

# The Interaction Study of the Inclusion of Fexofenadine with $\beta$ -Cyclodextrin by NMR

Jie Pan<sup>1\*</sup>, Yujing Zhao<sup>2</sup>, Yumei Zhao<sup>3#</sup>

<sup>1</sup>Institute of Radiology and Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing

<sup>2</sup>Affiliated Hospital, Academy of Military Medical Sciences, Beijing

<sup>3</sup>Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing

Email: toto\_wl@msn.com, #zym800115@163.com

Received: Feb. 7<sup>th</sup>, 2017; accepted: Feb. 20<sup>th</sup>, 2017; published: Feb. 27<sup>th</sup>, 2017

## Abstract

**Objects:** To study the interaction between Fexofenadine and  $\beta$ -cyclodextrin and the geometry structure of the complexation in solution. **Methods:** The interaction study of the inclusion between fexofenadine and  $\beta$ -cyclodextrin in aqueous solution was attempted by <sup>1</sup>H-NMR and 2D-ROESY. **Conclusion:** The results of <sup>1</sup>H-NMR of chemical shift changes and 2D-ROESY in different proportion complexation suggest that there was interaction between FFD and  $\beta$ -CD, and when the molar ratio of fexofenadine to  $\beta$ -cyclodextrin is one, the p-phenyl ring of fexofenadine is predominantly included within  $\beta$ -cyclodextrin cavity, which penetrates deep from the wider rim.

## Keywords

Fexofenadine,  $\beta$ -Cyclodextrin, Interaction, NMR, 2D-ROESY, Geometry Structure

# 应用核磁共振技术研究盐酸非索非那定与 $\beta$ -环糊精包合的相互作用

潘洁<sup>1\*</sup>, 赵玉静<sup>2</sup>, 赵玉梅<sup>3#</sup>

<sup>1</sup>军事医学科学院放射与医学研究所, 北京

<sup>2</sup>军事医学科学院附属医院, 北京

<sup>3</sup>军事医学科学院毒物药物研究所, 北京

Email: toto\_wl@msn.com, #zym800115@163.com

收稿日期: 2017年2月7日; 录用日期: 2017年2月20日; 发布日期: 2017年2月27日

\*第一作者。

#通讯作者。

**文章引用:** 潘洁, 赵玉静, 赵玉梅. 应用核磁共振技术研究盐酸非索非那定与  $\beta$ -环糊精包合的相互作用[J]. 分析化学进展, 2017, 7(1): 16-20. <https://doi.org/10.12677/aac.2017.71003>

## 摘要

目的：研究溶液状态下盐酸非索非那定(FFD)与 $\beta$ -环糊精相互作用过程以及包合物立体构型。方法：应用核磁共振(NMR)技术如1D-NMR和2D-ROESY的方法研究了盐酸非索非那定(FFD)与 $\beta$ -环糊精在水溶液中的包合过程以及包合物的立体结构。结论：根据FFD/ $\beta$ -CD不同比例包合物 $^1\text{H-NMR}$ 中化学位移的变化以及2D-ROESY，可以判定，盐酸非索非那定与 $\beta$ -环糊精发生了包合，而且当比例为1:1时，主要是单取代苯环进入 $\beta$ -CD空腔内，而且是从 $\beta$ -CD的宽口进入。

## 关键词

盐酸非索非那定,  $\beta$ -环糊精, 包合物, 核磁共振, 2D-ROESY, 立体结构

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

盐酸非索非那定是组胺 H1-受体拮抗药，无抗胆碱和抗肾上腺素受体作用，属于无镇静作用的第 2 代抗组胺药[1]，用于治疗季节性过敏性鼻炎及慢性特发性荨麻疹，具有很好的临床治疗效果，且无催眠等中枢神经不良反应[2]。但其水溶性差，生物利用度低，当其与  $\beta$ -环糊精包合时，溶解度明显增加。本文应用 NMR 技术研究了溶液状态下其与  $\beta$ -环糊精的包合过程以及包合物的立体结构。

## 2. 实验部分

### 2.1. 样品

盐酸非索非那定由本实验室合成，纯度为 99.9%； $\beta$ -环糊精，西亚试剂购置，纯度 99.9%。

### 2.2. 样品制备

保持盐酸非索非那定的浓度  $1 \times 10^{-2}$  M 不变，加入  $\beta$ -CD 的量分别为 1.13 mg、2.27 mg、4.54 mg 和 11.35 mg，得到不同配比的复合物(1, 2, 4, 10)。

### 2.3. 实验仪器及条件

1D 和 2D 核磁共振实验均在日本电子 ECA-400 型超导傅立叶变换核磁共振仪上进行的。该仪器配有产生选择脉冲的 Laminar 波形发生器和 5 mm z-轴梯度脉冲多核探头。以重水做溶剂，HDO 在 4.63 ppm 处的信号做标准。实验温度为 25℃。

对于  $^1\text{H}$  NMR 实验，谱宽 9.18 kHz，数据点 32768，90°脉冲宽度 10.88  $\mu\text{s}$ ，弛豫延迟 1.2 s，扫描次数 16。

2D  $^1\text{H-}^1\text{H}$  COSY 谱采用梯度的双量子滤波(DQF-COSY)实验，采用下列脉冲序列： $(90^\circ-t_1-90^\circ-\Delta-90^\circ-t_2)_n$ ，其中  $\Delta = 10 \mu\text{s}$ 。F1 轴：2429.5 Hz；数据点 512。F2 轴：2429.5 Hz；数据点 1024。扫描次数 16。每个  $t_1$  增量累加 1 次，弛豫延迟 1 s。

对于 2D-ROE 实验，采用旋转坐标系的 NOESY 实验。其脉冲序列为： $(90^\circ-t_1-SP-t_2)_n$

### 3. 实验结果与讨论

#### 3.1. $\beta$ -CD 对药物 $^1\text{H-NMR}$ 的影响

图 2A 为游离态盐酸非索非那定(1)的  $^1\text{H-NMR}$  谱。其中六元环以及脂肪链部分的信号出现在 1.3~3.0 ppm。由于在游离态和包合物中信号无明显区别,因此在图 1 中未标出。根据苯环取代剂效应和 DQF-COSY 谱得到的信息,对图 2A 种各信号作了指定,结果标示在图 2A 中有关信号的上方。

图 2B~E 为不同包合物中盐酸非索非那定的  $^1\text{H}$  谱。测定这些谱图的其他条件相同,只是  $\beta$ -CD 与药物的摩尔比不同。从图中很明显的看到,当药物与  $\beta$ -CD 包合后,其芳环氢信号与游离态(图 2A)是有很大区别。为了确定信号的归属,本文采用 DQF-COSY 方法 FFD 做了测定,结果如图 3 所示。DQF-COSY 谱包含的信息与普通的 COSY 谱相同,但它有一个重要的特点即抑制了单峰的强度,对其他弱信号的观测干扰较小,因此,适用于研究以重水为溶剂并且浓度较低的样品质子之间的自旋偶合作用。在图 3 中对角峰与一维谱中的各信号相对应,交叉峰反映了信号间的自旋耦合相关。沿连接对角峰与交叉峰的连线,可以找出每个自旋系统的信号。药物的芳环  $^1\text{H}$  信号出现在 7.1~7.6 ppm 范围。根据图 3 中出现的偶合相关信号和偶合常数的大小,各峰的归属应如图 2A 中所示。

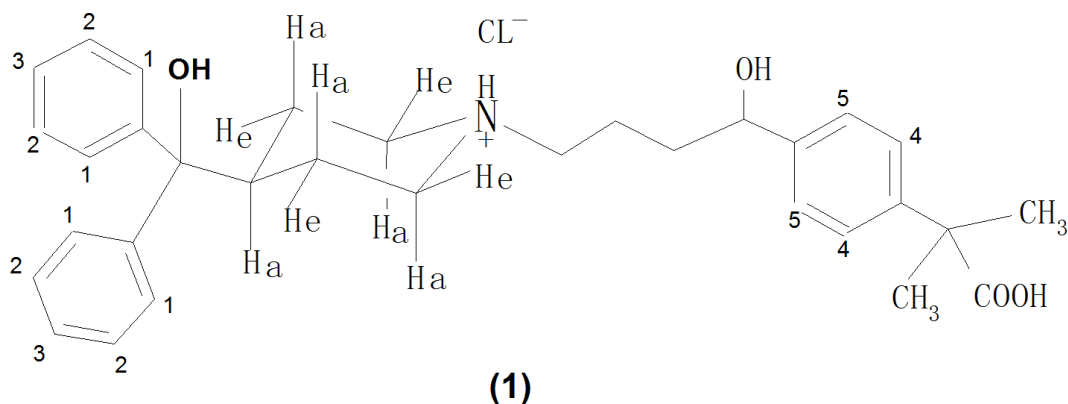


Figure 1. The structure of fexofenadine

图 1. 盐酸非索非那定的结构

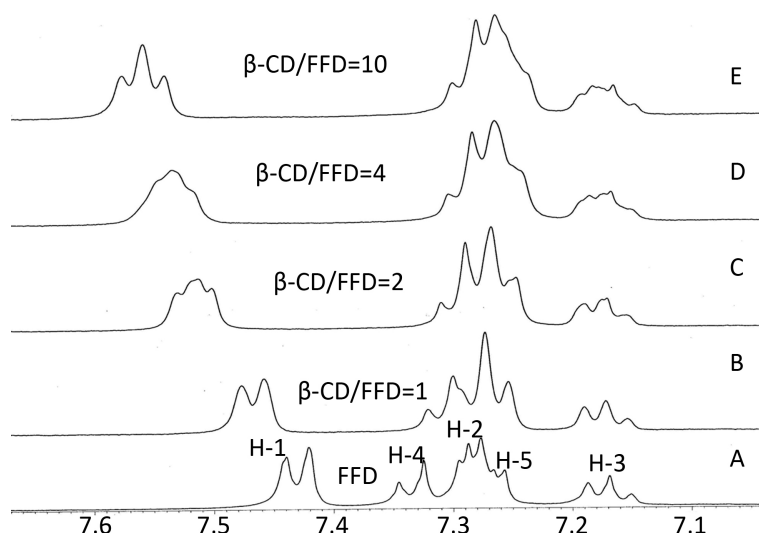


Figure 2. The  $^1\text{H-NMR}$  of FFD of different proportion complexation

图 2.  $\beta$ -环糊精与盐酸非索非那定不同包含比例的 FFD 的部分  $^1\text{H-NMR}$

图2中当药物与 $\beta$ -CD包合后,其芳环氢信号与游离态是有很大区别,而且包合物中随 $\beta$ -CD的浓度的提高,H-1的化学位移明显低场移动,H-2、H-4高场移动,H-3信号变化不明显,这充分说明药物的芳香环部分进入 $\beta$ -CD的空腔内,被环糊精包合,而且药物在水中的溶解度也明显增加。

### 3.2. 盐酸非索非那定对 $\beta$ -CD $^1\text{H-NMR}$ 的影响

图2E为游离态的 $\beta$ -CD  $^1\text{H-NMR}$ 谱。由于在游离态和包合物中 $\beta$ -CD的 $\text{H}_1$ 信号无明显区别,故在图中未标示出。根据 $\beta$ -CD的DQF-COSY谱(图3)以及偶合关系:中心在3.93 ppm的双峰、3.82的三重峰、3.51 ppm的四重峰和3.46 ppm的三重峰可分别指定为 $\text{H}_1$ 、 $\text{H}_3$ 、 $\text{H}_2$ 、 $\text{H}_4$ 。 $\text{H}_5$ 和 $\text{H}_6$ 峰重叠,在DQF-COSY谱中从 $\text{H}_4$ (3.46 ppm)出发可以找出3.71 ppm处为 $\text{H}_5$ ;考察图4A-E可以发现,包合物中随药物的浓度的提高, $\beta$ -CD的 $\text{H}_2$ 和 $\text{H}_4$ 信号无明显的变化,而 $\text{H}_3$ 和 $\text{H}_5$ 信号则呈现明显的高场位移, $\text{H}_3$ 在图4B中分别与 $\text{H}_6$ 相重合, $\text{H}_5$ 则位移到 $\text{H}_2$ 和 $\text{H}_4$ 之间。芳环属于磁各向异性很强的基团,进入 $\beta$ -CD的空腔内会引起 $\text{H}_3$ 和 $\text{H}_5$ 信号向高场位移。因此,这个事实与盐酸非索非那定的芳环部分进入 $\beta$ -CD空腔内的推断相一致。

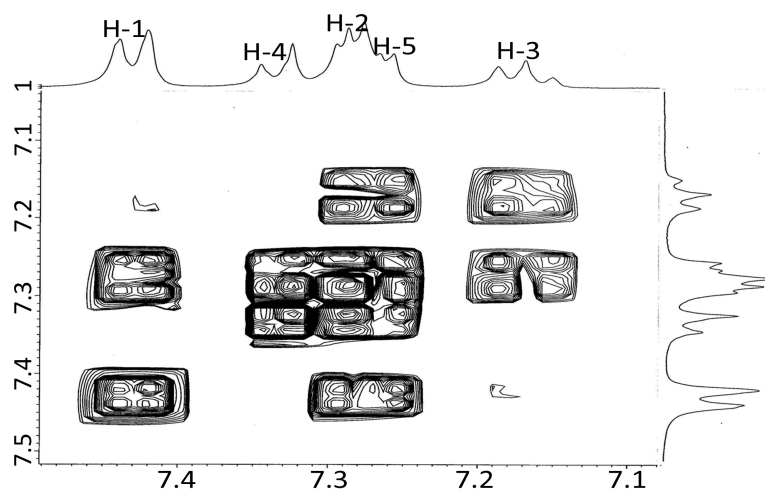


Figure 3. The COSY of FFD

图3. FFD的COSY谱

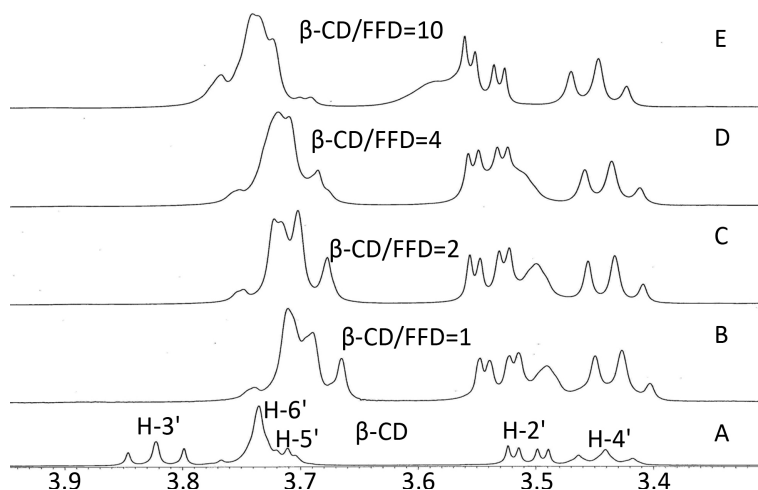


Figure 4. The  $^1\text{H-NMR}$  of  $\beta$ -CD in different proportion complexation

图4. 不同比例包合物中 $\beta$ -CD的 $^1\text{H-NMR}$ 谱

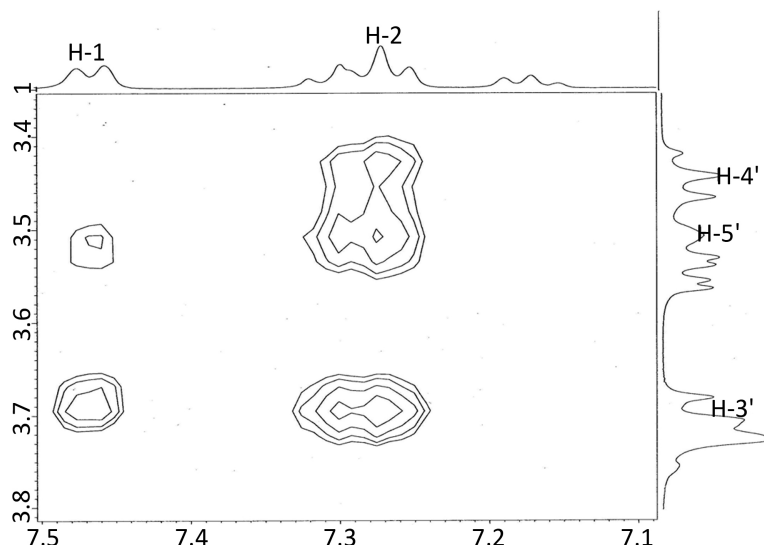


Figure 5. The NOESY of complexation (1:1)

图 5. 包合物(1:1)的 NOESY 谱

### 3.3. 包合物的立体结构

若深入的研究包合物的立体结构，需要借助 2D-ROESY 谱。 $\beta$ -CD 分子呈圆筒形状，内腔直径约为 7Å，并且 H<sub>3</sub>'和 H<sub>5</sub>'在空间上接近，因此，若芳环部分被包藏在  $\beta$ -CD 的空腔内，则芳环氢与  $\beta$ -CD 的 H<sub>3</sub>'和 H<sub>5</sub>'在空间上接近，有可能出现 NOE。由图 5 可以发现，FFD:  $\beta$ -CD 为 1 时，H-1、H-2、与 H-3'和 H-5'有交叉峰，而且，H-2 和 H-4'也存在交叉峰，由此可知：主要是单取代苯环进入  $\beta$ -CD 空腔内，而且是从  $\beta$ -CD 的宽口进入。

## 4. 结论

本文应用 1D-NMR 和 2D-NOESY 的方法研究了盐酸非索非那定与不同比例的  $\beta$ -环糊精形成包合物的过程以及立体结构，当摩尔比例为 1:1 时主要是 FFD 的单取代苯环部分从宽口进入  $\beta$ -环糊精的空腔内。

## 参考文献 (References)

- [1] Borade, P.S., Ballary, C.C., Currie, G.P., *et al.* (2006) Modern H<sub>1</sub>-Anti-Histamines in Asthma. *Drug Discovery Today*, **3**, 253-260.
- [2] Sun, J., Lu, R., Fan, X.W., *et al.* (2007) The Important Roles of Transporter Protein in Drug Delivery. *Chinese Pharm J*, **42**, 164-170.

**期刊投稿者将享受如下服务：**

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[aac@hanspub.org](mailto:aac@hanspub.org)