

内切式匀浆法制备薄荷挥发油包合物的工艺优选及验证

贺成, 魏田田, 王婷*, 张伟

(北京中医药大学 北京中医药研究院, 中药学院, 北京 100029)

[摘要] **目的:**建立环糊精包合挥发油的新方法——内切式匀浆法,为包合方法的选择提供参考。**方法:**选择薄荷挥发油为模型药,对比饱和水溶液法、胶体磨法、球磨法和内切式匀浆法制备 β -环糊精(β -CD)包合物的优缺点,采用内切式匀浆法,以包合率为考察指标,通过正交试验对薄荷挥发油包合物的包合工艺进行优化。采用薄层色谱法(TLC),显微镜成像法和傅里叶变换红外光谱法(FT-IR)对包合物进行表征,运用气质联用技术对包合前后的薄荷挥发油进行成分分析。**结果:**最佳包合工艺条件为薄荷挥发油与 β -CD的比例1:10, β -CD与水的比例1:3,包合时间5 min,转速3 000 r·min⁻¹;平均包合率96.97% (RSD 1.0%);TLC,显微镜成像法及FT-IR均证明薄荷挥发油包合物已形成;GC-MS结果表明包合前后薄荷挥发油的成分略有差异,但主要成分及其相对质量分数基本一致。**结论:**内切式匀浆法制备的包合物包合率高、省时、节能、成本低、操作简便,且工艺稳定,适于工业化生产,是包合物制备的潜在最佳方法,值得进一步推广。

[关键词] 内切式匀浆法;薄荷;挥发油; β -环糊精;包合工艺;胡薄荷酮;蒎烯

[中图分类号] R22;R289;R283.6;R284;R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)17-0020-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181409

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180425.1725.015.html>

[网络出版时间] 2018-04-26 11:55

Optimization and Verification of Inclusion Process of Volatile Oil in Menthae Haplocalycis Herba by Internal Homogenate Method

HE Cheng, WEI Tian-tian, WANG Ting*, ZHANG Wei

(Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a new method, internal homogenate method, for cyclodextrin inclusion of volatile oil in Menthae Haplocalycis Herba, and provide a new reference for the selection of inclusion method. **Method:** In this paper, volatile oil in Menthae Haplocalycis Herba was selected as the model drug. The advantages and disadvantages of saturated aqueous solution method, ball milling method, colloid milling method and internal homogenate method were compared, taking inclusion rate of volatile oil as index, orthogonal design was used to optimize the inclusion process. Thin layer chromatography (TLC), microscopic imaging analysis and Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) were employed to characterize the inclusion complex, and GC-MS was used to analyze the components of volatile oil in Menthae Haplocalycis Herba before and after inclusion. **Result:** The optimum conditions of inclusion process were as follows: ratio of volatile oil in Menthae Haplocalycis Herba to β -cyclodextrin of 1:10, ratio of β -cyclodextrin to water of 1:3, the inclusion time of 5 min, the rotation speed of 3 000 r·min⁻¹; under these conditions, the average inclusion rate was 96.97% with RSD of 1.0%. TLC, microscopic imaging analysis and FT-IR all proved that the inclusion complex have been formed. GC-MS analysis showed that the components of volatile oil in Menthae Haplocalycis Herba were slightly different before and after inclusion, but the main components and their relative percentage were basically the same. **Conclusion:** The

[收稿日期] 20171204(002)

[第一作者] 贺成, 硕士, 实验师, 从事中药新药研发工作, E-mail: chenghe0121@bucm.edu.cn

[通信作者] * 王婷, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药新药研发工作, Tel: 010-64286407, E-mail: wangting1973@sina.com

internal homogenate method for preparing inclusion complex has the advantages of high inclusion rate, time saving, energy saving, etc; and it is suitable for industrial production. It is the potential best method for the preparation of inclusion complex, which needs to be further promoted.

[Key words] internal homogenate method; Menthae Haplocalycis Herba; volatile oil; β -cyclodextrin; inclusion process; pulegone; pinene

薄荷始载于《药性本草》,具有疏散风热、清利头目、利咽透疹和疏肝行气的功效,主要用于治疗风热感冒、风温初起、头痛、目赤、风疹、麻疹、胸胁胀闷等^[1]。现代研究表明挥发油是薄荷的有效部位之一^[2-3],其主要的活性成分为薄荷醇,其次是薄荷酮。现代药理研究表明薄荷挥发油具有祛痰、利胆、解痉、抗炎镇痛、抗菌、抗病毒、促渗透、抗早孕和抑制中枢神经系统等作用^[4-5],但挥发油具有易挥发的特性,长期储存有效成分易挥发散失,从而影响药效。

环糊精(CD)是由淀粉通过环糊精葡萄糖基转移酶降解而成,常见的有 α -CD、 β -CD和 γ -CD,分别由6,7,8个葡萄糖单元彼此通过 β -1,4糖苷键连接而成,其中 β -CD产量最高、价格便宜、应用最为广泛。其立体结构呈圆筒形,一端大,一端小,外壁具有很强的亲水性,而内壁具有强烈的疏水性,因此,利用疏水空腔对药物分子进行包合制得包合物^[6]。以 β -CD为包合材料将药物制成包合物后可增大难溶性药物的溶解度,提高药物稳定性,有效防止挥发性成分挥发,掩盖药物的气味或味道,同时还可以实现液体药物粉末化,方便其准确入药^[7]。包合技术的应用为药物新制剂、新剂型的发展提供了有效手段。常用的包合物制备方法有饱和水溶液法、胶体磨法、球磨法等,而内切式匀浆法鲜有报道,本实验以 β -CD为包合材料,采用正交试验对内切式匀浆法制备薄荷挥发油包合物的工艺进行优选,通过显微成像法、薄层色谱法和傅里叶变换红外光谱法对包合物进行验证,运用气质联用技术对包合前后的薄荷挥发油成分进行分析,并对 β -CD的包合机制进行初步探讨,以建立CD包合挥发油的新方法,为包合方法的选择提供参考。

1 材料

XHF-DY型内切式匀浆机(宁波新芝生物科技股份有限公司),DM400型正置显微镜(德国Leica公司),Nexus型傅立叶变换红外光谱仪(美国Thermo Nicolet公司),7890-5977B型气质联用仪(美国Agilent公司),BSA223S型电子分析天平(德国Sartorius公司),DZF-6050型真空干燥箱(上海一

恒科学仪器有限公司)。薄荷挥发油(自制,按2015年版《中华人民共和国药典》(四部)通则2204挥发油测定法(甲法)提取挥发油), β -环糊精(β -CD,天津市光复精细化工研究所),薄荷脑(中国食品药品检定研究院,批号110728-200506,纯度>98%),水为高纯水,乙酸乙酯为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 薄荷挥发油包合工艺优选

2.1.1 正交试验设计^[8-9] 采用内切式匀浆法对薄荷挥发油进行包合,在预试验基础上,选择薄荷挥发油与 β -CD的比例, β -CD与水的比例,包合时间和转速为考察因素,每个因素选择3个水平,以薄荷挥发油的包合率为评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交设计进行试验。

2.1.2 包合物的制备 取一定量 β -CD于锥形瓶中,按比例加入一定量水。取薄荷挥发油1 mL,加入等体积的无水乙醇稀释后加入上述包合体系,设置一定的转速,包合至规定时间,取出,置4℃冰箱冷藏24 h,抽滤,包合物分别进行水洗(每次10 mL,洗涤3次),无水乙醇洗(每次10 mL,洗涤3次),置于真空干燥箱中50℃干燥4 h,即得,每组试验平行2份。

2.1.3 空白回收率的测定 精密量取薄荷挥发油1.0 mL于500 mL圆底烧瓶中,加水300 mL和玻璃珠数粒,连接挥发油提取装置,按2015年版《中国药典》(四部)通则2204挥发油测定法(甲法)提取挥发油,按公式空白回收率=挥发油收得量/挥发油投入量 $\times 100\%$ 计算,结果薄荷挥发油的空白回收率99.00%,RSD 0.6%($n=3$)。

2.1.4 包合率的测定 将制得的薄荷挥发油包合物置500 mL圆底烧瓶中,加水300 mL和玻璃珠数粒,连接挥发油提取装置,按2015年版《中国药典》(四部)通则2204挥发油测定法(甲法)提取挥发油,至油量不再增加,准确读数后收集挥发油,按公式挥发油包合率=包合物中挥发油量/(挥发油投入量 \times 空白回收率) $\times 100\%$ 计算挥发油包合率。试验安排及结果见表1,方差分析见表2。

表 1 薄荷挥发油包合工艺的正交试验分析

Table 1 Orthogonal experiment analysis of inclusion process of volatile oil in *Menthae Haplocalycis Herba*

No.	A 薄荷挥发油与 β -CD 的比例	B β -CD 与水的比例	C 包合时间 /min	D 转速 / $r \cdot \min^{-1}$	包合率 /%
1	1:6	1:2	5	3 000	70.205
2	1:6	1:3	10	4 000	69.195
3	1:6	1:4	15	6 000	71.720
4	1:8	1:2	10	6 000	93.940
5	1:8	1:3	15	3 000	94.445
6	1:8	1:4	5	4 000	91.415
7	1:10	1:2	15	4 000	96.465
8	1:10	1:3	5	6 000	97.475
9	1:10	1:4	10	3 000	94.445

表 2 薄荷挥发油包合率的方差分析

Table 2 Variance analysis of inclusion rate of volatile oil in *Menthae Haplocalycis Herba*

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	2 391.228	2	1 195.614	413.667	<0.01
B	4.873	2	2.437	0.843	>0.05
C	8.954	2	4.477	1.549	>0.05
D	12.695	2	6.347	2.196	>0.05
误差	26.013	9	2.890		

注: $F_{0.05}(2,9) = 4.26, F_{0.01}(2,9) = 8.02$ 。

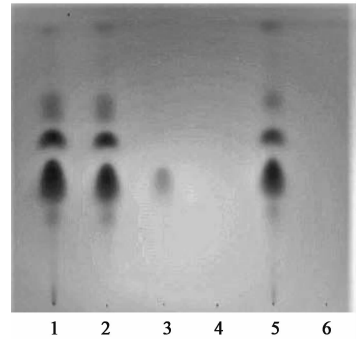
由直观分析可知,各因素对包合工艺的影响顺序为 $A > D > C > B$ 。方差分析结果表明因素 A 对包合工艺具有极显著性影响,其他因素则均无显著性影响。综合实际生产考虑,选择最佳工艺条件组合 $A_3B_2C_1D_1$,即薄荷挥发油与 β -CD 的比例 1:10, β -CD 与水的比例 1:3,包合时间选择 5 min,转速设置 $3\ 000\ r \cdot \min^{-1}$ 。按优选的包合工艺条件进行 3 批验证,每批薄荷挥发油 1 mL,计算平均包合率 96.97%, RSD 1.0%,表明优选的包合工艺合理可行。

2.2 包合物的验证试验

2.2.1 TLC

取薄荷挥发油 100 μ L 于 2 mL 量瓶中,加石油醚 (60 ~ 90 $^{\circ}$ C,下同) 定容,得样品 1;取包合后的回收油 100 μ L 于 2 mL 量瓶中,加石油醚定容,得样品 2;取薄荷醇对照品 4.0 mg,用石油醚定容至 2 mL,得样品 3;取包合物 1.0 g,加入石油醚 2 mL,摇匀,离心 (3 000 $r \cdot \min^{-1}$, 5 min,下同),取上清液,得样品 4;取薄荷挥发油与 β -CD 按比例 1:10 混合的物理混合物 1.0 g,加入石油醚 2 mL,摇匀,

离心,取上清液,得样品 5;另取 β -CD 1.0 g,加入石油醚 2 mL,摇匀,离心,取上清液,得样品 6。分别吸取样品 1 ~ 6 约 10 μ L 点于同一块硅胶 G 薄层板上,以甲苯-乙酸乙酯 (19:1) 为展开剂,展开,取出,晾干,喷以香草醛浓硫酸试液-乙醇 (1:4) 溶液,于 105 $^{\circ}$ C 加热至斑点显色清晰,见图 1。结果发现薄荷挥发油和回收油在相应的位置上显示同样斑点,表明包合过程对薄荷挥发油无显著影响;包合物在相应位置上无斑点,不同于物理混合物,表明包合物并非薄荷挥发油与 β -CD 的简单混合;而是进入 β -CD 的空腔,形成具有一定稳定性的包合物。



1. 薄荷挥发油;2. 回收油;3. 薄荷醇对照品;4. 供试品;5. 物理混合物;6. β -CD

图 1 薄荷挥发油包合物的 TLC

Fig. 1 TLC of inclusion complex of volatile oil in *Menthae Haplocalycis Herba*

2.2.2 显微镜成像法

分别取适量 β -CD,薄荷挥发油包合物,薄荷挥发油与 β -CD 的物理混合物于 3 张载玻片上,加少量水分散溶解,盖上盖玻片,置于 100 倍显微镜下观察,见图 2。结果发现 β -CD 在显微镜下呈板状块结晶,成像清晰;物理混合物可明显观察到油滴;而包合物为黑色的团状物,晶粒粒度小,无明显的板状结晶或油状物,说明包合物已生成。

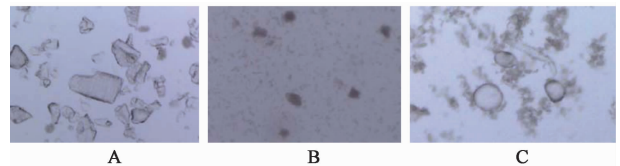


图 2 β -CD (A),薄荷挥发油包合物 (B) 和物理混合物 (C) 的显微成像

Fig. 2 Micrographs of β -CD (A), inclusion complex of volatile oil in *Menthae Haplocalycis Herba* (B) and physical mixture (C)

2.2.3 傅里叶变换红外光谱法

红外吸收光谱是分子振动能级间跃迁引起,不同基团或化学键显示特征的吸收峰。挥发油被 β -CD 包合后,挥发油分子的红外振动将受到限制,特征的红外吸收峰消

失^[10]。分别取 β -CD, 薄荷挥发油包合物, 薄荷挥发油, 回收油, 薄荷挥发油与 β -CD 的物理混合物适量, 以 KBr 压片后进行红外光谱扫描, 扫描范围 400 ~ 4 000 cm^{-1} , 分辨率 4 cm^{-1} , 扫描数 64 次, 比较红外吸收区吸收峰的变化, 结果见图 3。

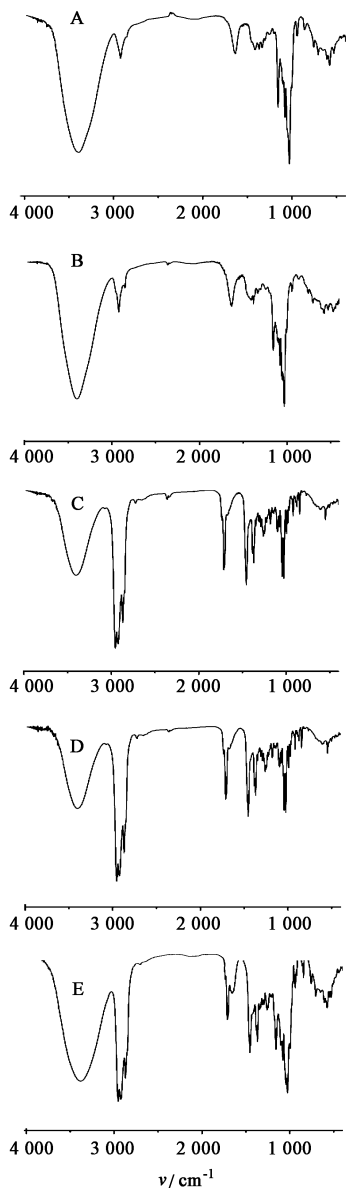


图 3 β -CD(A), 薄荷挥发油包合物(B), 薄荷挥发油(C), 回收油(D)和物理混合物(E)的 FT-IR 光谱

Fig. 3 FT-IR spectra of β -CD(A), inclusion complex of volatile oil in *Menthae Haplocalycis Herba* (B), volatile oil in *Menthae Haplocalycis Herba* (C), recovered volatile oil (D) and physical mixture(E)

由图 3 可知, 薄荷挥发油包合物的红外光谱特征与 β -CD 相似, 在波数 3 395.77, 2 922.82, 1 635.77, 1 157.21, 1 102.16, 1 081.00, 1 030.13, 756.02 cm^{-1} 处均有吸收, 且峰形相同; 但二者的吸

收也有一定差异, 包合物在 1 384.23, 1 057.48 cm^{-1} 处出现新的吸收峰; 波数在 1 300 ~ 1 450 cm^{-1} 的红外吸收峰差异较大, 原因可能是薄荷挥发油进入了 β -CD 的空腔, 改变了 β -CD 的化学环境, 影响了碳氢的弯曲振动 ($\delta_{\text{C-H}}$); 波数在 400 ~ 900 cm^{-1} 的指纹区也显现了一定的差异, 同样说明薄荷挥发油的进入改变了 β -CD 的化学环境。薄荷挥发油包合物与薄荷挥发油的红外吸收光谱具有显著的差异, 经包合后, 薄荷挥发油在 2 954.92, 2 870.05, 1 711.76, 1 455.81, 1 369.17, 1 045.34, 1 025.48 cm^{-1} 等处的吸收峰均消失, 表明薄荷挥发油经包合后, 挥发油分子进入了 β -CD 的空腔, 其红外振动受到限制。物理混合物的红外光谱图基本是 β -CD 与薄荷挥发油的加和, 既有 β -CD 的红外吸收特征峰, 如 1 635.77, 1 157.21, 1 081.00 cm^{-1} 等, 又有薄荷挥发油的红外吸收特征峰, 如 2 954.92, 2 870.05, 1 711.76, 1 455.81, 1 369.17, 1 045.34 cm^{-1} 等, 进一步证实了包合物不同于物理混合物, 且包合前后的薄荷挥发油无明显区别。

2.2.4 GC-MS 成分分析 GC 分析条件为 HP-5ms UI 弹性石英毛细管色谱柱 (0.25 mm \times 30 m, 0.25 μm), 进样口温度 250 $^{\circ}\text{C}$, 程序升温 (从 50 $^{\circ}\text{C}$ 开始, 保持 1 min, 以 5 $^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 升至 250 $^{\circ}\text{C}$), 载气为高纯度氦气, 流速 1.0 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 分流进样, 分流比 50:1; 进样量 1 μL 。MS 分析条件为电子轰击离子源 (EI), 离子源温度 230 $^{\circ}\text{C}$, 四级杆温度 150 $^{\circ}\text{C}$, 传输线温度 250 $^{\circ}\text{C}$, 溶剂延时 3.75 min, 全扫描, 扫描范围 m/z 30 ~ 500。薄荷挥发油和回收油的总离子流图见图 4。

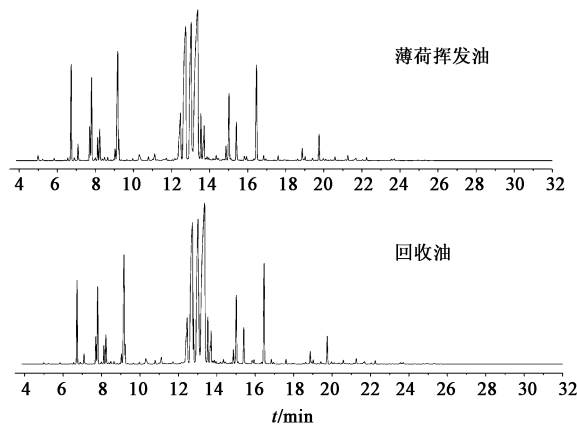


图 4 薄荷挥发油及回收油的总离子流
Fig. 4 Total ion chromatograms of volatile oil in *Menthae Haplocalycis Herba* and recovered volatile oil

结果显示这 2 个样品间的差异并不明显。采用

MassHunter 的“未知物分析”软件对 2 个样品的数据进行定性分析,软件先进行解卷积分析,将可能的共流出组分进行解析后使用 NIST 2014 对所得的组

分质谱图进行检索,确定了样品中谱库匹配得分 > 70 分的化合物,选择相对质量分数 > 0.1% 的化合物,见表 3。

表 3 薄荷挥发油及回收油的 GC-MS 分析

Table 3 Analysis of volatile oil in *Menthae Haplocalycis Herba* and recovered volatile oil by GC-MS

No.	化合物英文名	化合物中文名	分子式	相对质量分数/%	
				薄荷挥发油	回收油
1	(Z)-hex-3-en-1-ol	顺-3-己烯-1-醇	C ₆ H ₁₂ O	0.23	-
2	(+)- α -pinene	(+)- α -蒎烯	C ₁₀ H ₁₆	4.40	3.38
3	3-methylcyclohexanol	3-甲基环己醇	C ₇ H ₁₄ O	0.12	0.08
4	3-methylcyclohexanone	3-甲基环己酮	C ₇ H ₁₂ O	0.62	0.39
5	sabinene	桉烯	C ₁₀ H ₁₆	1.32	1.00
6	(-)- β -pinene	(-)- β -蒎烯	C ₁₀ H ₁₆	3.64	3.13
7	(-)- β -pinene	(-)- β -蒎烯	C ₁₀ H ₁₆	0.77	0.62
8	3-octanol	3-辛醇	C ₈ H ₁₈ O	1.36	1.25
9	β -terpinene	对薄荷-1(7),3-二烯	C ₁₀ H ₁₆	0.11	0.09
10	3-carene	3-萜烯	C ₁₀ H ₁₆	0.11	-
11	1-methyl-2-propan-2-ylbenzene	邻-异丙基苯	C ₁₀ H ₁₄	0.46	0.38
12	D-limonene	D-柠檬烯	C ₁₀ H ₁₆	6.15	5.64
13	eucalyptol	桉叶油素	C ₁₀ H ₁₈ O	0.63	0.61
14	1-octanol	正辛醇	C ₈ H ₁₈ O	0.41	0.37
15	(+)-4-carene	4-萜烯	C ₁₀ H ₁₆	0.12	0.11
16	3,7-dimethylocta-1,6-dien-3-yl formate	甲酸芳樟酯	C ₁₁ H ₁₈ O ₂	0.34	0.33
17	(6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)methyl ethyl carbonate	-	C ₁₃ H ₂₀ O ₃	0.13	-
18	(1R,2R,5S)-5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanol	-	C ₁₀ H ₁₈ O	-	3.52
19	DL-isopulegol	DL-异胡薄荷醇	C ₁₀ H ₁₈ O	3.88	-
20	(-)-menthone	(-)-薄荷酮	C ₁₀ H ₁₈ O	15.85	15.83
21	endo-borneol	龙脑	C ₁₀ H ₁₈ O	-	1.24
22	menthone	胡薄荷酮	C ₁₀ H ₁₈ O	7.43	7.10
23	oxalic acid, diallyl ester	-	C ₈ H ₁₀ O ₄	1.25	1.80
24	DL-menthol	薄荷醇	C ₁₀ H ₂₀ O	4.51	1.67
25	DL-menthol	薄荷醇	C ₁₀ H ₂₀ O	21.39	24.65
26	DL-menthol	薄荷醇	C ₁₀ H ₂₀ O	1.66	0.62
27	L-menthol	L-薄荷醇	C ₁₀ H ₂₀ O	0.66	5.16
28	α -terpineol	α -松油醇	C ₁₀ H ₁₈ O	1.13	1.13
29	3,7-undecanedione, 6,6,10-trimethyl-	-	C ₁₄ H ₂₆ O ₂	0.18	-
30	n-valeric acid-cis-3-hexenyl ester	正戊酸-(Z)-3-己烯酯	C ₁₁ H ₂₀ O ₂	0.49	0.52
31	pulegone	胡薄荷酮	C ₁₀ H ₁₆ O	3.23	3.19
32	3-cyclohexen-1-one,2-isopropyl-5-methyl-	-	C ₁₀ H ₁₆ O	1.64	1.55
33	1-decanol	1-癸醇	C ₁₀ H ₂₂ O	0.18	0.17
34	L-menthol acetate	乙酸-L-薄荷酯	C ₁₂ H ₂₂ O ₂	0.15	-

续表 3

No.	化合物英文名	化合物中文名	分子式	相对质量分数/%	
				薄荷挥发油	回收油
35	<i>L</i> -menthol acetate	乙酸- <i>L</i> -薄荷酯	C ₁₂ H ₂₂ O ₂	4.99	5.29
36	menthyl acetate	乙酸薄荷酯	C ₁₂ H ₂₂ O ₂	0.17	-
37	elemene isomer	榄香烯异构体	C ₁₅ H ₂₄	0.16	-
38	(-)- β -bourbonene	β -波旁烯	C ₁₅ H ₂₄	0.48	0.49
39	β -elemene	β -榄香烯	C ₁₅ H ₂₄	0.15	0.15
40	(-)- β -caryophyllene	β -石竹烯	C ₁₅ H ₂₄	1.10	1.21
41	1, 4, 7, -cycloundecatriene, 1, 5, 9, 9-tetramethyl-, <i>Z, Z, Z</i> -	-	C ₁₅ H ₂₄	0.12	-
42	(+)- <i>epi</i> -bicyclosesquiphellandrene	-	C ₁₅ H ₂₄	0.20	0.20
43	γ -muurolene	-	C ₁₅ H ₂₄	0.13	-
44	naphthalene, 1, 2, 3, 5, 6, 8a-hexahydro-4, 7-dimethyl-1-(1-methylethyl)-, (1 <i>S</i> - <i>cis</i>)-	(1 <i>S</i> , 8 <i>aR</i>)-1-异丙基-4, 7-二甲基-1, 2, 3, 5, 6, 8 <i>a</i> -六氢萘	C ₁₅ H ₂₄	0.12	0.12

由表 3 可知,薄荷挥发油中成分主要为单萜类和脂肪族化合物,包含前后的主要成分均为薄荷醇,(-)-薄荷酮,胡薄荷酮,*D*-柠檬烯,(+)- α -蒎烯,(-)- β -蒎烯和乙酸-*L*-薄荷酯,其次有 3-辛醇, α -松油醇等。在回收油中检测到有龙脑生成,相对质量分数 1.24%。说明薄荷挥发油包含前后所含成分及其质量分数略有差异,但主要成分及其相对质量分数基本一致,说明采用内切式匀浆法对薄荷挥发油进行包含对其化学成分的组成及含量影响不大。

3 讨论

包合物的制备是一种物理过程,包合物的形成首先主要取决于 β -CD 与客体分子的立体结构和两者的极性大小,只有客体分子(或客体分子中的部分基团)的大小与 β -CD 的空腔接近方可形成包合物,在包含过程中空间位阻具有重要的影响;其次,客体分子与 β -CD 之间要存在一定的作用力,这样才能为包合物的形成提供动力,而且作用力的大小也决定了包合物的稳定性。目前普遍认为 β -CD 与客体分子之间主要存在范德华力、氢键作用力、库仑力和疏水力。由于 β -CD 含有疏水空腔,因此在水环境中可以和客体分子的疏水基团形成疏水力,在疏水力和分子热运动存在下推动客体分子向 β -CD 的疏水空腔运动,因此,疏水力是包含过程的主要推动力。范德华力和氢键作用力为近程力,当客体分子疏水部位靠近 β -CD 空腔后,疏水力消失,包合物的稳定性主要依靠范德华力和氢键作用力,但疏水力的消失是动态的,在外界扰动下客体分子与 β -CD 分开时疏水键又立刻产生。因此,各种作用力对包

合物的稳定性都具有重要影响^[11-12]。

包合物的制备方法多种多样,在预试验中,分别采用饱和水溶液法、胶体磨法、球磨法和内切式匀浆法制备薄荷挥发油包合物。比较不同包含方式的工艺条件后发现,薄荷挥发油与 β -CD 的比例对包含率的影响最为显著,这与主客分子的包含摩尔比有关;包含温度可以提供包含能量,包含温度越高越有利于包合物的制备,但同时又可以促进挥发油的挥发,因此,温度并不是越高越好^[13];水环境是包合物制备的必要条件,但加水量过高不利于提高包含率,原因可能是加水量过多一方面降低了客体分子与 β -CD 的接触机会,另一方面包合物在水中具有一定的溶解度,因此在满足物料流动性的前提下,应尽量减少加水量;几种包含方式的包含时间由高到低的顺序为饱和水溶液法 > 球磨法 > 胶体磨法 > 内切式匀浆法,恰好与机械力作用的强弱成反比,原因可能是包合物的形成需要外界提供能量。外界的机械力一方面可以打破挥发油分子之间的原有作用力,同时可使分子的混乱度增加,增大客体分子与 β -CD 的接触机率,使得挥发油分子与 β -CD 空腔之间的疏水力促进了包合物的形成;另一方面机械能可以转化为分子运动的动能,有利于客体分子进入 β -CD 的空腔。当机械能较弱时,可以通过适当延长包含时间来提高包含率。

本文选用的内切式匀浆法采用定转子配置,经过内切式刀具的高速旋转,为包合物的形成提供强大的能量;该方法通过高速剪切、分散,产生强大的液力剪切效应,能够使物料从转子下端吸入,通过定

子喷出。独特的结构和作用,显著的缩短了包合时间;在包合过程中,产热不明显;反应容器加有盖子,能减少损失。以上几种包合物制备方法的优点及不足见表 4。本课题组后续会探索各工艺条件与挥发油物理性质之间的关系,以及对挥发油成分选择性包合的规律。内切式匀浆法制备挥发油环糊精包合物时的包合率高、工艺稳定、节能、操作简便,单次处理量大、能连续生产、完全可以满足实际生产需要,且仪器设备构造简单,占地面积小,成本低,是包合物制备的潜在最佳方法,可进一步推广使用。

表 4 包合物制备方法的优点及不足

Table 4 Advantages and disadvantages of preparation methods of inclusion complex

包合方式	优点	不足
饱和水溶液法	包合率较高,过滤、洗涤操作简便	包合时间较长,不利于工业化生产
胶体磨法	包合时间较短	敞开装置,且易产热,需加冷却装置;易残留、造成损失,且清洗操作不便
球磨法	包合率较高,包合时间适中,密闭装置	球体磨损,污染药物、操作不便
内切式匀浆法	包合率较高,包合时间短,过滤、洗涤操作简便	装置还需根据包合需求进一步优化以形成商品化产品

[参考文献]

[1] 高学敏. 中药学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社, 2007:69.

[2] 楚遵雷. 薄荷的化学成分和临床药理作用[J]. 齐鲁

药事,2009,28(9):545-546.

[3] 梁呈元,李维林,张涵庆,等. 薄荷化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源,2003,22(3):9-12.

[4] 张荣发,杨宗发,江尚飞. 薄荷油的药理毒理作用研究进展[J]. 中国药业,2012,21(19):1-3.

[5] 陈光亮,余玉宝,李冬梅. 薄荷油及其有效成分药理作用的研究概况[J]. 中国中医药信息杂志,2000,7(2):33-34.

[6] 郝晶晶,李海亮,龚慕辛. 挥发油环糊精包合技术的研究进展及存在问题分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(2):352-356.

[7] 赵娥,吴刚,王允亭. β -环糊精包合技术应用研究进展[J]. 山东医药工业,2002,21(1):32-33.

[8] 杨春静,倪健,曹飒丽,等. 荆芥挥发油的提取及胶体磨包合工艺研究[J]. 中国中医药信息杂志,2015,22(12):72-74.

[9] 魏舒畅,李转花,金辉,等. 混合挥发油的 β -CD 包合工艺筛选[J]. 甘肃中医学院学报,2002,19(3):11-12.

[10] 徐佳,黄一平,王丽,等. 石丹颗粒中挥发油包合工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(1):32-34.

[11] 刘夺奎,张莹. 环糊精-染料包合物的制备工艺及其应用[J]. 北京纺织,2003(4):40-42.

[12] 刘夺奎,董振礼. 环糊精包合客体分子机理的研究[J]. 染料与染色,2004,41(3):155-157.

[13] 李海亮,崔小丽,仝燕,等. 2 种方法制备 4 种中药挥发油 β -环糊精包合物的规律性探索[J]. 中国中药杂志,2012,37(7):908-912.

[责任编辑 刘德文]