

盐酸小檗碱结晶水及其稳定性研究

段丽萍^{1,2}, 杨志^{1,2}, 陈雪江^{1,2}, 陈晓雪^{1,2}

(1. 云南省药物研究所, 云南 昆明 650100; 2. 云南省中药和民族药新药创制企业重点实验室, 云南 昆明 650100)

摘要: **目的** 研究盐酸小檗碱原料药中的结晶水类型及含水量, 以及盐酸小檗碱片制剂工艺对原料药结晶水的影响, 为完善盐酸小檗碱片制剂质量控制提供依据。**方法** 采用热重分析法(TGA)、差示扫描量热法(DSC)、X-射线粉末衍射法(XRPD)对盐酸小檗碱原料药中的结晶水进行研究, 并考察盐酸小檗碱片生产过程及稳定性考察期间结晶水的变化情况。**结果** 盐酸小檗碱以二水物为主, 并含有少量的四水物和游离水; 盐酸小檗碱片生产过程及稳定性考察期间原料药结晶水基本无明显变化。**结论** 明确了盐酸小檗碱原料药中的结晶水, 并做好盐酸小檗碱片生产过程质量控制, 有助于确保其制剂质量均一、稳定、可控。

关键词: 盐酸小檗碱; 结晶水; 制剂质量控制

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2024)01-0062-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2024.01.012

Study on Berberine Hydrochloride Water of Crystallization and Its Stability

DUAN Liping^{1,2}, YANG Zhi^{1,2}, CHEN Xuejiang^{1,2}, CHEN Xiaoxue^{1,2}

(1. Yunnan Institute of Medicine, Kunming 650100, China; 2. Yunnan Province Company Key Laboratory for TCM and Ethnic Drug of New Drug Creation, Kunming 650100, China)

ABSTRACT: Objective To study the type and water content of water of crystallization in berberine hydrochloride bulk drug and the influence of berberine hydrochloride tablet preparation technology on the water of crystallization of active pharmaceutical ingredient, and to provide basis for improving the quality control of berberine hydrochloride tablets. **Methods** Thermogravimetric analysis (TGA), differential scanning calorimetry (DSC) and X-ray powder diffraction (XRPD) were used to study the water of crystallization in berberine hydrochloride, the production process of berberine hydrochloride tablets and the change of water of crystallization during the stability investigation were also investigated. **Results** Berberine hydrochloride is mainly dihydrate and contains a small amount of tetrahydrate and free water, during the production process and stability investigation of berberine hydrochloride tablets, there was basically unchanged in water of crystallization of active pharmaceutical ingredient. **Conclusion** Defined the water of crystallization in berberine hydrochloride active pharmaceutical ingredient and controlling the quality of berberine hydrochloride tablets in the production process are helpful to ensure the uniform, stable and controllable quality of its preparation.

KEY WORDS: berberine hydrochloride; water of crystallization; preparation quality control

盐酸小檗碱是一种临床上广泛使用的抗菌药物, 又名盐酸黄连素。其抗菌谱广, 对多种革兰氏阳性及阴性菌均具抑制作用, 临床主要用于痢疾杆菌、大肠杆菌等导致的肠道感染^[1]。盐酸小檗碱和盐酸小檗碱片均被收载于 2020 版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)(二部), 盐酸小檗碱为

“5,6-二氢-9,10-二甲氧苯并 [g]-1,3-苯并二氧戊环[5,6- α]喹啉盐酸盐二水合物”, 按无水物计, 原料药水分含量不得超 12.0%; 盐酸小檗碱片按二水物计, 本品含盐酸小檗碱($C_{20}H_{18}ClNO_4 \cdot 2H_2O$)应为标示量的 93.0~107.0%, 其水分含量无控制要求^[2]。而《日本药局方》第 17 版中盐酸小檗碱的分子式为

基金项目: 中央引导地方科技发展专项基金(YDZX20185300002816)

作者简介: 段丽萍(1980-), 女, 高级工程师, 研究方向: 药品开发, E-mail: duanliping2000@126.com

$C_{20}H_{18}ClNO_4 \cdot xH_2O$, 按无水物计, 本品含盐酸小檗碱 ($C_{20}H_{18}ClNO_4$) 应为标示量的 95.0~102.0%, 其水分含量控制为 8.0~12.0%^[3]。在上述标准中, 对盐酸小檗碱结晶水的定义及盐酸小檗碱标示含量计算有差异, 从而影响其制剂生产、贮藏和使用, 直接影响药品的质量。目前国内外关于盐酸小檗碱结晶水类型的研究报道相对较少, 因此本实验研究了盐酸小檗碱结晶水类型及含水量, 以及盐酸小檗碱片制剂工艺对原料药结晶水的影响, 为完善盐酸小檗碱片制剂质量控制具有指导意义。

本研究采用热重分析法(TGA)、差示扫描量热法(DSC)、X-射线粉末衍射法(XRPD)等进行盐酸小檗碱中结晶水类型和含水量研究, 并考察其制剂生产过程及稳定性考察期间结晶水的变化情况, 为完善制剂质量控制提供依据。

1 仪器与试药

XPRT-3 型 X 射线衍射仪 (上海思百吉仪器系统有限公司); Q2000 型差示扫描量热仪 [驭诺实业 (上海) 有限公司]; Q500/Q5000 型热重分析仪 [驭诺实业 (上海) 有限公司]; DZF-6020 型真空干燥箱 (上海博迅医疗生物仪器股份有限公司); AKF-2010V 型卡尔费休水分测定滴定仪 (上海禾工科学仪器有限公司); XP205 型分析电子天平 [梅特勒托利多仪器 (上海) 有限公司]; 盐酸小檗碱 (四川协力制药股份有限

公司, 批号 Y1905001、Y1905002、Y1905003); 盐酸小檗碱片 (云南白药集团股份有限公司, 批号 ZEA2001、ZEA2002 和 ZEA2003)。

2 方法与结果

2.1 方法 X-射线粉末衍射法: 取盐酸小檗碱约 10 mg, 均匀平铺在单晶硅样品盘上, 测定 X-射线衍射图。测试条件: Cu 靶, 管压 45 KV, 管流 40MA, 2 θ 角: 起始角度 3°, 终止角度 40.0°, 步进角度 0.02°, 采样时间 0.2 min。

差示扫描量热法: 取盐酸小檗碱约 5 mg, 放入铝小皿中, 加盖, 压制, 置入差示扫描量热仪样品测定池中, 参比池置入空白铝皿, 置上限温度为 250 °C, 以 10 °C/min 的升温速率进行考察。

热重分析法: 取盐酸小檗碱约 5 mg, 均匀平铺铝盘上, 测定 TGA 图。测定参数: 铝盘, 敞开; 温度范围: 室温~350 °C; 扫描速率: 10 °C/min; 保护气体: 氮气。

卡尔费休水分测定法: 无水甲醇做溶剂, 取盐酸小檗碱、盐酸小檗碱片各中间体约 50 mg, 精密称定, 完全溶解, 用卡尔费休试剂滴定, 记录滴定液体积。用水标定滴定度, 计算水分。

2.2 结果

2.2.1 盐酸小檗碱 XRPD 分析 对盐酸小檗碱原料药 (批号: Y1905001) 进行 XRPD 分析, 并与不同水合物理论 XRPD 图进行了对比分析, 见图 1。

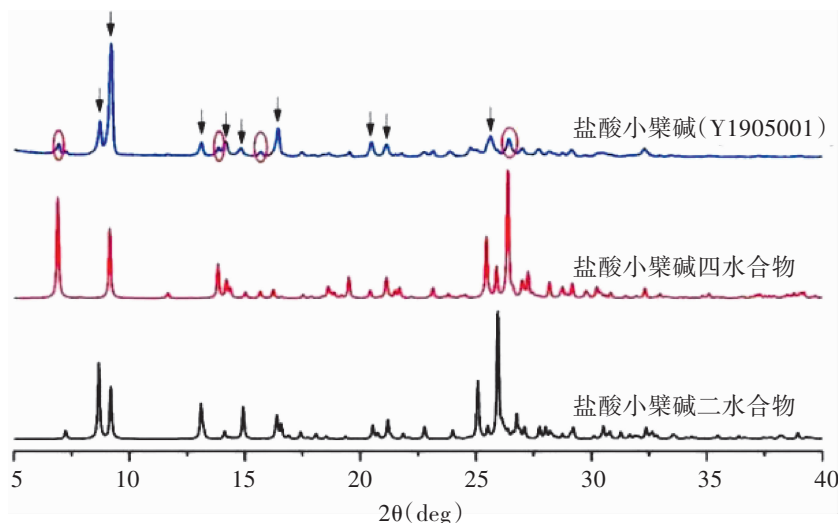


图 1 盐酸小檗碱二水物和四水物理论 XRPD 与原料药 XRPD 结果对比图

结果: 图 1 中黑色箭头所指衍射峰均为二水物特征峰 (8.7、9.2、13.1、14.1、14.8、16.4、20.4、21.1 和 25.6°), 红色圈中衍射峰为四水物特征峰 (6.9、13.9、

15.7 和 26.5°), 样品主、次强峰及多数衍射峰位置均与二水物一致, 具有较好的相似度 (强度受择优取向影响), 而四水物特征峰数量与强度均较低, 说明盐酸

小檗碱原料药结晶水组成以二水物为主,混杂有少量的四水物。

2.2.2 盐酸小檗碱 DSC 分析 对盐酸小檗碱原料药(批号:Y1905001)进行 DSC 分析,见图 2。

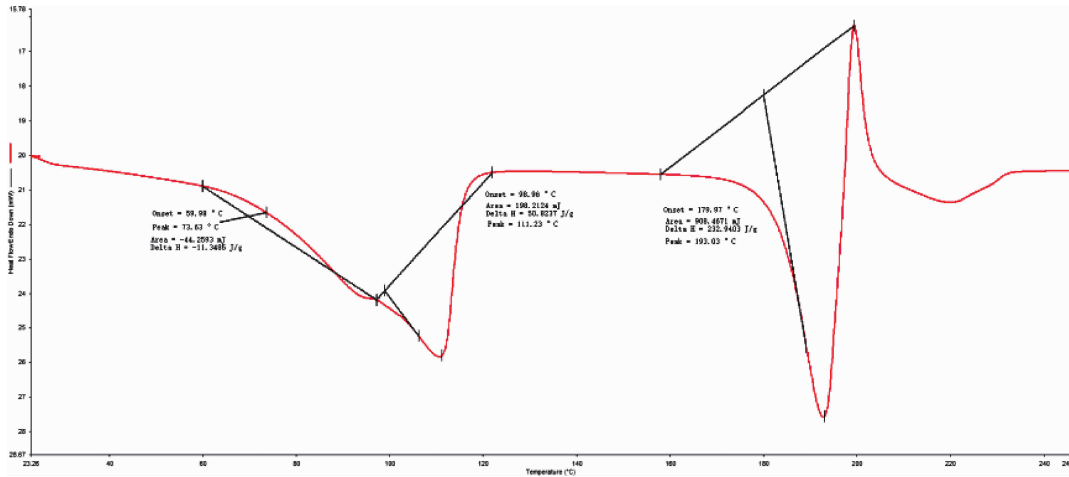


图 2 盐酸小檗碱样品 DSC 图

结果:盐酸小檗碱样品(批号:Y1905001)在 150 °C 之前有 2 个吸热峰,初始熔融温度分别为 59.98 °C 和 98.96 °C,对应游离水与结晶水的分解温度。

11.7%和 11.8%,与 TGA 结果相符,水分含量均 < 12.0%。

2.2.3 盐酸小檗碱 TGA 分析 对盐酸小檗碱原料药(批号:Y1905001)进行 TGA 分析,见图 3。

2.2.5 盐酸小檗碱片生产工艺对其原料药结晶水的影响研究 对盐酸小檗碱片(批号:ZEA2001)生产工艺步骤中所涉及的制剂中间体:干混粉、湿颗粒、干颗粒、总混颗粒、素片及包衣片,分别采样测定 XRPD、TGA 和水分,见表 2 和图 4。

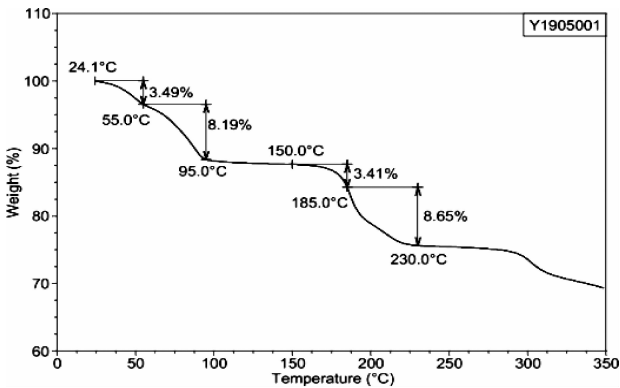


图 3 盐酸小檗碱样品 TGA 图

结果:盐酸小檗碱在 150 °C 之前存在 2 个失重台阶,失水量分别为 3.49%和 8.19%(共 11.68%)。

表 2 盐酸小檗碱片制剂中间体 TGA 与水分含量测定结果

样品	TGA 失重量 (110°C 之前,%)	水分 (卡尔费休法,%)
干混粉	9.5	10.5
湿颗粒	12.8	29.3
干颗粒	11.0	11.3
总混颗粒	11.8	11.6
素片	11.5	11.5
包衣片	10.0	11.5

2.2.4 盐酸小檗碱水分测定 按照 2020 版《中国药典》干燥失重与卡尔费休水分测定法,对盐酸小檗碱原料药(批号:Y1905001)进行了水分测定,见表 1。

结果:除湿颗粒外,其余制剂过程中 TGA 水分失重台阶结果与卡尔费休法基本保持一致,湿颗粒中含水量差异较大的原因是水分为即时测定结果,而 TGA 的结果为送样测定结果(因时间延误,造成水分的蒸发,TGA 结果偏低)。为进一步明确制剂中间体在制备过程中的结晶水变化,对整个制剂中间体的样品开展了 XRPD 分析,结果图 4 可见,各制剂中间体干混粉、湿颗粒、干颗粒、总混颗粒、素片及包衣片中,盐酸小檗碱结晶水较稳定,特征衍射峰位置和强度均

表 1 盐酸小檗碱水分测定结果

方法	水分(%)
干燥失重	11.7
卡尔费休	11.8

结果:盐酸小檗碱水分含量测定结果分别为

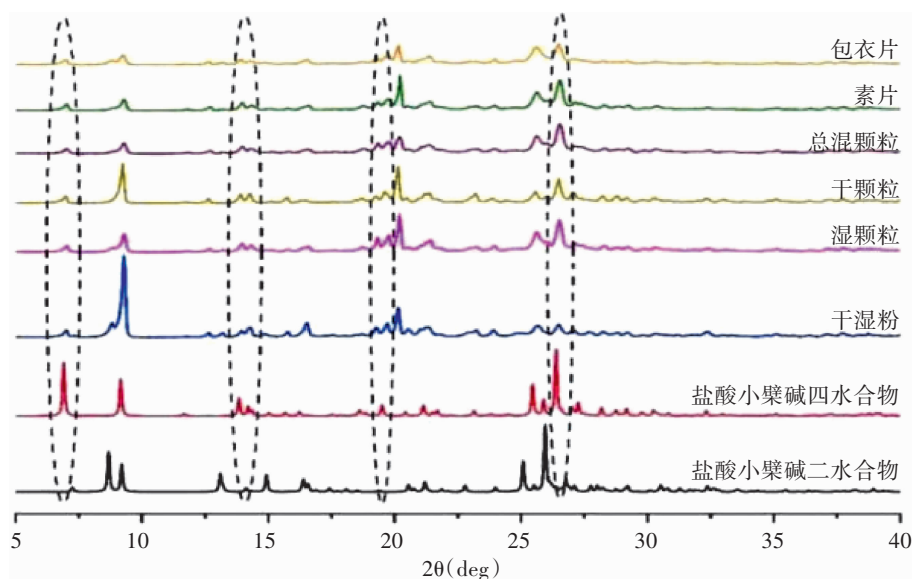


图 4 盐酸小檗碱片制剂中间体 XRPD 叠合对比图

表现出较高的一致性,与盐酸小檗碱二水物、四水物理论 XRPD 图相比,制剂过程中四水物的特征衍射峰稳定出现在 6.9、13.9、19.7 和 26.5°(图 4 黑色虚线圈所示),该结果表明原料药的结晶水在制剂过程中保持了较好的稳定性。综合盐酸小檗碱片各中间体的 XRPD 与水分测定结果,说明本研究制剂工艺对原料

药结晶水的影响较小。

2.2.6 盐酸小檗碱片稳定性考察 依据 2020 版《中国药典》(四部)《原料药物与制剂稳定性试验指导原则》(通则 9001),对盐酸小檗碱片(ZEA2001)进行了 6 个月加速和 24 个月长期稳定性试验,见表 3 和表 4。

表 3 盐酸小檗碱片加速试验结果

考察项目	标准限度	0 个月	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
性状	应符合标准规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
鉴别	应符合标准规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
重量差异(%)	±7.5	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
溶出度(%)	≥70	95.0	99.3	90.0	97.0	95.3
有关物质(%)	总杂≤2.5	1.00	1.04	1.04	1.05	1.04
含量(%)	95.0~105.0	99.9	101.9	99.5	97.9	99.4
水分(%)	≤12.0	11.5	11.3	11.4	11.3	11.5

表 4 盐酸小檗碱片长期试验结果

考察项目	标准限度	0 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	24 个月
性状	应符合标准规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
鉴别	应符合标准规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
重量差异(%)	±7.5	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
溶出度(%)	≥70	95.0	95.2	98.1	97.9	97.3	96.0
有关物质(%)	总杂≤2.5	1.00	1.01	1.02	1.02	1.01	1.01
含量(%)	95.0~105.0	99.9	98.2	99.0	98.9	98.7	99.0
水分(%)	≤12.0	11.5	11.4	11.3	11.6	11.3	11.4

结果:盐酸小檗碱片在加速6个月、长期24个月后的性状、含量、有关物质、水分和溶出度等均无明显变化。

3 结论

(1)本研究联合采用热重分析法(TGA)、差示扫描量热法(DSC)、X-射线粉末衍射法(XRPD)和卡尔费休水分测定法(KF)推断盐酸小檗碱原料药的含水类型。结果表明盐酸小檗碱以二水物为主,并含有少量的四水物和游离水。

(2)本研究对干混粉、总混颗粒及包衣片等盐酸小檗碱片各中间体,分别采样测定 XRPD、TGA 和水分。结果表明各制剂中间体中,盐酸小檗碱结晶水较稳定,特征衍射峰位置和强度均表现出较高的一致性,提示本研究制剂工艺对原料药结晶水的影响较小。

(3)本研究对盐酸小檗碱片(ZEA2001)进行了加速6个月和长期24个月稳定性试验。结果表明本品质量稳定、可控,质量良好。

4 讨论

(1)据报道^[4-5],盐酸小檗碱固体存在形式包括无水、二水物和/或四水物,其中无水形式最不稳定,易受环境中湿度影响;市售盐酸小檗碱原料药以二水物为主,混杂有少量的四水物;盐酸小檗碱二水物与四水物分别属于单斜晶系 C2/c 空间群和三斜晶系 P-1 空间群,其晶胞参数完全不同,且两种水合物在溶解度、溶出度等理化性质方面存在差异;中国药典 2020 版规定盐酸小檗碱为二水物,但原料药含量按无水物计(且水分含量不得超 12.0%),片剂按二水物计;在不同温湿度条件下,盐酸小檗碱原料药中的二水物与四水物存在互变的可能性;因此控制盐酸小檗碱的含水量尤为重要。

(2)原辅料和制剂水分问题一直贯穿于药品的生产、贮藏和使用,直接影响药品的质量。本研究通过盐酸小檗碱结晶水的研究,可确定其结晶水、游离水以及他们之间互变的可能性,并提示该药品生产过程的控制要点。盐酸小檗碱水分可能影响制剂质量,

提示该产品在生产投料、过程控制中一定要关注水分的影响。

致谢:热重分析法、差示扫描量热法和 X-射线粉末衍射由南方医科大学周政政教授代测,盐酸小檗碱二水物及四水物晶体学参数和单晶 X-射线衍射图由澳门理工大学唐海谊教授提供。

参考文献:

- [1] 张茜,朴香淑. 小檗碱抑菌作用研究进展[J]. 中国畜牧杂志,2010,46(3):58-61.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[S]. 北京:中国医药科技出版,2020:1053-1054.
- [3] 日本药局方委员会. 日本药局方:一部[S]. 东京:日本厚生省出版社,2017,1508-1509.
- [4] KARIUKI B M, JONES W. Five salts of berberine[J]. Acta Cryst, 1995, C51:1234-1240.
- [5] TONG, H H Y, CHOW, A S F, CHAN, H M, et al. Process-induced phase transformation of berberine chloride hydrates[J]. J Pharm Sci, 2010, 99(4):1942-1954.
- [6] 杨永刚,王震红,刘东辉. 盐酸小檗碱的热特征分析[J]. 中国药师, 2011, 14(7):963-965.
- [7] 谢浩源,柳晓俊,邱燕璇,等. 用 XRD 和 TG 技术研究明矾失水及复水过程[J]. 化学教育, 2023, 44(22):64-68.
- [8] 周新波,金志平,任燕,等. 基于热分析技术的替格瑞洛晶型 II 热性能研究 [J]. 药物分析杂志, 2023, 43(9):1461-1467.
- [9] 罗红建,王赛贞,王联福,等. 基于灵芝多糖肽 GL-PPSQ2 的热性能研究[J]. 药物分析杂志, 2023, 43(9):1468-1474.
- [10] 刘素如. 热分析技术应用于药品检验的方法探讨[J]. 名医, 2022(1):32.
- [11] 刘佳,陆雪萍,崔涛,等. HPLC 测定止泻保童颗粒中盐酸小檗碱的含量[J]. 云南中医学院学报, 2016, 39(2):37-39.
- [12] 段志红,董利富,张雯洁,等. 三黄片中盐酸小檗碱的 HP-LC 测定[J]. 云南中医学院学报, 2003, 26(4):17-19.

(收稿日期:2023-12-09)