

• 药剂学 •

两种方法制备薄荷油 β -环糊精包合物的工艺比较

邓晶晶,徐娟,吴也,陈俊似,杨凤(成都医学院药学院实验教学中心,四川成都610083)

[摘要] 目的 比较饱和水溶液法和超声法制备薄荷油 β -环糊精包合物的工艺。方法 选用适量薄荷药材,提取薄荷油,分别用饱和水溶液法和超声法制备薄荷油 β -环糊精包合物。结果 与超声法相比,饱和水溶液法制备薄荷油 β -环糊精包合率和包合物的收率均较高;并通过正交试验确定了饱和水溶液法最佳包合工艺为薄荷油(ml): β -环糊精(g)为1:5、搅拌时间为1 h、包合温度45℃ β -环糊精(g):水(ml)为1:10。结论 优选的饱和水溶液法包合工艺合理、结果较好,并且操作更为简便。

[关键词] 薄荷油 β -环糊精包合物;饱和水溶液法;超声法

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)02-0129-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.02.013

Comparison of two different methods for preparation inclusion compound of β -cyclodextrin with Peppermint Oil

DENG Jing-jing, XU Juan, WU Ye, CHEN Jun-shi, YANG Feng (Center of experimental teaching, School of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu 610083, China)

[Abstract] **Objective** To compare the methods of saturated water solution and ultrasonic for preparation inclusion compound of β -cyclodextrin with peppermint oil. **Methods** After extraction of peppermint oil, the inclusion compound of β -cyclodextrin with peppermint oil was prepared by saturated water solution method and ultrasonic method. **Results** The better inclusion method was saturated water solution with higher inclusion rate and yield of inclusion compound. And the optimum inclusion conditions were as follows: peppermint oil (ml) : β -cyclodextrin (g) = 1 : 5, stirring for 1 hour, 45℃, β -cyclodextrin (g) : water (ml) = 1 : 10. **Conclusion** The better inclusion method was saturated water solution which was reasonable and convenient.

[Key words] inclusion compound of β -cyclodextrin with peppermint oil; saturated water solution; ultrasonic

薄荷(*Mentha haplocalyx* Briq.)为唇形科薄荷属植物,是我国常用的传统中药之一。薄荷的主要成分为挥发油(即薄荷油),是由其新鲜茎叶经蒸馏提取得到的,具有疏风、散热、解毒的功效。由于薄荷油为液体的挥发性药物,若直接制备固体剂型则存在工艺、贮存、稳定性等方面的问题,因而限制了薄荷油的应用。为此,常利用 β -环糊精(β -CD)易与中药挥发性成分形成较稳定的包合物,具有增加药物的稳定性、改善药物的溶解性,并使液态药物固态化的特点^[1]将薄荷油与 β -CD制成包合物,从而提高其有效成分的稳定性和溶解度。本实验采用饱和水溶液法和超声法制备薄荷油 β -CD包合物,通过比较两种方法的包合工艺以及挥发油包合率和包合物收率等评价指标,寻找到薄荷油 β -CD包合物的最佳制备方法。

1 仪器与药材

1.1 仪器 DF-101S型集热式恒温磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司),CX100型超声波清洗器(昆山市超声波仪器有限公司),挥发油测定器(四川蜀玻集团有限责任公司),ZDHW型调温电热套(北京中兴伟业仪器有限公司)。

1.2 药材 薄荷(巴中科伦医药贸易有限公司,批号110901), β -环糊精(成都科龙化学试剂有限公司,批号20110406),其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 薄荷挥发油的提取 采用水蒸气蒸馏法进行薄荷挥发油的提取。取薄荷药材约5 mm的短段150 g,置蒸馏烧瓶中,加水700 ml与玻璃珠数粒。振摇混合后,连接挥发油测定器与回流冷凝管,采用电热套缓缓加热至沸腾,并保持沸腾状态至油量不再增加时停止加热。静置1 h以上,收集所提取挥发油,备用。

[作者简介] 邓晶晶(1983-),女,实验师。Tel: 18628088171, E-mail: dj198384@yahoo.com.cn.

2.2 薄荷油 β -环糊精包合物的制备

2.2.1 饱和水溶液法 称取约 4 g β -CD, 加适量水加热溶解, 制成饱和溶液。将此饱和溶液放置于 45 °C 下恒温。取薄荷挥发油 1 ml, 缓缓滴入 β -CD 饱和溶液中, 恒温搅拌 2 h, 取出冷却, 置冰箱中冷藏 24 h, 取出抽滤, 用少许无水乙醇洗涤 3 次。将粉末置真空干燥器中干燥 24 h, 即得薄荷油 β -CD 包合物。

2.2.2 超声法 称取约 4 g β -CD, 溶于 45 °C 的蒸馏水配制饱和溶液。加入挥发油 1 ml 混匀, 45 °C 恒温超声处理 30 min, 置冰箱中冷藏 24 h, 取出抽滤, 用少许无水乙醇洗涤 3 次。将粉末置真空干燥器中干燥 24 h, 即得薄荷油 β -CD 包合物。

2.2.3 挥发油包合率和包合物收率的测定 取干燥后的包合物精密称重, 按《中国药典》2010 版一部附录 XD 挥发油测定项下甲法测定其中挥发油含量, 并按下式分别计算包合物包合率和收率。

挥发油包合率:

$$\text{挥发油包合率} = \frac{\text{包合物中挥发油的回收量 (ml)}}{\text{挥发油加入量 (ml)}} \times 100\%$$

包合物收率:

$$\text{包合物收率} = \frac{\text{包合物重量 (g)}}{\beta\text{-CD 加适量 (g)} + \text{挥发油加入量 (g)}} \times 100\%$$

2.2.4 包合工艺的综合评价指标 挥发油包合率为衡量包合效果的主要指标, 包合率越高, 挥发油包合效果越好, 故作为主要指标, 权重系数定为 0.8; 包合物收率在实际生产过程中具有重要意义, 在投入量一定的情况下, 包合物收率越高, 包合率越高, 因而将收率作为次要指标^[2]。

$$\text{综合评分} = \frac{\text{挥发油包合率}}{\text{包合率}_{\max}} \times 100\% + \frac{\text{包合物收率}}{\text{收率}_{\max}} \times 20\%$$

2.2.5 两种方法制备薄荷油 β -CD 包合物 精密称取 2.2.1 和 2.2.2 项下两种不同方法制得的包合物约 1.0 g, 并按照 2.2.3 项下方法进行挥发油包合率和包合物收率的计算, 结果见表 1。结果显示, 饱和水溶液法制备薄荷油 β -CD 包合物的挥发油包合率和包合物收率均较高, 且操作简便, 因此该法更适用于实际生产。

表 1 薄荷油 β -CD 包合物不同制备方法结果比较

| 制备方法 | 挥发油包合率 (%) | 收率 (%) | 综合评分 |
|--------|------------|--------|------|
| 饱和水溶液法 | 62.5 | 86.9 | 0.67 |
| 超声法 | 47.5 | 65.7 | 0.51 |

2.2.6 正交试验优选饱和水溶液法包合工艺条件 采用 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验方案, 选择薄荷油 (ml) : β -CD (g)、搅拌时间、包合温度以及在配制

β -CD 饱和水溶液时加入水的量为 4 项考察因素, 并以 2.2.4 项下由挥发油包合率和包合物收率组成的综合评分为评价指标, 对饱和水溶液法包合工艺条件进行筛选。因素水平见表 2。实验方法: 称取一定量 β -CD, 加适量水加热溶解, 制成饱和溶液。将此饱和溶液放置于一定温度下恒温。取薄荷挥发油 1 ml, 缓缓滴入 β -CD 饱和溶液中, 恒温搅拌一定时间, 取出冷却, 置冰箱中冷藏 24 h, 取出抽滤, 用少许无水乙醇洗涤 3 次, 将粉末置真空干燥器中干燥 24 h, 即得。正交试验结果见表 3。结果显示, 通过极差比较, 各因素影响大小分别为 $A > C > B > D$, 并且最终优选饱和水溶液法制备薄荷油 β -CD 包合物工艺条件为 $A_3B_1C_2D_1$, 即薄荷油 (ml) : β -CD (g) 为 1 : 5、搅拌时间为 1 h、包合温度 45 °C, β -CD (g) : 水 (ml) 为 1 : 10。

表 2 薄荷油 β -CD 包合物制备工艺因素水平表

| 水平 | A 因素 | B 因素 | C 因素 | D 因素 |
|----|------------------------|----------|---------|--------------------------|
| | 薄荷油 (ml) : β -CD | 搅拌时间 (h) | 温度 (°C) | β -CD (g) : 水 (ml) |
| 1 | 1 : 3 | 1 | 35 | 1 : 10 |
| 2 | 1 : 4 | 2 | 45 | 1 : 15 |
| 3 | 1 : 5 | 3 | 55 | 1 : 20 |

表 3 薄荷油 β -CD 包合物制备工艺正交试验结果

| 实验号 | A | B | C | D | 综合评分 |
|-----|-------|-------|-------|-------|------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0.51 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0.56 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 0.53 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 0.67 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 0.61 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 0.58 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 0.68 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 0.62 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0.71 |
| K1 | 0.533 | 0.620 | 0.570 | 0.610 | |
| K2 | 0.620 | 0.597 | 0.647 | 0.606 | |
| K3 | 0.670 | 0.607 | 0.608 | 0.607 | |
| R | 0.137 | 0.023 | 0.077 | 0.003 | |

3 讨论

本文分别采用了饱和水溶液法和超声法进行薄荷油 β -CD 包合物的制备, 结果表明通过饱和水溶液法制得的薄荷油 β -CD 包合物挥发油包合率和包合物收率均较超声法高, 并且饱和水溶液法的操作更为简便, 适合于工业化生产。

在采用正交试验优选饱和水溶液法包合工艺条件时, 结果显示薄荷油 (ml) : β -CD (g) (即主客体配比)、包合温度对结果影响较为显著。主客体配

(下转第 147 页)

用帕尼培南倍他米隆,甲泼尼龙减量,幻觉继续加重。药师建议停用孟鲁司特,甲泼尼龙继续减量 2 d 后幻觉消失。医师再次使用孟鲁司特,期间激素停药 6 d 后患者再次出现幻觉。

4.3 分析 肾上腺皮质激素可导致幻觉^[5],但患者停用激素后,幻觉再发,时间上不符。孟鲁司特也可致幻觉^[6],初发时间和幻觉消失时间基本相符,激发试验阳性,可能性较大。但为什么再次用药 6 d 后才再次出现幻觉?药师仔细查阅了患者的所有病历资料后发现:患者没有幻觉期间,血清白蛋白是正常的,而两次出现幻觉均合并有低蛋白血症,尤其是后一次,白蛋白只有 28 g/L。有报道,对于蛋白结合率高的药物,低蛋白血症病人最易发生 A 型不良反应^[7]。孟鲁司特血浆蛋白结合率高达 99% 以上,极有可能因患者出现低蛋白血症间接导致孟鲁司特游离血药浓度升高,通过血脑屏障的药量剧增而导致幻觉发生。故认为孟鲁司特嫌疑最大,低蛋白血症可能是出现幻觉的主要诱因。

4.4 处理方法 药师提醒医师注意低蛋白血症对孟鲁司特的影响,建议暂时停用。

4.5 结果 因病情趋于稳定,患者出院治疗,期间未停用孟鲁司特钠,幻觉 12 d 后消失。门诊复查生化,白蛋白 34 g/L。

5 结语

由于从不同的角度看问题,药师往往能看到医生治疗过程中忽略的一些问题,比如前述的药物相关性的疾病或不良反应、给药方式方法的不正确、药物相互作用等等。发现问题之后,如何正确地分析和评估,并通过什么样的方式来解决,使临床药师真正成为医生的好助手,是值得每个步入临床的

药师深思的问题。

笔者认为,临床思维可以引导药师发现更多的细节问题,从而为药师参与临床实践创造更多的机会。以临床思维作引导的药学实践,可以让临床药师的工作重心集中到患者的具体病情上而不是用药上,让药师同样置身于各种利弊并存的治疗选择中,体会到临床医生经常要面对的决策压力,因而更容易和医生产生共鸣。在此基础上,再融入药师专业视角的用药分析和判断,才更有逻辑性和条理性,更为客观,也才更具说服力,医生才更愿意倾听和尝试。只有这样,才有希望达到药师辅助临床医生优化药物选择,合理规范用药,提高患者依从性,减少不良反应,提高药物疗效的最终愿望。

【参考文献】

- [1] 中国医院协会药事管理专业委员会,临床药师培训专家指导委员会. 统一认识正确定位 加速临床药师制的建立——临床药师培训试点基地工作调研报告[J]. 中国医院, 2007, 11(1): 39.
- [2] 张象麟. 药物临床信息参考[M]. 重庆出版社, 2008: 267.
- [3] 易恒仲, 孙圣华, 杨坤云. 含莫西沙星和左氧氟沙星方案治疗耐多药肺结核的前瞻性临床研究[J]. 医学临床研究, 2010, 27(9): 1640.
- [4] 何凤. 雾化吸入效果的影响因素及护理[J]. 职业卫生与病伤, 2003, 18(4): 309.
- [5] 李健, 徐敬, 李艳军, 等. 3 例大剂量激素治疗 SARS 引起严重精神症状的护理[J]. 中华护理杂志, 2004, 39(10): 748.
- [6] Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, et al. Montelukast and psychiatric disorders in children [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2009, 18(9): 858.
- [7] 王喜芬. 低蛋白血症与药物不良反应[J]. 医学创新研究, 2007, 4(17): 112.

[收稿日期]2012-07-20

[修回日期]2012-09-28

(上接第 130 页)

比对结果的影响是由于包合物形成过程中主体提供的空穴数,实际非为客体所完全占有,即包合物中主客体比例一般为非化学计量关系,而 β -CD 提供的空穴数及空穴内径是确定的,因而包合物中主客体的比例取决于客体性质。从参考文献看,对于成分单一的客体物质与 β -CD 形成包合物时,其最佳主客体摩尔比多表现为 1: 1 或 1: 2; 对于成分复杂的包合客体形成包合物的最佳主客体配比,多需通过实验筛选而得^[3],如本文中所示客体薄荷油与 β -CD 的配比则是通过正交实验确定为薄荷油(ml): β -CD(g) 为 1: 5。其次,温度的影响则在于薄荷油

在较高温度下容易挥发损失,故包合温度不宜过高,但温度太低会使 β -CD 的溶解度降低,不利于与薄荷油的接触也会影响包合物的收率。

【参考文献】

- [1] 叶仰祥, 严雪黎. β -环糊精包合技术在中药挥发油制剂中的应用研究[J]. 医学综述, 2010, 16(24): 3793.
- [2] 罗国平, 樊俊红. 白术、枳实、玫瑰花挥发油- β -环糊精包合物的制备工艺研究[J]. 药品评价, 2005, 2(2): 131.
- [3] 钟秀英. 药用 β -环糊精包合物制备、检验技术研究进展[J]. 中药材, 2003, 26(4): 262.

[收稿日期]2012-05-10

[修回日期]2012-07-27