

石丹颗粒中挥发油包合工艺优选

徐佳^{1,2}, 黄一平^{2*}, 王丽^{1,2}, 姜梦华¹

(1. 南京中医药大学药学院, 南京 210023;

2. 江苏省中医药研究院 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 南京 210028)

[摘要] **目的:** 优选石丹颗粒中挥发油的包合工艺, 为该制剂的临床应用与推广提供参考。**方法:** 以挥发油包封率和包合物得率为综合评价指标, 通过单因素试验比较饱和水溶液法和研磨法对包合效果的影响, 采用正交试验考察挥发油与 β -环糊精(β -CD)的投料比、加水量和研磨时间对包合工艺的影响, 挥发油包合物进行TLC鉴别、UV鉴别、显微鉴别及稳定性考察。**结果:** 采用研磨法包合, 最佳包合工艺为 β -CD与挥发油的投料比8:1, 加3倍量水研磨3h; 挥发油包封率87.04%, 包合物得率89.12%。 β -CD包合物在第0, 1, 3天的挥发油保留率分别为100%, 89.23%, 78.46%。**结论:** 挥发油进入了 β -CD空腔中形成相对稳定的 β -CD包合物, 制剂的稳定性显著提高。优选的包合工艺稳定可行, 适合石丹颗粒的工业大生产。

[关键词] 石丹颗粒; 挥发油; 包合; β -环糊精; 研磨法

[中图分类号] R283.6; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)01-0032-03

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.2015010032

Optimization of Inclusion Process of Volatile Oil in Shidan Granules XU Jia^{1,2}, HUANG Yi-ping^{2*}, WANG Li^{1,2}, JIANG Meng-hua¹ (1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Meteria Medica, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize inclusion process of volatile oil in Shidan granules, in order to provide a reference for clinical application and promotion of this preparation. **Method:** With inclusion rate of volatile oil and inclusion yield as comprehensive evaluation index, effects of saturated water solution and trituration method on inclusion were compared by single factor tests. Orthogonal design was used to optimize inclusion technology with ratio of volatile oil to β -cyclodextrin (β -CD), the amount of water and grinding time as factors, inclusion complex of volatile oil were detected by TLC, UV and microscopic imaging, then its stability was investigated. **Result:** Trituration method was adopted, the best inclusion conditions were as follows: β -CD-volatile oil (8:1), triturated 3 hours with 3 times the amount of water; encapsulation efficiency of volatile oil was 87.04% and yield of inclusion complex was 89.12%. Volatile oil retention rates of β -CD inclusion complex in the zeroth, first, third day were 100%, 89.23% and 78.46%. **Conclusion:** Volatile oil is packed into cavity of β -CD and relatively stable β -CD inclusion complex is formed, stability of Shidan granules significantly increases. This optimized technology is stable and feasible, which is suitable for large-scale production of this preparation.

[Key words] Shidan granules; volatile oil; inclusion; β -cyclodextrin; trituration method

石丹颗粒为江苏省中西医结合医院田耀洲医师的临床经验方, 由黄芪、党参、白术、木香、紫苏梗等共13味药组成, 用于治疗慢性萎缩性胃炎。方中白术具有补气益脾、燥湿利水之功效^[1], 根茎中挥发油质量分数约1.4%; 挥发油中主要成分为苍术酮、

倍半萜内酯类化合物^[2]。木香具有行气止痛、健脾消食之功效, 主要药效成分为挥发油, 质量分数约0.3%~3.0%^[3]; 挥发油中主要成分为木香炔内酯和去氢木香内酯, 前者具有松弛平滑肌、解痉和利胆的作用, 与中医的行气止痛、健脾消食功能的主治基

[收稿日期] 20140522(001)

[第一作者] 徐佳, 在读硕士, 从事中药质量标准与制剂工艺研究, Tel:025-85637809, E-mail: xujia6589453@126.com

[通讯作者] * 黄一平, 研究员, 硕士生导师, 从事中药质量标准与制剂工艺研究, Tel:025-85637809, E-mail: yiping@163.com

本吻合^[4]。紫苏梗临床用于胸膈痞闷、胃脘疼痛、暖气呕吐、胎动不安,主要有效成分为挥发性化合物^[5]。挥发油为油状液体,稳定性较差,易受光、空气、温度的影响而分解变质。在提取及制剂过程中易损失,为保证药效需将这类成分单独处理后入药^[6]。故本实验以 β -环糊精对白术、木香、紫苏梗中挥发油进行包合,通过正交试验优选包合工艺,以保证复方制剂药效的发挥。

1 材料

LT-602E型电子天平(常熟市天量仪器有限公司),D2025W型电动搅拌器(上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司),IX73型倒置荧光显微镜(OLYMPUS),UV-2802型紫外-可见分光光度计(上海维诚仪器有限公司生产)。白术、木香、紫苏梗均购自安徽井泉集团中药饮片有限公司,经江苏省中医药研究院黄一平研究员检定,分别为菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* 的干燥根茎,菊科植物木香 *Aucklandia lappa* 的干燥根,唇形科植物紫苏 *Perilla frutescens* 的干燥茎; β -环糊精(β -CD, 国药集团化学试剂有限公司),硅胶G板(青岛海洋化工有限公司),其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 挥发油的提取 按处方量称取白术、木香、紫苏梗粗粉,加水浸泡,采用水蒸气蒸馏法提取挥发油,分离,用无水硫酸钠脱水,密封保存,备用。

2.2 挥发油包合工艺优选

2.2.1 空白回收率的测定 采用《中国药典》2010年版一部附录XD挥发油测定法甲法。量取挥发油1.00 mL,加水300 mL与玻璃珠数粒,微沸保持5 h

至挥发油量不再增加,停止加热,放置1 h,读取挥发油体积0.90 mL,计算空白回收率90%。

2.2.2 包合方法比较 挥发油 β -CD包合物的制备方法常采用饱和水溶液法和研磨法^[7]。采用饱和水溶液法,取 β -CD 8 g,加水100 mL加热使溶解,待完全溶解后冷却,温度控制在40℃,置恒温搅拌器上搅拌,缓缓滴加挥发油(含50%乙醇)2 mL,恒温搅拌3 h,冷却至室温,放入冰箱冷藏24 h,抽滤,包合物用乙醇10 mL多次洗涤,置40℃烘箱中干燥4 h,得干包合物,备用^[8]。采用研磨法,取 β -CD 8 g,置于乳钵中,加入4倍量水,沿同一方向研磨15 min,缓缓滴加挥发油(含50%乙醇)2 mL,研磨3 h至成糊状,放入冰箱冷藏24 h,抽滤,包合物用乙醇10 mL多次洗涤,于40℃烘箱干燥4 h,得干包合物,备用。以挥发油包封率和包合物得率为指标,以上2种方法制备的包合物各平行3份,比较2种方法的包合效果。结果挥发油包封率平均值分别为49.63%和77.41%,包合物得率平均值分别为78.43%和91.62%,故采用研磨法包合挥发油。

$$\text{包封率} = \frac{\text{包合物中实际含油量}}{\text{挥发油投入量} \times \text{空白回收率}} \times 100\%$$

$$\text{包合物得率} = \frac{\text{包合物质量}}{\text{\beta-CD质量} + \text{挥发油质量}} \times 100\%$$

2.2.3 正交试验 选择主要影响研磨法包合挥发油的 β -CD用量、加水量和研磨时间为考察因素,以挥发油包封率和包合物得率为评价指标,权重系数分别为0.7,0.3。采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优选包合工艺,试验安排及结果见表1,方差分析见表2。

表1 石丹颗粒中挥发油包合工艺正交试验分析

Table 1 Orthogonal test analysis of inclusion process of Shidan granules

No.	A β -CD-挥发油/g·mL ⁻¹	B 加水量/倍	C 包合时间/h	D(空白)	挥发油包封率/%	包合物得率/%	综合评分
1	6:1	3	1	1	51.11	78.30	68.41
2	6:1	4	2	2	55.56	85.63	74.54
3	6:1	5	3	3	61.11	84.20	78.73
4	8:1	3	2	3	72.22	89.40	89.76
5	8:1	4	3	1	77.78	92.19	95.34
6	8:1	5	1	2	60.00	87.05	78.73
7	10:1	3	3	2	83.33	87.59	98.50
8	10:1	4	1	3	54.44	88.41	74.50
9	10:1	5	2	1	62.22	86.86	80.54

由直观分析可知,各因素对包合工艺的影响程度依次为C>A>B。方差分析表明因素A,C对包

合工艺具有显著性影响,而因素B则无显著性影响,故选择最佳包合工艺为A₂B₁C₃,即 β -CD与挥发

表 2 综合评分方差分析

Table 2 Variance analysis of composite score

方差来源	SS	MS	F	P
A	321.95	160.98	21.51	<0.05
B	60.03	30.02	4.01	>0.05
C	433.45	216.73	28.95	<0.05
D(误差)	14.97	7.48		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。

油的投料比为 8:1,加 3 倍量水研磨 3 h。为考察优选工艺的可靠性,按 $A_2B_1C_3$, $A_3B_1C_3$ 各进行 3 次验证试验,结果挥发油包封率分别为 87.04%, 82.96%,包合物得率依次为 89.12%, 87.69%, RSD 均 < 2.0%,说明 $A_2B_1C_3$ 优于 $A_3B_1C_3$,提示优选的包合工艺合理可行。

2.3 包合物鉴别

2.3.1 TLC 取未包合的混合挥发油 0.2 mL,加入石油醚 2 mL 制成包合前样品溶液 1;取从包合物中提取的挥发油 0.2 mL,加入石油醚 2 mL 制成包合后样品溶液 2;取 β -CD 2.3 g,加入石油醚 2 mL,振摇 5 min,滤过,制成样品溶液 3;取 β -CD 包合物 2.5 g,加入石油醚 2 mL,振摇 5 min,滤过,制成样品溶液 4。吸取上述 4 种样品各 2 μ L,分别点样于同一硅胶 G 板上,以乙酸乙酯-正己烷-三氯甲烷(1:9:5)为展开剂,饱和 15 min,展开,取出,晾干,喷以 5% 香草醛浓硫酸显色。结果显示样品 1,2 在相应位置上呈相同的斑点,说明混合挥发油在包合前后主要成分未发生显著改变。而样品 3,4 均无斑点出现,说明混合挥发油包合后可进入 β -CD 空腔中形成相对稳定的 β -CD 包合物。

2.3.2 UV 分别取包合前的混合挥发油、水蒸气蒸馏包合物中挥发油及 β -CD 包合物,加适量无水乙醇溶解,于 200 ~ 400 nm 进行紫外扫描,结果显示挥发油中主要成分在包合前后未出现显著变化。

2.3.3 显微鉴别 取少量 β -CD 包合物、挥发油和 β -CD 的物理混合物及 β -CD,用水装片于显微镜下观察。结果显示空白 β -CD 为半透明状物, β -CD 和挥发油的物理混合物为表面粘附挥发油的团状物,而 β -CD 包合物为内含黑色物质的不透明状物,说明混合挥发油已被包合于 β -CD 中。

2.4 稳定性考察^[9] 分别取适量 β -CD 包合物, β -CD 与挥发油的物理混合物(物料比与包合物的制备相同)各 3 份,放于蒸发皿中,于 60 $^{\circ}$ C 烘箱中放置,分别在第 0,1,3 天取样,计算挥发油保留率。

第 0 天的挥发油含量计为 100%,比较二者的热稳定性。结果 β -CD 包合物的挥发油保留率分别为 100%, 89.23%, 78.46%;物理混合物的挥发油保留率分别为 100%, 45.56%, 24.44%,表明挥发油经 β -CD 包合后,制剂的稳定性显著提高。

3 讨论

本文比较了饱和水溶液法和研磨法对挥发油的包合效果,结果表明研磨法的包封率更高。研磨法是借助外力使 β -CD 与挥发油充分接触,在外力作用下将挥发油挤进 β -CD 分子的空腔内,使得包封率较高。 β -CD 包合技术在中药制剂领域应用愈来愈广泛^[10], β -CD 包合物能使液体药物粉末化并防止挥发,掩盖了药物的不良气味且减少了刺激性。白术、木香和紫苏梗的混合挥发油为石丹颗粒中有效成分,但此类成分挥发性较强,对消化道有一定刺激性。经 β -CD 包合后,一方面减缓了挥发油的挥发,另一方面在一定程度上降低了药物对胃肠道的刺激性,使制成的石丹颗粒能更好地发挥药效。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:95-96.
- [2] 李雯,尹华. 白术化学成分的药理作用研究进展[J]. 海峡药学,2012,24(3):9-11.
- [3] 文加旭,赵德,邓君. 炮制方法对木香挥发油成分的影响[J]. 中药材,2012,35(9):1397-1401.
- [4] 王永兵,王强,毛福林,等. 木香的药效学研究[J]. 中国药科大学学报,2001,32(2):146-148.
- [5] 熊运海,王玫. GC-MS 和化学计量学对苏叶、苏梗挥发油成分的比较研究[J]. 中药材,2010,33(5):736-741.
- [6] 林国锁,谢燕,李国文,等. 地黄益智颗粒中挥发油提取及包合工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):32-35.
- [7] 严建业,夏新华. β -环糊精包合荆芥、陈皮挥发油的工艺研究[J]. 中成药,2003,25(8):612-614.
- [8] 岳晓华,段秀俊,史利霞,等. 风湿宁胶囊中挥发油的提取及包合工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(5):22-24.
- [9] 颜红,夏新华,陈镇. β -环糊精包合佛手、香附、木香混合挥发油的制备工艺研究[J]. 中医药导报,2005,11(3):59-61.
- [10] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社,2007:417.

[责任编辑 刘德文]