

CAChe6.1 模拟软件优选灯盏花素环糊精包合工艺

刘美辉*,朱劲华(江苏建康职业学院,南京 210029)

中图分类号 R94;TP32 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)43-4071-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.43.13

摘要 目的:优选灯盏花素环糊精包合工艺。方法:以灯盏花素与不同环糊精包合物能量变化值为指标,通过CAChe6.1软件模拟灯盏花素环糊精包合过程并优选包合灯盏花素的最好环糊精类型。结果: α -环糊精包合灯盏花素效果最好,能量变化值最小,为14 k/mol。结论:该模拟软件优选工艺节省了大量时间,使具体试验得到优化。

关键词 CAChe6.1模拟软件;灯盏花素;包合工艺

Optimization of Inclusion Technology of Breviscapine Cyclodextrin by Using CAChe6.1 Simulation Software

LIU Mei-hui, ZHU Jin-hua (Jiangsu Jiankang Vocational College, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the inclusion technology of breviscapine cyclodextrin by using CAChe6.1 simulation software. METHODS: The optimal cyclodextrin of breviscapine was optimized using energy change data of breviscapine and different cyclodextrin inclusions as index. RESULTS: The inclusion effect of α -cyclodextrin was the best, the energy variation is 14 k/mol. CONCLUSIONS: The simulation software optimizes the technology to save a lot of time and optimizes the specific trials.

KEYWORDS CAChe6.1 simulation software; Breviscapine; Inclusion technology

中药灯盏花素是从植物灯盏花(灯盏细辛)中提取分离得到的黄酮类成分。灯盏花素的主要有效成分是灯盏乙素,还有少量灯盏甲素及其他黄酮类成分。主要成分灯盏乙素又为野黄芩苷,是治疗心脑血管疾病的主要活性成分,其化学名称为4',5,6-三羟基黄酮-7-葡萄糖醛酸苷。早期临床发现灯盏乙素对高血压、脑溢血、脑血栓、冠心病等心脑血管疾病均有一定疗效,所以在临床上主要用于治疗脑血栓、脑梗塞、冠心病、心绞痛等疾病,疗效确切^[1]。但是有研究表明,灯盏花素在水中的溶解度很差,将其制成口服制剂后吸收效果也不好,所以将灯盏花素制成口服片剂生物利用度非常低,只有(0.40±0.19)%^[2]。而将其制成灯盏花素注射剂,临床上医护人员已认识到中药注射剂的给药途径、疗效作用、安全性不同于传统的煎剂,容易出现峰谷现象,更有必要强调其安全性^[2]。

为此,笔者拟采用环糊精(CD)包合灯盏花素的方法,提高灯盏花素口服剂型的生物利用度,促进灯盏花素在体内的吸收,从而保证药物疗效在体内的正常发挥;同时,溶解度比灯盏花素提高多倍,血药浓度提高,生物利用度明显增加^[3]。CD自身具有疏水内腔和亲水表面结构,而内腔尺寸大小不同影响CD对药物在水溶液中的增溶程度。笔者采用CAChe6.1软件^[4],对不同CD包合灯盏花素的过程进行模拟^[5]。CD作为一类重要的分子受体(主体),选择性结合底物(客体)形成超

分子,已经成为化学和生物化学等领域的研究热点^[6-7]。CD的分子识别过程涉及到范德华力、疏水、静电力与氢键等多种非共价键力的协同作用^[8-9],因此深入研究CD及其衍生物分子识别对药物的包合最优化构型具有重要意义。与计算机模拟技术相结合,对于研究各种复杂功能基团修饰CD的结构、修饰基与空腔相对关系以及客体分子在CD空腔内的位置将起到积极的指导作用,也对研究预测CD包合物构型具有理论指导意义^[10]。

1 材料

1.1 仪器

TW 40NS型胶体磨(天津市鑫善机械制造有限公司);KQ-50B型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

灯盏花素对照品(上海华东工业供销公司,批号:20100506,纯度:98%); β -CD(中国医药集团上海化学试剂公司,批号:20100508);甲基 β -CD、羟乙基 β -CD、 α -CD、羟丙基 β -CD(礼泉县化工有限实业公司,批号:20100709);二乙胺、N,N-二甲基苯胺、二甲胺、甲酰胺、三乙胺、95%乙醇、无水乙醇、N,N-二甲基甲酰胺均为分析纯,甲醇为色谱纯,36%醋酸为化学纯。

国实验方剂学杂志,2011,17(6):103.

- [12] 张媛,王晓杨,张志琴.HPLC同时测定桑葚口服液中槲皮素和山奈酚的含量[J].江西中医学院学报,2013,25(1):46.
[13] 张秀娟,蒋琳兰.高效液相色谱法测定复方银茶方银杏黄

酮苷含量[J].医药导报,2009,28(2):249.

- [14] 艾国民,王克让,刘宏民,等.高效液相色谱法测定马桑叶中总黄酮含量[J].郑州大学学报,2006,38(1):70.
[15] 严蕾,石晓妮,孙莲.液相色谱法测定植物样品中槲皮素和山奈酚[J].中国卫生检验杂志,2008,18(6):1056.

(收稿日期:2014-04-16 修回日期:2014-06-12)

* 讲师,硕士。研究方向:药物新剂型。电话:025-85337566。

E-mail:39544845@qq.com

2 方法与结果

2.1 采用 CAChe6.1 软件对几种 CD 包合灯盏花素的过程模拟^[11]

采用 CAChe6.1 软件对几种 CD 包合灯盏花素的过程进行模拟,包合前后相应的能量变化值作为指标。此项研究进一步提供了 CD 包合药物的模拟优化模式。几种 CD 包合灯盏花素的能量结果见表 1、图 1。

表 1 几种 CD 包合灯盏花素的能量结果

Tab 1 Energy results of several breviscapine cyclodextrin inclusions

CD 类型	拉伸度, °	拉伸弯曲度, °	弯曲度, °	扭拉度, °	能量变化值, k/mol
β-CD	57.567	12.06	4.074	-4.978	16
甲基β-CD	89.517	18.640	5.758	-6.144	88
羟乙基β-CD	96.122	15.148	-0.927	-6.759	-128
羟丙基β-CD	74.138	20.510	1.654	-7.303	114
α-CD	48.783	13.387	5.326	-6.137	14

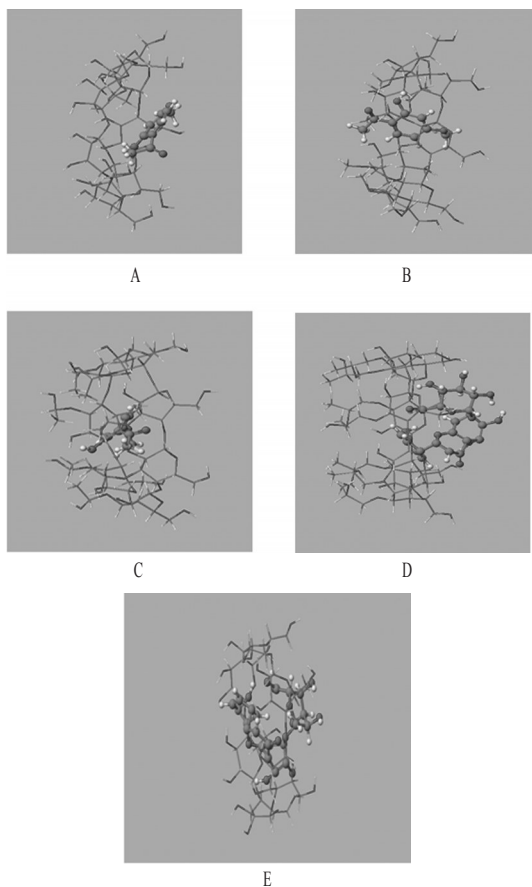


图 1 几种 CD 包合灯盏花素的能量结果

A. β-CD 包合灯盏花素; B. 甲基β-CD 包合灯盏花素; C. 羟乙基β-CD 包合灯盏花素; D. 羟丙基β-CD 包合灯盏花素; E. α-CD 包合灯盏花素

Fig 1 Energy results of Several breviscapine cyclodextrin inclusions

A. β-CD included breviscapine; B. Methyl-β-CD included breviscapine; C. Ethoxyl-β-CD included breviscapine; D. Hydroxypropyl-β-CD included breviscapine; E. α-CD included breviscapine

由表 1、图 1 可知, α-CD 包合灯盏花素能量变化值最小, 为 14 k/mol, 即此包合过程所消耗能量最小, 表明 α-CD 最容易对

此药物进行包合, 形成新的物相, 结构最稳定。而羟乙基β-CD 包合此药物的模拟过程中, 能量减少(-128 k/mol), 说明没有办法包合。灯盏花素被 CD 包合的过程是新物相形成的过程, 软件模拟包合物的形成过程, 能量变化值越小, 即此包合过程所消耗能量越少, 越有利于新物相的形成。

2.2 方法学验证

2.2.1 色谱条件与系统适用性试验^[12-13] 色谱柱: Phenomenex Luna Su C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水-醋酸(38:58:4, V/V/V); 检测波长: 335 nm; 柱温: 30 °C; 进样量: 10 μl; 流速: 1 ml/min。按照灯盏花素对照品灯盏乙素计算, 理论板数不应低于 1 000。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取灯盏花素对照品 15.30 mg, 置 25 ml 量瓶中, 用甲醇定容, 即得质量浓度为 612 μg/ml 的灯盏花素对照品溶液。

2.2.3 标准曲线的制备 取对照品溶液制备质量浓度为 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、16.0、32.0、64.0 μg/ml 的对照品系列溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。以对照品质量浓度为横坐标(x), 峰面积积分值为纵坐标(y), 进行线性回归, 得回归方程为 $y = 14\ 956x - 47.358$ ($r = 0.999\ 9$)。结果表明, 对照品质量浓度在 0.25~64.0 μg/ml 范围内与峰面积积分值呈良好线性关系。

2.3 几种 CD 包合灯盏花素的制备^[12]

采用胶体磨方法将几种 CD 对灯盏花素进行包合。分别称取 β-CD 2.46 g、甲基β-CD 2.89 g、羟乙基β-CD 2.95 g、羟丙基β-CD 2.975 g、α-CD 2.10 g, 分别制成几种相应 CD 的饱和水溶液, 分别倒入不同的胶体磨中, 再分别倒入适量的灯盏花素 N-N-二甲基甲酰胺溶液, 包合相同时间, 同时将几种 CD 制得的灯盏花素包合物放入冰箱冷藏 24 h, 析出沉淀, 其中只有羟乙基β-CD 包合物未有沉淀析出, 溶液呈棕色。将有沉淀的几种 CD 包合物进行抽滤, 然后将滤液分别加 1 mol/L 盐酸溶液, 以沉淀未被包合的灯盏花素再进行抽滤, 除去沉淀, 将滤液分别进行冷冻干燥 48 h, 即得相应的包合物干燥样品, 称定质量。精密称取相应几种 CD 包合物, 用甲醇定容即得几种样品溶液, 进行含量测定, 公式如下: $c_{\text{样品溶液}}(\text{mg/ml}) = A_{\text{样品溶液}} \times c_{\text{对照品溶液}} / A_{\text{对照品溶液}}$; 灯盏花素含量 = $c_{\text{样品溶液}} \times V / W_{\text{包合物}}$ 。几种 CD 包合灯盏花素的结果见表 2。

表 2 几种 CD 包合灯盏花素的结果

Tab 2 Results of several breviscapine cyclodextrin inclusions

包合物类型	包合物质量, g	包合物得率, %	包合物质量分数, %
β-CD	1.008 8	34.08	18.61
甲基β-CD	2.672 1	78.82	14.16
羟丙基β-CD	3.305 5	95.12	12.56
α-CD	2.578 8	99.18	42.90

由表 2 可知, 根据几种 CD 制成的灯盏花素包合物得率进行比较, α-CD 灯盏花素包合物得率最高(99.18%), 灯盏花素含量也最高(42.90%)。结果表明, 包合灯盏花素最佳 CD 为 α-CD。该结果与计算机模拟技术预测 α-CD 包合灯盏花素效

果最优化结果一致。

3 讨论

CAChe6.1软件主要应用在药物化学合成方面,本研究将此软件应用到药剂学中的包合新技术上,通过该软件的模拟技术可以将灯盏花素用CD包合的整个过程模拟出来,从中获得灯盏花素分子进入CD空腔内被包合进去的信息。通过CAChe6.1软件可以模拟灯盏花素分子能否被包合,哪种CD包合效果更好。此软件模拟灯盏花素包合的整个过程,使整个包合过程能够清楚了解到,因而更加形象化和真实化,从而筛选包合最好的CD,尤其是水溶性好的CD衍生物。与以往的均匀设计法和正交设计法相比较而言,该方法不需考察多因素多水平的具体试验,可对未做过的试验进行大胆的预测,但同时需要有丰富的专业知识和一定的预试验来确定各因素的范围^[14]。因此,采用计算机模拟技术预测CD包合灯盏花素,比以往方法节省了大量时间,使具体试验得到进一步优化。

参考文献

[1] 杨丽梅,顾军,林明建.灯盏花素的研究进展[J].天津药学,2010,22(1):56.

[2] 钟海军,邓英杰,徐春莲,等.灯盏花素的理化性质研究[J].中国药房,2013,24(7):608.

[3] 李军,彭向前,张鉴.β-环糊精在中药制剂中的应用[J].中国药业,2005,14(6):26.

[4] Yoshihiro Isihimaru, Yasunori Kojo, Taich Masuda. Design on head-to-tail directly linked homogeneous and heterogeneous cyclodextrin dimers and their evaluation of hydrophobic cavity[J]. *Tetrahedron Lett*, 2014, vol.55(15): 2438.

[5] Delphine Gallois-Montbrun, Geneviève Le Bas, Sax A Mason. A highly hydrated α-cyclodextrin/1-undecanol inclusion complex: crystal structure and hydrogen-bond network from high-resolution neutron diffraction at 20 K Tet-

rahedron Letters[J]. *Acta Cryst*, 2013, 69(2):214.

[6] Magdalena Ceborska, Kamila Szwed, Kinga Suwinska.β-cyclodextrin as the suitable molecular container for isopulegol enantiomers[J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 97(2): 546.

[7] Joel J Passos, Frederico B de Sousa, Iram M. Mundim. Double continuous injection preparation method of cyclodextrin inclusion compounds by spray drying[J]. *Chem Eng J*, 2013, 228(15):345.

[8] Suraj Prakash Bank, Partha Sarathi Guru, Sukalyan Dash. β-CD assisted dissolution of quaternary ammonium permanganates in aqueous medium[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 97(2):806.

[9] Mahmoud MO, Musa IE, Mohammad BZ. Comparative study of the inclusion complexation of pizotifen and ketotifen with native and modified cyclodextrins[J]. *J Solution Chem*, 2008, 37(2):249.

[10] 廖才智.β-环糊精的应用研究进展[J].化学学报,2010,18(5):69.

[11] Ning Li.Study of the physicochemical properties of trime-thoprim with β-cyclodextrin in solution[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2005, 38(2):370.

[12] 孙芸,刘丛,杜为军,等.中药β-环糊精包合物的制备工艺及其应用研究进展[J].新疆师范大学学报,2008,27(04):32.

[13] 王军花,刘美辉,濮存海.灯盏花素β-环糊精包合物的制备工艺研究[J].药学与临床研究,2008,16(3):184.

[14] 邱颖,朱玲等.星点设计-效应面优化法与正交设计和均匀设计的比较及其在药剂研究中的应用[J].海峡药学,2011,23(2):18.

(收稿日期:2014-05-12 修回日期:2014-09-04)

2014年男性健康日主题宣传活动在京举行

本刊讯 2014年10月28日,2014年“男性健康日”主题宣传活动在北京举行。本次男性健康日活动主题为“关注男性健康,科学合理减压”。本次活动是在国家卫生计生委宣传司支持指导下,由中国人口宣教中心与国家卫生计生委百姓健康频道联合主办的。国家卫生计生委宣传司副司长姚宏文出席活动并讲话,中国人口宣教中心副主任伦秀伟致辞,来自北京大学第六医院、首都医科大学附属北京安定医院、北京回龙观医院的专家作了主题发言。

国内外大量的社会调查与医学统计显示,越来越多的疾病正在严重威胁着男性的身心健康,全世界范围内男性的平均寿命要比女性小2—3岁。从2000年开始,我国政府把每年的10月28日确定为“男性健康日”,倡导各地加大对男性健康的宣传力度,倡导家庭和社会更加关爱男性,更加关注健康。以往更多关注的是男性生理健康,现在提倡树立大健康观念,即生理健康、心理健康和社会承受能力。第三届国际心理

卫生大会把心理健康定义为:在身体上、智能上以及情感上与他人心理健康不相矛盾的范围内,将个人心境发展为最佳的状态。具体标志是:身体、智力、情绪十分协调;适应环境,人际关系良好;有幸福感;在生活、工作中,能充分发挥自己的能力,有效率感。社会是由许许多多的个体组成的,个体的心理健康将直接影响人与人之间、人与社会之间以及人与自然之间关系的和谐。

国家卫生计生委把2014年“男性健康日”的宣传主题确定为“关注男性健康,科学合理减压”,强调各级卫生计生部门站在“大健康”的角度,更加关注男性心理健康,充分动员和利用各方面的资源,创新方式方法和载体,把健康宣传和服务咨询有机结合起来,特别是与各地正在开展的“健康中国行——全民健康素养促进活动”紧密结合起来,广泛传播心理健康知识,倡导科学合理的减压方式,提高群众健康素养和健康水平,促进家庭发展与社会和谐稳定。