

中药复方愈溃胶囊中挥发油的 β -环糊精包合工艺

陈娟, 陈文豪, 王瑞, 师彦平*

(中国科学院兰州化学物理研究所 中国科学院西北特色植物资源化学
重点实验室 甘肃省天然药物重点实验室, 兰州 730000)

[摘要] 目的:研究 β -环糊精(β -CD)包合中药复方愈溃胶囊中挥发油的最佳工艺。方法:采用饱和水溶液法制备包合物,通过正交试验设计对包合工艺条件进行优选,并采用差示量热扫描法、热重分析法和红外光谱法对包合物进行表征。结果:最佳包合工艺条件是挥发油(mL)- β -CD(g) 1:10,包合温度 50 $^{\circ}$ C,包合时间 2 h,表征分析显示挥发油被 β -CD成功包合。结论:优选的包合工艺操作简便、工艺稳定、挥发油包合率和包合物得率较高。

[关键词] 当归;桂枝;挥发油; β -环糊精包合

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)14-0019-04

Study on β -Cyclodextrin Inclusion Technology of Volatile Oil from Yukui Capsule

CHEN Juan, CHEN Wen-hao, WANG Rui, SHI Yan-ping*

(Key Laboratory of Chemistry of Northwestern Plant Resources, Lanzhou Institute of Chemical Physics,
Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective:** To obtain the optimized inclusion technology of volatile oil from Yukui capsule with β -cyclodextrin (β -CD). **Method:** The inclusion compound was prepared by saturated peroxide solution method and characterized by differential scanning calorimetry, thermogravimetric analysis and infrared spectrometer. Orthogonal design was applied to optimize preparation conditions. **Result:** The optimum conditions for inclusion process were as follows: the ratio of volatile oil (mL) to β -CD (g) was 1:10, the inclusion temperature was 50 $^{\circ}$ C and clathration time was 2 h. The inclusion technique was successful, which had been verified by characterizing structure. **Conclusion:** The developed inclusion process is simple, stable and reliable, with a high inclusion rate and a high yield of inclusion compound.

[收稿日期] 20110323(006)

[基金项目] 中国科学院西部行动计划高新技术项目(KGCX2-SW-508)

[第一作者] 陈娟,博士,副研究员,硕导,从事天然药物分离分析,Tel: 0931-4968121, E-mail: chenjuanhua@163.com

[通讯作者] * 师彦平,博士,研究员,博导,从事天然药物分离分析,Tel: 0931-4968208, E-mail: shiyp@licp.cas.cn

[2] 陈彤,侯世祥. 复方硫酸长春新碱脂质体对乳腺癌荷瘤裸鼠的疗效与毒性[J]. 生物医学工程学杂志, 2009,26(1):127.

[3] 宋力,范文源. 优福定脂质体的处方与工艺优化[J]. 中国药房,2007,18(19):1479.

[4] Gauvin A, Pinguet F, Poujol S. High-performance liquid chromatographic determination of vinorelbine in human Plasma and blood: application to a pharmacokinetic study

[J]. Chromatogram B, 2000, 748(2):389.

[5] 林巧平,郭仁平,王青松,等. 注射用多西他赛脂质体的制备体外释放及细胞毒作用[J]. 中国药科大学学报, 2009,39(5):417.

[6] 陈军,王玮,蔡宝昌,等. 马钱子碱隐形脂质体的药剂学性质考察[J]. 中国中药杂志,2008,33(17):2100.

[责任编辑 全燕]

[Key words] Angelica Sinensis Radix; Cinnamomi Ramulus; volatile oil; β -cyclodextrin inclusion

中药复方愈溃胶囊是根据临床经验方,自主研发的中药复方制剂,具有益气温中、制酸止痛、活血愈溃、预防复发的功效,用于治疗脾胃虚寒型消化性溃疡。处方由黄芪、当归、黄连等 9 味中药组成,其中,当归、桂枝、北刘寄奴均含有较多挥发油,且是主要活性成分^[1-3]。为减少挥发油损失,增加其在制剂生产和贮存过程中的稳定性,保证药效,本研究利用 β -环糊精(β -CD)对挥发油进行包合,采用正交设计法优选包合工艺条件,并采用差示量热扫描法、热重分析法和红外光谱法对包合物进行表征分析。

1 仪器和试剂

85-2 型恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器厂); NEXUS 670 傅里叶变换红外-拉曼光谱仪(美国 Thermo Nicolet 公司); TGA-7 热重分析仪(美国 Perkin-Elmer 公司)。

β -CD(质量分数 95% 以上,上海化学试剂采购供应站);当归、桂枝、北刘寄奴购自甘肃康盛堂药业有限责任公司,经甘肃省药品检验所朱俊儒副主任药师鉴定符合《中国药典》2010 年版一部的有关规定^[4]。

2 方法与结果

2.1 挥发油提取 通过单因素分析法,对影响挥发油提取量的主要影响因素加水量(6, 8, 10, 12, 14 倍)和提取时间(2, 4, 6, 8, 10, 12 h)进行了筛选,获得优化的挥发油提取工艺,即按处方比例称取当归、桂枝、北刘寄奴药材适量,置于挥发油提取装置中,加 10 倍量水浸泡至透心,采用水蒸气蒸馏法提取 6 h,收集挥发油,3 批挥发油(比重 < 1.0)的提取率分别为 0.41%、0.40%、0.40%。

2.2 挥发油 β -CD 包合工艺优选

2.2.1 正交试验设计 预试验中,采用单因素分析法对包合工艺中挥发油用量与 β -CD 的配比、包合温度、包合时间,搅拌速率, β -CD 的质量浓度等影响因素及水平进行了考察,结果挥发油用量与 β -CD 的配比,包合温度,包合时间是影响包合物收得率和包合率的主要因素,根据预试验结果及相关文献^[5-6],选取挥发油用量与 β -CD 的配比、包合温度、包合时间为考察因素,每因素选择 3 个水平,用 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验,以包合物收得率和挥发油包合率为考察指标,对条件进行优选。因素与水平安排见表 1。

表 1 当归、桂枝、北刘寄奴等药材中挥发油包合工艺因素与水平

水平	A 油: β -CD	B 包合温度/℃	C 搅拌时间/h
1	1:6	30	2
2	1:8	40	3
3	1:10	50	4

2.2.2 β -CD 包合挥发油正交试验 采用饱和水溶液法进行包合。按 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验,精密称取一定量的 β -CD,置 150 mL 具塞锥形瓶中,加入 50 mL 蒸馏水,沸水浴中加热使其充分溶解,降至规定温度,于磁力加热搅拌器上恒温搅拌 30 min。精密吸取挥发油 0.5 mL,加入无水乙醇 1 mL,混合均匀,用滴定管将挥发油稀释液点滴加入 β -CD 饱和水溶液中,加塞,恒温搅拌至规定时间,置冰箱(4 ℃)中放置 24 h,抽滤,用乙醚洗涤 3 次(15, 10, 5),40 ℃干燥 4 h,得白色粉末状的包合物。

将制得的包合物置于 500 mL 圆底烧瓶中,加入蒸馏水 200 mL,连接挥发油提取器,按《中国药典》2010 年版一部附录挥发油测定法^[7]操作,测定包合物中实际含油量,同时进行挥发油空白回收率测定(即将 0.5 mL 挥发油置 500 mL 圆底烧瓶中,按上述方法测定,计算空白回收率)。按下式计算包合物收得率和挥发油包合率,结果见表 2。

表 2 当归、桂枝、北刘寄奴等药材中挥发油包合工艺正交试验

No.	A	B	C	D	包合物收得率/%	挥发油包合率/%
1	1	1	1	1	52.0	62.7
2	1	2	2	2	46.6	58.0
3	1	3	3	3	52.1	60.1
4	2	1	2	3	60.6	63.3
5	2	2	3	1	53.9	68.8
6	2	3	1	2	58.5	66.9
7	3	1	3	2	63.1	79.4
8	3	2	1	3	62.9	79.6
9	3	3	2	1	65.2	85.6
收得率 K_1	150.7	175.7	173.4	171.1		
K_2	173.0	165.7	172.4	168.2		
K_3	191.2	173.5	169.1	175.6		
R	40.5	10.0	4.3	7.4		
包合率 K_1	180.8	205.4	209.2	217.1		
K_2	199.0	212.4	206.9	204.3		
K_3	244.6	206.6	208.3	203.0		
R	63.8	7.0	2.3	14.1		

$$\text{包合物收得率} = \frac{\text{包合物质量}}{\beta\text{-CD质量} + \text{投油量}} \times 100\%$$

$$\text{挥发油包合率} = \frac{\text{包合物实际含油量}}{\text{投油量} \times \text{空白回收率}} \times 100\%$$

2.2.3 包合工艺数据分析 表2中极差 R 值大小显示,以包合物收得率和挥发油包合率为考察指标,各因素作用主次均为 $A > B > C$;由方差分析表3和表4可知,因素 A 对包合物收得率和挥发油包合率的影响均具有显著性意义,因素 B, C 的影响均无显著性意义。由直观分析及方差分析结果,选择 $A_3B_3C_1$ 为最佳组合,即以10倍于挥发油量的 β -CD包合,包合温度为 $50\text{ }^\circ\text{C}$,包合时间为2 h。

表3 包合物收得率方差分析

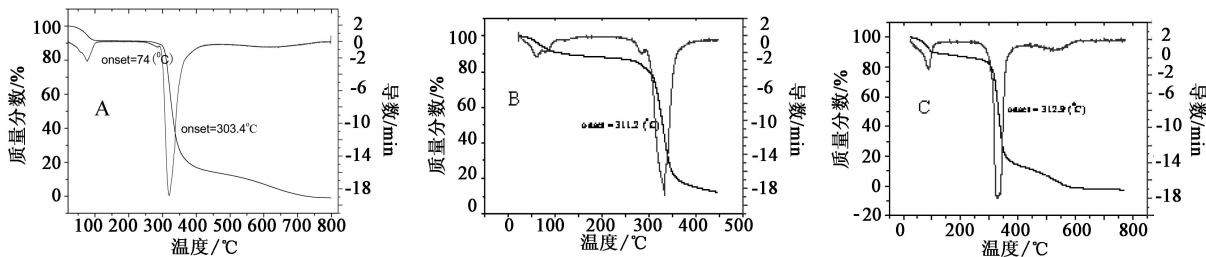
变异来源	SS	f	S	F	P
A	274.31	2	137.16	29.56	<0.05
B	18.41	2	9.20	1.98	>0.05
C	3.38	2	1.69	0.36	>0.05
误差	9.27	2	4.64		

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19.0$ (表4同)。

表4 挥发油包合率方差分析

变异来源	SS	f	S	F	P
A	720.12	2	360.06	19.74	<0.05
B	9.34	2	4.67	0.26	>0.05
C	0.90	2	0.45	0.02	>0.05
误差	36.48	2	18.24		

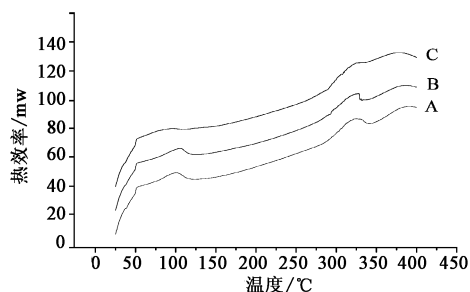
2.2.4 验证试验 按最佳包合工艺条件验证3批,得包合物收得率为63.0%,69.3%,65.1%,平均值为65.8%,RSD 4.9%;挥发油包合率为80.0%,77.5%,78.2%,平均值为78.6%,RSD 1.6%。表明该挥发油 β -CD包合工艺稳定可行。

图2 β -CD(A)、物理混合物(B)和包合物(C)的TGA曲线

2.3.3 红外光谱分析(IR) 见图3。可以明显看出在官能团区包合物在 $1\ 767, 1\ 627\ \text{cm}^{-1}$ 处出现红外峰,而 β -CD则没有相应的峰;挥发油与 β -CD的物理混合物没有出现 $1\ 627\ \text{cm}^{-1}$ 峰。说明在挥发油 β -CD包合物中产生与 β -CD本身并不相同的物质,

2.3 包合物的鉴定

2.3.1 差示扫描量热分析(DSC) 如图1显示 β -CD在99,321 $^\circ\text{C}$ 处有两特征峰,分别为环糊精的脱水峰和熔融分解峰;挥发油与 β -CD的物理混合物,仍然显示了 β -CD的特征峰,仅是由于挥发油中低沸点挥发性成分的存在,使 β -CD的脱水峰由99 $^\circ\text{C}$ 升高至124 $^\circ\text{C}$;在包合物中, β -CD的两特征峰消失,说明 β -CD空腔中的水分子已被置换出来,同时出现了新特征峰,起始与结束温度之间的跨度增大,热焓值明显减小,据此推测挥发油与 β -CD之间不是简单地吸附,而是发生了分子间作用,生成新的物相。

图1 β -CD(A)、物理混合物(B)和包合物(C)的DSC曲线

2.3.2 热重分析(TGA) 如图2中TGA曲线显示 β -CD、挥发油与 β -CD的物理混合物和挥发油 β -CD包合物的失重起始温度分别为303.4 $^\circ\text{C}$,311.2 $^\circ\text{C}$,312.9 $^\circ\text{C}$,即经过包合反应后获得新物质的失重起始温度向高温区迁移了大约9.5 $^\circ\text{C}$,包合物失重起始温度比物理混合物高1.7 $^\circ\text{C}$,尽管与物理混合物的差异较小,但仍显示出了差异,说明包合物确已形成且经过包合后热稳定性有所增强。

β -CD包合挥发油起到预期目的。

3 讨论

当归、桂枝、北刘寄奴挥发油为该方有效成分之一,因此,需保证其稳定性。 β -CD包合挥发油常用的方法有饱和水溶液法、超声波法、研磨法等,而饱

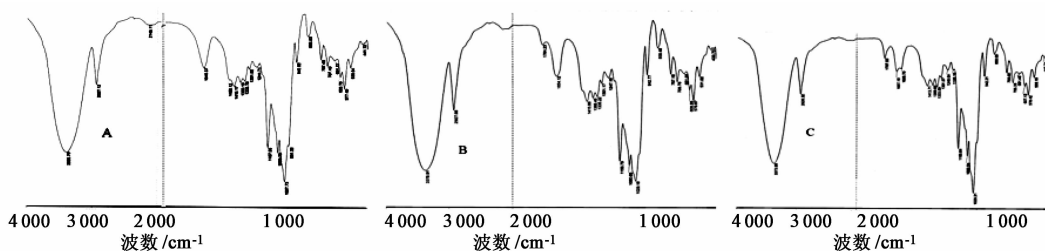


图 3 β -CD(A)、物理混合物(B)和包合物(C)的红外光谱

和水溶液法操作简便,设备要求不高。因此,为了顺应工业化生产的需求,本研究采用饱和水溶液法进行挥发油的包合,结果表明包合工艺简便,包合率高,收率稳定,所得包合物为白色粉末状固体,挥发性明显减小,稳定性增加,从而便于制剂生产及储存,保证了制剂的疗效。

β -CD 包合物表征常用的方法有差示扫描量热分析法、热重分析法、X 射线衍射法、红外分光光度法、紫外分光光度法、薄层色谱法^[8]。本研究差示扫描量热分析法,热重分析法,红外光谱分析结果显示挥发油被 β -CD 成功包合。

[参考文献]

[1] 倪竹南,吕圭源,楼招欢,等. 当归挥发油化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2007,14(7):93.

[2] 陈丽敏,林辉,徐大量,等. 桂枝甘草汤挥发性成分的 GC-MS 测定研究[J]. 中药新药与临床药理,2010,21(4):418.

[3] 汪凤山,刘娟. 阴行草化学成分及药理作用研究进展[J]. 黑龙江医药科学,2008,31(6):61.

[4] 中国药典. 一部[S]. 2010:91,124,259.

[5] 郭宇洁,闫小平,郑蕊,等. 肉豆蔻、煨木香和陈皮挥发油的提取与包合工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(7):4.

[6] 刘志刚,陈兴,刘志武,等. 首乌生发颗粒中挥发油的包合工艺研究[J]. 中国现代药物应用,2010,4(6):19.

[7] 中国药典. 一部[S]. 2010:附录 63.

[8] 谷薇薇. 几种常用包合物表征方法所存在的问题[J]. 中国当代医药,2010,17(2):130.

[责任编辑 全燕]

欢迎订阅 2012 年度《中国实验方剂学杂志》

《中国实验方剂学杂志》由国家中医药管理局主管,中国中医科学院中药研究所和中国中西医结合学会中药专业委员会主办的学术刊物,已成为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)、“中国中文核心期刊”;“中国学术期刊综合评价数据库来源”期刊、“中国期刊网、中国学术期刊光盘版”全文收录期刊;并被评为“中国中医药优秀期刊”及“中国学术期刊优秀期刊”。本刊创刊于 1995 年 10 月,本着提高为主,提高与普及相结合的办刊方针,主要设置:工艺与制剂、化学与分析、资源与鉴定、药物代谢、药理、毒理、临床、综述、学术交流、消息等栏目,交流方剂的药效学、毒理学、药物动力学、药物化学、制剂学、质量标准、配伍研究、临床研究、学术专论以及方剂主要组成药物的研究结果与最新进展。本刊的读者对象是从事中西医药,尤其是方剂教学、科研、医疗、生产的高、中级工作者,以及中医药院校的高年级学生等。

本刊为半月刊,16 开本,304 页,标准刊号:ISSN1005-9903;CN11-3495/R。2012 年每期定价 25 元,全年 24 期定价为 600 元。国内外公开发售,国内由北京市报刊发行局办理总发行,邮发代号:2-417;国外由中国国际图书贸易总公司办理发行,代号:BM4655。欢迎订阅。本编辑部也办理邮购。地址:北京市东直门内南小街 16 号,《中国实验方剂学杂志》编辑部,邮编:100700,联系电话:(010)84076882,电子邮件:czd@vip.sina.com,网址:www.syfjxz.com