

八角茴香油 β -环糊精包合物胶囊的制备工艺及稳定性研究杨群^{1,2}, 张锴^{2*}

(1. 绍兴文理学院元培学院, 浙江绍兴 312000; 2. 太极集团浙江东方制药有限公司, 浙江绍兴 312000)

摘要 [目的]研究八角茴香油 β -CD 包合物胶囊的制备工艺,并考察其稳定性。[方法]以八角茴香油与 β -CD 的比例、包合时间和包合温度为因素,并以包合物收率、包合物含油率和油的收率为指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优选最佳包合条件;然后以休止角和吸湿性为指标,用薄层色谱法(TLC)对包合物进行验证,优选包合物胶囊的处方,并检查胶囊质量。[结果]最佳包合工艺为:八角茴香油: β -CD 为 1:6,包合时间为 2 h,包合温度 50 $^{\circ}\text{C}$;在此条件下,包合物收率为 89.84%,包合物含油率为 15.93%,油的收率为 72.63%。胶囊处方为:包合物 200 mg,微晶纤维素 100 mg,十二烷基硫酸钠 5 mg,硬脂酸镁 3 mg;制得的胶囊水分、装量差异和崩解时限均符合药典规定;影响因素试验表明,胶囊剂对高温、高湿度和强光的稳定性明显高于其物理混合物。[结论]八角茴香油包合物胶囊制备工艺简单、易行,质量稳定、可控。

关键词 八角茴香油;包合物;胶囊;制备工艺;稳定性

中图分类号 S573⁺.1 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2013)02-00606-03

Study on the Preparation and Stability of β -CD Inclusion Compound Capsules with Star Anise Oil

YANG Qun et al (Yuanpei College of Shaoxing University, Shaoxing, Zhejiang 312000)

Abstract [Objective] To study the preparation technique of β -CD inclusion compound capsules for Star Anise Oil and inspect its stability. [Method] The ratio of Star Anise Oil to β -CD, the inclusion time and temperature were taken for factors, $L_9(3^4)$ orthogonal test was used with the inclusion percentage, volatile oil content, the yield of volatile oil as indicators, to choose the best inclusion conditions; the inclusion compound was identified by the ways of Thin-layer chromatography(TLC); Choose the best formulation of the inclusion compound capsules with the angle of repose, hygroscopicity for indicators; Check the capsule's quality; Stress testing was carried on the capsules. [Results] The optimum preparation conditions were obtained as follows: Star Anise Oil: β -CD was 1:6; the inclusion time and temperature was 2 h and 50 $^{\circ}\text{C}$; the yield of the inclusion compound was 89.84%, the volatile oil content was 15.93%, the yield of volatile oil was 72.63%; The capsules formulation was as follows: inclusion compound-microcrystalline cellulose-lauryl sodium sulfate-Magnesium Stearate(200 mg;100 mg;5 mg;3 mg); The capsule moisture content, load difference and the disintegration time limit conform to the pharmacopoeia stipulation; Stress testing results showed that the capsules stability was higher than its physical mixture obviously to high temperature, high humidity and high-lights. [Conclusion] The preparation process of β -CD inclusion compound capsules with Star Anise Oil is easy and feasible, the quality is stable and controllable.

Key words Oleum Anisi stella; Inclusion compound; Capsules; Preparation process; Stability

八角茴香油为木兰科(Magnoliaceae)植物八角茴香(*Illicium verum* Hook. f.)的新鲜枝叶或成熟果实经水蒸气蒸馏提取的挥发油^[1],用于芳香调味及健胃。现代药理研究表明,八角茴香油具抑菌、升高白细胞、镇痛及抗组胺等作用,还可作为抗病毒和抗癌药物中间体,含有的莽草酸是合成抗禽流感药物“达菲”的原料^[2]。近年来,八角茴香油成为研究的热点^[3]。但其易挥发,贮存过程中含量容易下降,影响药物疗效,而且不易口服,限制了应用。因此,笔者将八角茴香油制备成 β -环糊精包合物,再将包合物进一步制备成胶囊,解决挥发油易挥发、服用不方便的问题,以期八角茴香油的进一步开发利用提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象。八角茴香油,购自上海诚信有限公司,经鉴定为木兰科(Magnoliaceae)植物八角茴香(*Illicium verum* Hook. f.)的新鲜枝叶或成熟果实经水蒸气蒸馏提取的挥发油。

1.1.2 主要仪器。AR2130型电子天平,购自梅特勒-托利多仪器有限公司;88-1型大功率磁力搅拌器,购自国华电器有限公司;YWS型精密型恒温恒湿箱,购自上海精宏实验设

备有限公司;挥发油测定器,购自上海玻璃仪器厂。

1.1.3 主要试剂。 β -CD,购自上海展云化工有限公司;微晶纤维素、乳糖、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁为药用规格,其余试剂均为分析纯,市售。

1.2 方法

1.2.1 包合物的制备。采用饱和水溶液法。取 4.0 g β -环糊精,加入 50 ml 蒸馏水,加热溶解,至澄清透明饱和溶液,降至适当温度,保温,备用;搅拌下缓慢滴入不同比例量的挥发油,恒温搅拌至规定时间,冷藏 24 h,抽滤,并用 5 ml 无水乙醇洗涤 3 次,至包合物表面无油渍,抽滤,于 50 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥,称重,计算包合物收率。

包合物收率(%) = 包合物实际量(g) / [投入 β -CD 量(g) + 投油量(g)] \times 100

1.2.2 包合物含油量的测定。(1)空白回收率的测定。精密量取 1.0 ml 八角茴香油,置圆底烧瓶中,按药典一部附录挥发油测定法提取挥发油,并按公式 1 计量^[1]。(2)油的收率和含油量的测定。取相当于 1 ml 八角茴香油的包合物,精密称定,按药典一部附录挥发油测定法提取挥发油并按公式 2、3 计算。

空白回收率(%) = 实测挥发油量(ml) / 加入挥发油量(ml) \times 100 (公式 1)

油的收率(%) = 包合物中实际含油量(ml) / [投油量(ml) \times 空白回收率] \times 100 (公式 2)

含油率(%) = 包合物中实际含油量(g) / [包合物量(g)]

作者简介 杨群(1973-),女,安徽广德人,高级工程师,从事药物制剂研究,E-mail: yangqun5818@126.com。*通讯作者,工程师,从事中药制剂研究,E-mail: zhangkai3328@126.com。

收稿日期 2012-11-26

\times 空白回收率] $\times 100$ (公式 3)

1.2.3 包合条件的单因素试验。(1)投料比。取适量八角茴香油,按投料比 1:2、1:4、1:6、1:8 和 1:10(ml/g)加入 β -环糊精,选择包合温度 50 $^{\circ}\text{C}$,包合时间 2 h,按“1.2.1”中方法制备包合物,考察投料比对包合物收率、包合物含油率和包合率的影响。(2)包合温度。取适量八角茴香油,按投料比 1:6(ml/g)加入 β -环糊精,选择包合温度分别为 30、40、50、60 和 70 $^{\circ}\text{C}$,包合时间为 2 h,按“1.2.1”中方法制备包合物,考察包合温度对包合物收率、包合物含油率和包合率的影响。(3)取适量八角茴香油,按投料比 1:6(ml/g)加入 β -环糊精,包合温度为 50 $^{\circ}\text{C}$,选择包合时间分别为 0.5、1.0、2.0、3.0 和 4.0 h,按“1.2.1”中方法制备包合物,考察包合时间对包合物收率、包合物含油率和包合率的影响。

1.2.4 包合条件的正交试验。以投料比、包合温度和时间因素,根据单因素试验结果,各选取 3 个较好水平,按 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验。以包合物收率、包合物含油率和油的收率为指标,进行综合评定,优选最佳工艺条件。

表 1 正交试验因素水平设计

水平	因素		
	A 投料比//ml/g	B 包合温度// $^{\circ}\text{C}$	C 包合时间//h
1	1:4	40	1
2	1:6	50	2
3	1:8	60	3

1.2.5 包合物 TLC 验证试验。精密量取八角茴香油,加无水乙醇制成浓度为 10 $\mu\text{l/ml}$ 的溶液,作为对照品溶液;取八角茴香油- β -CD 包合物 1.000 g,加无水乙醇配成与对照品溶液浓度相同的溶液,作为样品溶液 1;取八角茴香油- β -CD 包合物经挥发油提取器提取八角茴香油,经无水硫酸钠脱水,得澄清液体,用无水乙醇配成与对照品溶液浓度相同的溶液,作样品溶液 2;将对照品溶液、样品溶液 1、样品溶液 2 各取 10 μl 点于同一硅胶 G 板上,用石油醚(30~60 $^{\circ}\text{C}$)丙酮-乙酸乙酯(19:1:1, V/V/V)为展开剂,上行展开,以苯三酚盐酸试液为显色剂,喷雾后烘干显色,观察现象。

1.2.6 包合物胶囊的制备。(1)胶囊内容物的制备。在预试验基础上,分别选择淀粉、微晶纤维素和乳糖为填充剂,十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁为润滑剂,拟定 4 个处方,见表 2。取处方量的包合物、辅料混合均匀过 80 目筛,加适量水制软材,过 20 目筛挤压制湿颗粒,于 50 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥,取出,过 18 目筛整粒,加入硬脂酸镁混合均匀。取上述各颗粒按注入法^[4]测定,计算休止角($\tan\theta = h/r$);取上述颗粒在相对湿度 92.48% 的干燥器内,恒温保存 24 h,精密称重,计算吸湿量。以休止角、吸湿性为指标,选择最佳处方配比。(2)胶囊填充。取 2 号处方制得的颗粒、1 号空心胶囊,用胶囊板进行填充。

1.2.7 质量检测。(1)外观性状检查。取制得的胶囊进行外观性状检查。(2)水分测定。照药典一部附录烘干法测定^[1]。(3)崩解时限测定。照药典一部附录崩解时限检查法测定^[1]。(4)装量差异测定。照药典一部附录装量差异检查法测定^[1]。

表 2 处方组成

处方号	包合物 mg	填充剂			内加润滑	外加润滑
		淀粉	微晶纤维素	乳糖	剂//mg 十二烷基硫酸钠	剂//mg 硬脂酸镁
1	200	100	-	-	5	3
2	200	-	100	-	5	3
3	200	-	-	100	5	3

1.2.8 影响因素试验。将八角茴香油与 β -CD 包合物胶囊内容物及八角茴香油与辅料的物理混合物分别在高温(40、60 和 80) $^{\circ}\text{C}$ 、强光照射(4 500 \pm 500) lx、高湿度(75% 和 92.5%)下放置 10 d,分别于第 5 天和第 10 天取样,测定挥发油含量,与 0 d 进行对照。

2 结果与分析

2.1 包合条件的单因素试验

2.1.1 投料比。由表 3 可知,随着投料比的增加,综合评分增加,但当投料比为 1:6(ml/g)时,继续增加投料比,综合评分反而下降。故确定最佳投料比为 1:6(ml/g)。

表 3 投料比对包合物的收率、包合物含油率和油的收率的影响

投料比 ml/g	油的收率 %	包合物收率 %	含油率 %	综合评分 %
1:2	27.75	45.97	19.87	32.674
1:4	43.97	65.80	13.17	43.462
1:6	64.04	81.44	11.05	55.103
1:8	53.11	73.77	7.90	47.811
1:10	38.98	57.98	6.00	36.686

注:综合评分 = 油的收率 $\times 30\%$ + 包合物收率 $\times 40\%$ + 包合物含油率 $\times 30\%$,下同。

2.1.2 包合温度。由表 4 可知,包合温度升高,综合评分增加;当包合温度达 50 $^{\circ}\text{C}$ 时,继续升高温度,综合评分反而下降。故确定最佳包合温度为 50 $^{\circ}\text{C}$ 。

表 4 包合温度对包合物收率、包合物含油率和油的收率的影响

包合温度// $^{\circ}\text{C}$	油的收率//%	包合物收率//%	包合物含油率//%	综合评分//%
30	40.20	46.79	16.93	35.855
40	54.01	65.69	16.20	47.339
50	70.04	69.98	19.72	54.920
60	67.11	64.21	20.60	51.997
70	55.37	61.99	17.60	46.687

2.1.3 包合时间。由表 5 可知,包合时间延长,综合评分增加;当包合时间达 2 h 时,继续延长包合时间,综合评分反而下降。故确定最佳包合时间为 2 h。

2.2 正交试验 由极差 R 的大小可知,A 为主要因素,B 为最次要因素。因素主次关系为:A $>$ C $>$ B。最佳工艺条件为 $A_2B_2C_2$,即投料比为 1:6(ml/g),包合温度为 50 $^{\circ}\text{C}$,搅拌时间为 2 h;在此条件下,包合物收率为 89.84%,包合物含油率为 15.93%,油的收率为 72.63%。

表5 包合时间对包合物含油率、油的收率、包合物的收率的影响

包合时间/h	油的收率//%	包合物收率//%	包合物含油率//%	综合评分//%
0.5	41.73	64.70	12.71	42.212
1.0	44.31	65.91	13.42	43.683
2.0	50.51	67.32	14.78	46.515
3.0	47.56	64.71	14.48	44.496
4.0	45.01	63.49	13.97	43.090

表6 $L_9(3^4)$ 正交试验设计及结果

试验号	A	B	C	油的收率//%	包合物收率//%	含油率//%	综合评分//%
1	1	1	1	44.01	65.79	13.18	43.473
2	1	2	2	45.09	77.19	13.42	48.429
3	1	3	3	47.13	66.79	13.90	45.025
4	2	1	2	66.72	82.78	11.33	56.527
5	2	2	3	72.80	87.70	11.67	60.421
6	2	3	1	70.92	80.32	11.55	56.869
7	3	1	3	57.05	76.23	8.20	50.067
8	3	2	1	54.17	74.69	7.90	48.497
9	3	3	2	61.31	79.90	8.40	52.873
k_1	45.64	50.02	49.61				
k_2	57.94	52.44	52.61				
k_3	50.48	51.59	51.84				
R	12.30	2.42	3.00				

表7 休止角、吸湿性结果($n=3$)

处方号	休止角	吸湿量//%
1	36°	0.56
2	32°	0.48
3	33°	0.65

表8 影响因素试验结果($n=3$)

条件	时间/d	八角茴香油相对含量//%	
		胶囊内容物	物理混合物
光照//lx (4 500 ± 500)	0	100.0	100.0
	5	85.8	74.1
	10	69.9	60.8
高温//℃	40	5	70.7
		10	61.3
	60	5	64.1
		10	50.9
	80	5	64.0
		10	61.3
高湿度//%	75.0	5	51.9
		10	50.9
	92.5	5	50.7
		10	43.7
	92.5	5	34.6
		10	27.0
92.5	5	83.6	
	10	65.6	
92.5	5	75.1	
	10	51.2	
92.5	5	83.1	
	10	60.1	
92.5	5	73.2	
	10	51.0	

2.6 质量检测 (1)外观性状检查。胶囊外观整洁、无黏结、变形、渗漏、囊壳破裂现象,无异臭;内容物为白色颗粒;气微香,味淡。(2)水分测定。测得胶囊平均水分为2.2%, RSD 为0.6%($n=3$),符合药典标准($\leq 9.0\%$)规定。(3)崩解时限测定。测得崩解时限均在13 min以内,符合药典标准(≤ 30 min)规定。(4)装量差异测定。测得平均装量为0.289 g,装量差异为 $\pm 3.2\%$,符合药典标准($\leq \pm 10\%$)

2.3 重复试验 按最佳工艺条件进行包合,平行3次,测得包合物收率为89.84%;包合物含油率为15.93%;油的收率为72.63%;综合评分为62.504%, RSD 为0.07%($n=3$)。

2.4 包合物 TLC 验证试验 试验结果表明,对照品和供试品2在 $R_f=0.54$ 处有相同大小的橙色斑点,供试品1几乎无斑点,表明已形成包合物。

2.5 胶囊内容物的制备 由表7可知,2号处方制得的颗粒休止角和吸湿性均最小,故选择2号处方。

规定。

2.7 影响因素试验 由表8可知,八角茴香油与 β -CD包合物胶囊对光线、温度和湿度的稳定性明显高于其物理混合物。

3 结论与讨论

试验采用饱和水溶液法制备包合物,用正交试验优化包合工艺,以包合物收率、包合物含油率、油的收率为综合指标。试验结果表明,油与 β -CD比例为最主要影响因素。试验对优选的最佳工艺进行了验证,证明条件可行;并采用TLC法对包合物进行验证,表明八角茴香油 β -CD包合物已形成。

试验以休止角、吸湿性为指标,优选胶囊剂处方,通过对胶囊剂质量检查,表明胶囊处方、工艺可行、合理。

影响因素试验表明,物理混合物中八角茴香油的含量在考察期间,含量降低很快,其中以高温处理的下降最快,应与挥发油的易挥发性有关。制成包合物胶囊后,八角茴香油含量在考察期间降低较少。可见,将八角茴香油制成 β -CD包合物胶囊后,稳定性有较大提高。试验制备的八角茴香油包合物胶囊解决了八角茴香油易挥发、病人服用不方便等问题,为八角茴香油包合物胶囊的工业化生产提供依据。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中国药典(2010年版.一部)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010;365,附录63,附录52,附录71,附录10.
- [2] 马怡,孙建宁,徐秋萍,等. 莽草酸对血小板聚集和凝血的抑制作用[J]. 药学学报,2000,35(1):1-3.
- [3] 刘志希,李锋,张腊梅. 八角茴香精油及其主成分对棉花枯萎病菌的拮抗作用[J]. 安徽农业科学,2010,38(32):18193-18194.
- [4] CUI F D. Pharmaceutics Experiment Guidance Vol 2. [M]. Beijing: The People's Medical Publishing House, 2010;125-126.