

小儿高热清解栓中薄荷挥发油β-环糊精包结工艺的研究

李 成 文¹, 闫 东 海²
(1. 河南中医学院, 河南 郑州 450008; 2. 河南省中药研究所, 河南 郑州 450004)

摘 要: 目的 优选薄荷挥发油β-环糊精包结工艺的最佳条件。方法 采用饱和水溶液搅拌法制备包结物,用 L₉(3⁴)正交试验,以薄荷油利用率和包结物含油率为指标,筛选工艺条件。结果 影响包结效果的主要因素为包结温度,加油量对包结效果也有一定的影响,搅拌时间为次要因素。最佳工艺条件为:包结温度为 40℃,挥发油与β-环糊精投料比为 1∶10,搅拌时间为 1 h。结论 采用饱和水溶液法对小儿高热清解栓制备中薄荷挥发油β-环糊精包结,操作简单,工艺流程短,便于工业生产。
关键词: 薄荷挥发油;β-环糊精包结;制备工艺;正交试验
中图分类号: R286.02 文献标识码: B 文章编号: 0253-2670(2003)09-0800-02

Preparation ofβ-cyclodextrin inclusion compound in votatile oil from *Rhizoma Mentha* in Relieving High Fever Suppository for Children
LI Cheng-wen¹, Y AN Dong-hai²
(1. Henan College of TCM, Zhengzhou 450008, China; 2. Henan Institute of Chinese Materia Medica, Zhengzhou 450004, China)
Key words the volatile oil from *Rhizoma Mentha*; β-cyclodextrin (β-CD) inclusion compound; process condition; orthogonal test

小儿高热清解栓直肠给药,具有通腑解毒,宣肺泻热之功效,主治小儿外感高热症。薄荷油为处方的主要组份,具有疏散风热、清利头目与咽喉等功效。在栓剂制备工艺中将挥发油喷入制备,易挥发、氧化,且剂量不易控制,影响解热效果。而采用β-环糊精(β-CD)包结后形成包结物,降低挥发性,增加稳定性,提高挥发油利用率。本实验采用饱和水溶液制备薄荷挥发油包结物,以挥发油利用率和包结物含油率为指标筛选最佳工艺条件。

1 材料与仪器
薄荷挥发油(购自河南省中药材公司经营部),β-CD(纯度 98%以上,广东省郁南县环状糊精厂);95%乙醇(分析纯,北京中联化工试剂厂)
电子恒温水浴锅(上海东星建材实验设备有限公司),JF-1精密定时电动搅拌器(江苏省金坛市荣华市仪器制造有限公司),电热恒温干燥箱(上海医疗器械七厂),挥发油提取器

2 方法与结果
2.1 正交试验因素水平: 根据包结物的影响因素,选择挥发油β-CD投料比(A)、包结温度(B)、搅拌时间(C)3个主要因素^[1,2],因素与水平见表 1

表 1 因素水平表			
Table 1 Factors and levels			
水 平	因 素		
	A/(mL·g ⁻¹)	B/℃	C/h
1	1∶10	50	2
2	1∶8	40	1.5
3	1∶6	30	1

2.2 包结物的制备: 称取β-CD(经 50℃干燥 1.5 h)20.00 g,加入 400 mL蒸馏水加热溶解,按正交设计,缓缓加入一定量的挥发油,搅拌一定的时间,静置,冷藏 24 h,滤过。用 100 mL 95%乙醇洗涤滤渣,晾置,在干燥箱内 50℃干燥 1 h,即得。

2.3 包结物中挥发油提取: 精密称定制得的包结物,加蒸馏水 200 mL,按照《中华人民共和国药典》2000年版甲法提取,并读取挥发油量。

挥发油利用率 = 包结物中实际含油量(mL) / 加入油量(mL) × 100%

包结物含油率 = 提出油量(mL) / 包结物质量(g) × 100%

2.4 实验结果: 正交试验结果见表 2~4
极差分析结果表明,以挥发油利用率为考察指标,A₁B₂C₃为最佳工艺条件;以包结物含油率为考

表 2 正交试验结果
Table 2 Results of orthogonal test

试验号	A	B	C	D (空列)	挥发油利 用率 %	包结物含 油率 %
1	1	1	1	1	51.00	9.38
2	1	2	2	2	85.00	10.31
3	1	3	3	3	61.00	10.22
4	2	1	2	3	63.80	9.97
5	2	2	3	1	83.80	10.91
6	2	3	1	2	50.00	11.30
7	3	1	3	2	38.74	10.11
8	3	2	1	3	66.07	11.91
9	3	3	2	1	37.54	11.03
K ₁	197.00	149.74	167.07	172.34	29.91	29.46
K ₂	193.80	234.87	182.54	173.74	32.18	33.13
K ₃	142.35	148.54	183.54	187.07	33.05	32.55
k ₁	65.67	49.91	55.69	57.45	9.97	9.82
k ₂	64.60	78.29	60.85	57.91	10.73	11.04
k ₃	47.45	49.51	61.18	62.36	11.02	10.85
R	18.22	28.78	5.49	4.91	1.05	1.22

表 3 油利用率方差分析

方差来源	离均差平方和	自由度	方差	F 值	显著性
A	627.11	2	313.55	14.23	
B	1633.49	2	816.75	37.06	P < 0.05
C	56.84	2	28.42	1.29	
D(误差)	44.07	2	22.04		

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

表 4 包结物含油率方差分析

方差来源	离均差平方和	自由度	方差	F 值	显著性
A	1.75	2	0.88	17.60	
B	2.59	2	1.30	26.00	P < 0.05
C	0.39	2	0.20	4.00	
D(误差)	0.10	2	0.05		

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

察指标, A₃B₃C₄ 为最佳工艺条件。综合考察两指标, 且考虑工艺研究的目的是提高挥发油利用率, 选择 A₁B₃C₃ 为最佳工艺条件, 即投料比为 1∶10, 包结温度为 40℃, 搅拌时间为 1 h。方差分析说明, 影响包

结效果的主要因素是包结温度, 挥发油 β-CD 投料比有一定影响, 搅拌时间影响较小。

2.5 验证试验: 按上述最佳工艺条件制备 3 份薄荷挥发油包结物, 提取挥发油, 得挥发油利用率为 98% (n=3)。

2.6 空白回收试验: 精密向 200 mL 蒸馏水中加入 2.00 mL 薄荷挥发油, 按包结物挥发油提取方法提取挥发油, 重复操作 3 次, 结果挥发油利用率平均为 98%。

3 讨论

3.1 在常规制剂工艺中, 挥发油直接喷入后, 由于挥发油的挥发性和化学性质的不稳定, 随着贮藏期的延长, 挥发油会发生质和量的变化, 影响疗效。β-CD 是环状中圆筒形的结构, 适合形状与大小相似的挥发油等疏水性分子嵌入笼形分子的空洞中, 形成包结物, 增加药物稳定性, 提高生物利用率。

3.2 空白回收试验挥发油利用率为 98%, 包结物提取挥发油时略有损失, 测得值比实际挥发油利用率偏低。

3.3 实验中, 部分未被包结的挥发油附着在包结物的表面, 用 98% 乙醇洗涤, 并 50℃ 干燥 1.5 h 将其除去, 保证提出的挥发油为包结物中包结的挥发油。而实际生产可不将其除去, 直接用于制剂, 挥发油利用率要更高些。

3.4 从中试生产的小儿高热清解栓临床效果来看, 采用薄荷挥发油 β 环糊精包结工艺制成的栓剂, 解热作用优于传统工艺制备的栓剂。

References

[1] Xie J P, Jing H J, Zhang W B. Study on the optimum condition for β-cyclodextrin inclusion compound of oil from *Rhizoma Mentha* with orthogonal design [J]. *Chin J Med Appl Pharm* (中国现代应用药学), 1999, 16(1): 28-29.
[2] Liu L, Xie Q Q, Xu D S. Study on the optimum condition for β-cyclodextrin inclusion compound of volatile oil from *Jingjie* with orthogonal design [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2000, 25(6): 348-249.

《中国药房》杂志 2004 年征订启事

《中国药房》杂志是中华人民共和国卫生部主管, 卫生部医政司和重庆市卫生局主办的国家级、国内外公开发行的药学综合性刊物。本刊每期刊内容为“医院药房”和“社会药房”两大专栏。其中, 医院药房专栏下设: 药业专论、市场透视、实验研究、药房管理、医院制剂、微机应用、药物经济学、用药分析、临床药学、药物与临床、药品监督、药品检验、不良反应监测、综述讲座、国外药讯、药师之友、中药房之窗等栏目; 社会药房专栏下设: OTC 在线、OTC 指南、OTC 讲座等栏目。

本刊于 2000 年进入中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊, 2001 年被国家新闻出版总署列为中国期刊方阵双效期刊。

本刊为月刊, 大 16 开, 64 页, 每月中旬出版。每期定价 6.2 元, 全年 74.40 元。邮发代号: 78-33。欢迎广大读者到当地邮局订阅, 若因故漏订, 请直接汇款至本刊发行部。

地址: 重庆市渝中区大坪正街 129 号四环大厦 8 层, 邮编: 400042 联系电话: (023) 68583926, 传真: (023) 68588817