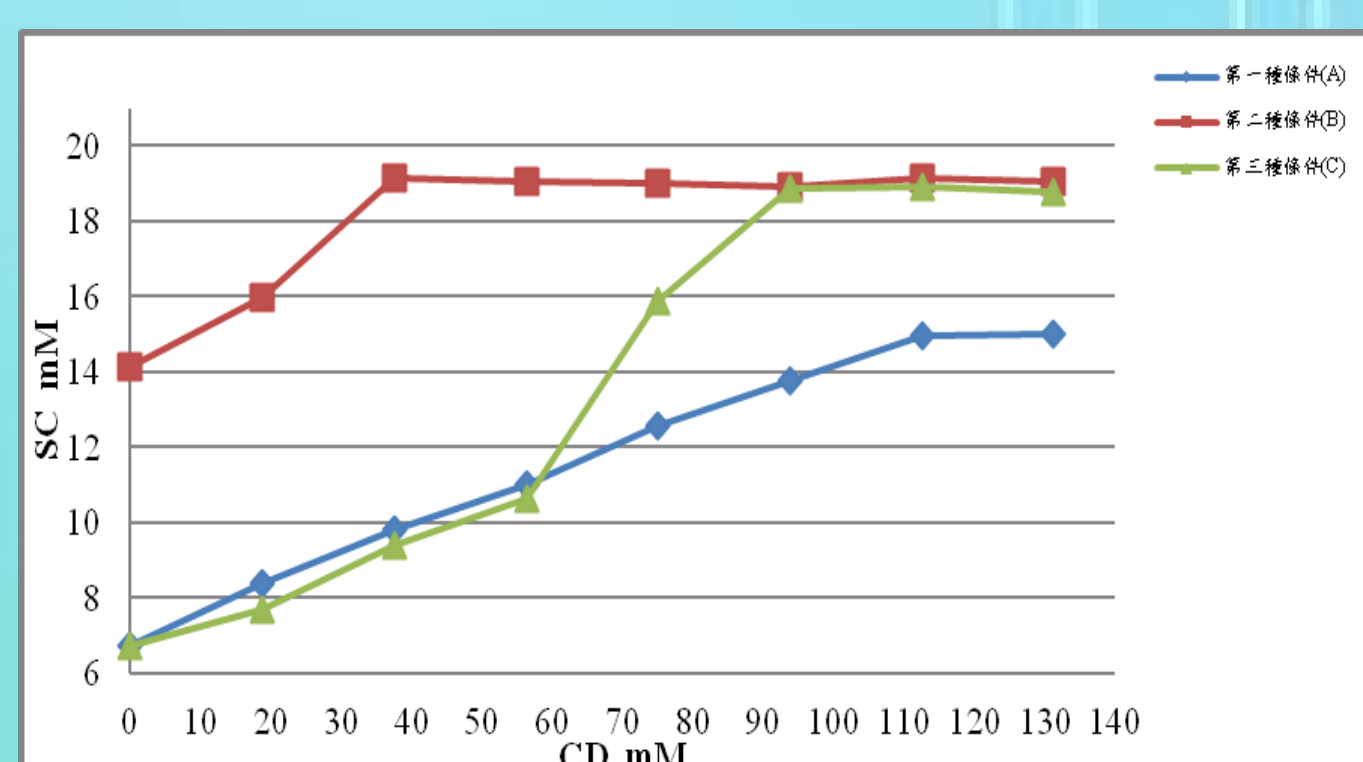


圖2. SC與ME-²-CD以莫爾比包覆關西圖。

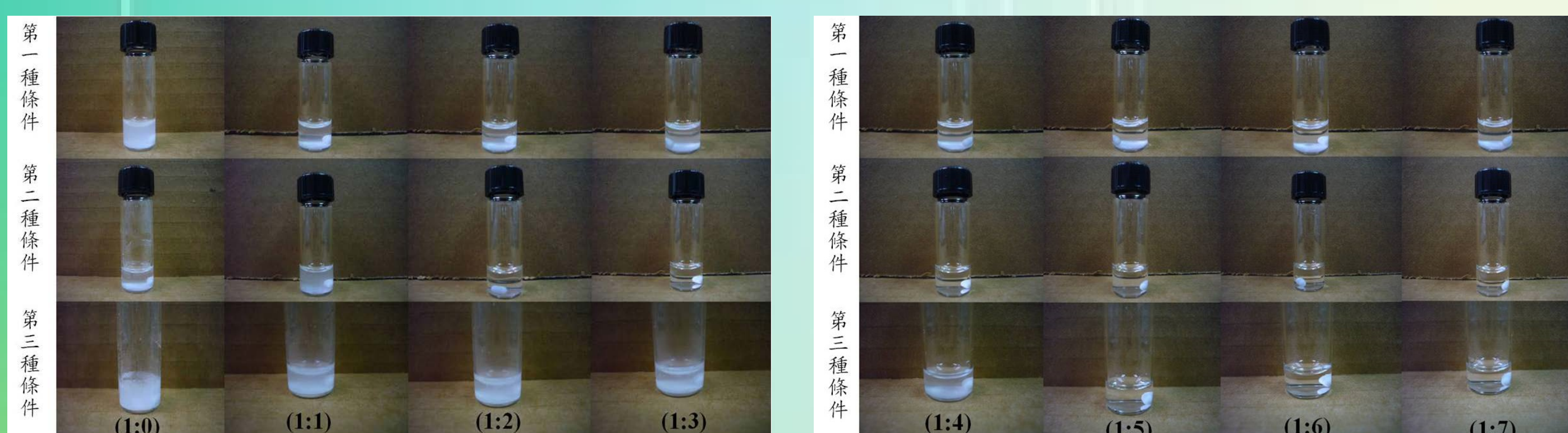


圖3.4. SC與ME-²-CD的包覆比例圖。上排為第一種條件(A),中排為第二種條件(B),下排為第三種條件(C)。

SC-ME-²-CD的水溶性

SC(12.5mg溶於1ml水), ME-²-CD(122.8mg溶於1ml水), SC-ME-²-CD(135.3mg溶於1ml水), 物理混合組(SC12.5mg加ME-²-CD122.8mg溶於1ml水), 溶液和固態粉末圖像結果(圖.5)。



圖5. ME-²-CD, SC-ME-²-CD, SC, 物理混合, 溶液狀態與固態狀態。

TLC分析

TLC是一種分離非揮發性混合物的技術,不同的混合物會有不同的行進速率。ME-²-CD、SC-ME-²-CD、SC和物理混合組的薄層板的螢光及焦化圖像結果(圖.6)。由於ME-²-CD在紫外光下是不具有螢光,因此在紫外光下並不會看見ME-²-CD。SC在紫外光下會呈現螢光。SC-ME-²-CD因為SC被ME-²-CD套住,而ME-²-CD分子量又比較大,所以再行進的速率就跟SC有差異。噴過硫酸乙醇(10%硫酸)後,ME-²-CD因為有澱粉的存在,經過加熱後就會出現明顯的焦化。物理混合組因為SC並未經過ME-²-CD包覆,所以行進速率又比SC-ME-²-CD來的快。所以TLC行進的速率:SC-ME-²-CD=ME-²-CD<物理混合<SC。

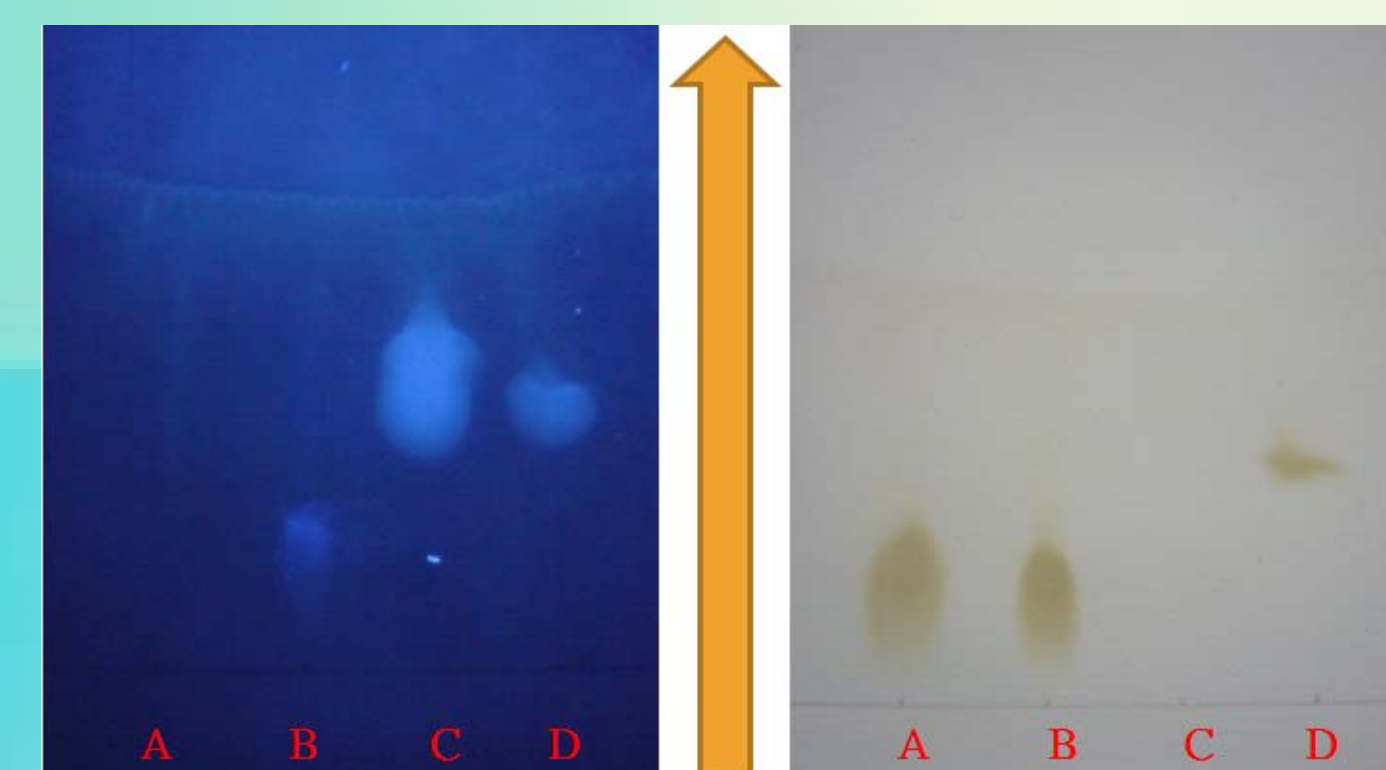


圖6. ME-²-CD(A), SC-ME-²-CD(B), SC(C), 物理混合(D), 左:紫外光,右:日光。

TGA分析

在氮氣環境下以20°C/分鐘進行熱重分析,實驗結果(圖.7)。ME-²-CD分別在50°C-100°C和350°C-375°C出現蒸發或分解,前者是ME-²-CD所吸附的水份,後者才是ME-²-CD的分解。SC是在190°C-229°C和290°C-310°C出現蒸發或分解,前者是檸檬酸的蒸發,而229°C之後剩餘的就是西地那非[17]。物理混合組則是在3個階段出現蒸發或分解(50°C-100°C, 190°C-229°C, 350°C-375°C)。SC-ME-²-CD在190°C-229°C階段蒸發的比較緩慢,主要是因為有ME-²-CD的包覆形成阻礙,減緩了SC在這個階段蒸發的重量[18]。

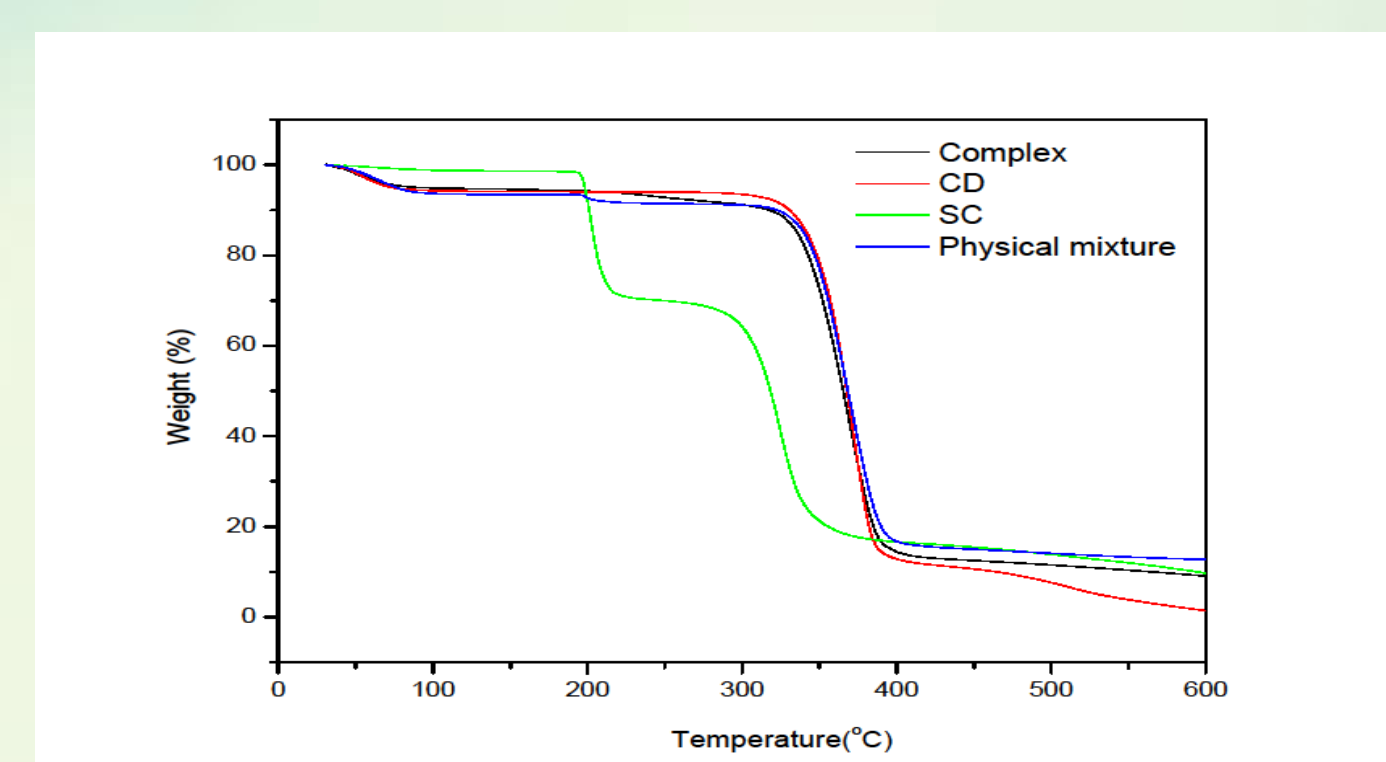


圖7. ME-²-CD、SC-ME-²-CD、SC和物理混合的熱重分析圖。

結論

本研究製備出SC與ME-²-CD的包覆物,提升了SC水溶解度從4.1mg/ml (6.15mM)增加至12.5mg/ml (19mM)。從包覆比例實驗結果,在第三種條件,5莫爾的ME-²-CD足以完全包覆1莫爾的SC,能夠減少製備步驟時因為過濾而損失的藥物,並且在無有機溶劑的水溶液中成功製備出包覆物,省略了將有機溶劑去除的步驟,將SC-ME-²-CD水溶液的製備步驟簡單化,有利於外敷劑型的開發。