

薄荷油- β -环糊精聚合物微球包合物的制备与表征

李仲谨, 杨威*, 陈玉苗, 丁金皓, 韩春鹏

陕西科技大学 教育部轻工助剂化学与技术重点实验室, 陕西 西安 710021

摘要: 目的 优选薄荷油 β -环糊精聚合物 (β -CDP) 微球包合的最佳工艺。方法 采用饱和水溶液法制备薄荷油 β -CDP 微球包合物, 通过 $L_9(3^4)$ 正交试验设计以回归分析法为指标对制备工艺进行了优化; 分别用红外光谱、综合热分析和 X 射线衍射分析法对薄荷油 β -CDP 微球包合物进行表征。结果 最佳制备工艺条件是选定 $A_2B_2C_1D_3$; 影响因素的大小依次为: β -CDP 微球和与水之比 > β -CDP 微球和薄荷挥发油投料比 > 包含温度 > 包含时间; IR、XRD、TGA 等方法证明了包合物的生成。结论 薄荷油的包合方法合理可行。

关键词: 薄荷油; β -环糊精聚合物微球; 红外光谱; X 衍射; 热重分析

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)02-0271-04

Preparation and characterization of peppermint oil- β -cyclodextrin polymer microsphere inclusion compound

LI Zhong-jin, YANG Wei, CHEN Yu-miao, DING Jin-hao, HAN Chun-peng

Key Laboratory of Auxiliary Chemistry & Technology for Chemical Industry, Ministry of Education, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an 710021, China

Abstract: **Objective** To optimize the including preparation for peppermint oil- β -cyclodextrin polymer (β -CDP) microsphere inclusion compound. **Methods** Peppermint oil- β -CDP microsphere inclusion compound was prepared by using co-precipitation. The preparation process was optimized through the $L_9(3^4)$ orthogonal test design and regression analysis. Peppermint oil- β -CDP microsphere inclusion compound was characterized by infrared (IR) spectroscopy, thermogravimetric analysis (TGA), and X-ray diffraction (XRD). **Results** The best technological condition was $A_2B_2C_1D_3$, and the order of the influence factors was the proportion of β -CDP microsphere and water > the percentage of peppermint oil in β -CDP microsphere > inclusion temperature > inclusion time. The formation of peppermint oil β -CDP microspheres inclusion compound was proved by the results of IR, XRD, TGA analyses. **Conclusion** The method is reasonable and feasible.

Key words: peppermint oil; β -cyclodextrin polymer (β -CDP) microsphere; infrared (IR) spectroscopy; X-ray diffraction (XRD); thermogravimetric analysis (TGA)

薄荷油系由薄荷 *Mentha haplocalyx* Briq. 的茎叶经水蒸气蒸馏、加工制得的挥发油, 具有提神、抑菌、祛风等较强的药理作用^[1-2]。但薄荷油易挥发, 致使进一步的开发受到限制。目前把薄荷油作为芯材, 进行吸附包合的研究报道较多, 其中吸附包合的基质以 β -环糊精 (β -cyclodextrin, β -CD) 和淀粉微球为最多^[3-5]。 β -环糊精聚合物 (β -cyclodextrin polymer, β -CDP) 微球是近年来发展的一种无毒、生物相容性好的新型载体^[6-8], 由 β -CD 与环氧氯丙烷 (ECH) 交联而成, 粒径分布在一定范围内, 既

保留了 β -CD 自身的分子结构特点, 又具有空间三维网络结构^[9]。薄荷油经 β -CDP 微球吸附包载后可以提高稳定性。因此本实验参考相关报道^[10], 采用饱和水溶液法制备薄荷油 β -CDP 微球包合物, 并通过正交试验设计对制备工艺进行了优化。

1 仪器与试剂

KYKY1000B 扫描电子显微镜 (中科院仪器厂), VECTOR—22 傅里叶红外光谱仪 (德国 Bruker 公司), TGA Q500 热重分析仪 (美国 TA 公司), D/max—2200pc X 射线衍射仪 (日本理学公司)。

收稿日期: 2010-05-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (50573046); 陕西科技大学研究生创新基金资助

作者简介: 李仲谨 (1946—), 男, 河北沧州人, 教授, 博士生导师, 长期从事天然高分子的改性研究。Tel: 13186249066 E-mail: lizhj@sust.edu.cn

*通讯作者 杨威 Tel: 15929308759 E-mail: youngyee2008@yahoo.com

β -CD (西安宏昌药业有限责任公司, 药用, 质量分数为 99%), 薄荷油 (上海香料总厂, 批号 20081017), 煤油 (市售, 经处理后使用), 其他试剂均为分析纯试剂, 实验用水为蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 薄荷油 β -CDP 微球包合物的制备

以 β -CD 为原料, ECH 为交联剂, 煤油为油相, 合成的微球依次用稀盐酸、乙醇、蒸馏水、丙酮充分洗涤, 除去各种杂质。置于通风橱内 30 °C 下晾干, 最后在真空干燥箱于 60 °C 下干燥至恒定质量。

2.2 挥发油包合率及包合物含油率的测定

按《中国药典》2010 年版 I 部附录挥发油测定法 (甲法) 进行。将薄荷油包合物置圆底烧瓶中, 加蒸馏水 300 mL, 连接挥发油测定器, 使沸腾 2 h 左右, 直至油量不再增加时停止加热, 放置至室温, 然后读取挥发油回收量, 计算挥发油包合率 (Y_1) 和包合物的产率 (Y_2)。

2.3 包合工艺的正交优化

2.3.1 因素与水平 经初步试验, 选定 β -CDP 微球和薄荷挥发油投料比 (A)、包合温度 (B)、包合时间 (C)、 β -CDP 微球和与水之比 (D) 为影响因素, 每个因素选 3 个水平, 见表 1。

表 1 因素与水平
Table 1 Factors and levels

水平	因素			
	A/(g·mL ⁻¹)	B/°C	C/h	D/(g·mL ⁻¹)
1	6 : 1	30	3	5 : 1
2	8 : 1	40	4	10 : 1
3	10 : 1	50	5	15 : 1

2.3.2 试验方法 分别取一定量合成的 β -CDP 微球, 加一定量蒸馏水加热溶解, 制成饱和溶液, 放凉至所需温度, 加 1 mL 薄荷油混合, 恒温电磁搅拌一定时间后, 取出, 冷却, 置冰箱冷藏 24 h, 然后取出抽滤, 包合物再用少量 95% 乙醇洗涤, 置 40 °C 下减压干燥 6 h, 即得。

2.3.3 正交试验结果 以挥发油包合率 (Y_1) 和包合物产率 (Y_2) 为指标, 综合考虑各项指标的优劣及重要程度排序, 拟定两项指标 20 分为基数, 分别减去它们的名次, 其中包合物产率指标的名次取其 1/2, 得出每号试验结果的经验得分。然后把经验得分作为因变量, 将各指标经验得分分别作为自变量, 求出它们的回归线性方程 $Y=0.330\ 6\ Y_1+$

$0.525\ Y_2-50.722$ 。再把各号试验的指标实测值代入线性回归方程计算^[11], 即得该试验结果的线性回归综合得分 (Y), 并对其进行直观分析, 结果见表 2。

表 2 正交试验结果

Table 2 Results of orthogonal test

序号	A	B	C	D	$Y_1/\%$	$Y_2/\%$	Y
1	1	1	1	1	36.14	86.29	6.53
2	1	2	2	2	44.61	93.13	12.92
3	1	3	3	3	38.05	96.43	12.48
4	2	1	2	3	52.51	94.54	16.27
5	2	2	3	1	40.90	92.79	11.51
6	2	3	1	2	47.15	93.57	13.99
7	3	1	3	2	38.98	94.93	12.00
8	3	2	1	3	56.69	96.62	18.75
9	3	3	2	1	36.34	89.80	8.44
k_1	10.64	11.60	13.09	8.82			
k_2	13.92	14.39	12.54	12.97			
k_3	13.06	11.64	12.00	15.83			
R	3.28	2.79	1.09	7.01			

根据直观分析, 可以看出影响薄荷油 β -CDP 微球的饱和和工艺的因素主次依次为: β -CDP 微球和与水之比 > β -CDP 微球和薄荷挥发油投料比 > 包合温度 > 包合时间。

经验证, 最佳工艺下制的薄荷油 β -CDP 微球的包合率为 56.98%、包合物产率为 95.92%、综合评分的平均值为 18.84, 在理论预测值范围内, 因此确定最优工艺方案为 $A_2B_2C_1D_3$ 。

2.4 微球包合物的表征

2.4.1 包合物的 IR 表征 β -CD、 β -CDP 微球和 β -CDP 微球包合薄荷油之后的红外谱线见图 1。a、b 两线在 906.8 cm⁻¹ 处环氧基的吸收峰消失, 说明 ECH 已经和 β -CD 发生了反应, 在 3 400~3 300 cm⁻¹ 处都出现强的 -OH 伸缩振动吸收峰, 但 β -CDP 微球中 -OH 峰较 β -CD 明显减弱。在 2 920 cm⁻¹ 处都有 -CH₂- 的伸缩振动峰, 且 β -CDP 微球的峰较强, 是由 β -CD 与交联剂交联后 -CH₂- 增多所致。1 300~1 000 cm⁻¹ 处是醚键的特征峰, 聚合后的峰较宽较强, 进一步证明了 β -CD 与交联剂有明显的交联。图中 b、c 两线可以看出 β -CDP 微球包合薄荷油后在 1 750~1 700 cm⁻¹ 处有微弱 C=O 伸缩振动特征峰, 这是薄荷油中含有少量左旋薄荷酮和胡薄荷酮等酮类化合物所致, 此外在 1 100 cm⁻¹ 的 C-O 伸缩振动吸收峰增强, 表明 β -CDP 微球 β -CD 分子中的少量自由羟基和薄荷油中薄荷醇的醇羟基氢键结合。

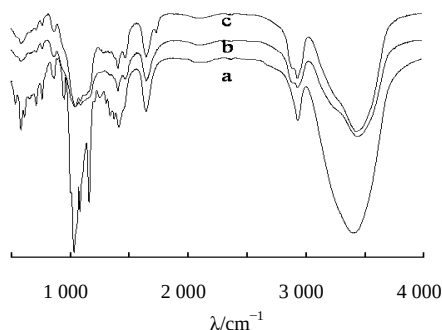


图 1 β -CD (a)、 β -CDP 微球 (b) 及薄荷油- β -CDP 微球包合物 (c) 的红外图谱

Fig. 1 IR spectra of β -CD (a), β -CDP microsphere (b), and peppermint oil- β -CDP microsphere inclusion compound (c)

2.4.2 包合物的 X 衍射分析 β -CD、 β -CDP 微球及其包合薄荷油后产物的 X 射线衍射图见图 2。 β -CD 在 2θ 为 11° 、 13° 、 18° 、 25° 、 36° 附近存在明显的特征衍射峰。而 β -CDP 微球在 2θ 为 11° 、 13° 、 25° 、 36° 附近的衍射峰基本消失，在 18° 附近的衍射峰强度明显降低，已基本呈现非晶态的衍射曲线特征。由图中 b、c 两线可以看出，在包合薄荷油后，衍射峰与 β -CDP 微球相比几乎无任何变化，是因为薄荷油进入到 β -CDP 微球中 β -CD 分子的内部，对晶型和结晶度不会造成影响，进一步证明薄荷油可以进入到 β -CD 分子的疏水空腔中，且与孔径大小较为匹配。

2.4.3 包合物的 TGA 分析 β -CD、 β -CDP 微球、包合薄荷油后的 β -CDP 微球的 TGA 曲线见图 3。由图中 a、b 两线可知， β -CD 和 β -CDP 微球的热分解过程均为两个阶段。第一阶段为 $50\sim 100^\circ\text{C}$ ， β -CD 和 β -CDP 微球失重率分别约为 9%、3%，此阶段失重的主要原因是失水。第二阶段为 $100\sim 400^\circ\text{C}$ ， β -CD 和 β -CDP 微球失重率分别约为 80%、86%，此阶段 β -CDP 微球失重率与 β -CD 相比呈增大趋势且较为平缓，此阶段的失重主要是由于交联键的断裂以及 β -CD 葡萄糖单元的分解在此阶段之后基本不再随温度的升高而变化。图中 b、c 线可知，包合薄荷油后的 β -CDP 微球在 $30\sim 100^\circ\text{C}$ 阶段的失重率明显比 β -CDP 微球高出许多，达到 30% 左右，此阶段失重主要是薄荷油脱包合挥发而出所致。在 $100\sim 400^\circ\text{C}$ 阶段，包合薄荷油后的 β -CDP 微球和 β -CDP 微球的失重率最终总失重率几乎达到同一水平，但包合薄荷油之后失重率较为平滑，主要是因此阶段还有少许的薄荷油陆续从三维空间网络球体中释放出来。

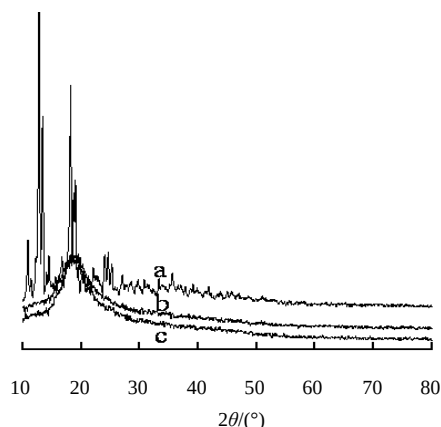


图 2 β -CD (a)、 β -CDP 微球 (b) 及薄荷油 β -CDP 微球包合物 (c) 的 X 射线衍射图

Fig. 2 XRD of β -CD (a), β -CDP microsphere (b), and peppermint oil β -CDP microsphere inclusion compound (c)

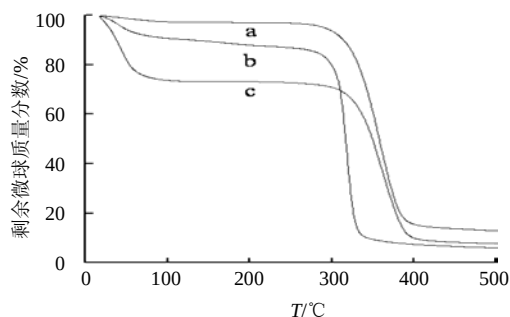


图 3 β -CD (a)、 β -CDP 微球 (b) 及薄荷油 β -CDP 微球包合物 (c) 的 TGA 曲线

Fig. 3 TG curves of β -CD (a), β -CDP microsphere (b), and peppermint oil β -cyclodextrin polymer microspheres inclusion compound (c)

3 讨论

通过回归评分法得出薄荷油 β -CDP 微球包合的最佳合成工艺条件是： β -CDP 微球 8 g、薄荷挥发油 1 mL、蒸馏水 80 mL、包合温度 40°C 、包合时间 3 h，此时制得的薄荷油 β -CDP 微球的包合率 56.98%、包合物产率 95.92%。 β -CDP 微球和薄荷 β -CDP 微球包合物的 IR 表征、X 衍射及热分析分析表明：薄荷油分子大小比较匹配 β -CDP 微球中 β -CD 分子的空腔结构，薄荷油中主要成分薄荷醇的环己烷主体憎水部分进入 β -CD 的中空疏水空腔，而亲水的醇羟基在空腔外面和 β -CD 分子上的游离羟基氢键结合。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.

- [2] 曾俊, 杨宗发. β -环糊精及其衍生物在中药领域中的研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2008, 24(2): 229.
- [3] 张幸生. 薄荷油 β -环糊精包合物的制备工艺研究 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(12): 1270-1271.
- [4] 陈秋实, 张洪, 吴杰, 等. 薄荷挥发油的提取及其 β -环糊精包合物制备工艺研究 [J]. 云南中医学院学报, 2008, 31(1): 13-16.
- [5] 宋凤兰, 杨铁群, 梁开艳, 等. 薄荷油 β -环糊精包合物的制备 [J]. 中南药学, 2009, 7(3): 193-195.
- [6] Arakawa Y, Kawakami S, Yamashita F, *et al.* Effect of low-molecular-weight β -cyclodextrin polymer on release of drugs from mucoadhesive buccal film dosage forms [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(9): 1679-1683.
- [7] 谭艳芝, 李倩雯. 聚 β -环糊精的合成和分离性能的研究 [J]. 广州化工, 2008, 36(5): 40-43.
- [8] 王少宝, 彭成松, 张晓梅. 环糊精聚合物对碱性品红的吸附 [J]. 云南化工, 2009, 36(3): 17-21.
- [9] Wang X L, Shi Y X, Bai Z L, *et al.* Imaging of activity of horseradish peroxidase at β -cyclodextrin polymer by scanning electrochemical microscopy [J]. *Chin Chem Lett*, 2004, 15(2): 214-215.
- [10] 陈玉苗, 陈均志, 段冬海, 等. 均匀试验设计优化聚 β -环糊精包合丁香油的研究 [J]. 中草药, 2010, 41(12): 1973-1977.
- [11] 刘毅, 张丽艳, 谢宇, 等. 综合评分法优化蒜油的 β -环糊精包合工艺 [J]. 中草药, 2009, 40(7): 1078-1079.

2010 年版《中华人民共和国药典》(一部) 配套权威巨著

《中华人民共和国药典中药材及原植物彩色图鉴》(上、下册)(中英文对照版)

国家药典委员会 中国医学科学院药用植物研究所 组织编撰

中国卫生部部长陈竺院士作序 人民卫生出版社出版发行

《中华人民共和国药典中药材及原植物彩色图鉴》(下文简称《药典图鉴》)系由国家药典委员会与中国医学科学院药用植物研究所组织专家共同编著完成。《药典图鉴》的内容科学、权威、准确,图文并茂。本书以2010年版《中国药典》为蓝本,收载几乎涵盖2010年版《中国药典》全部植物基原的中药491种,并以临近完成全套出版的《Flora of China》和《中国高等植物图鉴》为核心参考资料。以力求准确、全面反映最新研究成果。

《药典图鉴》中各药材的原植物形态特征的描述力求准确把握植物鉴别特征,并记录该植物在《Flora of China》、《中国植物志》和《中国高等植物图鉴》中所记述拉丁学名的正名,以帮助读者更方便使用经典分类学专著,获取更详尽分类学资料。同时,巨著还全面反映了专家们对历版《中国药典》(包括1953、1963、1977、1985、1990、1995、2000、2005年版)记述的拉丁学名所进行系统整理的成果,以帮助读者了解各药材记录于国家药典的历史与演变以及拉丁学名的应用情况。有关药材初加工及药材性状描述均同2010年版《中国药典》(一部)相应品种。为达到记录药材及原植物形象直观、图文并茂的目的,本书配以经过精选的2300余幅原植物、药材彩色照片,使其真实、准确地反映原植物生境、形态和药材形状,突出基原植物的鉴定特点。其中植物图像包括生境、花果枝、鉴别特征部位、新鲜药材部位,药材图像包括原药材及药材切面。实物与图像资料为笔者进行长期野外考察、植物拍摄、凭证标本采集、药材制作和凭证标本鉴定、药材拍摄获得。凭证标本经过中国医学科学院药用植物研究所初步鉴定,再送英国皇家植物园(KEW Garden)及中国科学院植物研究所分类学家重复鉴定确认,以确保所有资料的准确。书中绝大部分彩色照片为首次使用。

本书为全文中英文对译,有利于开展对外学术交流。我国药用植物权威研究机构中国医学科学院药用植物研究所与英国皇家植物园(KEW Garden)精诚合作10余年,两国专家学者跋山涉水、不畏艰辛深入药材产地拍摄记录植物及生境图片、采集(挖)并制作原药材,为该巨著面世奠定了坚实基础。

《药典图鉴》对从事药品检验、中药学或植物学教学与科研,以及药材、饮片、中成药生产、供应企业和国际贸易等方面的机构与有关人员具有极高的参考价值。同时,适合关注我国药典以及传统药物的外国专家学者阅读。本书是一部不可多得的工具书,它必将对推动中医药事业的健康发展,提升我国中药监管水平,以及加强对外交流发挥重要的作用,并产生深远的影响。

该书分上下册,定价:868.00元/套。已于2010年10月由人民卫生出版社正式出版并面向国内外发行。