

接骨止痛胶囊中川芎挥发油的包合工艺研究

武爱玲¹ 王苏静² 赵新杰²

(1 河南省洛阳正骨医院,河南省洛阳市启明南路 82 号,471002; 2 河南省洛正制药厂)

关键词 接骨止痛胶囊;β-环糊精;正交实验

接骨止痛胶囊处方来源于河南省洛阳正骨医院内部制剂接骨止痛丸,由牛膝、川芎、鸡血藤等药组成,具有活血行气,温经通络,消肿止痛的作用。用于血瘀寒凝引起的关节疼痛、肿胀等症。此方在临床上已应用多年,其疗效确切。我们根据处方中各味药的基础研究,应用现代技术,将其制成胶囊剂。由于方中川芎挥发油不稳定及易挥发,对药物的稳定性及疗效有很大影响,故采用β-环糊精(β-CD)对其进行包合。

1 材料与仪器

川芎挥发油由制剂科提供;β-CD(孟州市华兴生物化工有限责任公司,纯度 98%);试剂均为分析纯。DHG-9023A 型烘箱;CX-300 型超声波清洗机(中国北京市医疗设备二厂);78-1 型磁力搅拌器(江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司);电子分析天平(瑞士 METTLER AE200)。

2 方法与结果

2.1 包合物制备方法确定^[1-3]

2.1.1 包合物常用的制备方法 1)研磨法:称取β-CD 8g,置乳钵中,加入 100mL 蒸馏水,研磨,取川芎挥发油 1g,用无水乙醇稀释(1:20)后缓慢滴加,充分研磨成糊状。置冰箱中冷藏 24h,滤过,先用少量蒸馏水冲洗滤饼,再用乙酸乙酯少量多次洗涤,抽干,滤饼放入烘箱中 50℃干燥,即得。2)超声波法:称取β-CD 8g,置具塞三角瓶中,加入 100mL 蒸馏水。称取川芎挥发油 1g,用无水乙醇稀释(1:20)后滴加到β-CD 溶液中,加塞超声 1h,后操作同 1)。3)饱和水溶液法:称取β-CD 8g,置具塞三角瓶中,加入 100mL 蒸馏水,在沸水浴中加热使之完全溶解,降至 40℃,于磁力搅拌器上恒温搅拌 30min。称取川芎挥发油 1g,用无水乙醇稀释(1:20)后缓慢滴加到β-CD 溶液中,恒温搅 3h,后操作同 1)。

2.1.2 包合物中包合量测定及评价指标^[4-5] 1)包合物收得率:按公式 1 计算包合物收得率。2)空白回收率:精密量取川芎挥发油 2mL,置 500mL 圆底烧瓶中,加蒸馏水 200mL,按照 2005 版《中国药典》附录 XD 挥发油的测定法—甲法进行,计算川芎挥发油的

空白回收率(n=3)。3)包封率:称取包合物 10g,精密称定,置 500mL 圆底烧瓶中,加蒸馏水 200mL,照上述方法测定川芎挥发油回收量,按公式 2 计算包合物包封率。

$$\text{包合物收得率} = \frac{\text{包合物重}}{\text{环糊精量} + \text{川芎挥发油加入量}} \times 100\% \quad \text{公式 1}$$

$$\text{包封率} = \frac{\text{包合物中实际含油量}}{\text{川芎挥发油加入量} \times \text{空白回收率}} \times 100\% \quad \text{公式 2}$$

2.1.3 结果 研磨法、超声波法、饱和水溶液法的收得率(%)分别为 75.12、74.03、81.76,它们的包封率(%)分别为 52.1、44.5、67.3。结果表明饱和水溶液法所制备的包合物的收得率和包封率最高,研磨法次之,超声波法较差。故选用饱和水溶液法。

2.2 饱和水溶液法制备β-CD 包合物工艺参数优选

2.2.1 因素水平的确定 根据预试验的考察,影响包合物的收得率和包封率的主要因素为主客分子质量比、包合温度、包合时间,每个因素选择 3 个水平,按 L₉(3⁴)正交试验表安排试验,其因素水平见表 1。

表 1 正交试验因素与水平表

水平	因素		
	A 主客分子质量比	B 包合温度(℃)	C 包合时间(h)
1	4:1	40	1
2	6:1	50	2
3	8:1	60	3

2.2.2 包合物的制备 按正交表中主客分子质量比,取适量β-CD,置 500mL 具塞三角锥形瓶中,加入蒸馏水适量,加热使之完全溶解,降至所需温度,恒温搅拌 30min,川芎挥发油用无水乙醇稀释(1:20)后缓慢滴加到β-CD 溶液中,搅拌至规定时间,加塞,置冰箱中冷藏 24h,滤过,先用少量蒸馏水冲洗,后用乙酸乙酯少量多次洗涤,抽干,滤饼放入烘箱中 50℃干燥,即得干燥的白色粉末状包合物。

2.2.3 评价指标 试验采用包合物收得率、包封率作为评价指标,设定其权重系数分别为 0.3、0.7,计算综合评分。计算公式如下:

$$\text{包合物收得率评分} = \frac{\text{包合物收得率}}{\text{最大包合物收得率}} \times 30\% \times 100 \quad \text{公式 3}$$

$$\text{包封率评分} = \frac{\text{包封率}}{\text{最大包封率}} \times 70\% \times 100 \quad \text{公式 4}$$

$$\text{综合评分} = \text{包合物收得率评分} + \text{包合率评分} \quad \text{公式 5}$$

表 2 正交试验设计与结果

实验号	因素				包合物得率 y1(%)	包封率 y2(%)	综合评分 Y
	A	空列	B	C			
1	1	1	1	1	72. 32	52. 53	72. 41
2	1	2	2	2	78. 56	64. 38	87. 81
3	1	3	3	3	81. 38	65. 69	87. 62
4	2	1	2	3	90. 34	75. 62	99. 31
5	2	2	3	1	83. 76	71. 42	94. 03
6	2	3	1	2	81. 03	69. 76	91. 29
7	3	1	3	2	91. 69	74. 61	99. 79
8	3	2	1	3	86. 73	70. 65	94. 73
9	3	3	2	1	90. 21	75. 03	98. 29
y1	K1	232. 2600	254. 3500	240. 0800	246. 2900		
	K2	255. 1300	249. 0500	259. 1100	251. 2800		
	K3	268. 6300	252. 6200	256. 8300	258. 4500		
	R	36. 3700	1. 7300	19. 0300	12. 1600		
y2	K1	182. 6000	202. 7600	192. 9400	198. 9800		
	K2	216. 8000	206. 4500	215. 0300	208. 7500		
	K3	220. 2900	210. 4800	211. 7200	211. 9600		
	R	37. 6900	7. 7200	22. 0900	12. 9800		
Y	K1	247. 8400	271. 5100	258. 4300	264. 7300		
	K2	284. 6300	276. 5700	285. 4100	278. 8900		
	K3	292. 8100	277. 2000	281. 4400	281. 6600		
	R	44. 9700	5. 6900	26. 9800	16. 9300		

2.2.4 正交试验结果 见表 2。对表 2 的综合评分进行方差分析,见表 3。

表 3 方差分析(n = 3)

方差来源	SS	V	MS	F	P	显著性
A	382. 5242	2. 0000	191. 2621	58. 9743	<0. 05	*
B	141. 4602	2. 0000	70. 7301	21. 8091	<0. 05	*
C	54. 9782	2. 0000	27. 4891	8. 4761	>0. 05	
误差	6. 4863	2. 0000	3. 2431			

从正交试验结果的各因素直观分析可知,对包合效果影响因素具有显著意义的为 A、B,即主客分子质量比、包合温度;因素 C 包合时间的水平变化对实验结果影响不显著。方差分析结果同直观分析一致,因此综合考虑最佳包合工艺为 A₃B₂C₂。

3 讨论

本实验对川芎挥发油的包合工艺进行了研究,在单因素考察中,对包合方法、干燥方法进行了比较。在正交实验中,又选择了几个对包合工艺影响比较大的因素进行考察。实验过程中也采用了直接用一些辅料如微粉硅胶、硅藻土、滑石粉等(单一或混合)对川芎挥发油进行吸附。但最终与采用湿法制粒的干燥颗粒混合后,颗粒的细粉太多,流动性极差,无法进行胶囊灌装。另外近年来,环糊精(CD)包合技术在药品与食品工业中应用愈来愈广泛,β - CD 可增加亲油性物质的溶解度,增加物质的稳定性,使液体药物粉末化等。

综合以上,最后决定对川芎挥发油进行包合。

参考文献

[1]孔慧,倪健,邱海霞. 地椒挥发油 - β - 环糊精包合方法的研究. 中国中药杂志,2006,(8):691 - 692.

[2]张爱军,朱宁,杨安东. 川芎超临界流体 CO₂ 萃取挥发油 - β - 环糊精包合物制备工艺研究. 中国中药杂志,2004,29(1):39 - 41.

[3]赵冬霞,杜瀛琨. 通痹止痛胶囊中挥发油 β - 环糊精包合物的制备工艺研究. 中国中医药信息杂志,2004,11(10):885 - 886.

[4]汤建成,章曙丹. 少腹逐瘀片挥发油提取与 β - 环糊精包合工艺研究. 中药新药与临床药理,2006,17(1):60 - 62.

[5]范卫锋,乔明,魏延蛟. 冠心丹参胶囊中降香挥发油的包合工艺研究. 湖北中医学院学报,2005,7(2):31 - 32.

(2010 - 10 - 21 收稿)

《世界中医药》投稿方式

方式一:信件投稿。将稿件的打印稿或手写稿通过信件寄送,投稿邮箱:北京市朝阳区小营路 19 号财富嘉园 A 座 303 室,世界中医药编辑部(100101),请注明“投稿”。

方式二:电子邮件投稿。将稿件的 word 文档,通过电子邮件发送,投稿邮箱:wfcms2006zzs@163. com。