

辛夷通窍颗粒挥发油包合工艺的优化及验证



朱玉燕¹, 李 婷¹, 黄志军¹, 周 琪²

1. 武汉理工大学化学化工与生命科学学院 (武汉 430070)

2. 健民药业集团有限公司 (武汉 430050)

【摘要】目的 采用 β -环糊精饱和水溶液法制备辛夷通窍颗粒挥发油包合物, 以提高挥发油在辛夷通窍颗粒中的稳定性。**方法** 以总挥发油包合率及百秋李醇包合率为评价指标, 基于正交试验采用综合评分法对包合物的制备工艺进行优化, 并利用气相色谱-质谱联用、傅里叶变换红外光谱、热分析、粉末 X-射线衍射、分子对接等技术对包合物进行表征分析, 采用影响因素试验对包合物的稳定性进行考察。**结果** 优选的包合工艺为: β -环糊精与挥发油比例为 9 : 1, 包合温度为 25℃, 包合时间为 3 h, 所得包合物总挥发油的平均包合率为 85.08%, 百秋李醇的平均包合率为 84.93%。包合物的表征结果显示, 挥发油进入 β -环糊精空腔内, 占据空腔内水分子位置, 与 β -环糊精通过氢键作用形成新的物相。稳定性结果显示, 包合物在光照 (光照强度 $4\,500\text{ lx} \pm 500\text{ lx}$)、高温 (60℃)、高湿 (相对湿度 75%) 条件下放置 10 d, 挥发油含量保持稳定。**结论** 该包合工艺安全, 稳定性好, 且包合率高, 可用于制备辛夷通窍颗粒挥发油包合物, 显著提高挥发油稳定性及产品质量, 适合工业化生产。

【关键词】 辛夷通窍颗粒; β -环糊精; 包合物; 挥发油; 百秋李醇; 饱和水溶液法; 表征; 正交试验

【中图分类号】 R283

【文献标识码】 A

Optimization and verification of the inclusion process of volatile oil from Xinyi Tongqiao granules

ZHU Yuyan¹, LI Ting¹, HUANG Zhijun¹, ZHOU Qi²

1. School of Chemical Engineering and Life Sciences, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China

2. Jianmin Pharmaceutical Group Co., Ltd, Wuhan 430050, China

Corresponding author: HUANG Zhijun, Email: huangzhijun@whut.edu.cn

【Abstract】Objective To prepare the volatile oil inclusion complexes of Xinyi Tongqiao granules by β -cyclodextrin saturated water solution method, and to enhance the stability of volatile oils in Xinyi Tongqiao granules. **Methods** The complexation rate of total volatile oil and patchouli alcohol was used as evaluation indices. The preparation process was optimized using a comprehensive scoring method based on an orthogonal test. The inclusion complexes were characterized by gas chromatography-mass (GC/MS) spectrometry, Fourier transform infrared spectroscopy, thermal analysis, powder X-ray diffraction and molecular docking. The stability was evaluated through an influence factor test. **Results** The optimum inclusion process was as follows: β -cyclodextrin to

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202508082

基金项目: 湖北省科技重大专项项目 (2022ACA003)

通信作者: 黄志军, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: huangzhijun@whut.edu.cn

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

volatile oils ratio of 9 : 1, inclusion temperature of 25 °C, and inclusion time of 3 hours. Under these conditions, the average complexation rate for total volatile oil and patchouli alcohol reached 85.08% and 84.93%, respectively. Characterization results indicated that the volatile oil entered the β -cyclodextrin cavity, occupied the position of water molecules in the cavity, and formed new substances via hydrogen bonds with β -cyclodextrin. The stability tests demonstrated that the volatile oil content in the inclusion complexes remained stable when placed under light (light intensity $4\,500\text{ lx} \pm 500\text{ lx}$), high temperature (60°C) and high humidity (75% relative humidity) for 10 days. **Conclusion** This inclusion process is safe and stable, and has a high complexation rate. It can be used to prepare volatile oil inclusion complexes of Xinyi Tongqiao granules, significantly improving the stability of volatile oil and product quality. It is suitable for industrial production.

【Keywords】 Xinyi Tongqiao granules; β -cyclodextrin; Inclusion complexes; Volatile oils; Patchouli alcohol; Saturated water solution method; Characterization; Orthogonal test

辛夷通窍颗粒为健民药业集团股份有限公司在研品种,处方由辛夷、广藿香、防风等药味组成,具有散风通窍、健脾化湿的功效,用于治疗过敏性鼻炎。处方中辛夷、广藿香等多个药味含有挥发油,具有广泛的药理活性,如广藿香挥发油具有抗菌、抗炎、调节免疫等活性^[1],辛夷挥发油具有抗过敏、抗菌等活性^[2]。挥发油的药理活性与本品功能主治息息相关,为重要的药效物质。传统制剂工艺的挥发油加入方式是在制粒完成后降温工序或总混时,通过喷洒的方式加入颗粒中,然后进行密封包装保存。由于挥发油具有易挥发、易氧化等理化性质,导致这种生产方式存在明显的局限性,难以充分保留挥发油,且在储存过程中容易挥发和氧化,引起变质,最终影响产品质量及疗效。本文采用 β -环糊精对挥发油进行包合,提高挥发油稳定性,再将所得包合物加入制剂中,保障制剂成品在储存过程中的质量稳定^[3-4]。

β -环糊精由7个D-吡喃葡萄糖单位组成,通过 α -1,4-糖苷键连接形成疏水空腔,呈上宽下窄、两端开口的中空筒状物,具有内疏水外亲水的特性^[5]。这种特性使得疏水性的小分子化合物可进入空腔内,通过分子间作用力与 β -环糊精形成包合物,改善其理化性质,该工艺被广泛应用于药物制剂中^[4]。李双双等^[6]采用 β -环糊精包合椒香温中止痛方挥发油,增强挥发油成分的稳定性;赵善梅等^[7]利用 β -环糊精包合 α -松油醇,增强活性分子的缓释性能;Franco等^[8]通过超临界反溶剂法,利用 β -环糊精制备非甾体抗炎药物的包合物,从而加速了药物的释放。本品挥发油成分多为萜类化合物,分子量较小,易进入 β -环糊精的空腔内形成稳定包合物,故可采用 β -

环糊精对本品挥发油进行包合研究。

为适应工业化生产,本文采用 β -环糊精饱和水溶液法,以总挥发油和百秋李醇的包合率作为评价指标,结合正交试验设计,并以综合评分法对辛夷通窍颗粒挥发油的包合工艺参数进行评价,从而得到最佳包合物制备工艺。并通过气相色谱-质谱联用(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)、傅里叶变换红外光谱(Fourier transform infrared spectroscopy, FT-IR)、差示扫描量热法/热重分析(differential scanning calorimetry/thermogravimetric analysis, DSC/TGA)及粉末X-射线衍射(powder X-ray diffractometer, PXRD)对所得包合物进行表征^[9],以期提高挥发油稳定性,保障产品质量,为辛夷通窍颗粒的制备提供理论基础及试验依据。

1 材料

1.1 主要仪器

T25 digital ULTRA TURRAX 型高剪切分散机(德国 IKA 仪器设备有限公司); DZTW 型调温电热套(北京市永光明医疗仪器有限公司); 101-3AB 型电热鼓风干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司); SHZ-D III 型循环水真空泵(巩义市予华仪器有限公司); ME104E 型分析天平(感量: 0.1 mg)和 XPR36PR 型分析天平(感量: 0.001 mg)购自瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司; 8890-5977C 单杆气质联用仪和 GC-8860 购自美国 Agilent 公司; Nicolet Summit 型傅里叶红外变换分光光度计(美国赛默飞世尔科技有限公司); Miniflex 600 型 X 射线衍射仪(日本理学株式会社); STA449C/3/G 型综合热分析仪(德国耐驰仪器公司)。

1.2 主要药品与试剂

辛夷(产地:河南南阳,批号:240101)、广藿香(产地:广东湛江,批号:240101)、防风(产地:内蒙赤峰,批号:240101)均购自安徽华鼎堂中药饮片科技有限公司,经湖北中医药大学鉴定教研室杨红兵教授鉴定检验符合《中国药典(2025年版)》相关规定;正十八烷(批号:111636-201804,纯度100%)和百秋李醇(批号:110772-202310,纯度99.3%)购自中国食品药品检定研究院; β -环糊精(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号:240901);甲醇(分析纯,批号:20240326)和乙酸乙酯(分析纯,批号:20230509)购自国药集团化学试剂有限公司;水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 包合物的制备

2.1.1 挥发油提取

取相当于辛夷通窍颗粒处方量100倍的辛夷、广藿香、防风,加6倍量水,采用水蒸气蒸馏法提取5 h,静置1 h,待油水完全分层后收集挥发油,挥发油得率为0.47%。

2.1.2 包合物制备

采用饱和水溶液法制备包合物^[7,10]。取 β -环糊精适量,加水使其充分混匀,采用高剪切分散机进行搅拌(转速:5 000 r/min),逐滴加入1 mL挥发油,恒温包合一定时间后,冷却至室温,于2~8℃静置过夜,抽滤,干燥,称重,即得。

2.2 百秋李醇的含量测定

2.2.1 溶液的制备

①内标溶液:取正十八烷适量,精密称定,加乙酸乙酯制成2.5 mg/mL的溶液,作为内标溶液。

②对照品溶液:取百秋李醇对照品适量,精密称定,置25 mL量瓶中,精密加入内标溶液1 mL,用乙酸乙酯稀释至刻度,摇匀,制成0.2 mg/mL的百秋李醇溶液,作为对照品溶液。

③对照品储备液:取百秋李醇对照品适量,精密称定,置25 mL量瓶中,用乙酸乙酯稀释至刻度,摇匀,制成2 mg/mL的百秋李醇溶液,即得。

④阴性样品溶液:取阴性挥发油(即取处方量除广藿香以外的各味饮片按“2.1.1”项下方法制得的挥发油)100 μ L,置25 mL量瓶中,精密

加入内标溶液1 mL,用乙酸乙酯稀释至刻度,摇匀,即得。

⑤供试品溶液:取包合物,研细,称取约1 g,精密称定,置圆底烧瓶中,加水150 mL,连接挥发油测定器,自测定器上端加水至刻度,并溢流入烧瓶时为止,再加乙酸乙酯2 mL,连接冷凝管,加热至沸,并保持微沸3 h,放冷,分取乙酸乙酯层,置25 mL量瓶中,再精密加入内标溶液1 mL,加乙酸乙酯定容至刻度,摇匀,即得。

2.2.2 GC条件

采用HP-5毛细管气相色谱柱(30 m \times 0.32 mm,0.25 μ m);程序升温:初始温度85℃,保持5 min,以4℃/min的速率升温至125℃,保持2 min,再以4℃/min的速率升温至160℃,保持2 min,再以10℃/min的速率升温至280℃,保持10 min;进样口温度:280℃;检测器:火焰离子化检测器;检测器温度:280℃;分流比:20:1;进样量:1 μ L。

2.2.3 方法学考察

①专属性试验。按“2.2.2”项下色谱条件,分别将阴性样品溶液、对照品溶液、供试品溶液注入气相色谱仪,并记录色谱图。结果如图1所示,在百秋李醇色谱峰相应位置处,阴性样品溶液色谱图中无相应色谱峰,供试品溶液色谱图中存在相应色谱峰,且保持时间一致,表明该方法专属性良好。

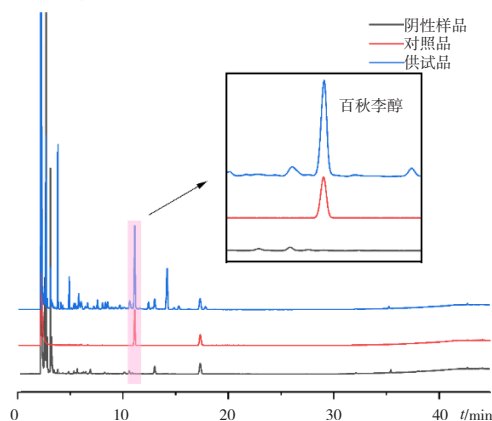


图1 专属性GC色谱图

Figure 1. Specificity GC chromatogram

②线性考察。取百秋李醇对照品适量,精密称定,置25 mL量瓶中,分别精密加入1 mL内标液,用乙酸乙酯定容至刻度,摇匀,配制成质量浓度分别为0.019 2、0.096 0、0.192 0、0.480 1、0.960 2、3.053 3 mg/mL的系列对照品溶液,按“2.2.2”项

下色谱条件进样测定,记录色谱峰面积。以对照品溶液浓度(X , mg/mL)为横坐标、对照品与内标物峰面积的比值(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程: $Y=8.270\ 4X+0.171\ 9$ ($r=0.999\ 7$),表明百秋李醇浓度在 0.019 2~3.053 3 mg/mL 范围内线性关系良好。

③精密密度试验。取浓度为 0.2 mg/mL 的对照品溶液,按“2.2.2”项下色谱条件连续进样 6 针,记录色谱峰面积。结果显示对照品与内标物峰面积比值的 RSD 为 1.1% ($n=6$),表明该仪器精密密度良好。

④稳定性试验。取同一供试品溶液,分别于室温放置 0、3、6、9、12、24 h 后,按“2.2.2”项下色谱条件进样测定,记录色谱峰面积。结果显示对照品与内标物峰面积比值的 RSD 为 0.83% ($n=6$),表明供试品溶液在室温条件下放置 24 h 内稳定性良好。

⑤重复性试验。取同一批包合物,按“2.2.1”项下方法平行制备 6 份供试品溶液,并按“2.2.2”项下色谱条件进样测定,记录色谱峰面积。结果显示包合物中百秋李醇的平均含量为 0.80%, RSD 为 0.85% ($n=6$),表明该方法重复性良好。

⑥加样回收率试验。取已知含量的包合物 0.5 g,精密称定,置圆底烧瓶中,再精密加入“2.2.1”项下对照品储备液 2 mL,加水 150 mL,连接挥发油测定器,自测定器上端加水至刻度,并溢流入烧瓶时为止,再加乙酸乙酯 2 mL,连接冷凝管,加热至沸,并保持微沸 3 h,放冷,分取乙酸乙酯层,置 25 mL 量瓶中,再精密加入内标溶液 1 mL,加乙酸乙酯定容至刻度,摇匀,即得。按“2.2.2”项下色谱条件进样测定,记录色谱峰面积。结果显示百秋李醇的平均回收率为 98.68%, RSD 为 2.98% ($n=6$),表明该方法准确度良好。

2.3 包合工艺评价方法

2.3.1 总挥发油包合率测定

取包合物适量,精密称定,置 500 mL 圆底烧瓶中,加入 200 mL 蒸馏水与数粒玻璃珠,按《中国药典(2025 年版)》通则 2204 甲法中的挥发油测定法^[11]进行挥发油测定,保持微沸约 3 h,静置 1 h 后,读取挥发油量,按下式计算总挥发油包合率:

总挥发油包合率(%) = 包合物挥发油测定量(mL) × 包合物总量(g) / [挥发油加入量(mL) ×

包合物取样量(g) × 空白回收率] × 100%

2.3.2 挥发油空白回收率测定

取挥发油 1 mL,置 500 mL 圆底烧瓶中,加入蒸馏水 200 mL 与数粒玻璃珠振摇,按“2.3.1”项下包合物总挥发油包合率测定法进行挥发油测定,读取挥发油量,按下式计算空白回收率。经 6 次平行试验测定,空白回收率平均值为 94%:

空白回收率(%) = 挥发油测定量(mL) / 挥发油加入量(mL) × 100%

2.3.3 百秋李醇包合率测定

取包合物适量,按“2.2.1”项下方法制备供试品溶液,并按“2.2.2”项下色谱条件进样测定,记录正十八烷和百秋李醇的峰面积,利用内标法计算包合物中百秋李醇的含量,并按下式计算百秋李醇包合率:

百秋李醇包合率(%) = 包合物中百秋李醇含量(mg/g) × 包合物总量(g) / [挥发油中百秋李醇含量(mg/mL) × 挥发油加入量(mL)] × 100%

2.4 正交试验优化包合工艺

以 β -环糊精与挥发油投料比(A)、包合时间(B)、包合温度(C)为考察因素,每个因素 3 个水平,采用 $L_9(3^4)$ 设计正交试验表,因素水平见表 1。按“2.1.2”项下方法进行正交试验,采用无量纲化加权综合评分法对包合工艺进行评价。挥发油总包合率反映挥发油总体的包合情况,具有群体性,权重系数定为 0.6;百秋李醇为挥发油的代表性成分,反映具体成分的包合情况,具有个体性,权重系数定为 0.4。按下式计算无量纲化综合评分的结果:

综合评分 = 实测总挥发油包合率/理论挥发油总包合率 × 0.6 + 百秋李醇包合率/理论百秋李醇包合率 × 0.4

根据正交试验极差分析结果(表 2),各因素影响程度大小依次为: β -环糊精与挥发油比例(A) > 包合温度(C) > 包合时间(B);方差分析结果(表 3)显示, β -环糊精与挥发油比例对挥发油包合率有显著影响($P < 0.05$),包合时间和包合温度对挥发油包合率没有显著影响($P > 0.05$)。因此,最佳的包合工艺为: $A_3C_1B_3$,即 β -环糊精与挥发油比例为 9:1,包合温度为 25℃,包合时间为 3 h。

对最佳的包合工艺进行 3 批小试验证,表 4 结果显示,总挥发油平均含量为 0.094 3 mL/g,平

均包合率为 85.08%；百秋李醇平均含量为 0.82%，平均包合率为 84.93%。结果表明该包合工艺稳定可行。

2.5 包合物表征

2.5.1 GC-MS

GC 条件同“2.2.2”项。质谱条件采用电子轰击离子源，电子能量 70 eV，离子源温度 200℃，质谱仪接口温度 280℃，四极杆温度 150℃，质谱扫描范围 m/z 80~1 050。记录气质联用谱图（图2），包合物中可检测到多种挥发油成分^[1-2, 12]，说明包合物中含有挥发油成分，包合物制备成功。包合物

主要成分见表 5。

2.5.2 DSC/TGA

将样品研细，过 200 目筛网，称取样品适量，在 50 mL/min 的氮气保护下，温度以 10℃ /min 的速率从 30℃ 升至 500℃，记录样品质量变化以及热流变化。由图 3A 可知，β-环糊精的 DSC 图在 103.3℃ 处存在 1 个尖锐的吸热峰，TGA 图对应质量损失为 8.43%，推测为结晶水的蒸发^[13]，在 240.1℃ 时开始熔融分解。由图 3B 可知，包合物的 DSC 图在 102.7℃ 处存在 1 个宽的弥散吸热峰，TGA 图对应质量损失仅 3.35%，明显低于 β-环糊

表1 正交试验因素水平

Table 1. Factors and levels of orthogonal test

水平	β-环糊精（g）与挥发油（mL）比例 A	包合时间（h）B	包合温度（℃）C
1	3：1	1	25
2	6：1	2	40
3	9：1	3	60

表2 正交试验结果

Table 2. Results of orthogonal test

试验号	A	B	C	D（误差）	总挥发油包合率（%）	百秋李醇包合率（%）	综合评分
1	1	1	1	1	53.14	56.15	0.621 3
2	1	2	2	2	59.55	59.61	0.681 0
3	1	3	3	3	47.74	62.87	0.615 2
4	2	1	2	3	68.39	62.26	0.753 7
5	2	2	3	1	65.89	51.36	0.686 6
6	2	3	1	2	75.76	79.34	0.882 5
7	3	1	3	2	75.84	79.55	0.884 0
8	3	2	1	3	85.96	87.20	0.988 4
9	3	3	2	1	87.66	80.02	0.967 1
K1	1.917 5	2.259 0	2.492 2	2.275 0			
K2	2.322 8	2.356 0	2.401 8	2.447 5			
K3	2.839 5	2.464 8	2.185 8	2.357 3			
R	0.922 0	0.205 8	0.306 4	0.172 5			

表3 方差分析结果

Table 3. Results of variance analysis

方差来源	III 类平方和	自由度	均方	F	P
A	0.092	2	0.046	40.382	0.024
B	0.016	2	0.008	7.265	0.121
C	0.019	2	0.010	8.477	0.106
误差	0.002	2	0.001		

注：F_{0.05}(2,2)=19.00。

表4 验证试验结果（n=3）

Table 4. Verification test results (n=3)

批号	总挥发油包合率（%）	百秋李醇包合率（%）	总挥发油含量（mL/g）	百秋李醇含量（%）
BHW24052201	82.96	84.48	0.092 6	0.819
BHW24052202	85.08	86.47	0.094 6	0.825
BHW24052203	87.21	83.84	0.095 7	0.816
平均值	85.08	84.93	0.094 3	0.820

精的重量损失。此外，包合物 DSC 图显示在 150℃ 后存在宽的吸热峰，表明包合物逐渐吸热直至发生熔融分解。结合稳定性试验，包合物在 105℃ 干燥 3 h，挥发油量基本不变，说明包合挥发油后 β-环糊精空腔内结晶水减少，挥发油占据空腔内结晶水位置，与 β-环糊精作用形成包合物^[14]。

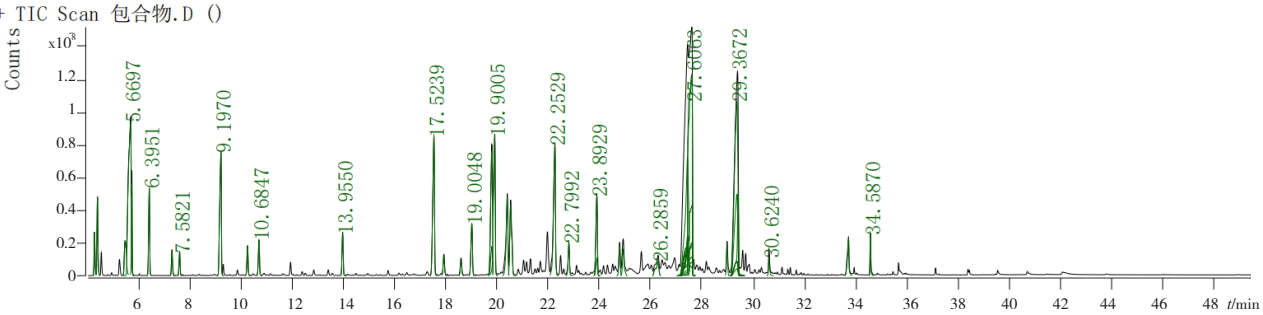


图2 包合物GC-MS谱图
Figure 2. GC-MS spectrogram of inclusion complexes

表5 包合物化学成分
Table 5. Chemical constituents of inclusion complexes

编号	保留时间（min）	化合物名称	CAS号	分子式	峰面积/百秋李醇峰面积（%）
1	4.254 2	水合桉烯	3387-41-5	C ₁₀ H ₁₆	4.69
2	4.370 0	β-蒎烯	127-91-3	C ₁₀ H ₁₆	9.10
3	5.450 8	百里香素	99-87-6	C ₁₀ H ₁₄	8.52
4	5.669 7	D-柠檬烯	5989-27-5	C ₁₀ H ₁₆	50.19
5	5.713 2	桉叶油醇	470-82-6	C ₁₀ H ₁₈ O	7.75
6	6.395 1	γ-松油烯	99-85-4	C ₁₀ H ₁₆	10.99
7	7.280 3	α-松油烯	99-86-5	C ₁₀ H ₁₆	2.80
8	7.582 1	芳樟醇	78-70-6	C ₁₀ H ₁₈ O	2.76
9	9.197 0	右旋樟脑	464-49-3	C ₁₀ H ₁₆ O	23.40
10	10.237 8	(-)-蒎烯-4-醇	20126-76-5	C ₁₀ H ₁₈ O	3.96
11	10.684 7	α-松油醇	98-55-5	C ₁₀ H ₁₈ O	4.86
12	13.955 0	L-乙酸冰片酯	5655-61-8	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	5.73
13	17.913 1	β-榄香烯	515-13-9	C ₁₅ H ₂₄	3.05
14	19.004 8	石竹烯	87-44-5	C ₁₅ H ₂₄	9.30
15	19.785 1	α-愈创木烯	3691-12-1	C ₁₅ H ₂₄	25.00
16	19.900 5	(+)-塞契肯	20085-93-2	C ₁₅ H ₂₄	29.92
17	20.391 9	α-广藿香烯	560-32-7	C ₁₅ H ₂₄	15.63
18	22.252 9	Δ-布藜烯	3691-11-0	C ₁₅ H ₂₄	29.49
19	23.892 9	诺帕通烯醇	41429-52-1	C ₁₄ H ₂₂ O	14.03
20	24.783 2	(-)-氧化石竹烯	1139-30-6	C ₁₅ H ₂₄ O	4.53
21	26.285 9	蓝桉醇	51371-47-2	C ₁₅ H ₂₆ O	5.13
22	27.376 8	深黄水芹酮	19937-86-1	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	3.95
23	27.438 6	天青烯	22567-17-5	C ₁₅ H ₂₄	47.50
24	27.441 4	三氟甲氧基苯	456-55-3	C ₇ H ₅ F ₃ O	14.60
25	27.606 3	百秋李醇	5986-55-0	C ₁₅ H ₂₆ O	100.00
26	29.356 9	间硝基对氨基苯乙醚	616-86-4	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃	2.71
27	29.367 2	广藿香酮	23800-56-8	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	68.22
28	29.409 4	法呢醇	4602-84-0	C ₁₅ H ₂₆ O	15.29
29	30.624 0	木香醇	515-20-8	C ₁₅ H ₂₄ O	2.35
30	34.587 0	人参炔醇	81203-57-8	C ₁₇ H ₂₄ O	3.82

2.5.3 FT-IR

采用溴化钾压片法进行样品制备^[15]。称取约 1 mg 干燥的样品与 100 mg 溴化钾混合研磨后,使用油压机将样品压成 0.1 mm 透明片。扫描范围为 4 000~400 cm^{-1} ,分辨率为 4 cm^{-1} ,扫描次数为 16 次,记录红外光谱图。由包合物与 β -环糊精红外光谱对比图(图 4)可知,两者仅在 O-H 伸缩振动峰处存在明显差异, β -环糊精在 3 396 cm^{-1} 处存在 1 个宽的吸收峰,而包合物蓝移至 3 379 cm^{-1} ,表明挥发油和 β -环糊精之间形成了氢键^[15],且未出现其他官能团有差异的吸收峰,说明挥发油与 β -环糊精主要以氢键作用形成包合物^[16]。

2.5.4 PXRD

将样品研细后过 200 目筛网,称取适量,用玻璃片压平,置于 X 射线粉末衍射仪测试台。测定条件: Cu K α 辐射,管电压 40 kV,管电流

15 mA, 2 θ 扫描范围: 5~80°, 扫描速度 8°/min, 步长 0.06°, 记录 PXRD 谱图。以 MDI Jade 6.0 对所得 PXRD 图谱进行检索和分析,采用 Origin 2024b 软件对所得数据进行绘图。 β -环糊精与包合物的 PXRD 图(图 5)显示, β -环糊精 PXRD 图的特征峰 2 θ 为 6.2、10.7、12.5、14.7、15.4、17.7、18.8、19.6°, 而包合物特征峰 2 θ 为 6.1、7.2、9.9、12.0、14.5、17.7、18.3°, 两者存在明显差异,说明有新的物相形成,即挥发油与 β -环糊精形成包合物^[17]。

2.5.5 分子对接技术的应用

以百秋李醇为辛夷通窍颗粒挥发油代表性成分,运用分子对接技术模拟计算百秋李醇与 β -环糊精包合模式^[18]。利用 Chemdraw 21.0.0 构建百秋李醇分子和 β -环糊精的初始结构,采用 Chem 3D 21.0.0 中 MM2 模块对两者的构象进行最小能量优化。 β -环糊精设置为刚性受体,百秋李

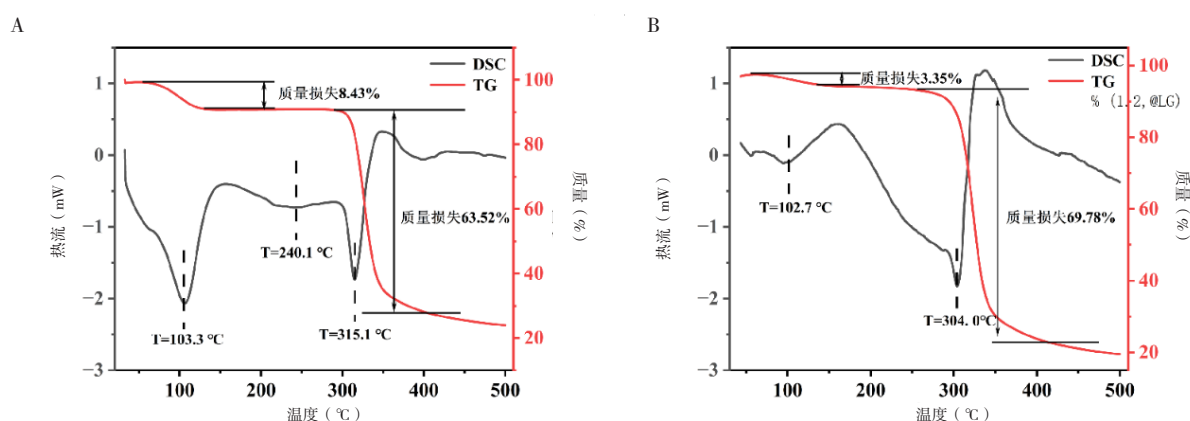


图3 包合物和 β -环糊精的DSC和TG图

Figure 3. DSC and TG thermograms of β -CD and inclusion complexes

注: A. β -环糊精; B. 包合物。

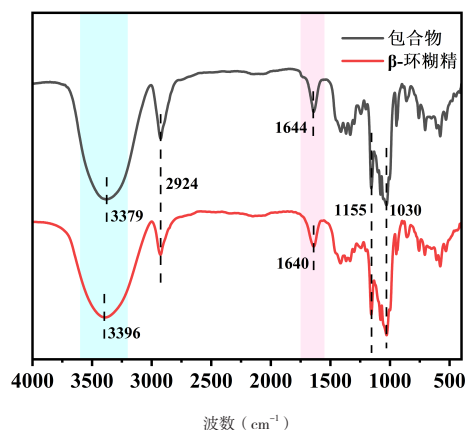


图4 包合物和 β -环糊精的FT-IR图

Figure 4. FT-IR spectrum of inclusion complexes and β -CD

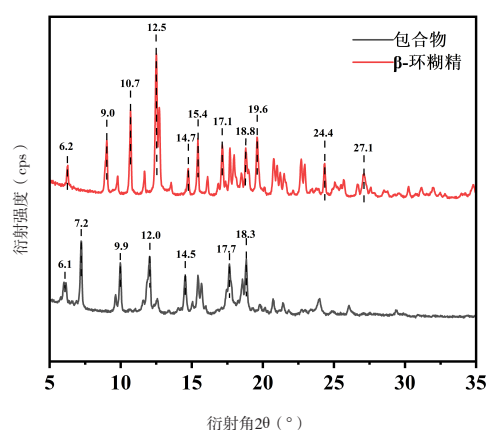


图5 包合物和 β -环糊精的PXRD图

Figure 5. PXRD spectrum of inclusion complexes and β -CD

醇设置为配体, 采用 Autodock 4 软件完成分子对接计算, 利用 Pymol 软件对分子对接结果进行可视化分析。 β -环糊精与百秋李醇小分子之间的结合程度, 可以用结合能来表示, 较低结合能表示两者结合的可能性更大, 结合的构象更稳定^[19]。当结合能 ≤ -7.0 kcal/mol 时, 认为两者有强烈的结合活性^[20]。选取两者结合自由能最低的构象 ($\Delta G = -7.68$ kcal/mol), 利用 PyMOL 软件进行可视化分析。图 6A 与图 6B 分别为包合物分子对接结构的大端口和小端口正视图, 表明百秋李醇分子进入了 β -环糊精的空腔内部, 并通过氢键作用形成稳定的包合物结构。

2.6 包合物稳定性考察

参考《中国药典(2025年版)》四部 9001 原料药与制剂稳定性试验指导原则^[11], 对包合物

及挥发油与 β -环糊精的物理混合物进行影响因素试验考察。分别取包合物与物理混合物适量置开口称量瓶中, 分别放置于高温 (60°C), 高湿 (相对湿度 $75\% \pm 1\%$) 和强光 ($4500 \text{ lx} \pm 500 \text{ lx}$) 条件下, 并于第 5 天和第 10 天取样, 分别检测包合物与物理混合物的总挥发油含量及百秋李醇含量, 并与放置前 (第 0 天) 含量进行比较, 计算总挥发油与百秋李醇保留率。

结果如图 7 所示, 与放置前 (第 0 天) 含量相比, 包合物在高温、高湿及强光放置 10 d, 总挥发油含量及百秋李醇含量无明显变化, 保留率均在 95% 以上; 而物理混合物总挥发油含量及百秋李醇含量显著降低, 保留率约为 50%。说明挥发油与 β -环糊精形成包合物后, 挥发油的稳定性显著提高。

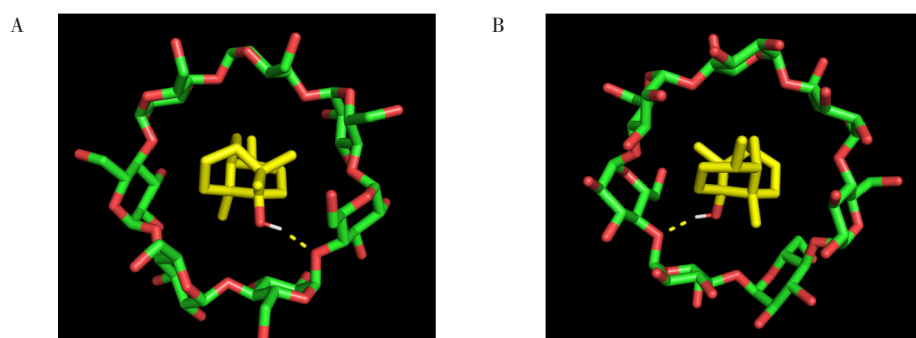


图6 包合物的分子对接研究

Figure 6. Molecular docking study of inclusion complexes

注: A. 包合物分子对接结构大端口; B. 包合物分子对接结构小端口。

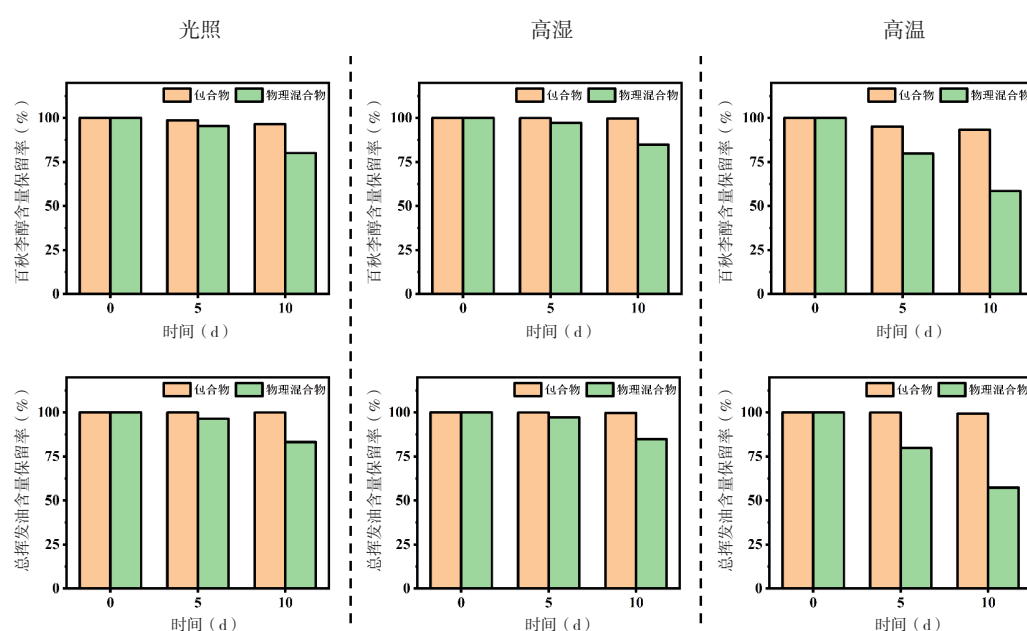


图7 包合物稳定性结果 ($n=2$)

Fig. 7 Stability results of inclusion complexes ($n=2$)

3 讨论

挥发油具有易挥发、易氧化等特性,直接加入制剂中,对产品制剂工艺、储存条件及贮存期均需严格控制,而制成包合物后,挥发油的稳定性明显提高,解决了挥发油不稳定带来的质量问题。

包合率是评价包合工艺优劣的关键指标。而总挥发油包合率测定是包合工艺评价常用方法,但该方法在读取挥发油量时,主观性较强,结果易产生波动。通过测定挥发油中特定成分的包合率,可以很好的弥补这一缺点。因此,本文以总挥发油包合率及指标成分百秋李醇包合率相结合的综合评分法进行评价,避免仅以总挥发油包合率为评价指标的主观影响,评价结果更佳可靠。但根据正交试验优选的包合工艺 3 批小试验证的包合率低于正交试验 8 号所得的包合率,两者工艺参数主要差异在包合时间上,而根据正交试验的极差分析及方差分析结果可知,包合时间不是影响包合率的显著因素。同时,对两种工艺参数所得的包合率进行统计分析,结果无明显差异。考虑到正交试验是小试研究,包合 2 h 或 3 h 均能使挥发油完全包合,为了匹配生产放大研究,保证挥发油完全包合,因此本文包合时间采用了 3 h,即最优包合工艺:β-环糊精与挥发油比例为 9:1,包合温度为 25℃,包合时间为 3 h。

本文通过 GC-MS、FT-IR、DSC/TGA、PXRD 及分子对接技术等方法证明挥发油进入 β-环糊精空腔内,占据水分子位置,通过氢键作用形成包合物,而并不是吸附作用形成混合物。但这些表征技术在探明包合物内部结构信息方面尚显不足,若能通过单晶 X 射线衍射、电镜等技术获得包合物内部分子结构信息,将能更直观探析挥发油与 β-环糊精的作用方式,从而更能了解挥发油与 β-环糊精包合机理^[21]。

本研究为复方中药挥发油的稳定性提升及后续制剂开发提供了理论依据与技术支撑,尤其对易挥发、易氧化成分的长期储存及质量控制具有重要意义。

参考文献

- 1 李楚,荆文光,莫小路,等.广藿香化学成分和药理作用研究进展及潜在质量标志物预测分析[J].中国药学杂志,2023,58(11):954-965.[Li C, Jing WG, Mo XL, et al. Research

- progress in chemical constituents and pharmacological effects of Pogostemon cablin and predictive analysis of quality marker[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2023, 58(11): 954-965.] DOI: 10.11669/cpj.2023.11.002.
- 2 李心如,徐发红,范奇盼,等.辛夷挥发油提取方法及辛夷化学成分、药理作用研究进展[J].中国野生植物资源,2023,42(12):84-89.[Li XR, Xu FH, Fan QP, et al. Research progress on extraction methods of essential oil from Magnoliae flos, chemical constituents and pharmacological effects of Magnoliae flos[J]. Chinese Wild Plant Resources, 2023, 42(12): 84-89.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-9690.2023.12.015.
 - 3 吴意,万娜,刘阳,等.中药挥发油稳定性影响因素、变化机制及保护策略[J].中草药,2022,53(21):6900-6908.[Wu Y, Wan N, Liu Y, et al. Influencing factors, changing mechanisms and protection strategies of volatile oil from traditional Chinese medicine[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2022, 53(21): 6900-6908.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.21.029.
 - 4 廖才智.β-环糊精的应用研究进展[J].化工科技,2010,18(5):69-72.[Liao CZ. Progress in the applications of β-cyclodextrin[J]. Science & Technology in Chemical Industry, 2010, 18(5): 69-72.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0511.2010.05.018.
 - 5 李皓天,宋杰枫,李心如,等.β-环糊精纳米材料的制备及应用研究进展[J].中国塑料,2025,39(5):123-131.[Li HT, Song JF, Li XR, et al. Research progress in preparation and applications of β-cyclodextrin nanomaterial[J]. China Plastics, 2025, 39(5): 123-131.] DOI: 10.19491/j.issn.1001-9278.2025.05.020.
 - 6 李双双,李希,邓谦,等.椒香温中止痛方挥发油 β-环糊精包合工艺优化及其包合物表征[J].中成药,2020,42(12):3128-3134.[Li SS, Li X, Deng Q, et al. Optimization of β-cyclodextrin inclusion process for volatile oils in Jiaoxiang Wenzhong Zhitong decoction and characterization of inclusion compounds[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2020, 42(12): 3128-3134.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.12.003.
 - 7 赵善梅,冯馨,汪超,等.α-松油醇与 β-环糊精包合物的制备及特性[J].食品与发酵科技,2024,60(6):40-45.[Zhao SM, Feng X, Wang C, et al. Production and characteristics of α-terpineol/β-cyclodextrin clathrate compound[J]. Sichuan Food and Fermentation, 2024, 60(6): 40-45.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-506X.2024.06-006.
 - 8 Franco P, De Marco I. Preparation of non-steroidal anti-inflammatory drug/β-cyclodextrin inclusion complexes by supercritical antisolvent process[J]. J CO2 Util, 2021, 44: 101397. DOI: 10.1016/j.jcou.2020.101397.
 - 9 蔡俊飞,钱海珊,马云淑.包合物的表征及在现代制剂中的应用研究进展[J].西北药学杂志,2021,36(5):849-852.[Cai JF, Qian HS, Ma YS. Characterization of inclusion compounds and research progress in application in modern preparations[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2021, 36(5): 849-852.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2021.05.031.
 - 10 郝晓卓,姜国志,李军山.Box-Behnken 响应面法优化荆芥穗挥发油 β-环糊精包合物的高速剪切包合工艺[J].现代药物与临床,2024,39(6):1454-1459.[Hao XZ,

- Jiang GZ, Li JS. Optimization of high-speed shear inclusion process on Schizonepetae Spica volatile oil- β -cyclodextrin inclusion complex by Box-Behnken response surface method[J]. *Drugs & Clinic*, 2024, 39(6): 1454–1459.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.011](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.011).
- 11 中国药典 2025 年版. 四部 [S]. 2025: 268, 492–494.
- 12 陈雨秋, 张涛, 陈长宝, 等. 防风的化学成分、提取工艺及药理作用研究进展 [J]. *江苏农业科学*, 2021, 49(9): 43–48. [Chen YQ, Zhang T, Chen CB, et al. Research progress on chemical constituents, extraction technology and pharmacological effects of *Saposhnikovia divaricate* [J]. *Jiangsu Agricultural Sciences*, 2021, 49(9): 43–48.] DOI: [10.15889/j.issn.1002-1302.2021.09.007](https://doi.org/10.15889/j.issn.1002-1302.2021.09.007).
- 13 马超, 刘怡麟, 唐嘉婧, 等. 基于 β -环糊精修饰的抗高温降解失剂 [J]. *油田化学*, 2025, 42(1): 1–7. [Ma C, Liu YL, Tang JJ, et al. High temperature resistance fluid Loss reducer modified by β -cyclodextrin [J]. *Oilfield Chemistry*, 2025, 42(1): 1–7.] DOI: [10.19346/j.cnki.1000-4092.2025.01.001](https://doi.org/10.19346/j.cnki.1000-4092.2025.01.001).
- 14 Siva S, Li C, Cui H, et al. Encapsulation of essential oil components with methyl- β -cyclodextrin using ultrasonication: solubility, characterization, DPPH and antibacterial assay [J]. *Ultrason Sonochem*, 2020, 64: 104997. DOI: [10.1016/j.ultsonch.2020.104997](https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.104997).
- 15 Mohandoss S, Velu KS, Wahab R, et al. Enhanced solubility and biological activities of flufenamic acid through β -Cyclodextrin derivatives inclusion complexes: a comprehensive study [J]. *J Mol Liq*, 2024, 402: 124765. DOI: [10.1016/j.molliq.2024.124765](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124765).
- 16 Liu J, Zhang S, Zhao X, et al. Molecular simulation and experimental study on the inclusion of rutin with β -cyclodextrin and its derivative [J]. *J Mol Struct*, 2022, 1254: 132359. DOI: [10.1016/j.molstruc.2022.132359](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132359).
- 17 Cheng C, Lei Y, Min T, et al. Encapsulation of 4-terpineol with β -cyclodextrin: inclusion mechanism, characterization and relative humidity-triggered release [J]. *Food Chem*, 2024, 447: 138926. DOI: [10.1016/j.foodchem.2024.138926](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.138926).
- 18 董露遥, 程艺, 孙长山, 等. 分子模拟在环糊精包合物研究中的应用 [J]. *中国药理学杂志*, 2025, 60(11): 1110–1117. [Dong LY, Cheng Y, Sun CS, et al. Application of molecular simulation in the study of cyclodextrin inclusion complexes [J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2025, 60(11): 1110–1117.] DOI: [10.11669/cpj.2025.11.002](https://doi.org/10.11669/cpj.2025.11.002).
- 19 咎立峰, 杨香瑜, 张蕾, 等. UPLC-Q-TOF/MS 技术结合网络药理学系统分析君迁子的抗炎活性成分 [J]. *食品工业科技*, 2024, 45(21): 264–274. [Zan LF, Yang XY, Zhang L, et al. Systematic analysis of anti-inflammatory active components in *Diospyros lotus* fruit using UPLC-Q-TOF/MS combined with network pharmacology [J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2024, 45(21): 264–274.] DOI: [10.13386/j.issn1002-0306.2023120025](https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2023120025).
- 20 Huang ZZ, Du X, Ma CD, et al. Identification of antitumor active constituents in *Polygonatum sibiricum* flower by UPLC-Q-TOF-MS and network pharmacology [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(46): 29755–29764. DOI: [10.1021/acsomega.0c03582](https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03582).
- 21 张雨萌, 徐芳, 姚雨含, 等. 小茴香挥发油 β 环糊精包合物的制备、表征及稳定性研究 [J]. *食品与机械*, 2024, 40(3): 203–209. [Zhang YM, Xu F, Yao YH, et al. Study on preparation, characterization and stability of β -cyclodextrin inclusion compound of *foeniculum vulgare* volatile oil [J]. *Food & Machinery*, 2024, 40(3): 203–209.] DOI: [10.13652/j.spjx.1003.5788.2023.81170](https://doi.org/10.13652/j.spjx.1003.5788.2023.81170).

收稿日期: 2025 年 08 月 29 日 修回日期: 2025 年 12 月 01 日

本文编辑: 钟巧妮 李 阳