

冠心康胶囊挥发油 β -环糊精包合物的制备工艺优选

施明毅¹, 李建利^{1,2*}, 谢燕¹, 杨珊¹, 奚建¹, 王利洁¹

(1. 成都中医药大学药学院, 成都 611137;

2. 四川省中医药科学院中医研究所, 成都 610031)

[摘要] 目的: 优选 β -环糊精包合冠心康胶囊挥发油的制备工艺, 提高挥发油的稳定性。方法: 采用饱和水溶液超声法制备包合物, 以挥发油包合率、包合物收得率及包合物含油率为综合评价指标, 采用星点设计考察 β -CD 与挥发油的用量比、包合温度及超声时间等因素对包合工艺的影响, 对结果进行多元线性回归和二项式拟合, 用效应面法确定最佳工艺条件, 并进行预测分析。结果: 冠心康胶囊挥发油的 β -CD 最佳包合工艺条件为 β -CD 与挥发油的用量比 7:1, 包合温度 45 °C, 超声时间 40 min, 预测值与理论值偏差 < 3%。结论: 通过 β -CD 包合后可使挥发油粉末化, 提高其稳定性。优选的包合工艺方法简便、预测性良好, 为冠心康胶囊的工业生产提供试验依据。

[关键词] 冠心康胶囊; 挥发油; 星点设计-效应面法; β -环糊精; 包合技术

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)01-0047-04

Optimization of Preparation Technology of β -Cyclodextrin Inclusion Complexes for Volatile Oil in Guanxinkang Capsule

SHI Ming-yi¹, LI Jian-li^{1,2*}, XIE Yan¹, YANG Shan¹, XI Jian¹, WANG Li-jie¹

(1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;

2. Institute of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610031, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize preparation technology of β -cyclodextrin (β -CD) inclusion compound of volatile oil in Guanxinkang capsule, in order to improve stability of volatile oil. **Method:** Inclusion complexes was prepared by saturated aqueous solution ultrasonic method, with inclusion rate of volatile oil, inclusion oil content and inclusion yield as comprehensive evaluation index, influence of ratio of β -CD and volatile oil, inclusion temperature and ultrasonic time on inclusion technology was investigated by central composite design, test data was fitted by multi-linear regression and binomial equation, inclusion technology conditions were optimized by response surface method, and to predictive analysis. **Result:** Optimum inclusion process conditions were as follows: ratio of β -CD and volatile oil of 7:1, inclusion temperature at 45 °C and ultrasonic time of 40 min, deviation between observed and predicted values was less than 3%. **Conclusion:** Volatile oil was powdered and its stability had been increased after being included by β -CD. This optimized inclusion process was simple with high predictability, it could provide test basis for industrial production of Guanxinkang capsule.

[Key words] Guanxinkang capsule; volatile oil; central composite design-response surface methodology; β -cyclodextrin; inclusion technique

[收稿日期] 20120831(006)

[基金项目] 四川省科学技术厅科技成果支撑项目(08-2-242)

[第一作者] 施明毅, 在读硕士, 从事中药新制剂、新剂型与新技术研究, Tel:13547838601, E-mail: thj125smy1222@163.com

[通讯作者] * 李建利, 主任药师, 教授, 从事中药新制剂、新剂型与新技术研究, Tel:15902833306, E-mail: menguan1005@163.com

冠心康胶囊为四川省中医药科学院中医研究所针对冠心病肾虚血瘀证研制的新药,由丹参、淫羊藿、黄芪、赤芍、川芎、当归、桂枝等组成,是冠心康处方经现代制剂技术精制而成。本品中川芎、当归和桂枝均含有较多的挥发油,与其活血化瘀、补血通经的功能密切相关。但挥发油在胶囊剂的制备和存放过程中,易于挥发、易氧化变质、稳定性差。而环糊精包合物具有增加药物的溶解度和生物利用度、提高药物稳定性、降低药物刺激性和掩盖不良臭味等作用^[1-2]。星点设计-效应面法与正交设计或均匀设计法相比,其精度高、预测指导性更强,近年来国内已逐渐将其应用于优化处方或制剂工艺^[3-6]。为减少挥发油成分的损失,保持药效,本试验首次采用星点设计-效应面法,优选 β -环糊精包合川芎、当归和桂枝中挥发油的工艺条件,以提高该制剂工艺的稳定性。

1 材料

DJ600-2 型电子天平(成都倍塞克仪器表研究所),FA1104N 型电子天平(上海民桥精密科学仪器有限公司),挥发油测定器(华西仪器厂),DHG-9140A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海齐欣科学仪器有限公司)。

川芎、当归和桂枝挥发油(四川省中医药科学院中医研究所制剂研究室自制), β -环糊精(β -CD,成都市科龙化工试剂产),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 川芎、当归和桂枝挥发油的制备 按处方比例称取适量川芎、当归和桂枝饮片,采用先前试验得到的挥发油最佳提取工艺条件,即加 9 倍量水浸泡 80 min,连接相对密度大于水的挥发油测定装置,水蒸气蒸馏法混合提取 7.5 h。待提取液冷却后,收集挥发油,用适量石油醚(30~60℃)萃取 3 次,合并石油醚液,用无水硫酸钠脱水,低温挥尽石油醚,用减压法称定挥发油,得淡黄色挥发油,味香刺鼻,相对密度 1.04 g·L⁻¹(25℃)。将挥发油装于棕色试剂瓶中,低温保存备用。

2.2 挥发油 β -CD 包合物制备工艺优选

2.2.1 包合方法的选择 采用饱和水溶液超声法制备包合物^[7]。精密称取 β -CD 适量,置于 500 mL 具塞锥形瓶中,加入一定量水,水浴加热使 β -CD 溶解制成饱和水溶液,降至试验温度,在超声环境下,逐滴滴加精密量取的 50% 挥发油无水乙醇溶液,超声包合至规定时间,冰箱中冷却 24 h,抽滤,用少量无水乙醇洗涤,至无挥发油气味,40℃ 恒温干燥 1

h,即得包合物。

2.2.2 挥发油空白回收率的测定 精密量取挥发油 1 mL,置于 500 mL 圆底烧瓶中,加水 200 mL 和玻璃珠数粒,连接挥发油测定器,按《中国药典》2010 年版一部附录 XD 挥发油测定法中乙法进行测定,平行试验 3 次,结果分别为 0.86, 0.90, 0.90 mL,按下式计算,测得挥发油空白回收率 88.67%。

空白回收率 = 平均得油量 / 挥发油投入量 × 100%。

2.2.3 挥发油包合率、包合物收得率、包合物含油率的测定 将所得包合物精密称定质量,置于 500 mL 圆底烧瓶中,加水 200 mL 和玻璃珠数粒,连接挥发油测定器,依照《中国药典》2010 年版一部附录 XD 挥发油测定法中乙法进行测定,按下列公式计算。

挥发油包合率 = 包合物中挥发油量 / (挥发油投入量 × 空白回收率) × 100% ;

包合物收得率 = 包合物质量 / (β -CD 加入质量 + 挥发油加入质量) × 100% ;

包合物含油率 = 包合物中挥发油质量 / (包合物质量 × 空白回收率) × 100% 。

2.2.4 包合工艺的综合评价指标^[8-9] 包合率是衡量包合效果的重要指标,包合率越高,挥发油的包合效果越好,对稳定性的提高起关键作用,故权重系数定为 0.6;收得率在实际生产中具有重要意义,在投入量一定的情况下,收得率越高,包合率越高,权重系数定为 0.2;含油率权重系数 0.2。

综合评分 = (包合率 / 包合率最大值) × 100 × 0.6 + (收得率 / 收得率最大值) × 100 × 0.2 + (含油率 / 含油率最大值) × 100 × 0.2。

2.2.5 星点试验设计^[3-5,7-10] 在预试验基础上,选定 β -CD 与挥发油用量比、包合温度、超声时间为考察因素,以挥发油包合率、包合物收得率、包合物含油率为综合评价指标,根据星点设计原理,每个因素各设 5 水平,用代码值 $-\alpha, -1, 0, 1, \alpha$ 表示($\alpha = 1.732$)。精密量取挥发油 1.0 mL,共 20 份,因素水平见表 1,试验安排与结果见表 2。

2.2.6 模型拟合与方差分析 以综合评分(Y_1)为因变量, X_1, X_2, X_3 为自变量,采用 Design-Expert 7.0 软件进行多元线性回归和二项式拟合。模型的拟合程度通过复相关系数(r)进行判断。采用 ANOVA 分析效应面的回归参数。方差分析见表 3。

由表 3 可知,多元线性拟合 $r = 0.018 1, P = 0.959 7$;二项式拟合 $r = 0.991 0, P < 0.000 1$ 。说明二次多项式拟合 r 显著高于多元线性回归。各因素中一次项和二次项大都具有显著性差异,说明几个

表1 冠心康胶囊中挥发油的 β -CD包合

工艺星点试验因素水平

水平	X_1 β -CD:挥发油 /g·mL ⁻¹	X_2 包合温度 /℃	X_3 超声时间 /min
-1.732	4:1	30	20
-1	5.27:1	36.34	28.45
0	7:1	45	40
1	8.73:1	53.66	51.55
1.732	10:1	60	60

表2 冠心康胶囊中挥发油的 β -CD

包合工艺星点试验安排

No.	X_1	X_2	X_3	包合率 /%	收得率 /%	含油率 /%	综合 评分
1	-1	-1	-1	54.13	70.02	12.74	79.05
2	1	-1	-1	63.16	71.03	9.46	81.88
3	-1	1	-1	53.01	66.87	13.06	77.75
4	1	1	-1	60.90	70.15	9.24	79.57
5	-1	-1	1	51.88	67.70	12.63	76.50
6	1	-1	1	58.64	73.07	8.54	77.63
7	-1	1	1	50.75	70.00	11.95	75.31
8	1	1	1	62.03	69.29	9.53	80.61
9	-1.732	0	0	45.11	64.06	14.53	72.83
10	1.732	0	0	58.64	65.70	8.41	75.44
11	0	-1.732	0	62.03	69.99	11.46	83.46
12	0	1.732	0	60.90	70.61	11.16	82.33
13	0	0	-1.732	62.03	71.36	11.24	83.53
14	0	0	1.732	59.77	71.28	10.85	81.21
15	0	0	0	75.56	72.86	13.41	97.52
16	0	0	0	76.69	71.10	13.95	98.66
17	0	0	0	74.43	72.62	13.26	96.36
18	0	0	0	76.69	71.02	13.97	98.67
19	0	0	0	75.56	71.78	13.62	97.51
20	0	0	0	75.56	70.82	13.80	97.50

表3 挥发油包合工艺拟合回归方程的方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
模型	1 587.81	9	176.42	122.35	<0.000 1 ¹⁾
X_1	17.38	1	17.38	12.06	0.006 0 ²⁾
X_2	1.02	1	1.02	0.71	0.420 2
X_3	10.66	1	10.66	7.40	0.021 6 ²⁾
X_1X_2	1.25	1	1.25	0.87	0.374 1
X_1X_3	0.40	1	0.40	0.27	0.611 6
X_2X_3	3.64	1	3.64	2.53	0.142 9
X_1^2	1 032.49	1	1 032.49	716.06	<0.000 1 ¹⁾
X_2^2	422.05	1	422.05	292.70	<0.000 1 ¹⁾
X_3^2	451.07	1	451.07	312.83	<0.000 1 ¹⁾
残差	14.42	10	1.44		
失拟项	10.65	5	2.13	2.83	0.139 2
误差	7.29	5	1.46		
总离度	1 602.23	19			

注:1)极显著性差异,2)显著性差异。

$0.04X_3^2$ ($r=0.991 0, P<0.000 1$)。

2.2.7 效应面优化及预测性评价 应用 Design-Expert 7.0 软件分析,绘制综合评分与各自变量间的三维效应曲面图及等高线图(图1~3),预测最佳包合工艺条件。

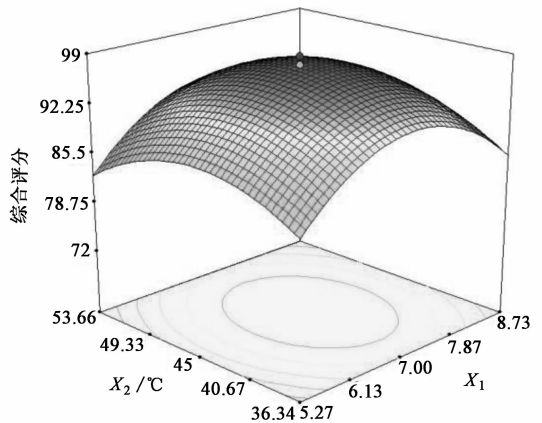


图1 β -CD与挥发油用量比和包合温度对综合评分效应曲面

由以上结果可知,预测最佳包合工艺条件为 β -CD与挥发油的用量比7.11:1,包合温度44.76℃,超声时间39.05 min,预测综合评分97.78。结合实际生产考虑,将各因素条件进行微调,确定挥发油最佳包合工艺条件为 β -CD与挥发油的用量比7:1,包合温度45℃,超声时间40 min。

2.3 验证试验 精密量取挥发油1.0 mL,共3份,按优选的包合工艺条件进行试验,将预测值

具体试验因子对效应值的影响不是简单的线性关系。最后确定二项式拟合模型为成功模型,实测值和预测值基本吻合,有较好的预测作用。多元线性回归方程为:

$$Y_1 = 84.59 + 0.64X_1 - 0.03X_2 - 0.08X_3 (r = 0.018 1, P = 0.959 7);$$

$$\text{二项式拟合方程为: } Y_1 = -215.05 + 36.80X_1 + 5.73X_2 + 2.75X_3 + 0.03 X_1X_2 + 0.01X_1 X_3 + 6.75 \times 10^{-3}X_2X_3 - 2.70X_1^2 - 0.07X_2^2 -$$

程中挥发损失,同时可使液体药物固体粉末化,便于胶囊制剂的制备。

冠心病胶囊处方来源于名老中医经验方,长期临床应用发现,本处方可改善局部绞痛,且能改善肾虚现象,使局部作用和整体调节有机结合,从治疗肾虚血瘀入手,标本同治,不失为目前治疗冠心病的新思维药物。本试验首次采用星点设计-效应面法优选冠心病胶囊挥发油包合工艺,并采用多指标综合评价方法,所得工艺条件稳定可行,为冠心病胶囊的工业生产提供试验依据。

[参考文献]

- [1] 何仲贵. 环糊精包合物技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:33.
- [2] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:36.
- [3] 涂瑶生,李绍林,孙冬梅,等. 星点设计-效应面法优选苦参提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(5):34.
- [4] 汪晶,吴晓燕,狄留庆. 星点设计-效应面法优选凉血通瘀颗粒醇提工艺[J]. 南京中医药大学学报,2012,28(2):169.
- [5] 黄元红,卫天喜,张发生,等. 星点设计-效应面法优选丹参提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(17):28.
- [6] 刘艳杰,项荣威. 星点设计效应面法在药学试验设计中的应用[J]. 中国现代应用药学,2007,24(6):455.
- [7] 钟玲,尹蓉莉,杜素娟,等. 五苓散颗粒中挥发油的 β -环糊精包合物的制备工艺研究[J]. 中成药,2006,28(11):1656.
- [8] 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):47.
- [9] 崔征,郑啸,高珍,等. β -环糊精包合川芎挥发油的制备工艺研究[J]. 中药材,2008,31(12):1903.
- [10] 夏赛忠. 当归挥发油 β -环糊精包合工艺研究[J]. 中国药业,2010,19(12):54.

[责任编辑 仝燕]

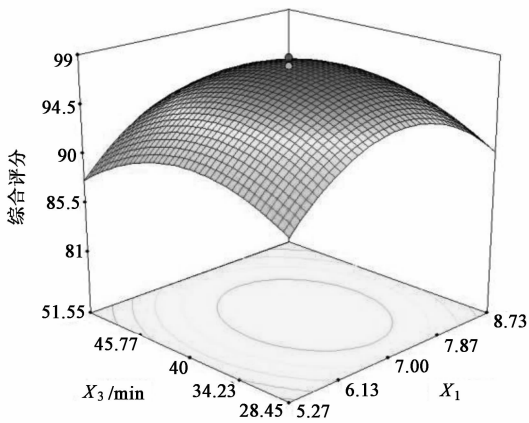


图 2 β -CD 与挥发油用量比和超声时间
对综合评分效应曲面

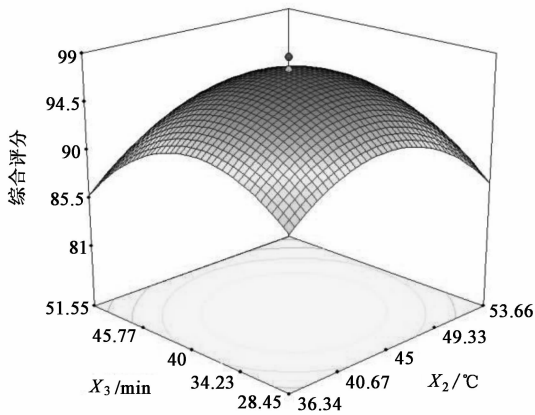


图 3 包合温度和超声时间对综合评分效应曲面

(97.78)与实测平均值(97.30, RSD 0.36%)进行比较,计算综合评分的偏差为 0.49% [偏差 = (预测值 - 实测平均值)/预测值 \times 100%]。表明所得的拟合方程可较好地描述工艺中各因素与评价指标的关系,优选的包合工艺条件稳定性良好。

3 讨论

本试验采用 β -CD进行挥发油的包合,将最大程度地保留其主要的挥发性有效成分。 β -CD能大量工业化生产,且价格低廉,是首选的包合材料。包合方法选择中,选用适用于试验研究及大生产操作的饱和水溶液超声法,采用冷冻干燥法进行干燥,不仅可提高药物的稳定性,减少药物在生产 and 储藏过