

光度法测定咖啡因、烟酰胺、水杨酸等配体 与萘普生在水溶液中的形成常数

施庆和 王集金 刘旭东 张建华

(内蒙古医学院药学系, 呼和浩特 010059)

提要 本文通过萘普生和咖啡因、烟酰胺、水杨酸等配体紫外光谱的测定, Job连续递变法实验, 确定了它们之间的相互作用。其形成物的比值均为1:1。并用紫外分光光度法测定了形成常数, 进而推算了热力学函数, 推测了其可能的形成机理。

关键词 咖啡因; 烟酰胺; 水杨酸; 萘普生; 形成常数

萘普生是一种非甾体消炎镇痛药, 因其剂量小、药效长、副作用低, 在临床上很受欢迎。但由于它的溶解度比较小, 因而研究如何提高其溶解度具有一定意义。本实验证实了咖啡因、烟酰胺、水杨酸等配体对萘普生的助溶作用, 用光度法测定了上述各体系的形成常数, 并对其形成机理作了初步探讨, 为增加萘普生的溶解度以及解释萘普生和其它药物在体内相互作用的机理提供了依据。

实 验 部 分

一. 仪器和药品

岛津 UV-120-02 型分光光度计。萘普生 赤峰药厂, 乙醇两次重结晶, mp 155.0~156.6°C; 咖啡因 上海试剂二厂, 生化试剂, 氯仿两次重结晶, mp 237.5~238.0°C; 烟酰胺 北京化工厂, 化学纯, 水两次重结晶, mp 129.5~130.5°C; 水杨酸 北京化工厂, 化学纯, 水两次重结晶, mp 159.0~160.0°C。其它试剂均为分析纯, 所用蒸馏水为两次蒸馏水。

二. 萘普生与不同配体紫外光谱的测定

先配制几个含同浓度的萘普生而配体浓度不同的溶液, 然后以同浓度的配体溶液为空白, 测定萘普生的吸收曲线, 见图 1。从图可以看出, 加配体和不加配体萘普生的吸收曲线无论在峰高、峰位和峰形上, 都有些变化。这说明萘普生和配体之间发生了相互作用, 而且萘普生和上述配体的吸收曲线都有共同的交点(等吸收点)。上述曲线都是在一定的 pH 值和离子强度条件下测定的, 由此说明溶液中可能只存在一种形成物。

三. Job 连续递变法测定配体与萘普生的形成比

用缓冲溶液(按 Clark-Lubs 配方)配制一系列溶液, 保持总浓度相同而萘普生和配体的浓度呈不同的比例。以对应的同浓度的配体溶液作空白, 测得的吸收度与相同浓度的纯萘普生的吸收度之差(ΔA)对摩尔比作图, 见图 2。从图中可以看出, 在萘普生和配体摩尔比为 1:1 时吸收度变化最大。根据 Job⁽¹⁾提出的理论, 可确定萘普生和咖啡因、烟酰胺、水杨酸等配体的形成比为 1:1。

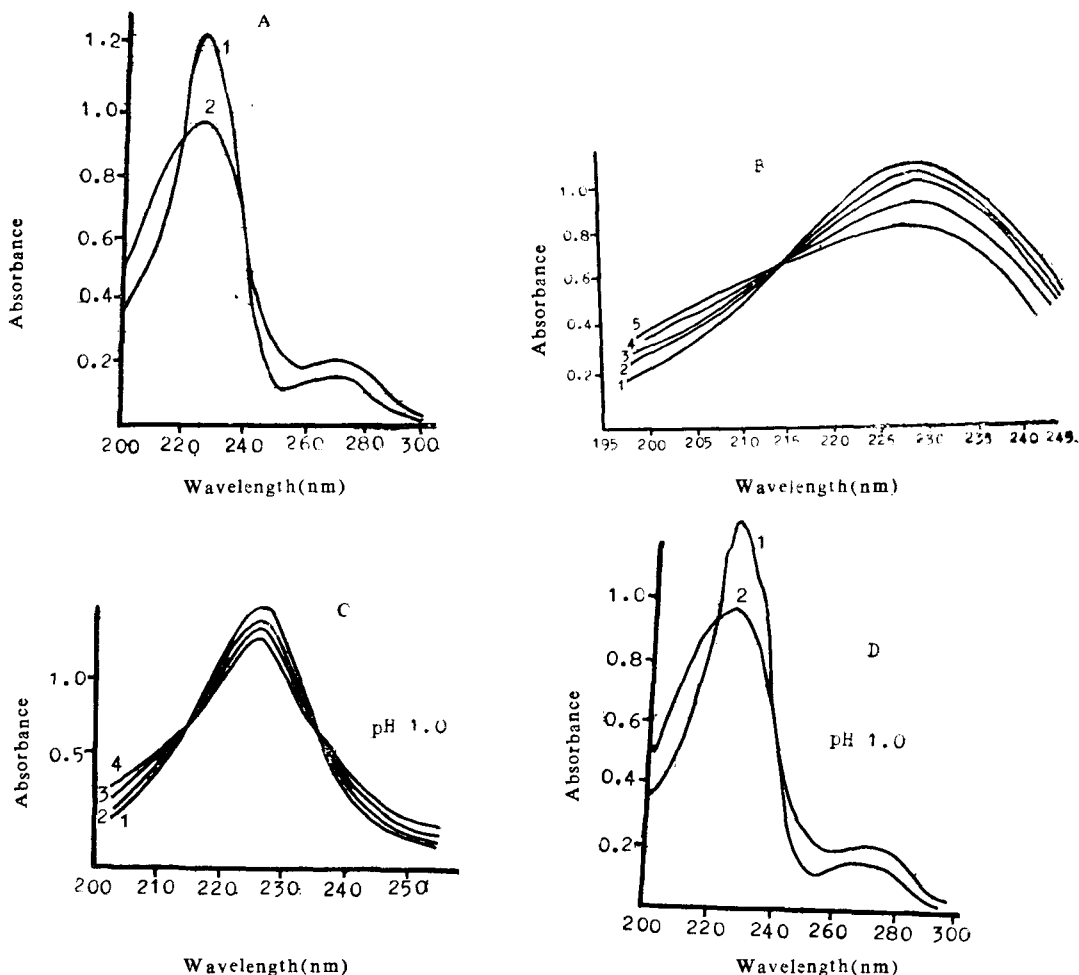


Fig 1. UV spectra of naproxen in different solutions. A. 1. Naproxen (5.1×10^{-5} mol/L); 2. Naproxen+nicotinamide (5.3×10^{-5} mol/L), pH1.0 HCl-KCl buffer. B. 1. Naproxen (2.1×10^{-5} mol/L); Naproxen+sodium salicylate: 2. (1.1×10^{-4} mol/L); 3. 5.4×10^{-5} mol/L; 4. 1.6×10^{-4} mol/L; 5. 2.2×10^{-4} mol/L. C. 1. Naproxen (2.8×10^{-5} mol/L); Naproxen+caffeine: 2. 2.75×10^{-5} mol/L; 3. 5.25×10^{-5} mol/L; 4. 1.05×10^{-5} mol/L; D. 1. Naproxen (5.1×10^{-5} mol/L); 2. Naproxen+salicylic acid (5.3×10^{-5} mol/L).

四. 光度法测定配体与萘普生在水溶液中的形成常数

用缓冲溶液（按 Clark-Lubs 配方）配制一定浓度的萘普生溶液（基质总浓度 St ）和配体溶液（配体总浓度 Lt ）。然后配制一系列溶液，使 St 相同而 Lt 不同，并使 $Lt \gg St$ （本实验 Lt 一般在 St 的 100 倍以上）且维持一定的离子强度。以相同浓度的配体溶液作空白，分别在一定的波长下测定其吸收度 (A_L) 同时在相同的波长下测相同浓度纯基质溶液的吸收度 (A_0)，然后按下式⁽²⁾求出形成常数。

$$\frac{b}{\Delta A} = \frac{1}{\Delta a \cdot St \cdot K_{11} [L]} + \frac{1}{St \cdot \Delta a}$$

其中 $\Delta A = A_0 - A_L$ ； b ，液层厚度； Δa ，分子形成物 SL 摩尔吸收系数与基质和配体摩尔吸收系数之差。 K_{11} ，分子形成物 SL 的形成常数。

由于 $Lt \gg St$ ，故可用 Lt 代替 $[L]$ ；以 $1/\Delta A$ 对 $1/Lt$ 作图，可导出 K_{11} = 截距/斜率，进

即可求出各体系在不同温度下的形成常数:

咖啡因-萘普生 (图 3 A): $St=7.170 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$; $\lambda=316 \text{ nm}$; pH 1.0 HCl-KCl 缓冲溶液; $\mu=0.184$ 。烟酰胺-萘普生 (图 3 B): $St=2.24 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$; $\lambda=281 \text{ nm}$; pH 7.0 KH_2PO_4 -NaOH 缓冲溶液; $\mu=0.108$ 。

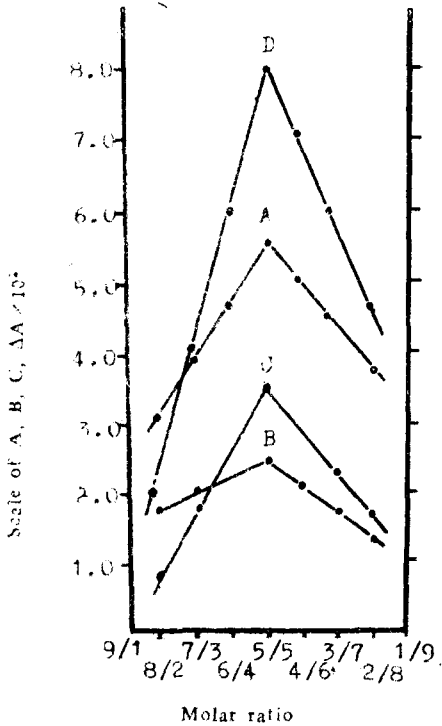


Fig 2. ΔA plotted against the molar ratio. Concentration of substrate=concentration of ligand= $1.4 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$. A. Naproxen+caffeine, pH 6.0, $\lambda=228 \text{ nm}$; B. Naproxen+nicotinamide, pH 1.0, $\lambda=261 \text{ nm}$; C. Naproxen+salicylic acid, pH 1.0, $\lambda=261 \text{ nm}$; D. Naproxen+sodium salicylate, pH 7.0, $\lambda=261 \text{ nm}$.

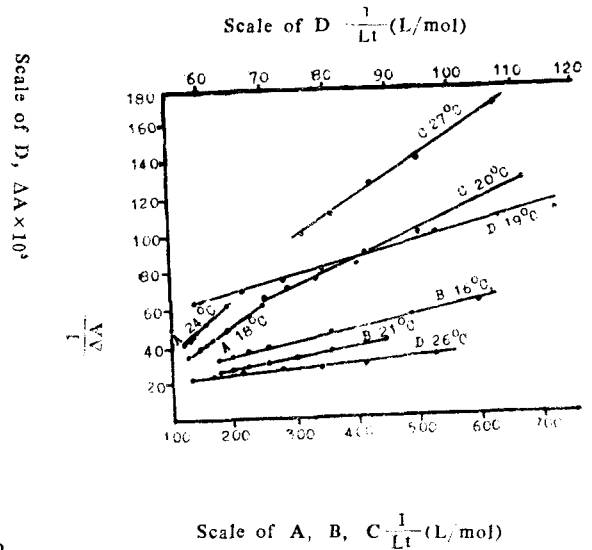


Fig 3. Reciprocal of ΔA plotted against the reciprocal of the total concentration of ligand. A. Caffeine+naproxen; B. Nicotinamide+naproxen; C. Salicylic acid+naproxen; D. Sodium salicylate+naproxen.

Tab 1. Thermodynamic properties of equilibrium between naproxen and ligand

| Ligand | $\lambda(\text{nm})$ | $t^\circ\text{C}$ | K_{11} | $K_{11}(25^\circ\text{C})$ Extrapolated value | ΔH° $\text{KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ | ΔG° $\text{KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ | ΔS° $\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ |
|-------------------|----------------------|-------------------|----------|---|---|---|--|
| Caffeine | 316 | 18 | 39 | 28 | -36 | -8.4 | -92 |
| | | 24 | 29 | | | | |
| Nicotinamide | 281 | 16 | 328 | 223 | -31 | -14 | -59 |
| | | 21 | 264 | | | | |
| Salicylic acid | 261 | 20 | 216 | 177 | -29 | -13 | -51 |
| | | 27 | 164 | | | | |
| Sodium salicylate | 340 | 16 | 25 | 15 | -41 | -6.7 | -117 |
| | | 26 | 14 | | | | |

水杨酸-萘普生(图3C): $St = 1.991 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$; $\lambda = 261 \text{ nm}$; pH 1.0 HCl-KCl 缓冲溶液; $\mu = 0.184$ 。水杨酸钠-萘普生(图3D): $St = 1.430 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$; $\lambda = 340 \text{ nm}$; pH 7.4 KH_2PO_4 -NaOH 缓冲溶液; $\mu = 0.15$ (用 KCl 维持)。

K_{11} 可由回归后的截距除以斜率求得。由于 $-\text{R} \ln K_{11} = \frac{\Delta H^0}{T} - \Delta S^0$; 根据两温度下对应的 K_{11} 值, 计算求得 ΔH^0 , 再由 $\Delta G^0 = -\text{RT} \ln K_{11}$ 及 $\Delta S^0 = \frac{\Delta H^0 - \Delta G^0}{T}$, 可求出 ΔG^0 及 ΔS^0 。

萘普生与上述配体形成分子形成物的 K_{11} , ΔH^0 , ΔG^0 及 ΔS^0 见表 1。

讨 论

一. 用紫外分光光度法研究了上述配体与萘普生之间的相互作用, 测定了两个不同室温条件下的形成常数, 并获得了热焐的变化 ΔH^0 , 自由能变化 ΔG^0 , 熵变 ΔS^0 , 从 ΔH^0 为负值, 可知形成过程是一个放热反应; 且由于 ΔH^0 一般在几个 K·J/mol, 所以这种相互作用可能是由于分子间形成了氢键的结果。另外, ΔS^0 为负值, 这也与形成过程混乱度降低有关。

二. Chaplin⁽³⁾ 发现在达到平衡的含萘普生的鼠血中加入水杨酸或阿斯匹林后, 游离萘普生浓度随加入水杨酸或阿斯匹林浓度的增大而增大。我们认为这种现象可能和萘普生与水杨酸有明显的相互作用有关, 由此推测本实验也将为解热镇痛类药物之间的相互作用及临床应用提供参考。

三. 我们用光度法求得了上述配体与萘普生的形成常数 K_{11} , 根据下列关系式⁽²⁾:

$$St = So + \frac{K_{11}SoLt}{1 + K_{11}So}$$

其中 St 为加入配体后基质总浓度; So 为纯基质在一定 pH 条件下的溶解度; Lt 为所加配体总浓度。若 Lt 已知, 则可求出 St。这样, 就为寻找难溶性药物助溶剂以及助溶剂助溶程度的大小提供了方便。

参 考 文 献

1. Alfred NM. *Physical Pharmacy*. West Lafayette, Indiana: Lea & Febiger, 1960; 405~416.
2. Connors A, et al. Theoretical analysis of comparative studies of complex formation. *J Pharm Sci* 1966; 55:773~774.
3. Chaplin D. Lowering of plasma concentration of (+)-6-methyl-2-naphthaleneacetic acid (naproxen) by aspirin in rats. *Chem Pharmacol* 1973; 22:1589.

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF COMPLEX FORMATION CONSTANTS OF NAPROXEN WITH CAFFEINE, NICOTINAMIDE AND SALICYLIC ACID IN AQUEOUS SOLUTION

QH Shi, JJ Wang, XD Liu and JH Zhang

(Department of Pharmacy, Neimenggu Medical College, Huhehot 010059)

ABSTRACT The interaction between water insoluble drug naproxen with caffeine, nicotinamide and salicylic acid in aqueous solutions were determined by spectrophotometry. Naproxen was found to form 1:1 molecular complex with these substances. The complex formation constants were determined by spectrophotometry at room temperature.

The thermodynamic functions associated with complexation of naproxen-drugs were also evaluated. It may be concluded that the complex formation may be attributed to hydrogen bonding since enthalpy changes were shown to be a few $\text{KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Key words Caffeine; Nicotinamide; Salicylic acid; Naproxen; Formation constant