

# 陈皮挥发油· $\beta$ -环糊精包合物在冲剂生产中的应用

第二军医大学附属长海医院(上海 200433) 高 申\* 孙莲娜\*\* 金山丛 蔡 臻

**摘 要** 运用正交试验,以挥发油利用率为主要指标筛选出制备陈皮挥发油· $\beta$ -环糊精包合物中试研究的最佳包合条件: $\beta$ -环糊精和油的比例为 6:1,包合温度为 50℃,包合时间 2 h。将其用于复方陈皮冲剂的制备工艺改进,并以挥发油含量为指标对产品的稳定性进行了初步考察。

**关键词** 陈皮 挥发油  $\beta$ -环糊精包合物 正交试验 稳定性

我们曾就  $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD)包合陈皮挥发油进行了系列的实验研究<sup>[1,2]</sup>,主要进行了陈皮挥发油· $\beta$ -CD 包合物(以下简称包合物)应用于冲剂生产的中试研究。复方陈皮冲剂为我院研制的治疗消化不良的纯中药制剂,陈皮为其主要成分之一,陈皮挥发油具有理气、消炎、抗菌、止痛等作用<sup>[3]</sup>,因此如何保持陈皮挥发油的含量是保证冲剂质量的关键。研究发现,如果将陈皮和其它药材饮片一起水提后制成冲剂,冲剂中基本不含陈皮挥发油,临床疗效受影响;如果将陈皮打成细粉直接加入制粒,临床疗效较好,能明显改善胃脘痞满、胀痛、嗳气等症状,但成品溶化性不甚理想,颗粒沉淀较多。为既能保证该冲剂的临床疗效又能使之符合冲剂质量要求,我们将包合物应用于此冲剂的批量生产,并以成品中陈皮挥发油含量为指标进行初步稳定性考察。

## 1 材料与仪器

陈皮挥发油,无色透明,体积质量=0.8078(由本校药学院生药教研室提供); $\beta$ -CD 粉末型,苏州味精总厂产品,纯度 95%以上;强力电动搅拌器,JB200-D 型,上海标本模型厂制造;槽形混合机,CH-150 型,江苏省常州医药机械厂;摇摆颗粒机,YK-160K,上海制药机械三厂;颗粒包装机,BDZF-30,

天津轻工包装机械厂;挥发油测定仪,上海玻璃仪器厂。

## 2 方法与结果

2.1 陈皮挥发油· $\beta$ -CD 包合工艺的中试研究:在前实验基础上,进一步考察批量生产时的包合工艺条件,以挥发油利用率、包合物收得率、包合物中含油率为指标,进行  $L_9(3^4)$  正交试验,因素水平见表 1,试验结果见表 2。

表 1 正交试验因素水平

| 因素 | B                      | C       | D       |
|----|------------------------|---------|---------|
| 水平 | $\beta$ -CD 与油比例(g:mL) | 包合温度(℃) | 搅拌时间(h) |
| 1  | 3:1                    | 30      | 1       |
| 2  | 6:1                    | 50      | 2       |
| 3  | 9:1                    | 70      | 3       |

具体试验操作步骤,计算方法详见前报道<sup>[2]</sup>。每批 3 000 包,每包 7 g,理论量每包含陈皮挥发油 0.01 mL。

从直观分析可知,在所设的因素和水平中,各指标所定的最佳条件不尽相同。综合考虑各种因素,最佳条件定为  $B_2C_2D_2$ 。

## 2.2 不同工艺冲剂的试生产

冲剂 1:含陈皮的药材煎煮后得稠膏,加入赋形剂及包合物,制粒,烘干,整粒分装。

冲剂 2:含陈皮的药材煎煮后得稠膏,加入赋形剂及陈皮挥发油,制粒。

冲剂 3:不含陈皮的药材煎煮后得稠膏,加入赋形剂及陈皮细粉,制粒,烘干,整粒分

\* Address: Gao Shen, Affiliated Changhai Hospital of Second Military Medical University, Shanghai

高 申 1982 年毕业于第二军医大学药学院,现任第二军医大学长海医院药学部副主任,主任药师,硕士生导师。主要从事临床药理学和制剂学研究工作,在新药的临床药理学、药效学和生物利用度研究,在中药制剂的新剂型、新技术研究方面进行了一些探索。近年来在国内外杂志上发表论文 50 余篇,获军队科技进步奖 6 项。

\*\* 第二军医大学药学院 1995 级本科毕业生

装。

表 2 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交试验结果

| 表 A                                                           | B              | C | D | 油利用率           | 包合物得率 | 包合物含油率                                       |
|---------------------------------------------------------------|----------------|---|---|----------------|-------|----------------------------------------------|
| 头 1                                                           | 2              | 3 | 4 | (%)            | (%)   | (%)                                          |
| 1                                                             | 1              | 1 | 1 | 11.39          | 25.12 | 11.90                                        |
| 2                                                             | 1              | 2 | 2 | 59.90          | 76.06 | 11.57                                        |
| 3                                                             | 1              | 3 | 3 | 51.72          | 51.87 | 10.16                                        |
| 4                                                             | 2              | 1 | 2 | 34.69          | 76.62 | 11.90                                        |
| 5                                                             | 2              | 2 | 1 | 44.78          | 56.89 | 11.56                                        |
| 6                                                             | 2              | 3 | 1 | 40.04          | 37.06 | 11.03                                        |
| 7                                                             | 3              | 1 | 3 | 33.71          | 76.33 | 11.63                                        |
| 8                                                             | 3              | 2 | 1 | 23.18          | 31.33 | 10.87                                        |
| 9                                                             | 3              | 3 | 2 | 57.84          | 47.65 | 12.37                                        |
| 油<br>利<br>用<br>率<br>最<br>优<br>得<br>率<br>含<br>油<br>率<br>最<br>优 | B <sub>3</sub> |   |   | 26.60          | 24.87 | 38.00                                        |
|                                                               | C <sub>2</sub> |   |   | 42.62          | 50.81 | 44.55                                        |
|                                                               | D <sub>2</sub> |   |   | 49.87          | 43.40 | 36.53                                        |
|                                                               | B <sub>1</sub> |   |   | 59.36          | 31.17 | 43.22                                        |
|                                                               | C <sub>2</sub> |   |   | 54.76          | 66.78 | 63.15                                        |
| 率                                                             | B <sub>1</sub> |   |   | 45.53          | 61.70 | 53.27                                        |
|                                                               | C <sub>2</sub> |   |   | 11.81          | 11.26 | 11.94                                        |
|                                                               | D <sub>2</sub> |   |   | 11.33          | 11.94 | 11.41                                        |
|                                                               | B <sub>1</sub> |   |   | 11.18          | 11.12 | 10.98                                        |
|                                                               | C <sub>2</sub> |   |   | D <sub>1</sub> | ..... | B <sub>1</sub> C <sub>2</sub> D <sub>2</sub> |

冲剂 4: 陈皮与其它药材一同煎煮后得稠膏, 加入赋形剂, 制粒, 烘干, 整粒分装。

2.3 四种工艺生产的冲剂的质量评价

2.3.1 冲剂的外观质量比较: 结果见表 3。

表 3 4 种冲剂的外观比较

|   | 外观    | 味觉  | 嗅觉   | 溶性性 |
|---|-------|-----|------|-----|
| 1 | 浅褐色颗粒 | 甜   | 清香   | 合格  |
| 2 | 浅褐色颗粒 | 甜微苦 | 无清香  | 合格  |
| 3 | 浅褐色颗粒 | 甜微苦 | 稍有清香 | 有沉淀 |
| 4 | 浅褐色颗粒 | 甜   | 无清香  | 合格  |

2.3.2 冲剂的稳定性考察: 受试冲剂(带包装)置于温度 37℃、相对湿度 75% 的恒温恒湿箱中, 以冲剂中挥发油含量为指标, 考察其稳定性。含油量测定按中国药典 1990 年版挥发油测定方法进行<sup>[4]</sup>。结果见表 5。

表 5 4 种冲剂的稳定性试验结果 (n=3)

|   | 时间(月)          |                |                |                |                |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|   | 0              | 0.5            | 1              | 2              | 3              |
| 1 | 0.50<br>±0.015 | 0.50<br>±0.021 | 0.50<br>±0.14  | 0.50<br>±0.024 | 0.50<br>±0.017 |
| 2 | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              |
| 3 | 0.31<br>±0.011 | 0.29<br>±0.024 | 0.30<br>±0.013 | 0.30<br>±0.011 | 0.29<br>±0.025 |
| 4 | 0              | 0              | 0              | 0              | 0              |

3 讨论

3.1 正交试验我们选择中试包合最佳条件为 B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>, 是由于 B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>D<sub>2</sub> 的油利用率与 B<sub>3</sub>C<sub>2</sub>D<sub>2</sub> 相近, 收得率与 B<sub>1</sub>C<sub>2</sub>D<sub>2</sub> 相近, 含油率

各组几乎无差别, 为节约 β-CD 用量, 采用 B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>D<sub>2</sub> 为最佳条件, 即 β-CD 与油的比例为 6 : 1, 温度为 50℃, 搅拌时间为 2 h。该条件和原实验结果基本一致<sup>[2]</sup>。

3.2 中试阶段包合物制备, 油利用率和收得率较原实验降低。其原因是包合系统密闭性欠佳, 而包合温度较高(30℃~37℃), 长时间包合可引起挥发油逸出, 导致油利用率下降。另外, 中试包合溶液体积较大, β-CD 溶解量增多, 因冷藏后弃去的上清液中 β-CD 有一定的溶解量, 从而导致包合物收得率下降。以 9 : 1, 70℃, 3 h 为例, 实际投料量为 720 g : 80 mL, 按照工艺操作得包合物 425.6 g, 将弃去的上清液放置后过滤, 得到沉淀 116.0 g, 收得率即由 51.87% 提高至 69.03%, 对沉淀进行油含量测定显示不含挥发油, 故对油利用率影响不显著。由上可知, 包合操作时, 应使系统尽量密闭, 同时为防止因 β-CD 的溶解而降低收得率, 冷藏后应立即弃去上清液并尽快过滤。

3.3 陈皮挥发油是陈皮的有效成分之一, 它的含量的多少与药物疗效密切相关。原药材由于受产地、采集、加工、运输条件等诸多因素的影响, 有效成分含量差异较大, 特别是挥发性成分受影响就更大, 这给中药制剂的质量控制带来很大困难。目前用 β-CD 包合的方法防止制剂中挥发性成分的损失, 实验室报道较多, 用于生产尚很少见。而陈皮挥发油·β-CD 包合物应用于制剂生产, 对于稳定制剂质量提供了良好的思路。研究结果表明, 用 β-CD 包合陈皮挥发油, 使挥发油粉末化后再进行制粒, 可有效地防止制备过程、特别是烘干引起的挥发油损失, 用于规模生产有较大的实际意义。

参考文献

1 蔡 涛, 等. 中国中药杂志, 1995, 20(10): 603  
2 蔡 涛, 等. 中国医院药学杂志, 1995, 15(7): 297  
3 黄君成, 等. 中医药信息, 1988, 2: 38  
4 中华人民共和国药典一部. 1990 版, 附录 48

(1997-06-03 收稿)

# Application of Citrus Reticulata Volatile Oil-beta-cyclodextrin

## Inclusion Complex in Manufacture Practice of Granules

Gao shen, Sun Lianna, Quan Shancong, *et al* (Affiliated Shanghai Hospital of Second Military Medical University, Shanghai 200433)

**Abstract** Inclusion complex was used in the preparation of granules to prevent the volatilization of oil. The optimum conditions for the preparation were investigated by orthogonal test. The rate of oil utilization was used as a major criterion to evaluate the inclusion effects. Results showed that by stirring a mixture of 6 : 1  $\beta$ -cyclodextrin and oil at 50 °C for two hours gave the best result. The production process was tried in the preparation of compound citrus reticulata oil granules and showed satisfactory results. The stability of the granules was preliminary observed.

**Key Words** Citrus reticulata Volatile oil  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex orthogonal test stability

## HPLC 法测定清肝注射液中芍药甙的含量

中山医科大学附属第三医院药剂科(广州 510630) 黄亚非\* 张永明

**摘要** 采用 HPLC 法测定清肝注射液中芍药甙的含量。用 Hypersil ODS(250 mm×4 mm ID)为色谱柱,以甲醇-异丙醇-冰醋酸-水(30 : 2 : 2 : 66)为流动相,检测波长为 233 nm。在此条件下,芍药甙的进样量在 0.2  $\mu$ g~1.6  $\mu$ g 时,与峰面积呈良好的线性关系( $r=0.9941$ )。平均回收率为 98.5%,方法的日内和日间精密度分别为 3.46%和 4.72%。

**关键词** HPLC 芍药甙 清肝注射液 含量测定

清肝注射液是中山医科大学附属第三医院从中药赤芍、丹皮和茵陈中提取的有效成分配制而成的复方注射液,具有显著的退黄利胆和降酶作用,临床效果较好。赤芍为主药之一,其主要成分是芍药甙,药理作用与芍药的治疗作用一致,故测定芍药甙的含量来评价制剂质量。赤芍中芍药甙的含量测定方法较多,但由于处方组成不同,且受配伍药材成分的干扰,复方制剂中芍药甙的测定有一定的困难。笔者采用 HPLC 法测定清肝注射液中芍药甙的含量,以控制注射液的质量。

### 1 材料与方法

1.1 仪器:美国 HP1100 高效液相色谱仪;G1314A 紫外可见波长检测器;G1354A 四元

梯度泵(带真空在线脱气机);G1328A 手动进样器;G1317A 化学工作站。

1.2 色谱条件:色谱柱:Hypersil ODS(4 mm×250 mm);流动相:甲醇-异丙醇-冰醋酸-水(30 : 2 : 2 : 66);柱温:室温;流速:0.8 mL/min;检测波长 233 nm。

1.3 药品与试剂:芍药甙对照品由中国药品生物制品检测所提供,清肝注射液样品由本院制剂室提供。试剂均为分析纯。

1.4 标准液的配制:精密称取芍药甙对照品 1 mg,置于 10 mL 容量瓶中,加 50%甲醇稀释至刻度,摇匀,即得芍药甙对照液为 100  $\mu$ g/mL。

1.5 样品供试液的配制:精密吸取清肝注射

\* Address: Huang Yafei, Affiliated Third Hospital of Sun Yat-sen University of Medical Science, Guangzhou  
黄亚非,女,副主任药师。毕业于华西医科大学药学院,近年来主要从事中草药的开发研究及应用研究,承担过省自然科学基金及广州市“八五”攻关项目,发表论文 10 余篇。