

薄荷油-羟丙基- β -环糊精包合物的制备与验证

吴波,任静,杨妍,黄靖,杨富红,万军*
(西南交通大学生命科学与工程学院,成都 610031)

[摘要] **目的:**优选薄荷油-羟丙基- β -环糊精包合物(薄荷油-HP- β -CD)的包合工艺。**方法:**采用饱和水溶液法制备薄荷油-HP- β -CD,以薄荷油包合率为指标,通过 $L_9(3)^4$ 正交设计考察投料比、包合时间、包合温度对工艺的影响,并通过 TLC 和 UV 对包合物进行验证。**结果:**最佳包合条件为薄荷油和 HP- β -CD 投料比 1:4,包合时间 1 h,包合温度 30 $^{\circ}\text{C}$,包合率 15.45%。**结论:**优选的包合工艺稳定可行,薄荷油-HP- β -CD 包合物已形成,且包合过程对挥发油成分无影响。

[关键词] 薄荷油;羟丙基- β -环糊精;正交试验;薄层色谱法;紫外分光光度法

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)11-0025-03

[doi] 10.11653/syjf2013110025

Preparation and Authentication of Pennyroyal-HP- β -CD Inclusion Complexes

WU Bo, REN Jing, YANG Yan, HUANG Jing, YANG Fu-hong, WAN Jun*
(College of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize inclusion technology of pennyroyal-HP- β -CD inclusion complexes. **Method:** Pennyroyal-HP- β -CD inclusion complexes were prepared by saturated aqueous solution method, with inclusion rate of pennyroyal as index, effects of materials feed ratio, inclusion time and temperature on inclusion technology were optimized by $L_9(3^4)$ orthogonal test, and the inclusion complexes was identified by TLC and UV. **Result:** The best inclusion conditions were as followings: ratio of pennyroyal and HP- β -CD 1:4, inclusion time 1 h, inclusion temperature of 30 $^{\circ}\text{C}$. Under these conditions, inclusion rate of pennyroyal was 15.45%. **Conclusion:** This optimized inclusion technology was stable and feasible, pennyroyal-HP- β -CD inclusion complexes had been formed, and inclusion process had no effects on volatile oil components.

[Key words] pennyroyal; HP- β -CD; orthogonal experiment; thin layer chromatography; ultraviolet spectrophotometry.

薄荷为唇形科植物薄荷 *Mentha haplocalyx* Briq. 的干燥地上部分,主产于江苏、浙江、湖南等

地^[1],用于外感风热、头痛目赤、咽喉肿痛等症^[2]。薄荷油为其有效成分之一,具有较强的挥发性,遇光和热不稳定。羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)是在 β -CD 的 C_2, C_3, C_8 位的羟基被羟丙基取代生成的衍生物^[3],水溶性很高^[4],对热稳定,且对肾无毒、对肌肉和黏膜几乎无刺激,可提高药物的生物利用度^[5],被认为是很有潜力的药物辅料和食品添加剂。本实验采用 HP- β -CD 包合薄荷油,以提高后者的稳定性^[6],采用正交试验优选薄荷油-HP- β -CD 的包合工艺,并通过 TLC 和 UV 对包合物进行验证。

1 材料

HJ-3 型数显恒温磁力搅拌器(常州澳华仪器有

[收稿日期] 20121216(010)

[基金项目] 国家“十二五”重大新药创制科技专项(2011ZX09401-028);全国大学生科研创新训练计划基金项目(201210613049);中央高校基本科研业务费专项资金项目(SWJTU12CX051)

[第一作者] 吴波,在读学士,从事中药制剂研究, E-mail: www.623901414@qq.com

[通讯作者] *万军,博士,讲师,硕士生导师,从事中药制剂与炮制研究, Tel: 028-87603202, E-mail: wwangyidi@126.com

限公司), TU-1901 型双光束紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司), BS224S 型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)。薄荷油(中国黄山天目薄荷药业有限公司, 批号 101129), 羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD, 湖北康宝泰精细化工有限公司), 试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 包合工艺优选 在预试验基础上, 选取薄荷油和 HP- β -CD 的投料比、包合时间、包合温度为考察因素, 以挥发油包合率为指标, 设计三因素三水平的正交试验^[7], 测定挥发油回收量^[8], 挥发油包合率 = 包合物中挥发油回收量/挥发油投入量 \times 100%, 因素水平见表 1, 试验安排及结果见表 2, 方差分析见表 3。

表 1 薄荷油-HP- β -CD 包合工艺正交试验因素水平

水平	A 投料比/mL·g ⁻¹	B 包合时间/h	C 包合温度/℃
1	1:2	1.0	30
2	1:3	1.5	45
3	1:4	2.0	60

表 2 薄荷油-HP- β -CD 包合工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D (空白)	包合率 /%
1	1	1	1	1	11.29
2	1	2	2	2	9.42
3	1	3	3	3	7.58
4	2	1	2	3	12.55
5	2	2	3	1	13.19
6	2	3	1	2	13.57
7	3	1	3	2	13.61
8	3	2	1	3	13.96
9	3	3	2	1	13.98
K ₁	9.43	12.48	12.94	12.82	
K ₂	13.10	12.19	11.98	12.20	
K ₃	13.85	11.71	11.46	11.36	
R	4.42	0.77	1.48	1.46	

表 3 包合率方差分析

误差来源	SS	MS	f	F	P
A	33.587	16.794	2	36.747	<0.01
B	0.914	0.457	2	1.000	>0.05
C	3.379	1.690	2	3.697	>0.05
D(误差)	0.910	0.457	2	1.000	

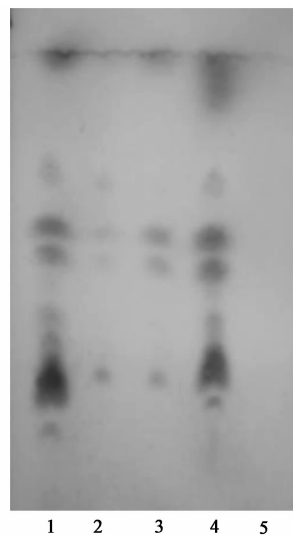
注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00, F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

由直观分析可知, 各因素对包合工艺的影响顺序为投料比 > 包合温度 > 包合时间; 方差分析显示薄荷油与 HP- β -CD 的投料比对包合的影响差异极显著, 包合温度与包合时间的影响差异则无显著性。综合考虑, 确定最佳包合条件 A₃B₁C₁, 即投料比 1:4, 包合时间 1 h, 包合温度 30 ℃。

2.2 薄荷油-HP- β -CD 的制备^[9-10] 采用饱和水溶液法制备, 按优选的包合工艺制备 3 批包合物。将薄荷油溶于无水乙醇中, 备用; HP- β -CD 加入适量水中使完全溶解。在水浴加热(30 ℃)条件下搅拌(400 r·min⁻¹), 将薄荷挥发油滴加至包合材料水溶液中, 继续搅拌 1 h, 静置(冷藏 24 h), 回收乙醇, 经 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 滤饼用适量乙醚洗涤, 合并滤液, 挥干后放入冰箱冷冻 24 h, 即得。结果测得平均包合率 15.45%, RSD 1.78%, 表明优选的包合工艺稳定可行。

2.3 包合物的验证

2.3.1 TLC 鉴别 将薄荷油、薄荷油-HP- β -CD 包合物、包合物中提取的薄荷油, HP- β -CD 与薄荷油的物理混合物, HP- β -CD 分别置具塞试管中, 分别加入 2 mL 无水乙醇溶解依次制得样品 1~5。分别吸取上述样品 10 μ L 点于硅胶 G 薄层板上, 以甲苯-乙酸乙酯(15:1) 为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 喷以 5% 香草醛浓硫酸溶液, 至斑点显色清晰, 见图 1。



1. 薄荷油; 2. 薄荷油-HP- β -CD 包合物;
3. 包合物中提取的薄荷油; 4. HP- β -CD 与薄荷油的物理混合物; 5. HP- β -CD

图 1 薄荷油-HP- β -CD 的 TLC

由图 1 可见, 样品 1, 3, 4 在相同位置上显相同颜色斑点, 样品 2, 5 无相应斑点出现。样品 1, 3 的 TLC 鉴别表明包合后挥发油成分无变化, 样品 1, 2,

4 的 TLC 鉴别则表明形成薄荷油-HP- β -CD 包合物稳定,包合过程对挥发油成分无影响。

2.3.2 UV 鉴别

2.3.2.1 检测波长的确定 精密移取适量薄荷油和 HP- β -CD,分别用无水乙醇稀释,稀释液滤过,取续滤液,以无水乙醇为空白,于 190 ~ 400 nm 扫描^[11]。结果显示,薄荷油无水乙醇溶液在 221 nm 处有最大吸收,而 HP- β -CD 乙醇提取液在此处则几乎无吸收。

2.3.2.2 标准曲线的制备 精密移取薄荷油 0.1 mL 置 100 mL 量瓶中,加无水乙醇稀释至刻度;精密量取该贮备液 0.1,0.2,0.3,0.4,0.5,0.6 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,定容,摇匀,于 221 nm 处测定吸收度(A),以 A 为纵坐标,薄荷油体积分数(C)为横坐标,得回归方程 $A = 3.9914C + 0.0121$ ($r = 0.9998$),表明在薄荷油体积分数在 0.01 ~ 0.06 mL·L⁻¹与 A 呈较好线性关系。

2.3.2.3 样品测定 精密称取按最佳包合条件制备的包合物样品适量,加无水乙醇溶解,超声提取 15 min,静置,定容至 100 mL。取上清液用 0.45 μ m 微孔滤膜过滤,精密量取续滤液适量,于 221 nm 处测定 A,计算薄荷油体积分数 0.041 mL·L⁻¹,薄荷油包合率 16.24%,与最佳工艺中直接读数法测得数据一致。

2.3.2.4 光谱扫描 精密量取薄荷油、薄荷油和 HP- β -CD 的物理混合物、薄荷油-HP- β -CD 包合物及 HP- β -CD 适量,分别加无水乙醇定容至 10 mL 量瓶中。以无水乙醇作空白,进行紫外扫描(190 ~ 400 nm)^[12]。结果薄荷油、薄荷油和 HP- β -CD 物理混合物均有吸收,但后者的波长出现蓝移,可能是受 HP- β -CD 的影响,但二者光谱行为基本一致;而 HP- β -CD 无吸收,说明 HP- β -CD 对测定无干扰;薄荷油-HP- β -CD 包合物无吸收,证明包合物已经形成。

3 讨论

实验中发现控制薄荷油与 HP- β -CD 的投料比和包合温度对提高包合率非常重要,而控制合适的包合温度是本试验的难点。经过多次预试验及对薄

荷油物理性质的考察,拟选择包合温度 ≤ 65 $^{\circ}$ C。挥发油类药物的增溶问题一直是中药制剂研发的重点,而包合工艺是有效手段之一。薄荷油是疏水性成分,用 HP- β -CD 包合后可提高其稳定性,增加其在水中溶解度。

[参考文献]

- [1] 王文凯,贾静,张正,等.薄荷品种、采收加工和包装贮藏研究概况[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(13):308.
- [2] 张改先.薄荷及其所含成分的药理毒理研究与临床应用[J].山西职工医学院学报,2011,20(4):85.
- [3] 蔡双霜,黄华,陈莉,等.羟丙基- β -环糊精的应用发展[J].中国药业,2008,17(10):78.
- [4] 郭丽蓉,周莉玲.冰片 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精包合物的制备及稳定性[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(8):7.
- [5] 王光明,潘艳,孔秋玲,等.羟丙基- β -环糊精包合对细辛脑靶向生物利用度的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(15):21.
- [6] 王亚南,王洪权,窦媛媛.羟丙基- β -环糊精在药剂学中的应用与研究[J].食品与药品,2007,9(4):47.
- [7] 魏小亮,胡久梅,毛霞.正交设计法优选川芎挥发油的 β -环糊精包合工艺[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(5):46.
- [8] 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:附录 XD.
- [9] 周艳,唐亮,周咏梅.芦丁-羟丙基- β -环糊精包合物的制备与验证[J].中国药学杂志,2011,46(16):1262.
- [10] 陈晓昱,张志荣,任科,等.辣椒碱-羟丙基- β -环糊精包合物制备鉴定及热力学稳定性研究[J].中国中药杂志,2009,34(4):394.
- [11] 姚新成,王鲁妹,许玉华,等.紫外分光光度法测定薄荷油- β -环糊精包合物中的薄荷油含量[J].中成药,2009,31(5):789.
- [12] 安伟娟,锁然,李娜,等.白藜芦醇-羟丙基- β -环糊精包合物的制备及鉴定[J].河北农业大学学报,2009,32(1):103.

[责任编辑 全燕]