

金丹附延颗粒挥发油包合工艺研究

朱良辉¹, 吴倩颖^{1,2}, 陈伟康^{*1}, 刘德鸿¹, 陈希¹, 缪贵忠³

(1. 江西省药品检验检测研究院 江西省药品与医疗器械质量工程技术研究中心, 江西 南昌 330029; 2. 江西中医药大学 药学院, 江西 南昌 330004; 3. 江西华太药业有限公司, 江西 宜丰 336300)

摘要: 优选金丹附延颗粒挥发油的饱和水溶液法环糊精包合制备工艺。在单因素考察的基础上, 以包合率、得率、载药量的综合评分为评价指标, 采用响应面法, 对温度、时间、转速、 β -环糊精与挥发油质量体积比进行考察。通过 Design-Expert 13 软件分析各因素的交互作用优选最佳工艺参数。利用 4 种表征实验 (电子显微镜、薄层色谱图、红外光谱、紫外光谱) 检验包合物是否已成功形成。最佳的包合工艺参数为: 实验温度 30 °C、搅拌时间 2.15 h, 转速 1400 r/min, β -环糊精与挥发油质量体积比 6:1; 响应面结果 P 值 < 0.05 , $R^2 > 0.9$, 表明该方案可行性高。转速和 β -环糊精与挥发油质量体积比之间存在交互影响。4 种表征实验从多维度验证了包合物与其他材料的区别, 证实包合物已形成, 表明该工艺稳定可靠。优化了金丹附延颗粒挥发油 β -环糊精包合物的包合制备工艺, 该方法稳定可行, 可为后续相关生产的研究和开发提供参考。

关键词: 金丹附延颗粒; 挥发油; 包合物; 响应面; 饱和水溶液法

中图分类号: R94 文献标识码: A

文章编号:

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2026.0036

Research on the Volatile Oil Embedding Process of Jindan Fuyan Granules ZHU Liang-hui¹, WU

Qian-ying^{1,2}, CHEN Wei-kang^{*1}, LIU De-hong¹, CHEN Xi¹, MIAO Gui-zhong³(1. Jiangxi Provincial Institute of Drug Control, Jiangxi Province Engineering Technology Research Center for Drug and Medical Instrument Quality, Jiangxi 30029, China; 2. School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 3. Jiangxi Huatai Pharmaceutical Co., Ltd., Yifeng 336300, China)

Abstract: This study aimed to optimize the preparation process of a β -cyclodextrin (β -CD) inclusion complex containing the volatile oil from JinDan FuYan Granules via the saturated aqueous solution method. On the basis of single-factor experiments, response surface methodology (RSM) was employed to investigate the effects of the temperature, stirring time, stirring speed, and mass-volume ratio of β -CD to volatile oil, with the comprehensive score of the inclusion rate, yield, and drug loading capacity set as the evaluation index. Design-Expert 13 software was applied to analyze the interactions of various factors and optimize the process parameters. Four characterization experiments, including scanning electron microscopy, thin-layer chromatography, Fourier transform infrared spectroscopy, and ultraviolet-visible spectroscopy, were performed to verify the successful formation of the inclusion complex. The optimal inclusion process parameters were determined as follows: experimental temperature of 30 °C, stirring time of 2.15 h, stirring speed of 1400 r/min, and mass-volume ratio of β -CD to volatile oil of 6:1. The P-value of the RSM model was less than 0.05, and the coefficient of determination (R^2) was greater than 0.9, indicating favorable fitting performance and high feasibility of the established model. A significant interaction was detected between the stirring speed and the mass-volume ratio of β -CD to volatile oil. The four characterization experiments verified the differences between the inclusion complex and raw materials from multiple dimensions, confirmed the successful formation of the inclusion complex, and proved the stability and reliability of the optimized process. This study optimizes the preparation process of a β -CD inclusion complex containing volatile oil from JinDan FuYan Granules. The established method is stable and feasible, and can provide insights for subsequent

收稿日期: 2026-02-12; 修回日期: ; 接受日期:

基金项目: 2023 年江西省药品监督管理局重点项目 (2023JS11)。

作者简介: 朱良辉 (1968-), 男, 江西南昌人, 硕士, 研究员, 主要研究方向为中药质量控制与药用植物资源。

通讯作者: 陈伟康, E-mail: 13474608@qq.com。

research and development of related industrial production.

Key words: Jindan Fuyan granules; volatile oil; inclusion complex; response surface methodology; saturated aqueous solution method

金丹附延颗粒是临床治疗慢性盆腔炎治疗常用中药复方制剂,由牡丹皮、金银花等十三味饮片科学配伍而成^[1],该处方中莪术、桂枝、没药、当归、香附等饮片富含挥发性成分,通过水蒸气蒸馏收集挥发油后,加入十三味饮片提取的浸膏中,混合制成金丹附延颗粒。然而,此类挥发油存在气味刺鼻,稳定性差等固有缺陷,含挥发油制剂储存、运输及后续使用过程中易发生迁移与挥发损失^[2],不仅影响制剂的用药顺应性,更直接导致药效物质流失,进而削弱临床治疗效果成为制约该制剂质量提升与产业化发展的核心瓶颈。

β -环糊精包合技术的应用为解决挥发性成分上述问题提供了有效途径。其中 β -环糊精包合技术通过分子识别作用,使挥发油成分嵌入 β -环糊精的疏水空腔内形成固态包合物粉末^[3],可显著改善挥发油的物理化学稳定性,有效掩盖其刺鼻气味,且便于制剂加工与储存运输^[4,5]。

桂皮醛作为该复方挥发油中的核心活性成分^[6],具有明确的抗炎、抗菌药理作用^[7,8],其含量直接关联制剂疗效,因此可作为包合工艺优化的关键评价指标。课题组前期已针对金丹附延颗粒的非挥发性成分开展了系统研究^[9,10],但关于其挥发性成分的包合工艺优化及稳定性调控研究尚未见报道,相关技术空白亟待填补。

目前挥发油包合物的制备方法包括饱和水溶液法、超声法、喷雾法等^[11-14]。其中饱和水溶液法因操作简便、成本可控、适用于工业化生产等优势,成为中药制剂生产中首选的包合工艺。基于此,本研究拟开展金丹附延颗粒挥发油包合工艺的系统优化研究。通过筛选关键工艺参数,建立稳定高效的包合技术体系,旨在减少包合过程中挥发油的损耗,降低试剂与药品用量,缩短制备周期,进而降低生产成本,为提升金丹附延颗粒的质量稳定性、保证临床疗效提供技术支持,同时为中药复方挥发油的合理利用与

制剂工艺优化提供参考。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

DF-101S 型恒温旋转搅拌器(上海锦赋实验仪器设备有限公司);LC-20AD 型岛津高效液相色谱仪(日本岛津公司);UV-2600i 型紫外光谱仪(日本岛津仪器苏州有限公司);BSA124S-CW 型电子天平(赛多利斯科学仪器(北京)有限公司);EYELA A-1000S 型真空抽滤泵(日本东京理化器械株式会社);GFL-230 型烘箱(天津市莱玻特瑞仪器设备有限公司);FEI Quanta250 型扫描电子显微镜(美国 FEI 公司);Thermo Scientific Nicolet iS20 型傅里叶变换红外光谱仪(美国热电公司)。

挥发油(江西华太药业有限公司); β -环糊精(批号:C17024120,纯度98%,上海麦克林生化科技股份有限公司);桂皮醛对照品(批号:110710-202424)(纯度99.8%,中国食品药品检定研究院);乙腈(色谱纯,批号:WXBF6627V,西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司);水为超纯水,其余试剂为分析纯。

1.2 包合物的制备

采用饱和水溶液法,将6g β -环糊精的饱和水溶液(20倍量水稀释)置于50℃的旋转搅拌器上,缓慢滴加挥发油乙醇溶液($V(\text{挥发油}):V(\text{无水乙醇})=1:1$)2mL,转速800r/min,反应1h。反应完成后放入4℃冰箱冷藏24h。取出包合物溶液抽滤,用纯化水10mL洗涤包合物,再用石油醚20mL分次洗涤(每次约3mL)。包合物连带滤纸放入45℃烘箱干燥4h,取出称重,计算得率:

得率=包合物的质量/(β -环糊精的质量+加入的挥发油的质量) $\times 100\%$ (1)

1.3 物理混合物的制备

取3g β -环糊精置研钵中,加挥发油0.5mL,研磨使其混合均匀,备用。

1.4 桂皮醛含量测定

1.4.1 色谱方法

色谱柱：资生堂 TYPE MG III (250 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相：V(乙腈):V(水)=35:65，流速：1 mL/min；检测波长：290 nm；柱温：30 °C。

1.4.2 对照品溶液的制备

精密称取 34.60 mg 桂皮醛对照品，置 20 mL 容量瓶中，加 80%乙醇稀释至刻度，作为桂皮醛对照品贮备液。精密量取 1 mL 桂皮醛对照品贮备液，置 10 mL 容量瓶中，加 80%乙醇稀释至刻度，即得桂皮醛对照品溶液。

1.4.3 包合物供试品溶液的制备

精密称取 0.1 g 包合物，置 25 mL 容量瓶中，加 20 mL 80%乙醇，超声 1.5 h，放冷，80%乙醇补足重，过 0.22 μm 微孔滤膜，取续滤液，即得。

1.4.4 挥发油供试品溶液的制备

精密吸取 0.2 mL 挥发油乙醇溶液，置 10 mL 容量瓶中，加 80%乙醇稀释至刻度，即得。

1.4.5 测定法

精密吸取对照品溶液、包合物供试品溶液及挥发油供试品溶液各 1 μL，按 1.4.1 色谱条件进样分析，结果如图 1、2 所示。

1.4.6 线性关系考察

分别精密吸取 0.3 mL 对照品母液置于 20 mL 容量瓶加入 80%乙醇溶液稀释后，取 0.2、0.4、0.8、1.2、1.6、2 mL 置于 2 mL 容量瓶中加入 80%乙醇溶液稀释至刻度线，按照 1.4.1 色谱条件进样分析以对照品质量浓度为横坐标 (x)，峰面积为纵坐标 (y) 进行回归。

1.4.7 精密度试验

取供试品溶液，按 1.4.1 色谱条件连续进样 6 次，记录峰面积。

1.4.8 稳定性试验

取供试品溶液，于 1、2、6、12、24 h 时以 1.4.1 色谱条件进样测定，记录峰面积。

1.4.9 重复性试验

取同一样品，按 1.4.3 方法制备供试品溶液 6 份，以 1.4.1 下色谱条件进样测定，记录峰面积，计算含量及相对标准偏差

(RSD) 值。

1.4.10 加样回收率试验

精密称取 6 份已知桂皮醛含量的包合物 0.1 g，按 1.4.3 方法制备供试品溶液，加入桂皮醛对照品溶液适量，注入高效液相色谱仪，按 1.4.1 色谱条件进样测定，记录峰面积，计算加样回收率。

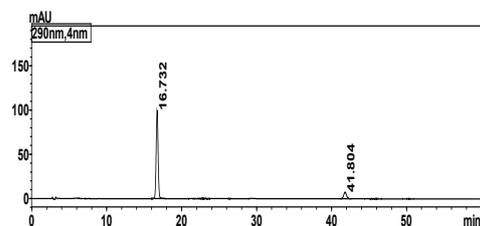


图 1 桂皮醛对照品色谱图

Fig.1 Chromatogram of cinnamaldehyde reference sample

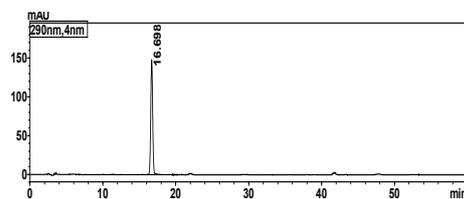


图 2 包合物溶液色谱图

Fig.2 Chromatogram of inclusion solution

1.5 包合率与载药量的计算

采用 HPLC 法测定包合物及挥发油中的桂皮醛含量，计算包合率和载药量：

包合率=包合物中桂皮醛的质量/加入的挥发油中桂皮醛的质量×100%； (2)

载药量=包合物中桂皮醛的质量/包合物的质量×100% (3)

1.6 评分标准

参考文献[15,16]，选取 3 个指标，根据重要程度赋予其权重。

总评分=包合率*0.6+得率*0.2+载药量*0.2 (3)

2 结果

2.1 桂皮醛方法学考察

线性关系考察：桂皮醛线性关系方程为 $y = 25.799x - 0.2531$ ($R^2 = 0.9975$)，浓度范围 0.027~0.270 mg/mL。

精密度试验：桂皮醛峰面积相对标准偏差 (RSD) 值为 0.37%，结果 < 2.0%，结果表明仪器精密度良好。

稳定性试验：桂皮醛峰面积的 RSD 值为 0.64%，结果表明供试品稳定性良好。

重复性试验：桂皮醛成分含量 RSD 值为 1.34%，结果表明供试品制备方法稳定，重现性良好。

加样回收率试验：桂皮醛成分平均加样回收率为 104.19%，RSD 为 2.00%，符合加样回收率实验要求。

2.2 单因素实验

2.2.1 包合温度的考察

按照 1.2 的包合物制备方法，其他条件不变，温度分别为 30、50、70 °C，进行实验。结果如图 3 所示，随着温度的增加，包合率逐渐下降。虽然 50 °C 时的得率较高于 30 °C 时的得率，但总评分在温度升高呈现下降趋势，30 °C 时最高，因此选择温度 30 °C 为做后续实验。

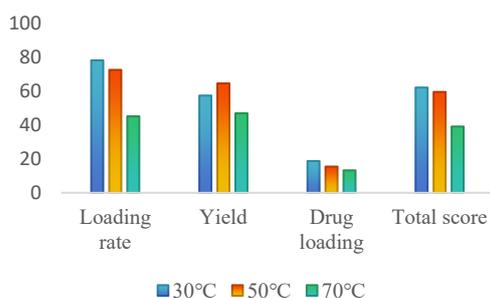


图 3 不同温度下的评分值比较

Fig.3 Comparison of scoring values at different temperatures

2.2.2 包合转速的考察

按照 1.2 的包合物制备方法，其他因素不变，转速分别为 800、1000、1200 r/min，进行实验。结果如图 4 所示，不同转速包合率差异不大，然而转速 1200 r/min 的得率明显更高，总评分 1200 r/min 时最高，因此选择转速 1200 r/min 为中心点做后续实验。

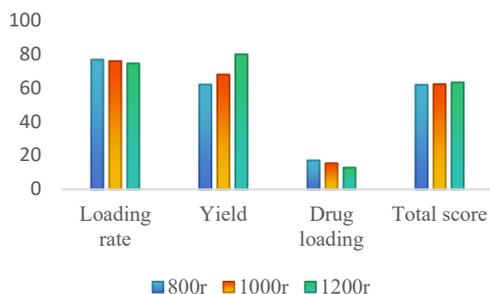


图 4 不同转速下的评分值比较

Fig.4 Comparison of scoring values at different speeds

2.2.3 包合时间的考察

按照 1.2 的包合物制备方法，其他因素不变，时间分别为 1、2、3 h，进行实验。结果如图 5 所示，2 h 的包合率更高，得率虽低于 3 h，但 2 h 总评分最高，因此选择时间 2 h 为中心点做后续实验。

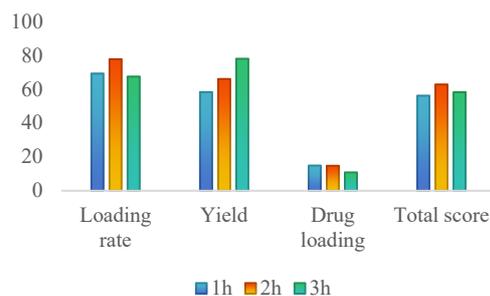


图 5 不同时间下的评分值比较

Fig.5 Comparison of rating values at different times

2.2.4 β -环糊精与挥发油质量体积比的考察

按照 1.2 的包合物制备方法，其他因素不变， β -环糊精与挥发油质量体积比分别为 6:1、8:1、10:1，进行实验。结果如图 6 所示，比为 6:1 和 8:1 的包合率相差不多，但比为 6:1 的得率明显更高，且比为 6:1 的总评分最高。因此选择 β -环糊精与挥发油质量体积比为 6:1 为中心点做后续实验。

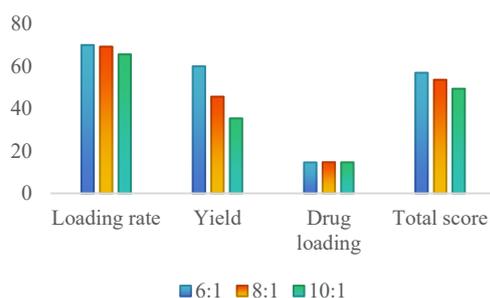


图 6 不同 β -环糊精与挥发油质量体积比下的评分值比较

Fig.6 Comparison of the score values at different mass volume ratios of β -cyclodextrin to essential oil

2.3 响应面优化实验

2.3.1 响应面实验设计

将单因素实验结果确定的实验条件作为优化实验中心点。以时间(A)、转速(B)、

温度(C)、 β -环糊精与挥发油质量体积比(D) 评分的影响。因素水平和响应面优化实验结果见表 1、表 2。
 为考察因素,各因素设定三水平,采用四因素三水平进行优化实验,考察各因素对综合

表 1 因素水平表

Tab.1 Factors levels table

Factors	levels		
	-1	0	1
A:time/h	1.5	2	2.5
B:speed/(r/min)	1000	1200	1400
C:temperature/°C	30	35	40
D:Material weight ratio	5:1	6:1	7:1

表 2 响应面优化实验设计与结果

Tab.2 Design and results of the response surface optimization experiment

A: time/h	B: speed/(r/min)	C: temperature/°C	D: Material weight ratio/(g·mL ⁻¹)	Loading rate%	Yield%	Drug loading%	Total score
2	1200	35	6:1	87.02	85.41	12.84	72.26
2	1200	35	6:1	86.43	86.13	12.65	72.24
2	1200	35	6:1	86.72	87.76	12.49	71.77
2	1200	35	6:1	85.96	87.14	12.44	72.12
2	1200	35	6:1	85.07	88.41	12.55	72.49
2	1400	35	7:1	85.64	85.13	10.83	70.58
2	1000	35	7:1	80.10	77.97	11.70	66.00
2	1400	35	5:1	81.20	88.53	13.53	69.13
2	1000	35	5:1	79.79	87.68	13.42	68.10
2.5	1200	40	6:1	82.02	87.13	12.00	69.04
1.5	1200	40	6:1	78.69	84.22	12.04	66.47
2.5	1200	30	6:1	88.00	87.72	12.65	72.88
1.5	1200	30	6:1	86.23	87.57	12.56	71.76
2	1400	40	6:1	81.00	86.41	11.95	68.27
2	1000	40	6:1	80.15	79.13	13.21	66.56
2	1400	30	6:1	87.41	89.30	12.49	72.80
2	1000	30	6:1	85.54	81.16	13.75	70.31
2.5	1200	35	7:1	83.71	80.80	11.38	68.66
1.5	1200	35	7:1	83.95	77.14	13.13	68.42
2.5	1200	35	5:1	81.72	90.10	14.61	69.98
1.5	1200	35	5:1	79.88	89.77	14.33	68.75
2	1200	40	7:1	79.38	74.12	12.92	65.03
2	1200	30	7:1	83.80	79.40	12.73	68.71
2	1200	40	5:1	74.67	87.25	13.79	65.01
2	1200	30	5:1	82.09	88.59	14.93	69.96
2.5	1400	35	6:1	86.21	89.51	13.28	72.29
1.5	1400	35	6:1	85.48	86.35	13.65	71.29
2.5	1000	35	6:1	82.95	80.75	14.17	68.75
1.5	1000	35	6:1	81.29	79.57	15.04	67.69

2.4 模型拟合和方差分析

运用 Design-Expert 13 软件对表 2 中的数据进行二次多元回归拟合分析, 结果见表 3, 回归模型 $F=34.74$, $P<0.0001$, 表明该方程和实际情况拟合良好; 决定系数 $R^2=0.9720$, 调整决定系数 $R^2=0.9440$, 两者差值在 0.2 内; 失拟项检验 $F=5.87$, $P=0.0514>0.05$, 表明失拟项不显著, 说明该模型和方程可用来分析工艺优化实验结果和预测最佳工艺条件。时间、转速、温度、 β -环糊精与挥发油质量体积比与综合评分的二元一次回归方程 $Y=72.18+0.6013X_A+1.41X_B-2.17X_C-0.2935X_D-0.0145X_A X_B+0.3646X_A X_C-0.2466X_A X_D-0.1957X_B X_C+0.8853X_B X_D+0.3196X_C X_D-0.6094X_A^2-1.14X_B^2-1.76X_C^2-2.82X_D^2$ ($R^2=0.9720$)。从单因素对实验结果的影响

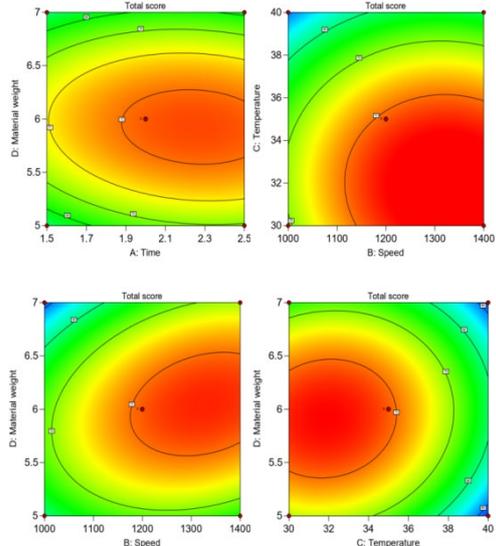
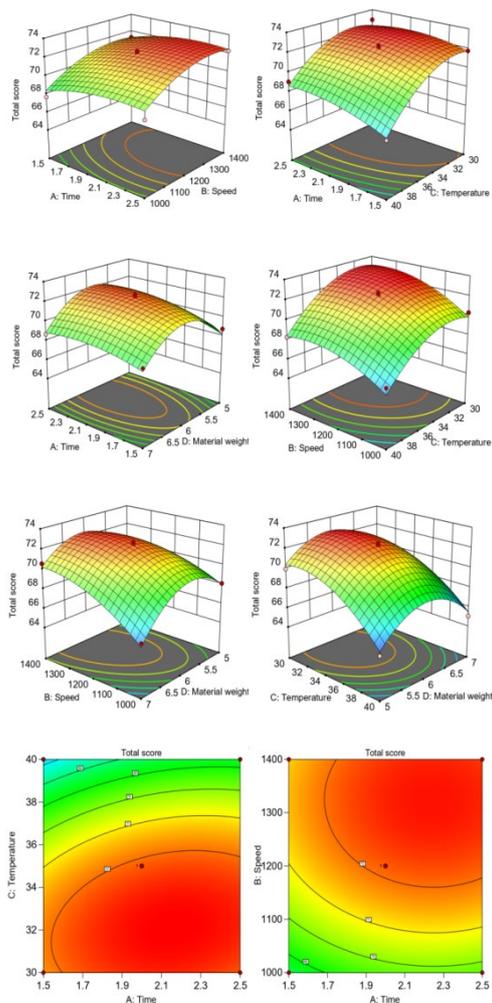
来看, 不同水平的时、转速、温度均对总评分存在显著性影响, (P 均 <0.005), 且转速、温度的影响效应强于时间。从双因素交互作用的影响来看: 交互项 BD 即转速和包材量的 $P<0.05$, 二者的交互影响较为显著; 其余的交互影响均不显著。此外, 四类因素的二次项 P 值均 <0.05 , 都对总评分存在显著性影响。根据 P 值分析四类因素及其交互作用对总评分的影响, 绘制三维响应面和二维等高线图。结果见图 7, 三维响应面图曲线弯曲程度越大, 表明对应的交互影响作用越强。二维等高线形状越接近椭圆形, 其交互影响作用越明显。三维响应面图中: BD (β -环糊精与挥发油质量体积比—转速) 的响应面坡度大、等高线图也呈椭圆形, 进一步验证 β -环糊精与挥发油质量体积比与转速之间有显著的交互影响效应。

表 3 模型拟合和方差分析表^注

Tab.3 Model fitting and variance analysis table

Source of variance	SS	df	MS	F	P
Model	153.19	14	10.94	34.74	<0.0001
A-time/h	4.34	1	4.34	13.78	0.0023
B-speed/r	23.96	1	23.96	76.07	<0.0001
C-temperature/ $^{\circ}$ C	56.5	1	56.5	179.39	<0.0001
D-Material weight ratio/(g·mL ⁻¹)	1.03	1	1.03	3.28	0.0915
AB	0.0008	1	0.0008	0.0027	0.9596
AC	0.5316	1	0.5316	1.69	0.2149
AD	0.2432	1	0.2432	0.7723	0.3944
BC	0.1533	1	0.1533	0.4866	0.4969
BD	3.14	1	3.14	9.95	0.007
CD	0.4085	1	0.4085	1.3	0.2739
A ²	2.41	1	2.41	7.65	0.0152
B ²	8.37	1	8.37	26.58	0.0001
C ²	20.02	1	20.02	63.57	<0.0001
D ²	51.43	1	51.43	163.31	<0.0001
Residual	4.41	14	0.315		
Deviation	4.13	10	0.4128	5.87	0.0514
Pure error	0.2814	4	0.0704		
Total sum of squares	157.6	28			

注: SS (Sum of Squares)、df (Degree (s) of Freedom)、MS (Mean Square)、F (F-value)、P (P-value) 分别为平方和、自由度、均方、F 值、P 值。



左到右的交互分别为：AB、AC、AD、BC、BD、CD

图7 各因素交互三维响应面图和等高线图

Fig.7 Three-dimensional response surface and contour plots of the interaction of each factor

2.5 验证实验

根据软件拟合的最优包合工艺和实际操作条件,确定最优工艺条件为:温度 30℃、转速 1400 r/min、时间 2.15 h、 β -环糊精与挥发油质量体积比 6:1。按照最优工艺条件进行 4 次平行实验。结果见表 4、5,包合率平均值 89.85%,得率平均值 92.08%,载药量平均值 12.16%,总评分平均值 74.76。四项评分值的 RSD 均在 3% 以下,说明该工艺平行性良好。

表 4 包合物的验证

Tab.4 Validation of inclusion complexes

Serial number	Loading rate%	Yield%	Drug loading%	Total score
1	91.41	91.68	12.42	75.66
2	87.81	93.43	11.71	73.72
3	90.02	91.97	12.19	74.84
4	90.16	91.24	12.31	74.80

表 5 验证实验各指标 RSD 值

Tab.5 RSD values of each index of the verification experiment

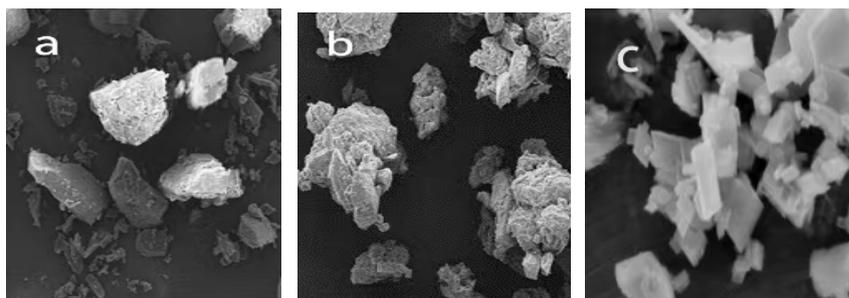
Indicator	Average value	RSD
Loading rate	89.85	1.66
Yield	92.08	1.03
Drug loading	12.16	2.58
Total score	74.76	1.07

3 包合物表征鉴别

3.1 扫描电子扫描显微镜

用取样工具分别取少量物理混合物、 β -环糊精、包合物样品，将其均匀洒在有导电胶带的样品盘上，轻晃样品盘使其分散均匀。处理后的样品置于离子溅射仪进行喷金操作，随后在扫描电子显微镜（SME）下观测样品的颗粒形状和表面特征。观测时电压为20 kV，并采集图像。结果如图所示： β -环糊

精呈现单一的不规则柱状晶体形态。物理混合物由挥发油和环糊精物理混合制备而成，因挥发油对 β -环糊精粘连作用，因此该混合物颗粒粒径不均，且颗粒外部表面附着有大量细小晶体。包合物则呈现扁状四方晶体形态，颗粒形态和粒径均保持一致。挥发油进入 β -环糊精空腔后形成包合物，改变其晶体原来的排列和分子间作用力，导致与原来的 β -环糊精形状存在显著差异。



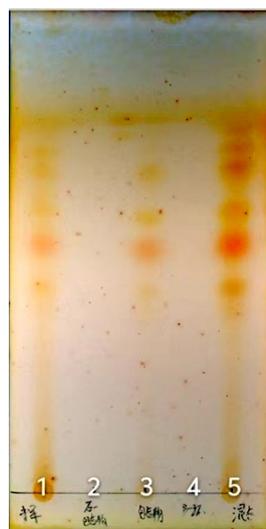
a- β -环糊精；b-物理混合物；c-挥发油包合物

图8 扫描电子显微图

Fig.8 Scanning electron micrograph

3.2 薄层色谱分析

分别取10 mg挥发油、1 g β -环糊精、1 g包合物置于100 mL容量瓶中，加80%乙醇溶解。另取一份包合物、物理混合物以石油醚作溶剂。取上述5种溶液5 μ L，分别点于同一块硅胶G薄层板上，以 V (乙酸乙酯): V (石油醚)=3:17为展开剂展开。展开完成后吹风机冷风吹干，喷上2,4-二硝基苯胍乙醇试液，日光下检视。结果见图9，挥发油、物理混合物以及乙醇溶解的包合物溶液在G薄层板上呈现相同颜色的斑点；而 β -环糊精、用石油醚溶解的包合物溶液未出现任何斑点。基于上述结果可得出以下结论：80%乙醇可将包合物中的被包含的成分溶解出来，而石油醚无法溶解出包合物内成分。 β -环糊精对包合物无干扰影响。包合物释放的被包物质与挥发油、物理混合物在薄层G板上的斑点一致，表明包合过程中目标成分未发生改变。石油醚溶解的物理混合物与挥发油、80%乙醇溶解的包合物斑点一致，说明物理混合物中的挥发油并未进入 β -环糊精内部，只是以简单的混合形式附着在 β -环糊精外部。



1: 挥发油；2: 包合物（石油醚溶剂溶解）；3: 包合物（80%乙醇溶剂溶解）；4: β -环糊精；5: 物理混合物

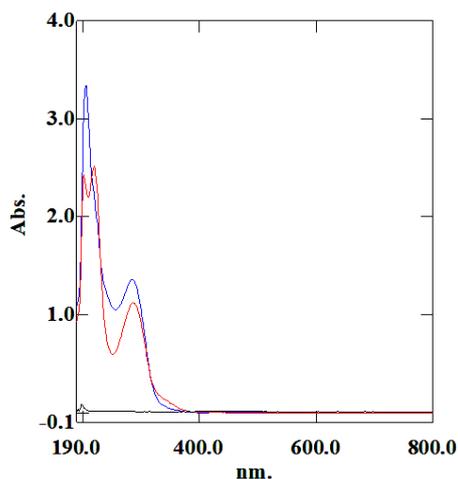
图9 薄层色谱图

Fig.9 Thin layer chromatogram

3.3 紫外分析

分别称取10 g挥发油、1 g β -环糊精、1 g包合物分别置于100 mL的容量瓶中，加80%乙醇适量超声溶解完全后，放冷，加80%乙醇稀释至刻度，即得供试品溶液。以80%乙醇溶液为空白溶剂，在800~190 nm波长范围全波长扫描。结果见图10， β -环糊精溶

液在 800~190 nm 检测波长范围无紫外吸收,可排除其对挥发油和包合物紫外检测的干扰;包合物与挥发油均出现紫外吸收特征且挥发油紫外强于包合物,说明包合物内部含有挥发油成分,包合反应完成,非简单的物理混合。



注: 蓝色曲线—挥发油; 红色曲线—包合物; 黑色曲线—环糊精

图 10 紫外光谱图

Fig.10 UV spectrum

3.4 红外光谱分析

分别称取约 10 mg 挥发油、包合物、物理混合物、 β -环糊精,与 200 mg 干燥的 KBr 粉末混合在玛瑙研钵中充分研磨后,取适量放入压片机制成薄片,放入红外光谱仪中检测。400~4000 cm^{-1} 波数范围内进行红外光谱扫描,每个样品平行扫描 32 次。结果见图 11,从红外光谱图中可以看出,3380 cm^{-1} 附近的宽峰是 O-H 伸缩振动吸收峰,2930 cm^{-1} 附近是 C-H 的伸缩振动吸收峰,1678 cm^{-1} 处是 C=O 的伸缩振动吸收峰,1432 cm^{-1} 处是 $-\text{CH}_2$ 的弯曲振动吸收峰,1150 cm^{-1} 处是 C-O 的伸缩振动吸收峰。990 cm^{-1} 处是 C-H 的弯曲振动吸收峰。根据 FTIR 光谱对比分析,包合物、 β -环糊精、物理混合物及挥发油样品在特征官能团吸收峰上的显著差异,从分子层面证实了包合物的形成。在 3380 cm^{-1} 附近 (O-H 伸缩振动),包合物样品的峰相较于环糊精有增强的趋势,表明油分子被包合进入环糊精空腔后,主体分子间的氢键网络被重组或增强。在 1678 cm^{-1} 处 (C=O 伸缩振动),挥发油样品中 C=O 峰在包合

物中显著减弱,这是由于 C=O 基团被包合在环糊精的疏水空腔内,其振动受到屏蔽和微环境改变所致,而混合物仅显示环糊精与油峰位的叠加,无较为显著变化。此外,2930 cm^{-1} (C-H 伸缩振动)和 990 cm^{-1} (C-H 弯曲振动)吸收峰在包合物中的强度降低,表明包合作用对烷基链 C-H 键振动的限制效应。

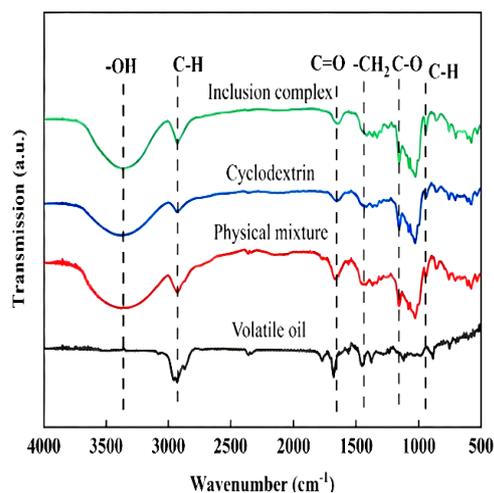


图 11 红外光谱图

Fig.11 Infrared spectrum chart

4 结论

单因素实验显著性检验结果表明,包合温度、搅拌时间对挥发油包合物的包合率、得率、载药量及综合评分均具有极显著影响 ($P < 0.005$); β -环糊精与挥发油的质量体积比对包合率、得率及综合评分影响极显著,对载药量无显著统计学影响;搅拌转速对包合率、综合评分影响显著,对得率与载药量无显著影响。基于上述结果,说明四类因素可作为实验影响因素,将包合温度、搅拌时间、 β -环糊精与挥发油配比、搅拌转速 4 个因素加入后续响应面优化实验,以综合评分为评价指标,考察各因素间的交互作用,筛选最优包合工艺参数。

研究选取包合率、得率、载药量 3 个核心指标构建综合评价体系:其中包合率反映挥发油的包合效率与原料利用率,直接关联药效物质的保留程度;得率反映包合物的最终成品收率,决定工艺的工业化生产适配性与成本控制;载药量反映单位包合物中药效成分的载药量,直接影响后续制剂的处方设

计、成型性与临床给药剂量的准确性。参考文献以及各自指标重要程度,设计包合率占比60%,得率、载药量占比均为20%。

根据响应面实验结果可知,温度对包合率有显著影响:温度升高,包合率明显降低;转速对得率有显著影响:转速越高,得率明显增大。推测其中原因是过高温会导致挥发油挥发为气态,无法与环糊精有效结合;较高转速可促进挥发油与环糊精的结合,提高得率。然而转速过高也会使部分粒径小的包合物被打成泡沫状,泡沫状在抽滤过程中被洗涤液滤掉,导致包合物的质量减小。因此,搅拌的转速并非越高越好,需要结合水量综合考虑。

但实验还存在不足之处,优化的挥发油包合工艺仅为实验室小试结果,后续需开展中试放大,验证其工业化生产的适配性与稳定性。优化了挥发油包合物生产中的温度、转速、时间和环糊精-挥发油质量体积比影响因素,与原生产条件比,有效地降低了生产成本,符合预期目的。为了更深入做系统性综合评价,选取三种评分指标。本研究采用单因素实验和响应面实验的综合分析,确定了最佳的包合工艺条件,通过平行性试验验证了方法的可靠性,可为后续相关生产的研究和开发提供参考。

参考文献

- [1] Zhu L H, Wu Q Y, Chen W K, Liu D H, Chen X, Miao G Z. *Drug Eval.*, 2024, **21(7)**:803-810.
朱良辉, 吴倩颖, 陈伟康, 刘德鸿, 陈希, 缪贵忠. 药品评价, 2024, **21(7)**:803-810.
- [2] Ren M, Sun X Y, He F Y, Zhang L J, Wang Z D, Guo M H, Su Q. *Shandong Chem. Ind.*, 2020, **49(18)**:77-78.
任敏, 孙希阳, 贺丰洋, 张陆军, 王作栋, 郭茗寒, 苏琼. 山东化工, 2020, **49(18)**:77-78.
- [3] Xiong D K, Wan Y R, Zheng X, Xiang Y, Xiong L. *World J. Trad. Chinese*, 2025: 1-16.
熊登科, 万玉荣, 郑新, 向阳, 熊莉. 世界中医药, 2025: 1-16.
- [4] Wang B Q, Li G W, Zhou Z H, Xie Y. *Chin. J. New Drugs*, 2023, **32(16)**:1690-1696.
王炳琪, 李国文, 周振华, 谢燕. 中国新药杂志, 2023, **32(16)**:1690-1696.
- [5] Su X Y, Li B, Chen S Y, Wang X M, Zheng Q, Yang M, Yue P F. *Acta Pharm. Sin.*, 2022, **57(11)**:3301-3309.
苏晓渝, 李彪, 陈水燕, 王新敏, 郑琴, 杨明, 岳鹏飞. 药学学报, 2022, **57(11)**:3301-3309.
- [6] Zhu Y Y, Liu D H, Wu Q Y, Zhu L H, Chen W K. *Chin. J. Drug Eval.*, 2024, **41(2)**:97-100.
朱艳艳, 刘德鸿, 吴倩颖, 朱良辉, 陈伟康. 中国药物评价, 2024, **41(2)**:97-100.
- [7] Guo J G, Yan S D, Jiang X Y, Su Z X, Zhang F, Xie J L, Hao E W, Yao C. *Front. Pharmacol.*, 2024, **15**:1365949.
- [8] Vasconcelos N G, Croda J, Simionatto S. *Microb. Pathog.*, 2018, **120**:198-203.
- [9] Zhu L H, Wu Q Y, Chen W K. *Chem. Reagent*, 2025, **47(7)**:102-107.
朱良辉, 吴倩颖, 陈伟康, 刘德鸿, 陈希, 缪贵忠. 化学试剂, 2025, **47(7)**:102-107.
- [10] Zhu L H, Zhu Y Y, Liu D H, Chen W K. *Chin. Med. Mat.*, 2025, **47(10)**: 2555-2559.
朱良辉, 朱艳艳, 刘德鸿, 陈伟康. 中药材, 2024, **47(10)**:2555-2559.
- [11] Zhang Y. *Chem. Eng. Design Commun.*, 2016, **42(12)**:87,100.
章一. 化工设计通讯, 2016, 42(12):87,100.
- [12] Li N, Liu D W, Zhao H M, Hang L Y, Zhang P. *Chin. Trad. Patent Med.*, 2020, **42(3)**:558-563.
李娜, 刘德旺, 赵红梅, 杭凌宇, 张屏. 中成药, 2020, **42(3)**:558-563.
- [13] Cao L, Li Y K, Cui L L, Gao Y H, Jiang J F. *Glob. Tradit. Chin. Med.*, 2023, **16(5)**:875-880.
曹玲, 李因坤, 崔琳琳, 高艳红, 姜佳峰. 环球中医药, 2023, **16(5)**:875-880.
- [14] Wang Y Y, Liu C H, Ge W J, Li W N. *Shanghai Med. Pharma. J.*, 2020, **41(17)**:65-70.
王艳艳, 刘长河, 葛文静, 李文妮. 上海医药, 2020, **41(17)**:65-70.
- [15] Wei X C, Yang S T, Zhang Y, Zhu Y C, Yan Y Y, Cheng J M, Liu C D. *Chin. Trad. Patent Med.*, 2019, **41(4)**:721-726.
韦小翠, 杨书婷, 张焱, 朱宇超, 颜媛媛, 程建明, 柳春娣. 中成药, 2019, b:721-726.

[16] Yu X T, Huang S, Deng G H, Xu D T, Qiu C Y, Zhang X L, Liu L Y. *Drugs Clin.*, 2023, **38(5)**: 1088-1093.

余欣彤, 黄森, 邓桂海, 徐东婷, 邱彩月, 张雪兰, 刘燎原. 现代药物与临床, 2023, **38(5)**::1088-1093.