

• 制剂工艺 •

# 复方甘草片挥发性成分 $\beta$ -环糊精包合工艺的研究

景明\*, 李季文, 吴红彦  
(甘肃中医学院, 甘肃兰州 730000)

[摘要] 目的: 研究 $\beta$ -环糊精包合复方甘草片挥发性成分的最佳工艺。方法: 采用正交法设计实验, 以挥发油利用率为指标评价包合工艺。结果: 优选的包合工艺为: 包合方式用研磨法, 挥发性成分与 $\beta$ -环糊精投料比为1:8。结论: 此工艺简单, 且设备要求不高, 适合于工业化生产。

[关键词]  $\beta$ -环糊精; 复方甘草片; 挥发性成分

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2008)03-0027-03

## Research of Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin in the Preparation of Compound Liguoric Tablet

JIN Ming\*, LI Ji-wen, WU Hong-yan  
(Gansu College of TCM, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective:** To study optimized technics of  $\beta$ -cyclodextrin( $\beta$ -CYD) inclusion techniques for volatiles from Compound Liguoric Tablet. **Method:** The using rate of volatiles was used to evaluate the technologies based on orthogonal design. **Result:** The optimized experimental conditions are as follows: the method of inclusion was grinding, the ratio of volatile oil of Mastich and  $\beta$ -cyclodextrin was 1:8. **Conclusion:** The technics was simple, and suitable for industrialization product.

[Key words]  $\beta$ -cyclodextrin; Compound Liguoric Tablet; volatiles

复方甘草片是由甘草浸膏粉、阿片粉、八角茴香油、樟脑等组成的中西药复方制剂, 已收录入《中国药典》2005年版二部<sup>[1]</sup>, 为祛痰镇咳药。其制备工艺中将八角茴香油、樟脑直接与甘草浸膏粉、阿片粉等混合后压片, 易导致八角茴香油、樟脑分布不均匀, 而且在光、热、湿的储存环境下易氧化分解, 从而降低疗效。本文对研磨法、搅拌法(饱和水溶液法)、超声法包合复方甘草片八角茴香油、樟脑挥发性成分进行了比较试验, 并用正交试验优选出胶体磨法包

合复方甘草片挥发性成分的最佳工艺条件。

### 1 仪器与试剂

UV2000型紫外-可见分光光度计(日本岛津); 3B型X射线衍射仪(上海精密科学仪器有限公司); BS110电子天平(北京塞多利斯仪器有限公司); KT-350W超声波清洗器(江苏昆山超声技术有限责任公司); XL250两极胶体磨(温州精益仪表机床厂); 挥发油测定仪(上海亚太玻璃技术公司); 恒温水浴锅(江苏金坛环保仪器厂); 78-1型磁力加热搅拌器(常州国华电器有限公司); 101-1鼓风干燥箱(山东龙口先科仪器公司)。

八角茴香油(广西南宁香精厂); 樟脑(广州黄浦化工厂);  $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CYD, 广东省郁南县环糊精厂); 正己烷、石油醚、乙酸乙酯、无水乙醇等试剂均

[收稿日期] 2007-08-29

[基金项目] 甘肃省教育厅自然科学基金(No: J04-13)

[通讯作者] \* 景明, Tel: (0931) 8765459; E-mail: jm@gszy.edu.cn

为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 包合物的制备和包合方法的选择** 精密称取 20 g  $\beta$ -CYD, 平行 3 份, 分别加入计算量的蒸馏水, 于规定温度下制成饱和溶液, 再分别置于两极胶体磨、超声波清洗器、磁力加热搅拌器中, 分别缓缓加入用移液管精密量取的挥发性成分的无水乙醇溶液(按八角茴香油: 樟脑: 无水乙醇= 1: 1: 6 比例稀释), 各按常规制法进行实验, 即分别研磨 30 min 45 °C 搅拌 3 h 超声 1 h, 放至室温, 置冰箱中 10 °C 冷藏 24 h, 抽滤, 沉淀于 40 °C 干燥, 得白色粉末状包合物, 结果见表 1。

表 1 3 种包合方法的结果比较 (%)

包合方法	包合物收得率	挥发性成分利用率	包合物中挥发性成分含量
研磨法	85.31	74.34	10.36
搅拌法	78.09	69.64	10.89
超声法	89.11	75.59	10.19

由表 1 可见, 胶体磨法和超声波法的收得率和利用率均较饱和水溶液搅拌法高, 而胶体磨法更适合于大生产, 因此本实验采用胶体磨法。

## 2.2 胶体磨法最佳包合工艺的选择

**2.2.1 因素水平及考察指标** 采用正交试验的方法, 选择  $\beta$ -CYD 与挥发性成分投料比、加水量、包合时间为考察因素, 按  $L_9(3^4)$  正交表试验, 以包合物收得率、挥发性成分利用率、包合物含挥发性成分率为考察指标筛选最佳工艺, 因素水平见表 2。

表 2 正交实验因素水平表

水平	A $\beta$ -CYD: 水	B $\beta$ -CYD: 挥发性成分	C 包合时间(min)	D 空白
1	1: 8	8: 1	30	1
2	1: 10	6: 1	45	2
3	1: 12	4: 1	60	3

**2.2.2 挥发性成分空白回收试验** 取挥发性成分 1.85 mL(八角茴香油 1 g、樟脑 1 g) 置圆底烧瓶中, 加蒸馏水 300 mL, 保持微沸 5 h, 至测定器中油量不再增加, 停止加热, 放置 1 h, 读取体积数, 结果挥发性成分量为 1.55 mL(  $n=3$  ), 计算空白回收率。

挥发性成分空白回收率=

$$\frac{\text{回收挥发性成分量(mL)}}{\text{投入挥发性成分量(mL)}} \times 100\%$$

## 2.2.3 包合物得率及挥发性成分利用率的测定

将所得包合物精密称重, 置装有沸石的 500 mL 圆底烧瓶中, 加蒸馏水 300 mL, 按《中国药典》2005 年版一部附录 XD 挥发油测定法<sup>[2]</sup>(甲法) 测定其挥发性成分含量, 按下列公式分别计算包合物得率及挥发性成分利用率。

包合物得率=

$$\frac{\text{包合物重量(g)}}{\beta\text{-CYD 重量(g)} + \text{投入挥发性成分重量(g)}} \times 100\%$$

挥发性成分利用率=

$$\frac{\text{包合物中挥发性成分量(mL)}}{\text{投入挥发性成分量(mL)} \times \text{空白回收率}} \times 100\%$$

**2.2.4 实验结果与数据处理** 挥发性成分利用率为衡量包合效果的重要指标, 挥发性成分利用率越高, 包合效果越好, 可作为包合工艺筛选的评价指标, 进行统计处理, 结果见表 3、表 4。

表 3  $L_9(3^4)$  正交表

序号	因素				试验结果 利用率(%)
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	62.73
2	1	2	2	2	55.88
3	1	3	3	3	69.18
4	2	1	2	3	72.45
5	2	2	3	1	53.02
6	2	3	1	2	46.40
7	3	1	3	2	75.80
8	3	2	1	3	44.97
9	3	3	2	1	62.42
$k_1$	187.79	210.98	154.10	178.17	
$k_2$	171.87	153.87	190.75	178.08	
$k_3$	183.19	178.00	198.00	186.60	
R	15.92	57.11	43.9	8.52	

表 4 方差分析

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F 值	P
A	44.749 9	2	22.374 9	2.803	> 0.05
B	547.943 3	2	273.971 6	34.327	< 0.05
C	369.221 7	2	184.610 8	23.133	< 0.05
D	15.962 6	2	7.981 3	0.503	

$$F_{0.1}(2, 2) = 9; F_{0.05}(2, 2) = 19; F_{0.01}(2, 2) = 99.$$

从表 3、表 4 可见, 直观分析与方差分析结果基本一致, 影响因素顺序为: B > C > A > D, 以  $A_1B_1C_3$  组合最优。故确定最佳包合工艺为  $A_1B_1C_3$ , 即  $\beta$ -CYD: 水为 1: 8,  $\beta$ -CYD: 挥发性成分为 8: 1, 研磨包合

60 min。

### 2.3 包合物的验证<sup>[3]</sup>

**2.3.1 薄层色谱分析** 取包合物 5 g, 按《中国药典》<sup>[2]</sup> 提取挥发性成分, 放冷, 用乙醚萃取数次, 合并乙醚液, 挥去乙醚, 残渣用正己烷定容至 5 mL, 作为供试液 a; 取  $\beta$ -CYD 包合物  $\beta$ -CYD 各 5 g, 分别加正己烷 10 mL, 冷浸 2 h, 离心, 取上清液, 水浴浓缩并定容至 5 mL, 作为供试液 b 和供试液 c; 取挥发性成分 (八角茴香油 0.2 mL、樟脑 0.2 g), 以正己烷溶解并定容至 5 mL, 作为对照液 d。取上述 4 种溶液, 分别点于同一块硅胶 GF<sub>254</sub> 薄层板上, 以石油醚 (60~90℃): 乙酸乙酯 (15:1) 为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 用碘蒸气显色。结果显示, a、d 具有相同颜色的斑点, b、c 无相应展开斑点。表明挥发性成分已被  $\beta$ -CYD 包合, 其外部无挥发性成分黏附。

**2.3.2 紫外扫描分析** 取挥发性成分  $\beta$ -CYD、 $\beta$ -CYD 包合物  $\beta$ -CYD 与挥发性成分的混合物, 按上述薄层色谱分析的方法分别制得供试液。取各供试液在 (200~400) nm 波长范围内, 以正己烷为空白, 分别进行紫外扫描。结果显示, 供试液均有各自的特征吸收峰, 但挥发性成分的紫外吸收峰在  $\beta$ -CYD 与挥发性成分的包合物中消失, 证明挥发性成分已与  $\beta$ -CYD 形成了包合物。

**2.3.3 X 射线衍射分析** 取  $\beta$ -CYD 粉末  $\beta$ -CYD 挥发性成分的混合物粉末、挥发性成分  $\beta$ -CYD 包合物粉末, 分别用 X 射线衍射分析。结果显示,  $\beta$ -CYD 的

基本衍射峰与  $\beta$ -CYD 挥发性成分混合物的基本衍射峰相似, 但挥发性成分  $\beta$ -CYD 包合物的基本衍射峰与  $\beta$ -CYD  $\beta$ -CYD 挥发性成分混合物的基本衍射峰明显不同, 说明  $\beta$ -CYD 与挥发性成分包合物已形成新的物相。

## 3 讨论

八角茴香油、樟脑易挥发和氧化, 直接加入到制剂中易损失或发生变化, 用环糊精包合后, 其稳定性得到改善。

本文对挥发性成分投入量对包合效果的影响进行探讨, 结果显示, 挥发性成分与  $\beta$ -CYD 之比为 1:8 时包合效果好。

采用胶体磨法, 包合 60 min, 较其它的制备方法, 操作简单, 生产设备要求不高, 便于工业化生产。

$\beta$ -CYD 安全无毒、对热稳定、价廉易得, 环糊精包合技术在中药制剂的研究中日益广泛深入, 在中药新制剂的研究中必将有更加广阔的应用前景。

## [参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 二部, 北京: 化学工业出版社, 2005. 421.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部, 北京: 化学工业出版社, 2005. 附录 XD. 57.
- [3] 陆 彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 31-34, 47-51.