

小檗碱- β -环糊精包合物的制备工艺研究

齐腊梅*

(安徽医科大学附属安庆医院, 安庆 246003)

[摘要] 目的: 优选小檗碱- β -环糊精包合物的最佳制备工艺。方法: 采用正交试验法, 以包合物的收率、包合率为评价指标, 优选包合温度、包合时间、主客分子投料比, 确定最佳包合条件。结果: 饱和水溶液法制备小檗碱- β -环糊精包合物的最佳工艺为: 温度为 80℃, 包合 2 h, 主客分子投料比为 4:1($g \cdot g^{-1}$)。结论: 优选的包合条件包合物收率及小檗碱包合率高, 工艺切实可行。

[关键词] 小檗碱; β -环糊精; 包合物; 正交试验

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)03-0008-02

小檗碱(Berberine)属于异喹啉类生物碱, 为中药黄连、黄柏的主要活性成分之一。近年来人们研究发现, 黄连素具有抗心律失常、扩张冠状血管、降血糖、降血脂、抗肿瘤、抗血小板、抗消化性溃疡等药理作用^[1-2]。但小檗碱水溶性较差, 且味苦, 严重影响了小檗碱的临床应用。包合技术具有提高难溶性药物溶解度, 提高生物利用度, 掩盖异味等作用, 因此本文以 β -环糊精为包合材料, 通过正交试验法优选小檗碱包合物的制备工艺, 为进一步研究小檗碱口服新制剂提供实验依据。

1 试验材料

1.1 药品与试剂 小檗碱(成都锦华药业, 080315), β -环糊精(天津市光复精细化工研究所), 无水乙醇(上海中试化工总公司), 甲醇(上海振兴化工一厂), 蒸馏水(自制)。

1.2 仪器 79-1 磁力加热搅拌器, HH-S₂ 系列恒温水浴锅, DZF-200 型真空干燥箱, BS224S 电子天平, SSI 高效液相色谱仪, ANASTAR 色谱工作站。

2 试验与结果

2.1 预试验 在包合过程中, 包合温度、包合时间、主客分子投料比、分散溶剂的量、搅拌速度等往往影响包合物的收率及药物的包合率。通过查阅文献^[3]及预试验, 发现分散溶剂的量和搅拌速度只要设定

在一定范围内对实验结果影响不明显, 而包合温度、包合时间、主客分子投料比对包合过程影响较大, 因此选择这 3 个因素进行考察。

2.2 正交试验

2.2.1 正交试验设计 在预试验的基础上, 选择包合温度、包合时间、主客分子投料比这 3 个因素进行考察, 每个因素选取 3 个水平, 按 L₉(3⁴) 正交表设计实验, 因素水平安排见表 1。

表 1 包合工艺因素水平安排表

因素	A	B	C
水平	包合温度 /	包合时间 / h	投料比(-CD : berberine)
1	60	2.0	4:1
2	70	4.0	6:1
3	80	6.0	8:1

2.2.2 考察指标的确定 包合物收率是反映包合物的实际产率, 而包合率是考察药物被包合程度的重要指标, 因此选择收率和包合率为考察指标。收率(%) = [包合物重量 / 总投料量] × 100%; 包合率(%) = [包合物中小檗碱含量 / 小檗碱投料量] × 100%。

2.2.3 制备方法 称取小檗碱 0.5 g, 加入 5 mL 左右的蒸馏水, 水浴加热使溶解; 另根据投料比称取一定量 β -环糊精置小锥形瓶中, 在包合温度下加蒸馏水溶解制成饱和溶液; 将小檗碱溶液缓慢滴加至 β -环糊精饱和溶液中, 继续搅拌包合时间, 取出, 放置室温置冰箱内冷藏过夜; 取出过滤, 用适量蒸馏水洗涤, 再用适量热乙醇洗涤, 得黄色疏松状包合物粉末, 置干燥箱中 40℃ 干燥后, 称重, 记录。精密称取

[收稿日期] 2009-08-11

[通讯作者] * 齐腊梅, Tel: (0556) 5223950; Email: qlm4376@163.com

10.0 mg 包合物置 10 mL 容量瓶, 加甲醇至刻度, 超声 20 min, 冷后用甲醇定容, 滤过, 取续滤液, 稀释后进样, 记录峰面积。

2.2.4 正交试验结果 按正交实验方案, 进行 9 组实验, 每组平行 3 次。对正交试验结果进行统计分析, 评价各因素对制备工艺影响的显著性。结果见表 2~3。

表 2 小檗碱包合物正交试验

试验号	因素				评价指标								
	A	B	C	D	收率			包合率					
					1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	1	1	1	1	77.6	67.2	72.4	217.2	82.7	63.2	56.3	202.2	
2	1	2	2	2	56.9	63.7	69.1	189.7	55.1	50.6	59.8	165.5	
3	1	3	3	3	70.4	73.6	73.3	217.3	32.0	76.5	41.3	149.8	
4	2	1	2	3	78.3	78.0	72.9	229.2	71.2	79.3	60.0	210.5	
5	2	2	3	1	56.4	68.6	72.7	197.7	34.4	52.4	27.1	113.9	
6	2	3	1	2	70.0	54.4	75.2	199.6	53.9	73.4	44.8	172.1	
7	3	1	3	2	72.8	78.7	78.7	230.2	78.2	67.7	55.1	210.0	
8	3	2	1	3	62.0	68.4	62.8	193.2	58.7	66.0	61.6	186.3	
9	3	3	2	1	58.6	64.9	63.4	186.9	49.3	45.2	34.2	128.7	
收率	A B C D				k1 k2 k3			S					
					624.2 626.5 610.3			17.07 557.56 104.04					
包合率	K1 K2 K3				G=1 861 CT=128 271.15								
	517.5 496.5 525.0				48.5 2 018.35 431.02								
	S				G=1 539 CT=87 723								

表 3 方差分析表

方差来源	离差平方和		自由度	方差		F 值	显著性
	收率	包合率		收率	包合率		
A	17.07	48.5	2	8.54	24.25	0.26	0.26
B	557.56	2 016.35	2	278.78	1 009.18	8.35	10.96 ** **
C	104.04	431.02	2	52.04	215.52	1.56	2.34
D(误差)	600.81	1656.67	18	33.38	92.04		

$F_{0.05(2, 18)} = 3.55, F_{0.01(2, 18)} = 6.01$

正交试验结果显示: 对收率影响的主次顺序皆是 $B > C > A$, 最佳组合因素是 $A_2B_1C_3$; 对包合率影响的主次顺序亦是 $B > C > A$, 最佳组合因素为

$A_3B_1C_1$; 方差分析结果表明: B 因素对收率和包合率都有显著性影响, 而 A、C 因素影响不显著。由于小檗碱的溶解度低, 高温有利于小檗碱充分的溶解, 有利于包合, 所以包合温度定为 A_3 , C 因素对收率和包合率的影响也不一致, 考虑到包合率更能反映原料药的利用率, 因此确定为 C_1 。因此最佳包合工艺为 $A_3B_1C_1$, 即包合温度为 80, 包合时间为 2 h, 主客分子比为 4:1。

2.3 验证试验 为验证以上工艺的可行性, 按照优选出的最佳工艺参数进行重复验证试验。见表 4。

表 4 验证试验

试验号	收率	包合率
1	78.7	85.3
2	76.4	88.2
3	79.1	80.9

结果表明, 优选的最佳工艺切实可行, 包合物收率及小檗碱包合率稳定。

3 讨论

小檗碱在分子状态时方能很好的被包合, 而小檗碱能缓缓溶解于水中, 可溶于热水或热乙醇中, 在冷乙醇中的溶解度不大, 难溶于苯、氯仿、丙酮等有机溶剂。考虑到小檗碱溶解需要加热, 而乙醇高温下容易挥发, 在滴加过程中乙醇挥发会影响小檗碱的溶解, 因此分散介质选择水。

小檗碱的分子量为 336.37, β -环糊精的分子量为 1 135, 理论上 β -环糊精与小檗碱按照摩尔比 1:1 包合, 则两者的质量比应为 4:1, 与本实验结果相一致。 β -环糊精在无水乙醇中 25 的溶解度小于 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ [4], 而小檗碱易溶于热乙醇。因此制得的包合物先用适量蒸馏水洗涤以除去未包合的 β -环糊精, 再用热乙醇洗涤除去未包合的小檗碱。

[参考文献]

[1] 朱坤杰, 李涛. 小檗碱的药理研究及临床应用进展[J]. 药物研究, 2000, 9(1): 22.
 [2] 宋君. 小檗碱的临床应用及研究新进展[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(11): 1652.
 [3] 张学农, 苗爱东, 周慧, 等. 维生素 D3- β -环糊精包合物的理化性质及包合作用研究[J]. 中国药学杂志, 2001, 36(11): 742.
 [4] 张光杰, 袁榴华. 环糊精的性质及其在药剂上的用途[J]. 国外医药, 1994, 2008: 15.