

· 工艺研究 ·

薏苡仁油 β -环糊精包合工艺研究

李卫红, 王喜明, 赵红革(山西省医药与生命科学研究院, 山西 太原 030006)

摘要: 目的 薏苡仁油属于不饱和脂肪酸, 易氧化变质, 用 β -环糊精(β -CD)包合技术将薏苡仁油包合, 使其粉末化。并考察其包合比。方法 用饱和水溶液法制备薏苡仁油 β -环糊精包合物, 用均匀设计表 $U_7(7^3)$ 初步确定包合条件, 用正交试验表 $L_9(3^4)$ 得到最佳包合条件, 采用差示扫描量热分析、X-射线衍射法、红外分光光度法、电镜扫描法验证包合物, 并测定包合物的包合比。结果 投料比为 1:8, β -环糊精:水 1:10, 包合温度 65 $^{\circ}\text{C}$, 包合时间 18 h; 薏苡仁油可与 β -环糊精形成 1:1(摩尔比)的包合物, 包合常数 281.07 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。结论 在本研究条件下, 薏苡仁油可与 β -环糊精形成稳定的包合物, 有利于制成固体制剂。

关键词: 薏苡仁油; β -环糊精; 包合条件; 包合常数

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2014)05-0624-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.05.026

Study on β -cyclodextrin Inclusion Technology for Coix Oil

LI Weihong, WANG Ximing, ZHAO Hongge(Shanxi Institute of Medicine and Life Science Taiyuan 030006 Shanxi, China)

Abstract: Objective Coix oil is a kind of unsaturated fatty acid, easy to oxidative deterioration. In this study, β -cyclodextrin(β -CD) inclusion technology was used for the preparation of Coix oil, and inclusion ratio was also investigated. **Methods** With a saturated aqueous solution, we prepared the compound of Coix oil and β -CD. Uniform design table $U_7(7^3)$ was used to initially identify the inclusion conditions. By orthogonal experiment $L_9(3^4)$ we got the optimal conditions for inclusion. By using differential scanning calorimetry, X-ray diffraction method, infrared spectrophotometry, and scanning electron microscopy, the inclusion compound was verified. Meanwhile, the inclusion ratio was measured. **Results** The optimal inclusion condition was as follows: feed ratio being 1:8, the ratio of β -CD to water being 1:10, inclusion temperature at 65 $^{\circ}\text{C}$, and inclusion time being 18h. The inclusion compound of Coix oil with β -cyclodextrin at molar ratio of 1:1 had the inclusion constant of 248.5 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Conclusion** Under the optimized condition, inclusion compound of Coix oil and β -CD is stable, and is conducive to make solid preparation.

Keywords: Coix oil; β -cyclodextrin; Inclusion condition; Inclusion constant

薏苡仁为禾本科多年生草本植物薏苡 *Coxi lacryma-jobi* Li varl ma-yuen (Romani) Stapf 的成熟种仁, 民间药用已有几千年的历史。研究发现^[1], 薏苡仁的有机提取物—薏苡仁酯, 即薏苡仁油, 能抑制鼠体艾氏癌细胞的生长, 具有抗癌生物活性, 民间已用薏苡仁粥防癌治癌, 医药行业对薏苡仁油抗肿瘤作用的研究也日益深入。由于薏苡仁油属高度不饱和脂肪酸, 易氧化变质, 用 β -环糊精(β -CD)将薏苡仁油包合

起来, 不仅在保持原有生理活性的基础上提高了薏苡仁油的稳定性, 而且实现了粉末化, 有利于储存运输和进一步加工使用。 β -环糊精是一种药物包合材料, 其作为碳水化合物参与机体代谢, 使用安全无毒, 是较理想的载体^[2]。本研究采用 β -CD 包合技术, 研究薏苡仁油与 β -CD 的包合工艺条件及包合作用。

收稿日期: 2014-04-01

作者简介: 李卫红, 女, 高级工程师, 研究方向: 中药制剂工艺及质量标准研究。Email: lwh191@sohu.com。

基金项目: 山西省科技攻关项目(2006031202-02)。

1 仪器与试剂

92SM-202A 电子分析天平, 瑞士普利塞斯公司; DF-101S 恒温加热磁力搅拌器, 河南巩义予华仪器有限责任公司; DSC204HP/1/G 高压差示量热扫描仪, 德国耐驰公司; D8ADVANC X- 射线衍射仪, 德国布鲁克公司; Equinox 55 傅立叶变换红外光谱仪, 德国布鲁克公司; JSM-6701F 型场发射扫描电镜, 日本电子公司; 六孔恒温磁力搅拌水浴锅, 江苏金坛市荣华仪器制造有限公司。 β -环糊精(纯度 $\geq 98\%$), 北京奥博星生物技术责任有限公司, 批号: 20110718; 薏苡仁油, 本实验室自制; 丙酮、石油醚, 为分析纯。

2 方法与结果

2.1 包合物的制备

2.1.1 包合方法 称取一定量的 β -CD 于烧杯中, 加入 10 倍量的水, 加热并搅拌至所需温度, 将配比量的薏苡仁油用丙酮溶解, 缓慢滴加到 β -CD 的水溶液中, 进行包合。包合结束, 继续搅拌冷却至室温, 冰箱中放置 24 h, 抽滤, 滤渣 45 °C 干燥, 将包合物用石油醚洗涤 2 次, 合并滤液, 石油醚蒸干, 称未包合油质量, 包合物 45 °C 干燥, 称取质量。

2.1.2 包合条件的初筛 见表 1。利用均匀设计^[3]对包合条件进行初筛。影响包合的因素有 β -CD 与投料量之比(A)、包合温度(B)、包合时间(C)等, 据上述因素及水平设置, 选择均匀表 $U_7(7^6)$ 表中 $U_7(7^3)$ 表进行试验。 β -CD 与投料量之比设定为 4 : 1 ~ 10 : 1、包合温度 30 °C ~ 60 °C、包合时间为 30 ~ 120 min, 确定 β -CD 与水的比列为 1 : 10, 以包合率为考察指标。

包合率 = [包合物质量(g)/ β -CD(g) + 投油量(g) - 未包合油质量(g)] $\times 100\%$ 。

表 1 均匀设计实验表

Table 1 Uniform design experiment

试验号	A(g:g)	B/°C	C/min	包合率/%
1	1(4 : 1)	2(35)	3(60)	15.2
2	2(5 : 1)	4(45)	6(105)	19.3
3	3(6 : 1)	6(55)	2(45)	23.5
4	4(7 : 1)	1(30)	5(90)	18.7
5	5(8 : 1)	3(40)	1(30)	25.4
6	6(9 : 1)	5(50)	4(75)	30.2
7	7(10 : 1)	7(60)	7(120)	37.3

利用均匀设计软件对数据进行分析。 $y=b(0)+b(1)X(1)+b(2)X(2)+b(3)X(3)$, 回归方程显著性检

验: 样本容量 $n=7$, 显著性水平 $\alpha=0.05$, 检验值 $F_t=58.45$, 临界值 $F(0.05, 3, 3)=9.277$, $F_t > F(0.05, 3, 3)$, 回归方程有显著性意义。

各方程项对回归的贡献(按偏回归平方和降序排列):

$$U(1)=121, U(1)/U=35.7\%$$

$$U(2)=47.1, U(2)/U=13.9\%$$

$$U(3)=0.335, U(3)/U=9.89 \times 10^{-2}\%$$

第 3 方程项[X(3)]对回归的贡献最小, 对其进行显著性检验:

检验值 $F(3)=0.1734$, 临界值 $F(0.05, 1, 3)=10.13$, $F(3) \leq F(0.05, 1, 3)$, 此方程项不显著, 需要剔除。

第 1 次剔除不显著方程项, 新建回归方程:

$$\text{回归方程: } y=b(0)+b(1)X(1)+b(2)X(2)$$

$$\text{回归系数 } b(i): b(0)=-6.70 \quad b(1)=2.45$$

$$b(2)=0.307$$

回归方程显著性检验: 样本容量 $n=7$, 显著性水平 $\alpha=0.05$, 检验值 $F_t=110.4$, 临界值 $F(0.05, 2, 4)=6.944$, $F_t > F(0.05, 2, 4)$, 回归方程显著。

各方程项对回归的贡献(按偏回归平方和降序排列):

$$U(1)=126, U(1)/U=37.1\%$$

$$U(2)=49.4, U(2)/U=14.6\%$$

第 2 方程项[X(2)]对回归的贡献最小, 对其进行显著性检验:

检验值 $F(2)=32.19$, 临界值 $F(0.05, 1, 4)=7.709$, $F(2) > F(0.05, 1, 4)$, 此方程项显著。

2.1.3 包合条件的优选 见表 2 及表 3。根据均匀设计实验结果, 选择 $L_9(3^4)$ 正交试验表, 以薏苡仁油与 β -CD 比例(A)、包合时间(B)、包合温度(C)、 β -CD 与水的比例(D)为考察因素; 包合率为考察指标对薏苡仁油的包合条件进行优选。考虑到薏苡仁油是大分子结构, 包合时间的延长对包合率的影响较大, 所以包合时间定为 6, 12, 18 h。

2.2 相溶解度法测定包合常数 K 值^[4] 称取 40g 薏苡仁油, 置 500 mL 容量瓶中, 用乙酸乙酯溶解并稀释

表 2 因素水平表

Table 2 Factors level

水平	投料比(A)	包合时间(B)/h	包合温度(C)/°C	环糊精:水(D)
1	1 : 6	6	65	1 : 8
2	1 : 8	12	50	1 : 10
3	1 : 10	18	35	1 : 12

表3 正交实验表 $L_9(3^4)$ Table 3 Orthogonal test $L_9(3^4)$

序号	A	B	C	D	包合率/%
1	1	1	1	1	75.2
2	1	2	2	2	66.7
3	1	3	3	3	78.3
4	2	1	2	3	80.5
5	2	2	3	1	77.35
6	2	3	1	2	84.6
7	3	1	3	2	71.35
8	3	2	2	3	81.6
9	3	3	1	1	79.7
K1	220.2	227.05	241.8	232.25	697.6
K2	244.75	225.65	228.8	240.4	
K3	232.65	244.9	227.0	224.95	
\bar{K}_1	73.40	75.83	80.47	77.42	
\bar{K}_2	80.82	75.22	75.63	74.21	
\bar{K}_3	77.55	80.87	75.67	80.13	
R	7.42	5.65	4.83	5.92	

至刻度，制成 $80 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液。称取 8, 10, 12, 14, 16, 18 g β -CD 分别置于锥形瓶中，分别加入 160 mL 水，加热搅拌使溶解， 65°C 时分别加入薏苡仁油乙酸乙酯溶液 25 mL，搅拌 72 h，使溶解达平衡，继续搅拌至室温，放置于冰箱 24 h，抽滤，并用 20 mL 石油醚洗涤，滤液用石油醚提取，收集石油醚层，置已称质量的蒸发皿中，挥干石油醚，称油质量。

2.3 包合物的物相鉴定

2.3.1 差示扫描量热法 样品：薏苡仁油、 β -CD、薏苡仁油与 β -CD 物理混合物及包合物；DT A 条件：常压，氩气气氛，升温速率 $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ ，吹扫气流速 $50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ；扫描范围： $50^\circ\text{C} \sim 500^\circ\text{C}$ 。

2.3.2 X-射线衍射法 样品： β -CD、薏苡仁油与 β -CD 物理混合物及包合物；测试条件：铜靶，40 kV，40 mA。

2.3.3 红外光谱法 样品： β -CD、薏苡仁油与 β -CD 物理混合物及包合物；测试方法：漫反射红外测试；测试条件：分辨率 8 cm^{-1} ，扫描 200 次。

2.3.4 电镜扫描法^[5] 样品： β -CD、薏苡仁油与 β -CD 物理混合物及包合物。

2.4 结果

2.4.1 均匀设计试验结果 由回归分析得出包合比、包合温度对包合率的影响较大，包合时间的影响最小，包合时间在 30 min 到 2 h 之内对包合率几乎没有影响，说明这个时间段设计不合理，延长包合时间或

许能影响到包合率。由此得到初筛结果： β -CD 与投料量的比例大，温度高，时间长，包合物收率高。以均匀设计实验为基础，用正交试验对工艺进一步优化。

2.4.2 正交试验设计试验结果 极差 R 值表明，各因素对薏苡仁油包合率影响程度依次为 $A > B > D > C$ ，即影响因素最显著的为投料比，其次为包合时间，各因素 $A_2 > A_3 > A_1$ ， $B_3 > B_1 > B_2$ ， $C_1 > C_2 > C_3$ ， $D_2 > D_1 > D_3$ 。即各因素在各自水平中有一最佳水平： $A_2B_3C_1D_2$ ，即薏苡仁油与 β -CD 为 1 : 8，包合温度 65°C ， β -CD 与水比例为 1 : 10，搅拌 18 h。

2.4.3 相溶解度法测定结果 见图 1。由曲线表明，薏苡仁油溶解度随 β -环糊精浓度的增加呈线性增加，具有 AL 型曲线特征。表明形成 1 : 1(摩尔比)包合物。由 $K = \text{斜率} / \text{截距}(1 - \text{斜率})$ ^[4]，求得薏苡仁油与 β -环糊精的包合常数为 $281.07 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

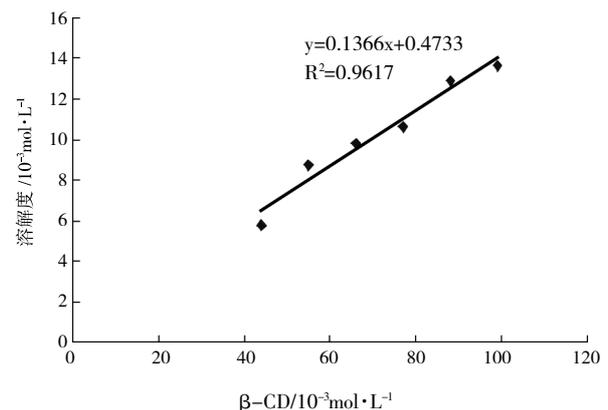
图1 薏苡仁油 β -环糊精体系的相溶解度曲线图

Figure 1 Solubility curve of coix oil beta cyclodextrin system

2.4.4 包合物的物相鉴定结果

2.4.4.1 差示量热扫描法 见图 2。根据图形变化，薏苡仁油无峰； β -CD 在 $T=180^\circ\text{C}$ 和 $T=311^\circ\text{C}$ 左右各有一个峰，分别是脱水吸热峰和熔融分解峰，物理混合物的热分析曲线分别在 $T=141.1^\circ\text{C}$ 和 $T=311.3^\circ\text{C}$ 出现两个峰，保持了油和 β -环糊精的吸热峰，基本上是各化合物的叠加；而在包合物的图谱上，各峰的位置(温度)和形状(热效应)都发生了变化，推测包合物已形成。

2.4.4.2 X-射线衍射法 见图 3。根据 PDFManit2004 版本数据库检索，得知原料和物理混合物的基本衍射峰相似，而包合物有明显的不同，经过 β -CD 和包合物衍射峰的强度对比， β -CD 在晶面间距 $d=8.17148$ 及 $d=7.06436$ 时衍射峰的强度比包合物的衍

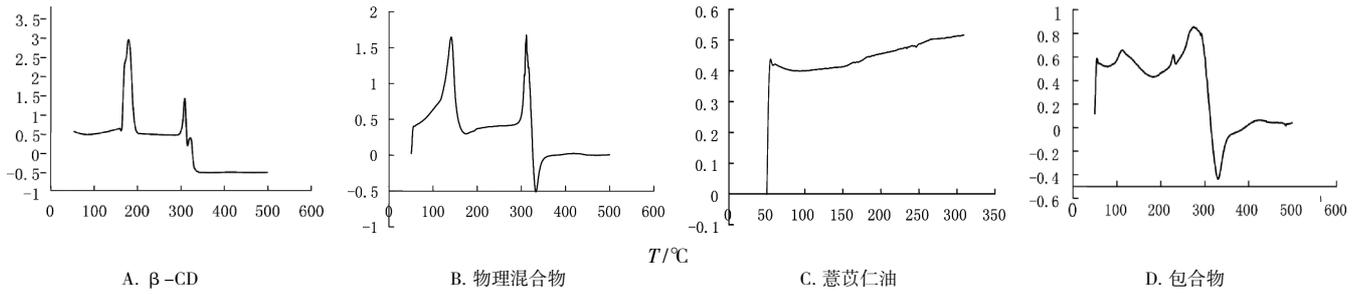


图 2 DSC 曲线图
Figure 2 DSC curve

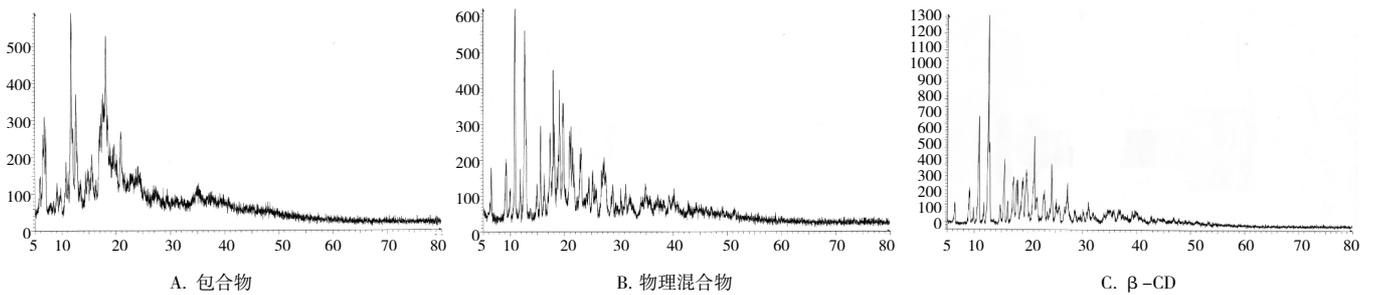


图 3 X-射线衍射图
Figure 3 X-ray diffraction graph

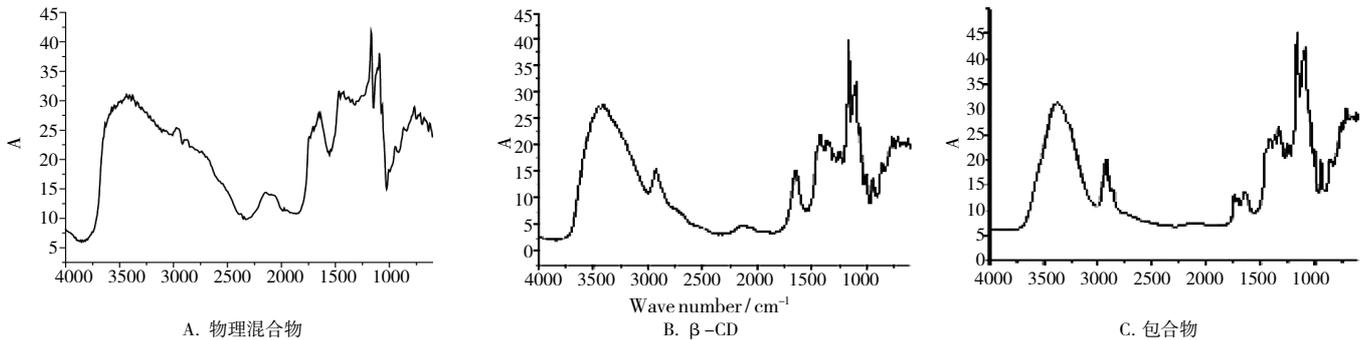


图 4 红外光谱图
Figure 4 Infrared spectrogram

射峰强度明显增加， β -CD 在 $d=13.45518$ 及 $d=7.65698$ 时衍射峰强度有所降低，说明包合物已构成一种新的物相。

2.4.4.3 红外光谱法 见图 4。同 β -CD 相比，包合物在 1630cm^{-1} 处羟基吸收强度明显降低，并且于 1739cm^{-1} 处出现羰基特征吸收峰，并明显不同于混合物样品谱图，说明包合后形成了新的物相。

2.4.4.4 电镜扫描法 见图 5。由放大 5000 倍的 3 种样品的电镜扫描图可以看出：包合物中晶体的形状和大小完全不同于 β -CD 和物理混合物，包合物为晶形相差较小的结晶体，体积比 β -CD 和物理混合物小，而且分散均匀；物理混合物类似于 β -CD，且可观察到油附着于 β -CD 的晶体上，上述结果可证明薏苡仁油和 β -CD 形成了包合物。

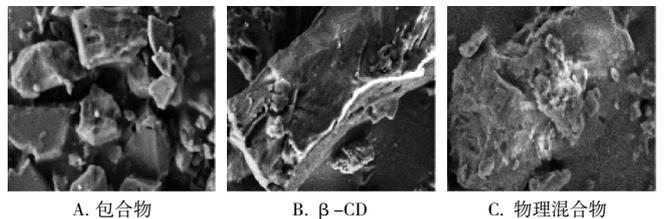


图 5 电镜扫描图
Figure 5 Electron microscope scanning figure

3 讨论

薏苡仁油是甘油三酯类成分的混合物，属于大分子结构，其中含量大于 3% 的有三亚油酸甘油酯、二亚油酸甘油酯、棕榈酸二亚油酸甘油酯、亚油酸二油酸甘油酯、棕榈酸亚油酸油酸甘油酯、三油酸甘油酯

和棕榈酸二油酸甘油酯等7种成分,总量占甘油三酯类90%以上^[7],平均分子量为870^[8],据此用相溶解度法测得薏苡仁油的包合比(摩尔)结果为1:1,由此得出:在包合过程中,薏苡仁油所含的甘油三酯类成分分别被 β -CD包合,即薏苡仁油 β -CD包合物是 β -CD包合各类甘油三酯类成分的混合物。

均匀设计(Uniform Design)是在试验范围内试验点均匀散布、通过最少的试验获得最多的信息,非常适合于多因素多水平的试验和系统模型完全未知的情况。本研究利用这个特点,在最初包合条件未知的情况下,对包合工艺进行初筛,再利用正交试验表 $L_9(3^4)$ 优选包合工艺的最佳条件,缩小了实验范围,大大节省了研究时间,缩短了实验进程。

经过差示量热扫描法、X-射线衍射法、红外光谱法以及电镜扫描法的验证,结果说明与物理混合物比较,包合物形成了一种新的物相,但是有关薏苡仁油包合物在高温、高湿和光照情况下的稳定性以及

β -CD对薏苡仁油的包合机理有待进一步的探讨。

参考文献:

- [1] 林启寿. 中草药成分化学[M]. 北京: 科学出版社, 1977: 54-55.
- [2] 阎孝娣. β -环糊精的毒性与致突变性[J]. 中华卫生职业病杂志, 1995, 13(6): 323.
- [3] 马路, 刘剑刚, 史大卓, 等. 均匀设计在中医药研究中的应用[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(3): 278-281.
- [4] 董川, 李俊芬, 双少敏. 环糊精包合物的形成及光谱特征[J]. 光谱实验室, 2000, 17(3): 247.
- [5] Fernandes CM, Vieira MT, Veiga F. Physicochemical characterization and in vitro dissolution behavior of nifedipine-cyclodextrins inclusion compounds[J]. Eur J Pharm Sci, 2002, 15(1): 79.
- [6] 王亚娜, 孙俊梅, 余丽丽. 环糊精及衍生物/药物包合常数的测定方法及其应用[J]. 药学进展, 2004, 28(1): 23.
- [7] 向智敏, 祝明, 陈碧莲, 等. HPLC-MS分析薏苡仁油中的甘油三酯成分[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(18): 1436.
- [8] 李大鹏, 黄洁敏, 苏维埃, 等. 薏苡仁油脂的化学成分分析[J]. 中药新药与临床药理, 1999, 10(2): 99.

(编辑: 邓响潮)

离子敏感型熊胆眼用即型凝胶的制备及质量评价研究

王建成(山东省临沂市食品药品检验检测中心, 山东 临沂 276000)

摘要: **目的** 制备离子敏感型熊胆眼用即型凝胶, 并对其凝胶特性进行评价。**方法** 采用单因素实验法优选凝胶基质以及凝胶增强剂, 使用优选处方制备即型凝胶, 并对其质量(渗透压、黏度、体外释放以及眼部滞留能力)进行考察。**结果** 结冷胶(Gelrite)和羧甲基纤维素钠(CMC-Na)比例为0.6%:0.3%时制备凝胶效果较好; 所制备的熊胆凝胶制剂与熊胆滴眼液比较, 用药后黏度显著增加, 具有较好的缓释特性; 在用药部位停留时间较长, 眼部滞留能力显著增强。**结论** 制得的熊胆眼用即型凝胶具有良好成型性, 符合即型凝胶的要求。

关键词: 离子敏感型熊胆眼用即型凝胶; 结冷胶; 制备工艺; 质量评价

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2014)05-0628-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.05.027

Preparation and Quality Evaluation of Ion-sensitive *Xiongdan* Ophthalmic In-situ Gel

WANG Jiancheng(Linyi Institute of Food and Drug Control, Linyi 276000 Shandong, China)

Abstract: Objective To prepare ion-sensitive *Xiongdan* ophthalmic in-situ gel, and to evaluate its quality.

Methods Using single factor experiment method, we optimized gel matrix and the preparation of the in-situ gel, and evaluated the quality of the in-situ gel by measuring the osmotic pressure, viscosity, in-vitro release, and eye retention capacity. **Results** When the ratio of Gelrite and sodium methocellulose (CMC-Na) was 0.6%:0.3%,

收稿日期: 2014-03-13

作者简介: 王建成, 男, 主管中药师, 研究方向: 中药新药研究及中药检测分析. Email: sdzy2010@yeah.net.