

· 药剂与工艺 ·

苏合香 β -环糊精包合物的理化性质考察

宋洪涛¹, 郭涛¹, 赵明宏¹, 张汝华², 李铤^{2*}

(1. 沈阳军区总医院, 辽宁 沈阳 110016 2 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 考察苏合香 β -环糊精包合物的理化性能。方法 采用薄层色谱、X射线粉末衍射及红外光谱法对包合物进行理化鉴别, 采用 HPLC法考察包合物中桂皮酸的溶解度和体外溶出度。结果 薄层色谱图谱显示, 苏合香被 β -环糊精包合前后的主成分没有发生变化, 包合物的 X射线粉末衍射图谱及红外光谱与苏合香、苏合香 β -环糊精混合物的图谱具有显著性差异。包合物中桂皮酸在 0.1 mol/L 盐酸溶液、pH 6.6 和 pH 7.5 磷酸盐缓冲液中的溶解度及体外溶出速率均有显著提高。结论 苏合香被 β -环糊精包合后呈现出新的物相特征, 与苏合香相比其理化性质有较显著的改变。

关键词: 苏合香; β -环糊精; 包合物; 理化性质

中图分类号: R286.01 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)06-0500-03

Study on physicochemical properties of storax β -cyclodextrin inclusion complex

SONG Hong-tao¹, GUO Tao¹, ZHAO Ming-hong¹, ZHANG Ru-hua², LI Xian²

(1. General Hospital in Shenyang Military Region, Shenyang Liaoning 110016, China;

2. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang Liaoning 110016, China)

Abstract Object To study the physicochemical properties of storax β -cyclodextrin (β -CD) inclusion complex. **Methods** The inclusion complex was identified by the methods of TLC, X-ray powder diffractometry and IR. The solubility and dissolution rate of cinnamic acid in inclusion complex were investigated by HPLC. **Results** The TLC showed that the main composition of storax had no change before and after being included by β -CD. The spectra of X-ray powder diffractometry and IR of the inclusion complex were remarkably different from those of storax and storax β -CD mixture. It was shown a great improvement of the solubility and dissolution rate of cinnamic acid in the inclusion complex in 0.1 mol/L HCl, pH 6.6 and pH 7.5 phosphate buffer solution. **Conclusion** The storax β -CD inclusion complex exhibits some new physical characteristics and its physicochemical properties are greatly changed comparing with those of storax.

Key words storax; β -cyclodextrin (β -CD); inclusion complex; physicochemical properties

苏合香为金缕梅科枫香树属植物苏合香树 *Liquidambar orientalis* Mill. 树干渗出的香树脂经加工精制而成, 具有开窍、辟秽、止痛的作用^[1]。苏合香为常用进口中药, 是一种具有芳香气味的半流动性的棕黄色粘稠液体, 气芳香, 由于其是液体药物, 并且含有挥发性成分^[2,3], 给制剂制备带来一定困难。为了更好地发挥其治疗作用, 提高稳定性, 并使其粉末化以便于制备各种剂型, 本研究将苏合香与 β -环糊精(β -CD)制成包合物, 并对所得包合物进行了理化鉴定、溶解度和体外溶出度考察。

1 仪器与试药

501型高效液相色谱仪、484型紫外检测仪(美国 Waters 公司), SC1100型色谱工作站(北京化工

大学), ZRD6-A型药物智能溶出度仪(上海黄海药检仪器厂), SO-V型球磨机(浙江海宁新华医疗器械厂), ZRY-1型微量热天平(上海天平仪器厂), D/max- τ A型 X射线衍射仪(日本理光), IFS-55型红外光谱仪(英国 Bruker), HZQ-C空气浴振荡器(哈尔滨市东联电子技术开发有限公司)。

苏合香(沈阳市药材公司), 桂皮酸对照品、对羟基苯甲酸异丙酯内标物(中国药品生物制品检定所), β -CD(纯度>98%, 广东省郁南县环糊精厂), 硅胶 G(青岛海洋化工厂), 试剂均为分析纯

2 方法与结果

2.1 包合物的制备: 按 β -CD与苏合香的质量投料比为 13:1, 精密称取 β -CD与苏合香, 在 β -CD中加

* 收稿日期: 2001-09-17

基金项目: 辽宁省政府科学技术基金资助课题 (No. 9910500508)

入 3 倍量蒸馏水,用适量乙酸乙酯溶解苏合香,共同倾入球磨机内,转速 42 r/min,球磨 1 h,然后低温真空干燥 24 h,研碎,过 80 目筛,包合物用乙酸乙酯洗涤 3 次后晾干,即得疏松状白色包合物粉末。

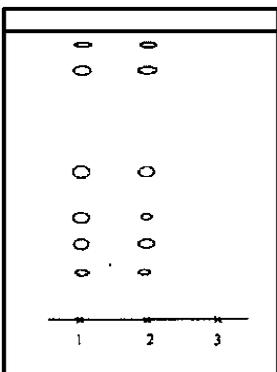
2.2 包合物的鉴定

2.2.1 薄层色谱:称取包合物 100 mg,置具塞离心管中,加乙酸乙酯 10 mL,超声处理 15 min,离心 (2 500 r/min) 10 min,倾出上清液,为乙酸乙酯提取液;残渣加无水乙醇 10 mL,超声处理 15 min,离心 (2 500 r/min) 10 min,倾出上清液,为无水乙醇提取液。取苏合香 10 mg,加乙酸乙酯 10 mL 溶解,作为对照药材溶液。

吸取上述 3 种溶液各 5 μL,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以苯-甲醇 (10: 0.5) 为展开剂,展开,取出,晾干,喷以 5% 磷钼酸乙醇溶液,在 110 °C 烘至斑点显色清晰,色谱图见图 1。无水乙醇提取液色谱中在与对照药材色谱相应的位置上,日光下显相同颜色的斑点;而在乙酸乙酯提取液色谱中则没有以上斑点,可见包合物已形成,并且包合物前后苏合香的主成分没有发生变化。

2.2.2 X 射线粉末衍射:实验条件: Cu-K α 射线,管电压为 50 kV,管流为 100 mA,石墨单色器衍射束单色化。

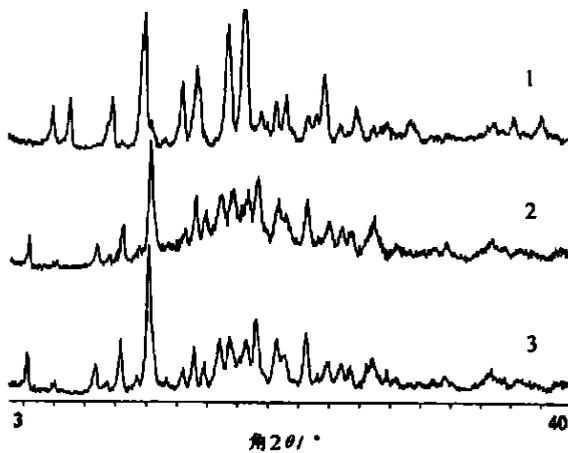
取 β -CD 苏合香 β -CD 包合物和混合物 (β -CD 与苏合香的质量投料比为 13: 1),按上述条件进行测试,结果 (图 2) 表明,苏合香 β -CD 包合物的衍射峰既不同于苏合香与 β -CD 混合物的峰,也不同于 β -CD 的峰,完全是新的图形。如在 $2\theta = 7.08^\circ, 9.89^\circ, 11.88^\circ, 29.50^\circ$ 和 38.09° 处包



1 苏合香对照药材
2 包合物的无水乙醇提取液
3 包合物的乙酸乙酯提取液
图 1 TLC 图谱

合物均有峰,而混合物、 β -CD 中均不存在这些峰;另外在 $4.29^\circ, 8.81^\circ, 19.26^\circ, 25.47^\circ$ 和 28.43° 处 β -CD 和混合物均有峰,而包合物中不存在这些峰。以上说明包合物衍射峰已不同于混合物,表明包合物已形成一种新的物相,包合物已形成。

2.2.3 红外光谱 (IR): 取样品适量,用 KBr 压片,绘制红外光谱图,结果表明,苏合香在 1 721, 1 451, 1 381, 1 270, 712 cm^{-1} 左右的特征峰在苏合香 β -CD 包合物中已经消失或明显减弱,而在混合物中仍存在,说明苏合香 β -CD 包合物已经形成。



1 苏合香 β -CD 包合物 2 苏合香与 β -CD 混合物 3 β -CD
图 2 X 射线粉末衍射图谱

2.3 包合物中桂皮酸的溶解度和体外溶出度

2.3.1 色谱条件: 色谱柱: Hypersil ODS2 C $_{18}$ 柱 (10 μm , 4.6 mm \times 250 mm) (大连依利特科学仪器有限公司); 流动相: 乙腈-0.1% 磷酸溶液 (25: 75); 流速: 2.0 mL/min; 柱温: 室温; 检测波长: 280 nm; 灵敏度: 0.01 AUFS; 内标: 对羟基苯甲酸异丙酯; 进样量: 20 μL 。

2.3.2 线性关系考察: 精密吸取桂皮酸对照品乙醇溶液 (40 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 各 10, 20, 50, 100, 200 μL , 分别置入 1 mL 容量瓶中, 分别加入对羟基苯甲酸异丙酯乙醇溶液 (200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 50 μL , 加乙醇至刻度, 混匀, 进样测定, 以对照品峰面积和内标峰面积比值为纵坐标, 对照品浓度与内标浓度的比值为横坐标, 绘制标准曲线。结果桂皮酸在 0.4~ 8.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内线性关系良好, 其回归方程为: $Y = 5.294 09X - 0.004 15$, $r = 0.999 9$ 。

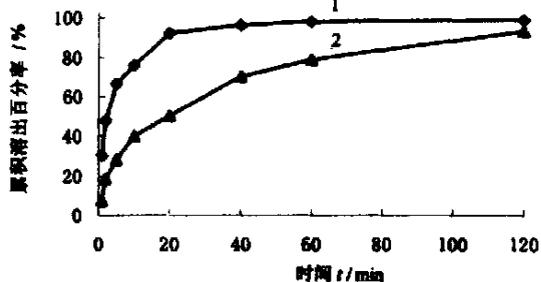
2.3.3 苏合香及苏合香 β -CD 包合物中桂皮酸的溶解度测定: 将适量的苏合香和苏合香 β -CD 包合物分别置装有溶出介质的玻璃瓶中密封, 置振荡器中于 25 °C 下振荡 72 h 后, 置离心管中离心 (2 000 r/min) 10 min, 小心吸取水层液体 1.0 mL, 置于 100 mL 容量瓶中, 用乙醇稀释至刻度, 混匀, 精密吸取该溶液 100 μL , 于 1 mL 容量瓶中, 加入内标溶液 (200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 50 μL , 加乙醇至刻度, 混匀, 进样测定。结果见表 1。

表 1 桂皮酸在不同介质中的溶解度测定 ($n = 3$)

介质	苏合香中的桂皮酸 (mg/mL)	包合物中的桂皮酸 (mg/mL)
0.1 mol/L 盐酸溶液	0.352	0.501
pH 6.6 磷酸盐缓冲液	4.027	6.849
pH 7.5 磷酸盐缓冲液	5.273	8.031

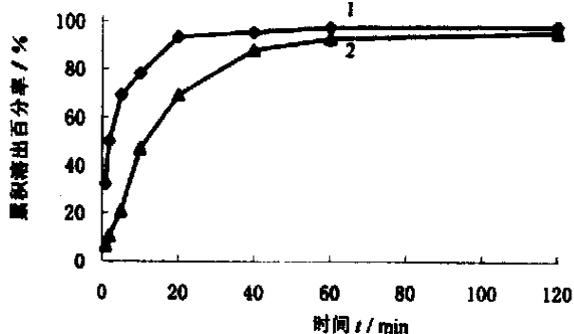
2.3.4 苏合香 β -CD 包合物中桂皮酸的溶出度考

察:分别称取 6份苏合香 β -CD包合物和按制备投料比所制得的苏合香与 β -CD的混合物各 50 mg,按《中华人民共和国药典》2000年版二部溶出度测定法第三法,分别以 pH 1.2 盐酸溶液、pH 6.6 磷酸盐缓冲液和 pH 7.5 磷酸盐缓冲液 300 mL 为溶出介质,水浴温度 (37 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$,浆转速 100 r/min,分别于设定时间经 $0.8 \mu\text{m}$ 的微孔滤膜滤过取样,取样量为 1.0 mL,同时补加等量同温介质 吸取样品溶液适量,按照桂皮酸测定方法进行 HPLC 测定,以样品中实际含量为 100%,计算桂皮酸的累积溶出百分率,结果见图 3~5



1包合物 2混合物

图 3 0.1 mol/L HCl 中包合物和混合物
中桂皮酸的溶出曲线

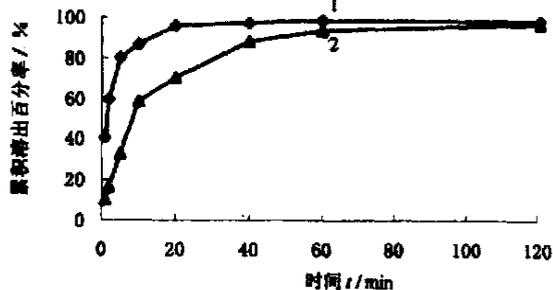


1包合物 2混合物

图 4 pH 6.6 磷酸盐缓冲液中包合物和混合物
中桂皮酸的溶出曲线

3 讨论

β -CD 是 7 个 D-葡萄糖分子以 α -1,4 糖苷键连接的环状低聚糖化合物,具有环状中空筒形的特殊结构,它能将大小适合的疏水性物质的分子或基团嵌入其中,形成包合物,从而改变了药物的理化性质,如:防止挥发性成分的挥发,增加药物的稳定性,掩盖药物的不良气味,减少刺激性,降低毒性,改善



1包合物 2混合物

图 5 pH 7.5 磷酸盐缓冲液中包合物和混合物
中桂皮酸的溶出曲线

药物的溶解性,提高生物利用度,使液体药物固体化,便于制剂制备^[3-5]等。

在包合物的制备过程中,曾分别考察了饱和水溶液电动搅拌法、超声法、高速组织捣碎法、手工研磨法和球磨法等对包合的影响,结果表明,苏合香 β -CD 包合物的制备以球磨法为佳,所得包合物的包合率为 82.12%^[6]。

对制备的包合物分别采用 TLC 法、X 射线衍射法和红外光谱法进行了鉴别,结果表明,包合物与混合物及 β -CD 相比,呈现了另外一种新的物相性质,确证包合物已经形成。

溶解度与溶出度实验表明,苏合香被 β -CD 包合后,其主要成分桂皮酸的溶解度有所提高,溶出速率有显著提高。此外,稳定性实验表明,苏合香 β -CD 包合物对光、热、湿的稳定性显著高于混合物^[7],而且 β -CD 使液体药物实现了固体粉末化,达到了预期目的。

参考文献:

- [1] 罗光明,龚千峰,谢少贤. 苏合香研究进展 [J]. 基层中药杂志, 1996, 10(1): 43-44.
- [2] 中国药典 [S]. 1995年版. 一部.
- [3] Ozdemir N, Ordu S. Improvement of dissolution properties of furosemide by complexation with beta-cyclodextrin [J]. Drug Dev Ind Pharm, 1998, 24(1): 19-25.
- [4] Ventura C A, Tirendi S, Puglisi G, et al. Improvement of water solubility and dissolution rate of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid by complexation with natural and modified beta-cyclodextrins [J]. Int J Pharm, 1997, 149(Apr 14): 1-13.
- [5] 严枫,秦建芳. β -环糊精包合物应用于中药制剂的研究进展 [J]. 中药材, 1996, 19(6): 316-318.
- [6] 宋洪涛,郭涛,颜秀涛,等. 苏合香 β -环糊精包合物的制备工艺 [J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(3): 143-145.
- [7] 宋洪涛,郭涛,颜秀涛,等. 苏合香 β -环糊精包合物与混合物的稳定性比较 [J]. 解放军药学报, 2000, 16(3): 163-165.