## 嘉南藥理科技大學專題研究計畫成果報告

# 光敏感藥物之光化學反應研究(一) — 非固醇類消炎藥(NSAIDs)

計畫類別: ☑個別型計畫 □整合型計畫□

計畫編號: CNAC-92-07

執行期間:92年1月1日至92年12月31日

計畫主持人:郭玉萍

共同主持人:汪文忠

計畫參與人員:施佩禎

執行單位:醫藥化學系

中華民國93年2月1日

關鍵字:光敏感藥物、非固醇類消炎藥物(NSAIDs)、FTIR、間質隔離法

前言

光敏感藥物(photosensitivity drug)一直是學者有興趣的研究主題,了解藥物 使病患對光敏感而引起皮膚癌或藥物因本身之光解反應而產生毒性物質或副作 用等,都是重要課題。目前常見光敏感藥物如 diuretic、antibaterial、及非固醇類 消炎藥物(NSAIDs)等均含有環狀不飽和結構,因此易產生π→π\*躍遷而吸收 UV 光,進而引發一系列光化學反應。根據文獻報導其中又以 2-arylpropinoic acid 衍 生物系列的 NSAIDs 光敏感性最明顯(1)。Moore 等人(2)以 flash photolysis 法比較 三種風濕性關節炎非固醇類用藥的光解反應,發現 naproxen 和 benoxaprofen 光 解活性較 indomethacin 高,並由 EPR 實驗判定 naproxen 先進行 decarboxy 反應 產生 benzyl 自由基,然後在溶液中再進一步氧化。相反的, Miranda 等人卻提出 ketoprofen 的光解反應初步乃從 carboxyl 官能基產生內部電子轉移至 carbonyl 官 能基<sup>(3)</sup>。此外其他藥物和 2-arylpropinoic acid 系列的 NSAIDs 共存時所產生影響 也有不少研究,如 Miranda 等人將β-cyclodextrin和 naproxen 一起照光以研究其 溶血性,結果展現出β-cyclodextrin 加成光解反應的效果<sup>(4)</sup>。且由 GC/MS 和 NMR 分析發現 naproxen 主要光解產物也因存在β-cyclodextrin 而不同。Miranda 等人也 研究了脂類、蛋白質、及核酸在光解反應中扮演的角色(5)。因為光解光源能量不 同、藥物結構不同、再加上其他共存藥物以及藥物附形劑的影響不同,造成不同 光解系統的反應機構及產物和所產生藥理現象均不同,所以光敏感藥物光活性的 領域真是非常多變化且有趣,值得深入探討。雖然關於這系列藥物的研究成果不 少,但並未有直接觀測到各光解產物的紅外光譜文獻記載,所以希望藉由本計畫 成果來提供此方面訊息,以確實了解其可能之光化學反應機構。

#### 實驗方法

實驗方法乃採用操作簡單,應用對象廣且準確性高之FTIR光譜法配合高溫間質隔離法,並以傳統UV光源照射,來偵測光敏感藥物照光前、後系統物種之變化。

以 KBr 粉末扮演 matrix 角色,隔離藥物分子,可降低光解系統之複雜性,

有助於光譜之解析。將各藥物分別以精秤方式和 KBr 研磨混合均勻後再以 KBr 稀釋至藥物對 KBr 比值約為 1/150~1/500 濃度。實驗藥物純度為 99%以上,同一樣品同時打壓製成多片,以進行不同時間的照光及熱效應實驗。實驗前 KBr 均經高溫乾燥。熱效應實驗則將打片好之藥品放進烘箱(150~200℃)1至3小時。

本光解反應可控制的實驗變因包括光解波長、光解時間、含氧量以及添加物 (如添加少量極性溶劑、蛋白質等生理成分)之影響等。又因為照光過程常伴隨熱效應,因此也將有系統的分析各 NSAIDs 的熱解反應產物,以和光解結果加以比較。

#### 結果與討論

實驗藥物中 D-alanine 穩定性高,幾乎不進行光解反應;所以本報告僅就三種對光較敏感之藥物 ketoprofen、ibuprofen、naproxen 結果加以探討。KBr 的空白實驗結果,如同以前曾進行之研究結果,在  $1106.9~{\rm cm}^{-1}$  偵測到  $O_3$ 之吸收,乃空氣中氧氣因 UV 光解產生並吸附於 KBr 鹽片上而得。ibuprofen、ketoprofen、naproxen 的 IR 光譜變化如圖  $1\sim \mathbb{B}$  3 所示,我們比較了(a)光解前、(b)蓋上蓋玻片之光解結果、(c)直接照射汞燈之光解結果、及(d)加熱至約  $200~{\rm C}$ 之光解結果 四種狀況,而波數則整理於表一中。因為實驗中所探討者均為多原子分子,IR 光譜圖相當複雜,尚未能完全分析及 assign,基本上可先分為指紋區、單鍵區、芳香苯環區、C=O、C-H 以及 OH 等官能基吸收區。僅就三種藥物反應簡單討論如下:

圖 1. (a)中 ibuprofen 的吸收和文獻記載 (6)完全一致。而(b)以玻片當 filter 的 照光結果和加熱實驗(d)所得之光譜圖則非常相近,且均和(a)中 ibuprofen 較強的 吸收峰位置接近,除了可能因高溫揮發、移動,產生分子聚集而造成吸收峰信號 強度全面大量降低、譜帶變寬及少許的紅位移之外,並未觀察到新產物,可知當 光源 UV 部分被過濾時,可見光和 IR 光對 ibuprofen 只是造成溫度上升的熱效應,不足產生其他分解反應。但(c)直接光解時,明顯見到原 ibuprofen 的吸收,例如 1720.5 cm <sup>-1</sup> 處代表-COOH 的 C=O 信號急速下降而完全消失外,且在 2335 及 668.3 cm <sup>-1</sup> 附近產生二很強的新吸收峰。此乃吸附於 KBr 鹽片上  $CO_2$  的吸收,並非空氣中的氣態  $CO_2$ ,可知其源自於藥物光解產物,因被 trapped 於鹽片中,沒有完全散出,證明了 ibuprofen 光解時確實產生-COOH 的斷裂。此外,在 719.9、 800.6、843.9、1021.3、1169、1339.4、1366.6、1383.8、1418.6、1436.2、1456.8、1487.8、及 1506.6 cm <sup>-1</sup> 處的微小吸收及 2869.9、2928.6、2957.3 cm <sup>-1</sup> 苯環上 C-H 振動吸收推斷可能產物具芳香苯環的結構,但並未見到可能為 C=O 或 O-H 的特徵吸收,但因信號弱,也無法確定產物僅有一種。

比較圖 2.(a)和(d),ketoprofen 之 IR 吸收加熱前後位置幾乎一致,同樣也產生因熱效應而使 peak 變寬且變弱之現象,但另外發現(a)中 968.8、1228.8 和 1421.9、1446.1、1457.7 cm  $^{-1}$  相對於 ketoprofen 的其他 peak 而言 peak width 稍大,

且加熱後 decay 程度也較其他吸收峰顯著,表示其來源分子結構可能不穩定,暫時將此部分振動吸收歸諸於可能存在另一共振結構或是 impurity。對於 ketoprofen而言,熱效應一樣無法產生  $CO_2$  產物。從圖 2. (b)及(c)發現光解結果和圖 1.最大的差異乃在於照光時無論是否加上蓋玻片(即可見光或紫外線),均可得到明顯的光解效果一即原 ketoprofen 的信號快速 decay 並伴隨產生  $CO_2$  的強吸收,表示二氧化碳確是光解產物,ketoprofen 不僅對光敏感性遠勝於 ibuprofen,且 ketoprofen光解反應之 threshold energy 也遠小於 ibuprofen。此外產物的吸收信號中較強者為  $658.9 \cdot 701.6 \cdot 756.6 \cdot 797.7 \cdot 1033.1 \cdot 1157.6 \cdot 1446.8 \cdot 1487.0 \cdot 1600.1 \cdot 1683.5 \cdot 2929.1 \cdot 2966.7 \cdot 3026.9 \cdot 3059.9 cm<sup>-1</sup>,和 benzopheone 結構之 IR 吸收相近,將之暫時 assign 為化合物(4)之結構。$ 

圖 3. (a)中 naproxen 之 IR 光譜和文獻記載<sup>(6)</sup>比對無誤。(d)光譜也表現出其熱穩定性。至於(b)及(c)的光解結果則和 ketoprofen 類似,低於紫外光的能量即可產生光解反應,而分解出大量  $CO_2$ ,同時因分子結構僅-COOH 產生變化,除了 C=O 及 O-H 部分外,其他官能基變化不大,所以光解產物吸收位置和 naproxen 之吸收位置僅產生 1-7 cm<sup>-1</sup> 的紅位移(詳如表一中所示),且因有 1730 cm<sup>-1</sup> 的吸收,可能具有 C=O 官能基,暫時 assign 為化合物(2)之結構。

由以上結果確知因為三種藥物光解反應均在空氣中進行,且光譜上並未和 KBr 之空白實驗一樣見到  $O_3$  的信號,所以可能當分解出  $CO_2$  後  $O_3$  即參與了氧化 反應,對 naproxen 而言,Moore 等人 $^{(2)}$ 提出光解反應機構和我們的結果相吻合:

$$M_{\text{OM}}$$

實驗中並沒未發現 O-H 的振動吸收,所以無法確認是否產生化合物(1)。同理,因 ketoprofen 光解行為和 naproxen 類似,從產物狀態無法判斷是否進行分子內電子轉移行為,可能進行相同反應機構,如此則產生下方產物:

至於 naproxen 的光解機構,因目前實驗中光源穩定性不夠,無法掌控光解效率及產物的量,造成產物吸收信號太小,未見到 C=O 的特徵吸收,僅能得知芳香苯環結構,尚需進一步探討驗證。

#### 結論

2-arylpropinoic acid 衍生物系列光解結果均產生 CO<sub>2</sub>,且知 naproxen 和 ketoprofen 光解反應之 threshold energy 比 ibuprofen 小。雖光譜鑑定尚有困難,但仍可得到一些訊息。實驗改進空間尚有,如控制光源穩定性,改進光解 filter 的種類、調整光解反應時樣品周遭環境控制,並需進一步再測試初步產物的穩定性,以確認更準確的光解反應機構。以本實驗為一開始,未來將可繼續其他光敏感藥物之光解反應條件,希望能夠藉由對各藥物光穩定性及光解產物研究,以為藥物臨床研究及醫療效提供一些基礎參考資料。

#### 謝誌

感謝教育部及嘉南藥理科技大學提供經費,使本實驗得以完成。

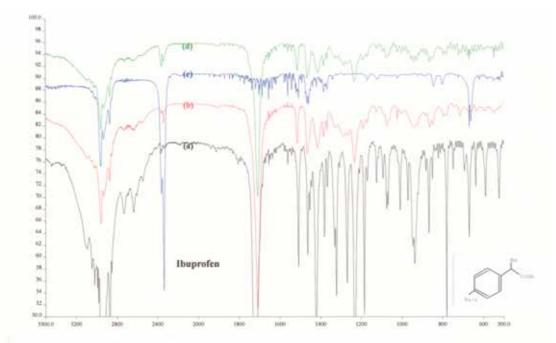
### 參考文獻

- 1. D. E. Moore, *Drug Safety*, 2002, 25(5) 345-372 and its references in.
- 2. D. E. Moore and P. P. Chappuis, *Photochemistry and Photobiology*, 1988, 47(2): 173-180.
- 3. F. Bosca, M. A. Miranda and G. Carganico et al., *Photochemistry and Photobiology*, 1994, 60: 96-101.
- 4. M. Consuelu Jimenez, M. A. Miranda and R. Tormos, *J. of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 104 (1997) 119-121.
- 5. F. Bosca, M.L. Marin and M. A. Miranda, *Photochemistry and Photobiology*, 2001, 74(5): 637-655.
- 6. "The Aldrich library of FT-IR spectra", Milwaukee, Wisconsin: Aldrich, c1997.

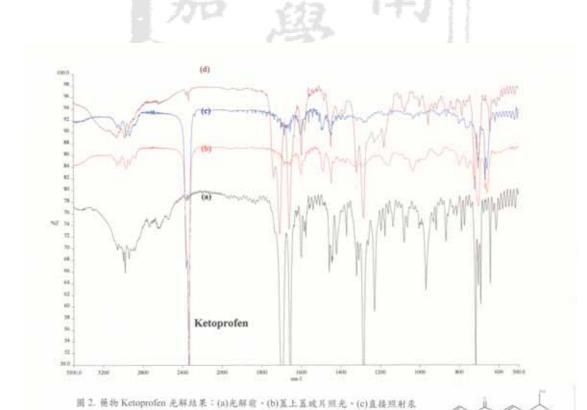
表一 藥物光解實驗之 IR 吸收波數(cm<sup>-1</sup>)比較表

	Ibuprofen (C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> )				Ketoprofen (C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> )			Naproxen (C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> )				
	(a)	(b)	(c)	(d)	(a)	(b)	(c)	(d)	(a)	(b)	(c)	(d)
	522.6(m)	. ,	525.6		614.9			614.9	569.2			
	589.1(m)		617.3		643.2			643.2	600.9	(10.0	C10.0	600.9
	637.2(m)								642.6	618.0	618.0	642.6
$CO_2$	037.2(111)		660.1			658.9	658.9		042.0	658.8	658.8	042.0
	668.9(m)		668.3			668.2	668.2			668.3	668.3	
	60 <b>2</b> 0( )			5141	675.74			675.74	674.9	672.2	<b>500.1</b>	674.9
	692.0(w)	714.8	719.9	714.1	691.8 704.2	701.6	701.6	701 704.2	743.4	743.4	720.1	743.4
	747.5(w)	714.0	717.7	796.2	717.4	701.0	701.0	717.4	794.4	794.4		794.4
	780.0(s)	780				759.6	765		805.3	805.3		805.3
		800	800.6		773.4	707.6	700	701	819.9	819.9	811.9	819.9
	849.5(w)	849.5	843.9	846.4	787.9 811.6	797.6	798	781	855.6	855.6	852.0	855.6
		863.1		863.4	867.0			867.0	864.5	864.5		864.5
	881.0(w)								897.2	897.2		894.0
	937(br.)	939.7		941.4	916.3				926.3	926.3	921.7	923.5
	969.8(w)			and the second second	968.8			969	965.7		961.8	966.4
C-C	1008.5	1001.0	1001.0	1001.0								
	1067.4	1021.3	1021.3	1021.9		1033.1	1033.1		1029.1	1020 1	1034.1	1029.1
		1071.0		1071.3	1079.4	1033.1	1033.1	1079.4		1072.8	1034.1	1029.1
	1092.2	10,110			10,,,	17			- +	1		10,210
$O_3$ ?					4000	-	P	4	1091.1			1091.1
	1123.8 1168.8	1124 1168.3	1124 1169	1124 1168.3	1134.8	1157.6	1		1120.9 1159.6			1120.9 1159.6
		1185	1109	1185	1175.3	1137.0		1175	1175.6			1175.6
			140	1100	1195.4	15.	-	11.0	1194.6	1194.6	11,011	1194.6
C-O	1231.7(vs)	1231.9		1231.9	1228.8			1225	1228.1			1228.1
	1268.7(s)	1285.2	-	1285.2	1286.3			1285.3	1265.3		1265.3	1265.3
C-O	1321.6(s)	1283.2	The second name of the second	1322	1308.8	7		1308.8	1276.9	1276.9		1276.9
	102110(5)	1022		1022	1319.7.			1319.7.	-	1		
$CH_3$	1329.5		1339.4		The State of				1346.9	1346.9		1348.9
			1366.6	1365.7 1383.9	1370.1			1370.1	1395.7	1205.7	1391.3 1394.3	1205.7
		1383.9 1412.5	1383.8 1418.6	1412.2	1	N. 1				1419.5	1394.3	1395.7 1419.5
		1.12.0	1436.2		1421.9					1.17.0		1 11710
	1451.4				1446.1	1446.8	1447.5	1447.5	1436.9			1436.9
C=C	1462.4	1462.8	1456.8 1487.8	1465.3	1457.7	1487.0	1480 0			1463.5 1486.8		1461.7
C_C	1507.6			1512.7	1557.5	1407.0	1407.7	1557.5			1505.4	1504.2
					1575.5			1575.5				
					1598.3	1600.1	1600.7	1598.3	1603.6		1603.6	
C=O					1656.0	1683	1683	1656.0	1630.9 1681.8	1630.9	1630.9 1681.8	1630.9 1681.8
-0	1720.5(vs)	1708.1		1707.3	1698	1003	1003	1698	1001.6	1705.4	1705.4	1001.0
	.= (. *)								1729.0	1729.0		1729.0
		22254	2225 57	22254		2225 5	2227		1925.4.		2222 1	1925.4
$CO_2$		2335(w)	2335.7(s) 2361.5	2335(w)		2335.7 2361.5	2335.7 2361.5			2332.1	2332.1 2357	
С-Н	2633.3	2633	<u>2301.3</u>		2627.1	2301.3	2301.3				2331	
		2731			2733.5							
									2839 4	2832.2	2832.2	2839.4
		2869.9	2869.9	2869.5					2879.5	2872.1	2872.1	2879.5
		2928.6	2928.6					2939	2937.9		2930.6	2937.9
	` /	2955.4	2957.3	2955.8	2979.2	2966.7	2966.7	2979	2974.4			2974.4
	2991.7 3020.2					3026.9	3026.9		3003.6			3003.6
	.5020.2				3060			3060	2002.0			2002.0
О-Н	3438				3291.0							

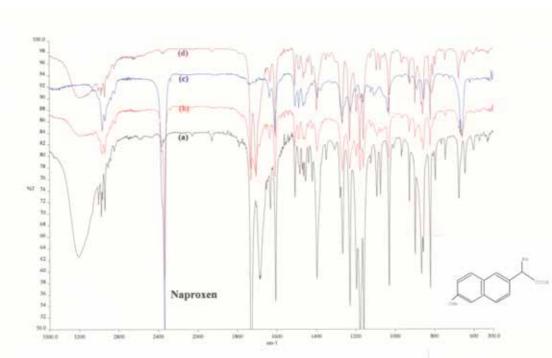
註 (a)光解前、(b)蓋上蓋玻片、(c)直接照射汞燈、及(d)加熱至約 200℃ 之光解結果



園 1. 蒂物 Ibuprofen 光解结果:(a)光解前、(b)蓋上蓋玻片照光、(c)直接照射汞燈。 及(d)加熱至約 200℃之光解結果



撥、及(d)加熱至約200℃之光解結果



園 3. 藝物 Naproxen 光解結果: (a) 光解前 \* (b) 蓋上蓋或片照光 \* (c) 直接照射汞燈 \* 及(d) 加熱至的 200°C之光解結果

