

肉桂中挥发油提取及 β -环糊精包合工艺研究

李民, 孙阳恩, 张路, 王春艳, 赵婷婷, 李丽* (东阿阿胶股份有限公司, 国家胶类中药工程技术研究中心, 山东 聊城 252201)

摘要: 目的 研究黄连阿胶胶囊肉桂中挥发油的提取与包合工艺。方法 采用正交试验, 以挥发油提取量为指标, 优化最佳的提取工艺; 以挥发油包合物得率为指标, 考察影响挥发油包合工艺主要因素。结果 最佳提取工艺为饮片加水 8 倍量, 浸泡 2 h, 提取 4 h; 最佳包合工艺为挥发油与 β -环糊精比例为 1:6, 加入溶剂量为 1.5 倍量, 胶体碾磨时间为 25 min。结论 优选出的工艺合理、可行。

关键词: 肉桂; 挥发油; β -环糊精; 提取; 包合

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2016)09-1124-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.007

Studies on Extraction and Inclusion Process for Volatile Oil in Cinnamomi Cortex with β -Cyclodextrin

LI Min, SUN Yang'en, ZHANG Lu, WANG Chunyan, ZHAO Tingting, LI Li* (Dong-E E-Jiao Co., Ltd, National Engineering Technology Research Center of Rubber Medicine, Liaocheng 252201, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the extraction and the inclusion process of volatile oil from Cinnamomi Cortex in Huanglian Ejiao Capsule. **METHODS** The extraction of volatile oil was assessed to optimize the best extraction processes with oahogonal design. The study investigated the leading factors for the inclusion process with the inclusion complex yield as examining indexes. **RESULTS** The optimal process for volatile oil extraction was adding 8 times of water, soaking 2 h and extracting 4 h. The best inclusion conditions were as follows: the ratio of volatile oil to β -cyclodextrin CD being 1:6, adding 1.5 times solvent, milling 25 min. **CONCLUSION** The optimized process is reasonable, reliable and suitable. **KEY WORDS:** Cinnamomi Cortex; volatile oil; β -cyclodextrin; extraction; inclusion

黄连阿胶胶囊具有滋阴清火、两调心肾等功效, 由黄连、黄芩、阿胶、肉桂等 7 味中药组成。肉桂主要含有以桂皮醛、肉桂酸为主的挥发油类成分^[1], 主治: 肾阳不足, 命门火畏寒肢冷, 腰膝酸软, 阳痿遗精, 小便不利或频数, 脾肾虚寒, 脘腹冷痛, 食减便溏等症状。

肉桂挥发油难溶于水, 挥发性强, 稳定性差, 对光敏感。挥发油采用 β -环糊精进行包合, 以增加其稳定性, 同时粉末化后也方便胶囊的制备。本实验采用水蒸气蒸馏法^[2]提取肉桂中挥发油, 用 β -环糊精包合^[3], 通过正交试验优化挥发油的提取及包合最佳工艺条件, 以最大程度保留处方中挥发油成分。

1 仪器与试剂

BB89-2000 挥发油提取器(上海化科实验器材有限公司); FA1204B 电子分析天平(上海精科天平); HH-6 电热恒温水浴锅(上海申光); DZTW 型

调温电热套(北京市永光明医疗仪器厂)。

肉桂药材购自济南绿色中药饮片有限公司, 经东阿阿胶股份有限公司主管中药师王春艳鉴定符合中国药典 2015 年版规定; β -环糊精纯度>99%(天津市科密欧化学试剂有限公司); 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 挥发油提取条件的筛选^[4]

2.1.1 提取条件 取肉桂 1 000 g, 加水浸泡后, 连接挥发油提取器, 按正交表条件提取挥发油, 提出挥发油备检测用。

为确定挥发油的提取条件, 以挥发油量为指标, 采用正交试验, 对浸泡时间、加水量、药材粒度及提取时间等因素进行优选。因素水平见表 1。以提出的挥发油的含量为指标, 进行 $L_9(3^4)$ 正交试验, 实验结果见表 2, 方差分析见表 3。

基金项目: “重大新药创制” 国家科技重大专项(2012ZX09101-005-04); 山东省自主创新及成果转化项目(2014ZZCX02301); 山东省科技重大专项(2015ZDZX07001)

作者简介: 李民, 女, 硕士生 Tel: 15224215187 E-mail: jnlidamin@163.com *通信作者: 李丽, 女, 硕士生 Tel: (0635)3261967 E-mail: lili4@dongeejiao.com

表 1 挥发油提取正交试验因素水平表

Tab. 1 Orthogonal factors and levels of volatile oil extraction

水平	因素			
	A	B	C	D
	浸泡时间/h	加水量/倍	药材粒度	提取时间/h
1	1	8	饮片	3
2	2	10	药材段	4
3	3	12	药材颗粒	5

注：药材段为将药材粉碎成 2~4 cm 的段；药材颗粒为将药材粉碎成 0.5 cm 大小的颗粒。

Note: The segment of medicinal material was crushed to 2~4 cm; the Chinese medicinal herb was crushed to the size of 0.5 cm.

表 2 挥发油正交试验结果表

Tab. 2 Orthogonal test results of volatile oil extraction

实验号	因素				挥发油含量/%
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	0.73
2	1	2	2	2	0.96
3	1	3	3	3	0.84
4	2	1	2	3	0.90
5	2	2	3	1	0.85
6	2	3	1	2	1.14
7	3	1	3	2	0.99
8	3	2	1	3	0.86
9	3	3	2	1	0.69
均值 1	0.843	0.873	0.910	0.757	
均值 2	0.963	0.890	0.850	1.030	
均值 3	0.847	0.890	0.893	0.867	
极值	0.120	0.017	0.060	0.273	

表 3 方差分析表

Tab. 3 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	F 值	显著性
A	0.028	2	28.00	$P < 0.05$
B	0.001	2	1.00	
C	0.006	2	6.00	
D	0.113	2	113.00	$P < 0.05$

从以上结果可以看出，影响肉桂挥发油提取的因素：提取时间>浸泡时间>药材粒度>加水量，其中药材粒度、加水量无显著影响，从成本节约考虑，选择较优工艺为 $A_2B_1C_1D_2$ ，即药材饮片加水 8 倍量，浸泡 2 h，提取 4 h 为较优提取工艺。

2.1.2 肉桂挥发油提取验证实验 按优选的提取工艺提取 3 份样品挥发油，测定挥发油提出的量分别为 1.11%，1.12%，1.12%，平均值为(1.117±0.005 8)%。验证试验表明，采用选定的提取条件可以达到较优的提取效果。

2.2 挥发油 β-环糊精包合工艺研究

2.2.1 包合物的制备^[5] 以水和 20%乙醇为溶剂，以包合物得率为指标进行对比，结果以水为溶剂时包合物得率为 79%，以 20%乙醇为溶剂时包合物得率 90%，故选择 20%乙醇为溶剂。

取一定量 β-环糊精后，加入一定量水混合，研匀，加入 10 mL 挥发油充分研磨至糊状物，置 4~10 °C 冰箱中冷藏 24 h 后过滤，并用少量乙醚洗涤，即得包合物，包合物 40 °C 烘干，以石油醚(60~90 °C)洗至几乎无肉桂挥发油味后称重并计算包合物得率。包合物得率计算公式：包合物得率=包合物重量/(投入肉桂油重量+环糊精重量)×100%。

2.2.2 因素水平的制定^[6] 以包合物得率为指标，选择挥发油与 β-环糊精的比例、溶剂用量、胶体磨处理时间 3 个因素进行正交试验以选择较优的包合条件。因素水平设计见表 4。

表 4 包合正交试验因素水平表

Tab. 4 Orthogonal factors and levels of inclusion

水平	因素		
	A	B	C
	油(mL):β-环糊精(g)	时间/min	溶剂量/倍
1	1:4	20	1.5
2	1:6	25	2.5
3	1:8	30	4

2.2.3 正交试验安排及结果分析 以包合物得率为指标进行统计处理^[7]，正交试验结果见表 5，方差分析见表 6。

表 5 挥发油包合正交试验结果

Tab. 5 Orthogonal test results of volatile oil inclusion

实验号	因素				包合物得率%
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	77
2	1	2	2	2	83
3	1	3	3	3	77
4	2	1	2	3	87
5	2	2	3	1	90
6	2	3	1	2	87
7	3	1	3	2	82
8	3	2	1	3	87
9	3	3	2	1	82
均值 1	79.000	82.000	83.667	83.000	
均值 2	88.000	86.667	84.000	84.000	
均值 3	83.667	82.000	83.000	83.667	
极值	9.000	4.667	1.000	1.000	

表 6 挥发油包合方差分析表

Tab. 6 Variance analysis of volatile oil inclusion

方差来源	离差平方和	自由度	F 值	显著性
A	121.556	2	78.121	$P < 0.05$
B	43.556	2	27.992	$P < 0.05$
C	1.556	2	1.000	
D(误差)	1.556	2		

注： $F_{0.05}(2, 2)=19$ ； $F_{0.01}(2, 2)=99$ 。

Note： $F_{0.05}(2, 2)=19$ ； $F_{0.01}(2, 2)=99$ 。

根据方差分析结果, A、B 因素即油(mL): β -环糊精(g)和包合时间具有显著性影响, C 即包合时间因素影响较小从节约能源考虑选择 C₁, 根据极差分析选择较优包合工艺为 A₂B₂C₁, 即挥发油与 β -环糊精比例为 1:6, 加入溶剂量为 1.5 倍量, 胶体磨碾磨时间为 25 min。

2.2.4 肉桂挥发油 β -环糊精包合验证实验 采用选定的条件进行了包合试验, 包合物得率分别为 89%, 92%, 88%, 平均值为(89.67 \pm 2.08)%, 验证试验结果表明, 采用选定的包合条件可以达到较优的包合效果。

3 讨论

本实验采用水蒸气蒸馏法提取肉桂中挥发油, 并通过正交试验设计优化出最佳挥发油提取工艺和 β -环糊精包合工艺, 且方法简单, 易于操作, 适合工业化生产。

挥发性成分采用 β -环糊精包合, 有效避免挥发油有效成分损失及贮藏中不稳定, 减少了异味和刺激味; 又因 β -环糊精立体结构外部含有很多亲水性基团, 增大挥发油在水中溶解度, 从而提高了药物的稳定性和生物利用度; 并可使其由液体变为固体粉末而便于制成固体制剂。

本实验采用研磨方法进行包合, 方法科学, 工艺简单, 适合于规模化生产。在中药挥发油的制剂中, 一般是采用将挥发油直接喷到颗粒上的方法, 但在长期放置过程中, 表面的挥发油大量挥发, 使含量降低, 从而影响药物的疗效。而

采用包合技术, 使挥发油包在 β -环糊精的空腔结构中, 增强了稳定性, 减少了挥发性, 便于制剂生产与贮存, 保证疗效。

本实验在进行包合时, 包合物抽滤完毕时用少量的乙醚洗涤的作用, 是将未被包合的挥发油溶解, 包合物的干燥必须在 40 °C 恒温干燥, 以免温度过高, 使挥发油损失。

REFERENCES

- [1] QIU Q, CUI Z J, WEI D L, et al. On the chemical components of volatile oil of Cortex Cinnamomi [J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai(上海中医药大学学报), 2003, 17(3): 49-51.
- [2] HE X Y, XU D Y, LIAO Z F, et al. Research progress of extraction methods for natural cinnamon essential oil [J]. China Condiment(中国调味品), 2014, 40(3): 121-124.
- [3] WU W J, LANG Y Y, GUAN Y Q. Study on complexation of β -cyclodextrin polymer with several drugs [J]. Northwest Pharm J(西北药学杂志), 2002, 17(2): 71.
- [4] WU D C, WANG H B, MA L, et al. Preparation process of β -cyclodextrin inclusion complex of volatile oil from Shenzhu Huoxue granules [J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药), 2015, 19(3): 435-438.
- [5] WANG W, ZHOU Y, FAN Y B, et al. Optimization of β -cyclodextrin inclusion process for volatile oil in Yingxinling capsules by orthogonal test [J]. China Pharm(中国药房), 2014, 17(10): 1680-1681.
- [6] 库德热提·阿吉, 杨继彪, 杨明霞, 等. 消渴健脾胶囊挥发油提取及其 β -环糊精包合工艺研究[J]. 新疆中医药, 2014, 32(4): 68-70.
- [7] 刘则宗, 李玉霞. 咽喉清颗粒剂中的挥发油 β -环糊精包合工艺研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(18): 153-154.

收稿日期: 2016-03-24

鹅不食草油鼻用微乳温敏凝胶释药系统鼻黏膜刺激性及主要脏器影响研究

郭瑾, 陈丹*, 林伊莉, 曾华平, 陈达鑫, 廖淑彬(福建中医药大学药学院, 福州 350122)

摘要: 目的 考察鹅不食草油鼻用微乳温敏凝胶剂对大鼠鼻腔黏膜的刺激作用及主要脏器的形态学变化。方法 大鼠随机分成空白对照组、空白微乳温敏凝胶组及鹅不食草油鼻用微乳温敏凝胶组, 考察大鼠鼻腔给药后鼻黏膜及主要脏器形态学结构变化, 评价鹅不食草油鼻用微乳温敏凝胶的初步安全性。结果 大鼠鼻黏膜组织切片显示各组的鼻中隔软骨上均有完整纤毛和正常的黏膜细胞存在, 未见明显的血管充血现象, 也均未见明显的黏膜、组织细胞坏死、脱落及出血现象; 主要脏器组织切片图结构显示大鼠鼻腔给药后与空白对照组及空白微乳温敏凝胶组一样均未见组织细胞结构病变、

基金项目: 福建省科技计划项目(2010Y2004)

作者简介: 郭瑾, 女, 硕士 Tel: 13799311247 E-mail: 645991802@qq.com *通信作者: 陈丹, 女, 博士, 教授 Tel: 13515026709 E-mail: gscd2@163.com