

北京：北京中医药大学，2017.

[17] 雷小小，苏艳莹，李美云，等. 山茱萸环烯醚萜苷中马钱苷和莫诺苷的研究进展[J]. 上海中医药杂志，2018，52(1)：104-108.

[18] 明凯利，王海丁，张馨之，等. 补肾健骨胶囊中莫诺苷与马钱苷含量测定[J]. 中国药师，2022，25(3)：534-537.

[19] 王紫仰，吴慧珍，李安哲，等. 山茱萸化学成分及药理作用研究[J]. 广州化工，2023，51(3)：20-22.

[20] 薛 冬，汤加兵. 山茱萸总苷类提取物研究新进展[J]. 世界最新医学信息文摘，2020，20(76)：80-81.

[21] 吴新程. 大黄酸对 IgA 肾病大鼠肾间质纤维化的影响与机制[D]. 南昌：南昌大学，2019.

[22] 钟瑜萍，李海燕，宫仁豪，等. 大黄-黄芪不同配伍比例对慢性肾衰竭大鼠 24 hUPQ、Scr、BUN 及肾脏形态学的影响[J]. 中药药理与临床，2016，32(4)：63-66.

[23] 卞振华，刘 顺，朱旭祥. 正交试验优选清热解毒合剂制备工艺研究[J]. 中国药师，2019，22(8)：1438-1441.

[24] 廖禹程，丁 一，张娟利，等. 祛风止痛胶囊 HPLC 指纹图谱建立及 7 种成分同时测定[J]. 中成药，2022，44(10)：3111-3114.

川芎挥发油环糊精包合物种类、质量比筛选

李 超^{1,2}， 刘云华²， 刘玉红²， 黄志芳²， 陈 燕²， 易进海^{1,2*}
(1. 西南医科大学药学院，四川 泸州 646000；2. 四川省中医药科学院中药材品质及创新中药研究四川省重点实验室，四川 成都 610041)

摘要：目的 筛选川芎挥发油环糊精包合物种类、质量比。方法 分别制备 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精包合物，HPLC 法同时测定藁本内酯、洋川芎内酯 A 含量，经典恒温法计算有效期。结果 藁本内酯降解符合一级动力学过程。质量比 1：8、1：10、1：12、1：15 的羟丙基- β -环糊精包合物有效期分别为 2.8、5.5、7.9、15.4 个月，而质量比 1：8、1：10、1：12、1：15 的 β -环糊精包合物有效期分别为 52.0、62.9、72.3、89.6 个月。结论 提高环糊精用量比例时川芎挥发油包合物稳定性明显提升，以 β -环糊精包合物更明显，最优质量比为 1：8，此时有效期大于 4 年。
关键词：川芎挥发油；羟丙基- β -环糊精包合物； β -环糊精包合物；种类；质量比；稳定性；有效期；经典恒温法
中图分类号：R943 **文献标志码：**B **文章编号：**1001-1528(2024)01-0220-06
doi：10.3969/j.issn.1001-1528.2024.01.038

川芎挥发油为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 根茎中的重要有效部位之一，其主要成分为苯酞内酯类化合物，以高含量的藁本内酯、洋川芎内酯 A 为代表^[1]，临床上常用于治疗偏头痛、心脑血管疾病等^[2-4]，但由于苯酞类成分稳定性、水溶性、生物利用度差，大大限制了其临床应用。

β -环糊精、羟丙基- β -环糊精是目前中药制剂中应用最广泛的包合材料，具有较好的溶解性、安全性、稳定性，还可在一定程度上提升生物利用度。钟应淮等^[5]发现，藁本内酯等苯酞类成分在大鼠体内存在较强的首过效应，制成 β -环糊精包合物后其生物利用度增加了 2.2 倍。周成梁等^[6]报道，藁本内酯生物利用度差，经 β -环糊精包合后可

增加 2.7 倍。

研究药物稳定性、预测有效期是保证制剂质量和临床疗效的关键。目前，关于挥发油包合物的研究大多涉及包合方法的筛选、工艺参数的优化，以损失量少、包合率高为目的，但挥发油成分在包合物中的稳定性鲜有报道。藁本内酯极不稳定，温度是影响其稳定性的首要因素^[7-8]，本实验采用经典恒温加速试验对川芎挥发油环糊精包合物进行热稳定性研究，依据阿伦尼乌斯方程的热降解动力学原理进行有效期预测，筛选其种类、质量比，以期解决川芎挥发油及其相关制剂的稳定性难题。

1 材料

1.1 仪器 DNP-9052 型电热恒温培养箱（上海精宏实验

收稿日期：2023-09-06
基金项目：国家科技重大专项“重大新药创制”项目（2018ZX09201018-029）；国家中药标准化项目（ZYBZH-Y-SC-40）；国家中医药管理局-中央财政转移支付地方项目（A-2023N-8）；四川省科技厅重点实验室中药材品质及创新中药研究项目（A-2022N-47）
作者简介：李 超（1999—），男，硕士，研究方向为中药化学成分及其质量评价。Tel：（028）85210843，E-mail：1965862966@qq.com
* 通信作者：易进海（1963—），男，博士，研究员，研究方向为中药化学成分及其质量评价。Tel：（028）85210843，E-mail：yijinhai63@163.com

设备有限公司); ZKF035 型电热真空干燥箱 (上海实验仪器厂有限公司); XY3000-2C 型电子天平 (上海巍鑫电子商务有限公司); SECURA225D-1CN 型分析天平 [十万分之一, 赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; Milli-Q Integral 3 型超纯水机 (美国 Millipore 公司); HSY2-SP 型恒温水浴锅 (北京市永光明医疗仪器厂); C-MAGHS7 型加热磁力搅拌器 (德国 IKA 公司); Sorvall LYNX 4000 型高速离心机 (美国 Thermo 公司); SHB-Ⅲ型循环水式多用真空泵 (郑州长城科工贸有限公司); Rotavapor R-220SE 型旋转蒸发器 (瑞士 Buchi 公司); KQ-300E 型超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); Agilent 1260 型高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司)。

1.2 试剂与药物 川芎挥发油 (实验室自制, 藁本内酯、洋川芎内酯 A 含量分别为 48.18%、16.96%)。羟丙基-β-环糊精 (批号 HP20211025)、β-环糊精 (批号 20220625) (山东滨州智源生物科技有限公司)。丁苯酞对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号 101035-202104)。甲醇为色谱纯; 石油醚 (60~90 ℃) 等其余试剂均为分析纯; 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 羟丙基-β-环糊精包合物制备 采用课题组前期建立的单相法^[9]。分别按质量比 1:8、1:10、1:12、1:15 称取羟丙基-β-环糊精, 溶于 3 倍量 95% 乙醇中, 加入川芎挥发油混合均匀, 回收乙醇, 在 65 ℃ 下真空干燥, 粉碎, 过 80 目筛, 即得。

2.2 β-环糊精包合物制备 以饱和水溶液法为基础, 进一步优化后采用超声搅拌法^[10]。分别按质量比 1:8、1:10、1:12、1:15 称取 β-环糊精, 溶于 10 倍量蒸馏水中, 在超声搅拌条件下将川芎挥发油 (用等量 95% 乙醇稀释) 缓慢滴加到 β-环糊精溶液中, 混合均匀, 磁力搅拌 (温度 55 ℃, 转速 750 r/min) 30 min, 冷却至室温, 在 4 ℃ 下冷藏 24 h, 离心 (8 000 r/min、25 ℃) 10 min, 底部沉淀在 65 ℃ 下减压干燥, 粉碎, 过 80 目筛, 即得。

2.3 有效成分含量测定 由于藁本内酯、洋川芎内酯 A 对照品不稳定, 故 2020 年版《中国药典》尚未收录两者含量测定方法。本实验采用课题组前期报道的一测多评法^[11], 以丁苯酞为内标, 同时测定藁本内酯、洋川芎内酯 A 含量, 后两者相对校正因子分别为 0.226 3、0.490 7。

2.3.1 色谱条件 Agilent Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm); 流动相甲醇-水 (52:48); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 35 ℃; 检测波长 280 nm; 进样量 5 μL。理论塔板数按丁苯酞计, 应不低于 3 000^[11]。

2.3.2 对照品溶液制备 精密称取丁苯酞对照品适量, 甲醇稀释至刻度, 制成每 1 mL 含 178.3 μg 该成分的溶液, 摇匀, 即得。

2.3.3 供试品溶液制备 取包合物粉末约 0.1 g, 精密称定, 置于具塞锥形瓶中, 精密加入 70% 乙醇 25 mL, 密塞, 称定质量, 超声 (功率 300 W, 频率 40 kHz) 处理 30 min,

放冷, 70% 乙醇补足减失的质量, 摇匀, 过滤, 取续滤液, 即得。

2.4 包合率测定 参考文献 [10] 报道, 采用 70% 乙醇超声提取测得包合物总药量; 石油醚超声洗涤 2 次, 合并滤液和洗液, 减压回收石油醚, 95% 乙醇溶解, 测得未包合药量, 计算包合率, 公式为包合率= [(包合物中该成分总量-未包合该成分量)/包合物中该成分总量] ×100%, 结果见图 1~2。由此可知, 洋川芎内酯 A 包合效果优于藁本内酯; 随着羟丙基-β-环糊精用量增加, 包合率明显升高; 质量比 1:8、1:10、1:12、1:15 的 β-环糊精包合率无明显差异, 但为 1:4、1:6 时显著降低, 分别仅为 53%、82%, 与文献 [12-13] 报道一致, 其原因是随着 β-环糊精用量增加, 它所提供的分子空腔数由最初的不足逐渐变为过量, 从而包合率不会持续升高, 同时该现象还可能与羟丙基-β-环糊精包合类型为 A_L 型, β-环糊精包合类型为 A_N 型有关^[14-15]。

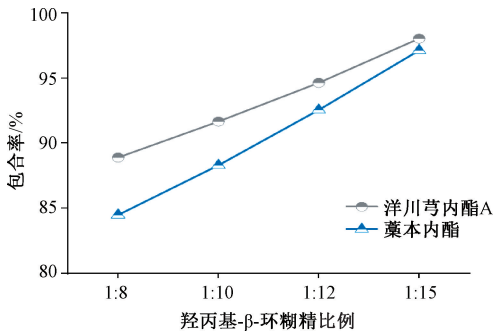


图 1 不同比例羟丙基-β-环糊精对包合率的影响

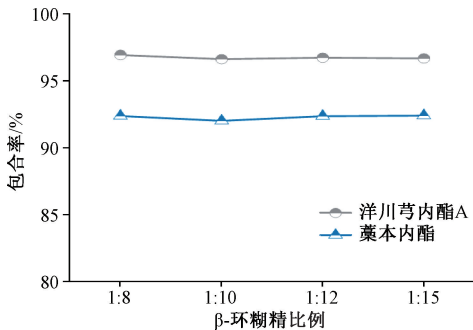


图 2 不同比例 β-环糊精对包合率的影响

2.5 经典恒温加速试验 预试验显示, 包合物中藁本内酯在高温条件下的降解速率显著大于洋川芎内酯 A, 对热更不稳定, 故本实验选择藁本内酯作为指标成分进行热稳定性考察。分别精密称取质量比 1:8、1:10、1:12、1:15 羟丙基-β-环糊精包合物各 4 份, 装入干燥洁净的称量瓶中 (高约 5 mm), 密封, 分别置于 60、70、80、90 ℃ 恒温烘箱中; 另取相同质量比 β-环糊精包合物, 分别置于 80、90、100、110 ℃ 恒温烘箱中, 于设计时间点取出, 在冰水浴中迅速冷却以终止反应, 取样, 根据减失质量测定含量, 按“2.3.3”项下方法制备供试品溶液, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定, 结果见表 1~2。

2.5.1 反应级数确定 采用 Excel 2019 软件将包合物中藁本内酯相对浓度（保留量）（ C ）的对数 $\lg C$ 与任一温度下时间 t 进行线性回归（以 $\lg C$ 为 Y 轴， t 为 X 轴），结果见表 3~4。由此可知， r 均大于 0.99，表明线性关系显著，一级动力学方程拟合较好，即羟丙基- β -环糊精、 β -环糊精包合物中藁本内酯降解均遵循一级动力学过程。

表 1 羟丙基- β -环糊精包合物中藁本内酯经典恒温试验结果

温度/℃	时间/h	质量比 1：8 包合物	质量比 1：10 包合物	质量比 1：12 包合物	质量比 1：15 包合物
		相对保留量/%	相对保留量/%	相对保留量/%	相对保留量/%
60	0	100	100	100	100
	24	96.32	98.08	98.45	98.99
	48	94.12	96.1	96.97	98.37
	96	89.92	93.26	94.64	96.88
	192	81.75	87.63	90.81	94.6
70	0	100	100	100	100
	12	95.29	96.35	97.6	98.49
	24	93.02	94.65	96.09	97.65
	48	87.49	91.3	93.42	96.24
	96	78.55	84.83	88.39	93.26
80	0	100	100	100	100
	6	96.13	96.83	97.66	98.59
	12	93.41	94.73	96.29	97.79
	24	88.61	91.77	94.01	96.38
	48	80.71	85.89	89.68	93.66
90	0	100	100	100	100
	4	95.78	96.91	96.95	98.47
	8	92.29	94.22	95.04	97.06
	12	88.92	91.23	92.88	95.75
	24	80.63	84.73	87.74	92.62

表 2 β -环糊精包合物中藁本内酯经典恒温试验结果

温度/℃	时间/h	质量比 1：8 包合物	质量比 1：10 包合物	质量比 1：12 包合物	质量比 1：15 包合物
		相对保留量/%	相对保留量/%	相对保留量/%	相对保留量/%
80	0	100	100	100	100
	36	96.03	97.13	97.58	98.67
	72	92.7	94.56	95.36	96.69
	120	87.88	90.76	91.97	93.56
	168	82.92	86.36	88.42	90.62
90	0	100	100	100	100
	24	94.74	95.04	96.04	96.89
	48	89.46	90.34	91.95	93.31
	72	85.05	86.33	87.77	89.42
	96	80.13	81.86	83.71	85.78
100	0	100	100	100	100
	12	94.11	94.87	95.84	96.88
	24	89.59	90.37	91.87	93.53
	36	84.72	85.65	87.63	89.92
	48	79.77	80.97	83.31	86.56
110	0	100	100	100	100
	6	92.41	94.31	94.99	96.35
	12	85.23	88.7	89.92	92.16
	24	70.98	78.02	79.8	83.41
	36	60.29	67.89	71.39	75.26

2.5.2 反应速率常数确定 一级动力学方程为 $\lg C = - (K/2.303) t + \lg C_0$ ，斜率为 $K/2.303$ ，其中 K 为根据一级动力学降解反应拟合所得包合物在不同温度下的降解速度常数，结果见表 3~4。

2.5.3 有效期预测 根据 Arrhenius 方程，以 4 个温度下降解速度常数的对数 $\lg k$ 对绝对温度的倒数 $1/T$ 进行线性回归^[16-17]，结果见图 3~4、表 5~6，可知各方程线性关系均显著。Arrhenius 方程指数定律为 $\lg k = -E/2.303RT + \lg A$ [T

表 3 羟丙基-β-环糊精包合物中藁本内酯在不同温度下的降解反应方程

羟丙基-β-环糊精比例	温度/℃	1/T(×10 ⁻³)	回归方程	<i>r</i>	<i>K</i> /(1·h ⁻¹)	lg <i>K</i>
1 : 8	60	3.001	<i>Y</i> =-0.000 44 <i>X</i> +1.996 61	0.997 7	0.001 013	-2.994 3
	70	2.914	<i>Y</i> =-0.001 06 <i>X</i> +1.995 12	0.996 6	0.002 441	-2.612 4
	80	2.831	<i>Y</i> =-0.001 89 <i>X</i> +1.995 58	0.996 2	0.004 353	-2.361 2
	90	2.753	<i>Y</i> =-0.003 86 <i>X</i> +1.997 41	0.998 4	0.008 890	-2.051 1
1 : 10	60	3.001	<i>Y</i> =-0.000 29 <i>X</i> +1.998 55	0.998 6	0.000 668	-3.175 3
	70	2.914	<i>Y</i> =-0.000 71 <i>X</i> +1.995 34	0.993 5	0.001 635	-2.786 4
	80	2.831	<i>Y</i> =-0.001 32 <i>X</i> +1.995 54	0.992 6	0.003 040	-2.517 1
	90	2.753	<i>Y</i> =-0.002 99 <i>X</i> +1.998 44	0.998 3	0.006 886	-2.162 0
1 : 12	60	3.001	<i>Y</i> =-0.000 21 <i>X</i> +1.998 29	0.996 1	0.000 484	-3.315 5
	70	2.914	<i>Y</i> =-0.000 54 <i>X</i> +1.997 23	0.996 0	0.001 244	-2.905 3
	80	2.831	<i>Y</i> =-0.000 94 <i>X</i> +1.996 81	0.993 0	0.002 165	-2.664 6
	90	2.753	<i>Y</i> =-0.002 31 <i>X</i> +1.997 31	0.995 9	0.005 320	-2.274 1
1 : 15	60	3.001	<i>Y</i> =-0.000 12 <i>X</i> +1.998 99	0.996 5	0.000 276	-3.558 5
	70	2.914	<i>Y</i> =-0.000 30 <i>X</i> +1.998 07	0.993 8	0.000 691	-3.160 6
	80	2.831	<i>Y</i> =-0.000 57 <i>X</i> +1.998 15	0.993 5	0.001 313	-2.881 8
	90	2.753	<i>Y</i> =-0.001 38 <i>X</i> +1.998 84	0.996 7	0.003 178	-2.497 8

表 4 β-环糊精包合物中藁本内酯在不同温度下的降解反应方程

β-环糊精比例	温度/℃	1/T(×10 ⁻³)	回归方程	<i>r</i>	<i>K</i> /(1·h ⁻¹)	lg <i>K</i>
1 : 8	80	2.831	<i>Y</i> =-0.000 48 <i>X</i> +2.000 42	0.999 4	0.001 105	-2.956 5
	90	2.753	<i>Y</i> =-0.001 00 <i>X</i> +2.000 18	0.999 7	0.002 303	-2.637 7
	100	2.680	<i>Y</i> =-0.002 02 <i>X</i> +1.999 54	0.999 4	0.004 652	-2.332 4
	110	2.610	<i>Y</i> =-0.006 17 <i>X</i> +2.001 81	0.999 7	0.014 210	-1.847 4
1 : 10	80	2.831	<i>Y</i> =-0.000 37 <i>X</i> +2.001 15	0.997 9	0.000 852	-3.069 5
	90	2.753	<i>Y</i> =-0.000 90 <i>X</i> +1.999 72	0.999 8	0.002 073	-2.683 5
	100	2.680	<i>Y</i> =-0.001 90 <i>X</i> +2.000 39	0.999 7	0.004 376	-2.359 0
	110	2.610	<i>Y</i> =-0.004 68 <i>X</i> +2.002 24	0.999 5	0.010 778	-1.967 5
1 : 12	80	2.831	<i>Y</i> =-0.000 32 <i>X</i> +2.000 88	0.998 8	0.000 737	-3.132 6
	90	2.753	<i>Y</i> =-0.000 81 <i>X</i> +2.001 14	0.999 4	0.001 865	-2.729 2
	100	2.680	<i>Y</i> =-0.001 65 <i>X</i> +2.001 11	0.999 2	0.003 800	-2.420 2
	110	2.610	<i>Y</i> =-0.004 11 <i>X</i> +2.001 47	0.999 8	0.009 465	-2.023 9
1 : 15	80	2.831	<i>Y</i> =-0.000 26 <i>X</i> +2.002 21	0.995 1	0.000 599	-3.222 7
	90	2.753	<i>Y</i> =-0.000 70 <i>X</i> +2.001 82	0.998 3	0.001 612	-2.792 6
	100	2.680	<i>Y</i> =-0.001 31 <i>X</i> +2.001 22	0.999 1	0.003 017	-2.520 4
	110	2.610	<i>Y</i> =-0.003 47 <i>X</i> +2.003 35	0.998 7	0.007 991	-2.097 4

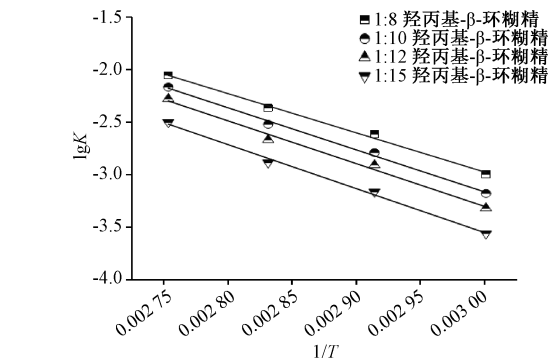


图 3 不同比例羟丙基-β-环糊精线性回归曲线

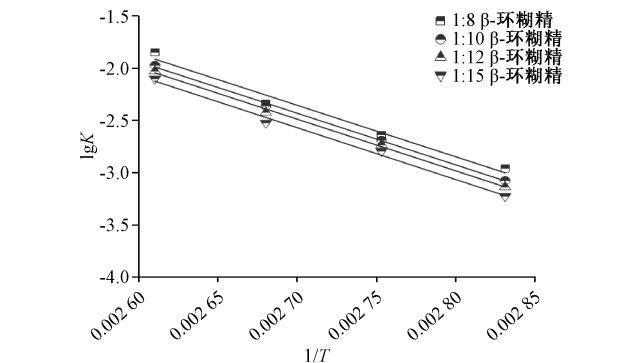


图 4 不同比例 β-环糊精线性回归曲线

为绝对温度，斜率为 $-E/2.303R$ ， A 为频率因子， E 为反应活化能， R 为理想气体常数（ 8.314 J/mol ），将 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ （ $T=298.2\text{ K}$ ）代入上述方程，测得不同质量比包合物在室温下的降解速度常数 $K_{25\text{ }^{\circ}\text{C}}$ ，以藁本内酯含量降低至初始含

量 90% 的有效期 $t_{0.9}$ 进行计算（ $t_{0.9}=0.105\text{ }4/K_{25\text{ }^{\circ}\text{C}}$ ），结果见表 5~6。另外，各包合物降解反应活化能 E 均在 $41.84\sim125.52\text{ kJ/mol}$ 范围内，即适用于 Arrhenius 指数定律进行有效期预测，为了使其稳定性满足药物有效期要求，而且环

表 5 羟丙基-β-环糊精包合物经典恒温有效期测定结果

羟丙基-β-环糊精比例	回归方程	<i>r</i>	<i>K</i> _{25℃} /(1·h ⁻¹)	<i>E</i> /(kJ·mol ⁻¹)	<i>t</i> _{0.9} /月
1 : 8	lg <i>K</i> = −3 731. 291 9/ <i>T</i> +8. 222 3	0. 997 8	5. 123 7×10 ^{−5}	71. 44	2. 82
1 : 10	lg <i>K</i> = −4 005. 143 5/ <i>T</i> +8. 854 1	0. 998 1	2. 648 7×10 ^{−5}	76. 69	5. 45
1 : 12	lg <i>K</i> = −4 071. 700 5/ <i>T</i> +8. 915 8	0. 995 5	1. 826 2×10 ^{−5}	77. 96	7. 91
1 : 15	lg <i>K</i> = −4 187. 285 1/ <i>T</i> +9. 013 2	0. 997 8	0. 936 1×10 ^{−5}	80. 17	15. 42

表 6 β-环糊精包合物经典恒温有效期测定结果

β-环糊精比例	回归方程	<i>r</i>	<i>K</i> _{25℃} /(1·h ⁻¹)	<i>E</i> /(kJ·mol ⁻¹)	<i>t</i> _{0.9} /月
1 : 8	lg <i>K</i> = −4 902. 152 2/ <i>T</i> +10. 882 6	0. 990 7	2. 776×10 ^{−6}	93. 86	52. 01
1 : 10	lg <i>K</i> = −4 911. 439 5/ <i>T</i> +10. 831 5	0. 999 0	2. 297×10 ^{−6}	94. 04	62. 85
1 : 12	lg <i>K</i> = −4 918. 379 5/ <i>T</i> +10. 793 8	0. 998 6	1. 996×10 ^{−6}	94. 17	72. 32
1 : 15	lg <i>K</i> = −4 936. 275 6/ <i>T</i> +10. 760 6	0. 996 3	1. 611×10 ^{−6}	94. 52	89. 64

糊精用量小，生产成本低，最终确定为质量比 1 : 8 β-环糊精包合物。

3 讨论

研究表明，川芎挥发油羟丙基-β-环糊精、β-环糊精包合物稳定性与环糊精用量呈正相关，并且在一定范围内包合率也与环糊精用量呈正相关，其原因是环糊精量较少时，所提供的分子空腔不足以满足需求，而随着其用量增多分子腔逐渐过量，包合状态达到饱和^[12-13]。另外，室温下羟丙基-β-环糊精包合物有效期均较短（<18 个月），难以满足药物稳定性要求，而 β-环糊精包合物稳定性显著更优，其中质量比为 1 : 8 时有效期长达 4 年。

包合物的稳定性不仅与包合率相关，而且与包合物主-客体结构特征也有密切关联。前期报道，由于 β-环糊精分子腔疏水作用力的存在^[18]，藁本内酯中极性较小的 3-丁烯基先进入其空腔内部，而极性较大的羰基、不稳定的 6, 7-碳碳双键位于其端口，前者可与端口上的羟基形成分子间氢键^[19]，后者则可通过与端口羟基的分子间相互作用来增加键合强度，从而加强该成分稳定性；羟丙基-β-环糊精由于引入了亲水性的羟丙基取代基^[20]，导致其分子空腔的疏水作用力减弱^[21]，还产生了明显的空间位阻效应^[22]，使得主-客体间相互作用力减弱，同时羟丙基取代基还可形成分子内自包结配合物^[23-24]，从而降低其对客分子的键合能力，故川芎挥发油 β-环糊精包合物稳定性显著优于羟丙基-β-环糊精包合物。上述结果对川芎挥发油包合物有效期的准确预测，以及其质量稳定可控和相关制剂开发具有重要意义。

参考文献：

[1] 任伟光, 郭丽丽, 张翠英. 川芎的研究进展及质量标志物 (Q-marker) 的预测分析[J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2021, 23(9): 3307-3314.

[2] 叶丽华. 川芎挥发油软胶囊的研制[D]. 上海: 第二军医大学, 2012.

[3] 崔占举. 川芎油软胶囊治疗偏头痛 (血瘀证) 的临床观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.

[4] Wu X M, Qian Z M, Zhu L, *et al.* Neuroprotective effect of ligustilide against ischaemia-reperfusion injury *via* up-regulation of erythropoietin and down-regulation of RTP801 [J]. *Br J*

Pharmacol Chemother, 2011, 164(2): 332-343.

[5] 钟应淮, 奉建芳, 夏明艳, 等. UPLC-MS/MS 测定茶芎苯酞类有效部位及其 β-CD 包合物中 5 种成分的药动学研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(4): 972-980.

[6] 周成梁. 藁本内酯/环糊精系列包合物的临床前药代动力学研究[D]. 南京: 南京师范大学, 2011.

[7] 刘晓芬, 胡明勋, 张颖, 等. 高温环境对川芎挥发油化学成分的影响研究[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(17): 30-34.

[8] 张立国, 王飞霞, 张超, 等. 川芎挥发油的 β-环糊精包合及其包合物的评价[J]. 中成药, 2011, 33(8): 1432-1435.

[9] 杨玉婷, 刘云华, 刘玉红, 等. 川芎挥发油羟丙基-β-环糊精包合物的制备及其性能研究[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(5): 734-742.

[10] 杨玉婷. 川芎挥发油环糊精包合物的制备及其药代动力学研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.

[11] 杨艳, 刘云华, 黄志芳, 等. 一测多评法测定川芎、当归中洋川芎内酯 A 和藁本内酯的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 58-62.

[12] 梁浩, 钱玺丞, 杜晓静, 等. 响应面优化羟丙基-β-环糊精对山根碱的包合工艺[J]. 食品工业科技, 2020, 41(18): 182-186.

[13] 陈龙, 吴凤智, 周鸿翔, 等. 响应面法优化 β-环糊精包埋核桃油工艺研究[J]. 食品科技, 2014, 39(7): 172-175.

[14] 杨玉婷, 刘云华, 黄志芳, 等. β-环糊精、羟丙基-β-环糊精对川芎挥发油的包合行为差异性研究[J]. 中药与临床, 2021, 12(2): 14-17; 29.

[15] 万广闻, 谢辉, 毛春芹, 等. β-环糊精、羟丙基-β-环糊精对薄荷醇的包合行为差异性研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3336-3341.

[16] 宋艳志, 时佳, 李宣, 等. 经典恒温法筛选维生素 K₂ 口服纳米乳的抗氧化剂[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(11): 951-957; 967.

[17] 耿桂香, 李小芳, 高永良. 经典恒温法预测灯盏花素水溶液的有效期[J]. 中成药, 2011, 33(10): 1805-1807.

[18] Li J, Jiang Q H, Deng P, *et al.* The formation of a host-guest inclusion complex system between β-cyclodextrin and baicalin and its dissolution characteristics [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69(6): 663-674.

- [19] 肖玉梅, 吴燕华, 刘吉平, 等. β -环糊精及其衍生物对杀菌剂醚菌酯的分子识别作用的研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2008, 28(10): 2370-2374.
- [20] 李霞, 周智明, 孟子晖. β -环糊精衍生物的超分子体系识别机理及其在手性分离中的应用[J]. 色谱, 2010, 28(4): 413-421.
- [21] 王亚敏, 王金鹏, 金征宇, 等. 衍生基团对环糊精空腔疏水性的影响[J]. 食品与生物技术学报, 2014, 33(4): 344-348.
- [22] 黄娟, 杨宇, 于海燕, 等. 环糊精超分子自组装包合机制研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(3): 258-268.
- [23] 尤长城, 赵彦利, 刘育. 竞争包结法研究 β -环糊精及其两种衍生物对一些手性脂肪族客体分子的识别作用[J]. 高等学校化学学报, 2001, 22(2): 218-222.
- [24] 王翠敏, 杨波, 王晶, 等. 竞争包结法研究 β -环糊精及其衍生物对灯盏花乙素的选择键合[J]. 光谱实验室, 2010, 27(5): 1824-1829.

四氢姜黄素脂质制剂处方优化

朱宁^{1,2}, 凌海燕^{1*}, 杨安东¹, 赵军宁¹, 李小芳²

(1. 四川省中医药科学院, 四川 成都 610041; 2. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137)

摘要: **目的** 优化四氢姜黄素脂质制剂处方。 **方法** 考察四氢姜黄素在不同类型脂质处方中的溶解度和溶出度, 以确定适宜的处方类型, 采用 D-最优混料设计考察不同处方在简化体外消化试验中四氢姜黄素时间-浓度曲线的曲线下面积 (AUC), 探索不同载药量对脂解条件下制剂体外性能的影响。 **结果** 最佳条件为蓖麻油 7.6%, 吐温 80 80%, Transcutol HP 12.4%, 载药处方具有体外消化试验中最大的释放曲线 AUC。最佳载药量为 60% 饱和载药量, 即 213 mg/g。 **结论** 该方法稳定可靠, 预测性好, 可用于四氢姜黄素脂质制剂处方。

关键词: 四氢姜黄素; 脂质制剂; 处方; D-最优混料设计

中图分类号: R944

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)01-0225-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.01.039

四氢姜黄素是姜黄素在体内的主要活性代谢产物, 具有与姜黄素类似的药理作用, 被认为是体内姜黄素的主要有效形式, 是一种极具开发价值的化合物, 但低水溶性限制了其活性的发挥。

在现有的提高难溶性药物溶解度的制剂策略中, 脂质制剂是改善难溶性药物生物利用度的几种有前景的方法之一^[1]。但是由于脂质制剂复杂的体内处置过程, 使得目前大部分脂质制剂的处方设计中采用的溶解度、可分散性、乳滴粒径等简单指标^[2-3]对生物利用度的影响并不突出^[4-7], 导致其体外评价结果与体内性能相关性低, 成为困扰脂质制剂开发的瓶颈。脂质制剂在口服后, 随着分散和消化的进行, 药物在消化液中形成过饱和状态^[8], 可能导致药物迅速沉淀, 从而降低吸收。因此, 衡量脂质制剂性能的关键指标是制剂在消化后保持药物溶解或过饱和的能力。

大多数药物吸收的主要驱动力是被动扩散, 游离药物在胃肠道的浓度越高, 吸收驱动力越强。脂质制剂在体外模拟消化条件下药物溶出曲线下面积 (AUC) 可反映药物

过饱和状态保持的程度和时间, 因此能够预示药物吸收的程度^[9]。本研究通过 D-最优混料设计得到不同处方, 参考简化体外消化法^[10], 以 AUC 为考察指标对处方进行了筛选, 以期改善现有四氢姜黄素脂质制剂研究缺乏对脂质消化的模拟的现象^[11-13]。

1 材料

Zetasizer Nano ZS 纳米粒度电位仪 (英国 Malvern 公司); ST16R 离心机 (美国 Thermo Fisher 公司); MIX-25 涡旋混合仪 (杭州米欧仪器有限公司); XS205 电子天平 (瑞士 Mettler-Toledo 公司); Agilent 1200 高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); HNY-303 恒温水浴摇床 (天津欧诺仪器股份有限公司); XP-213 偏振光显微镜 (上海天省仪器有限公司); JEM2100 高分辨透射电镜 (日本电子株式会社)。

四氢姜黄素原料药 (实验室自制, 由天然姜黄素催化氢化并纯化所得, 纯度 $\geq 98\%$); 四氢姜黄素对照品 (美国 Sigma 公司, 批号 BCCB4086, 纯度 99.3%)。大豆油 (浙江田雨山药用油有限公司); 玉米油 (江西益普生药业有

收稿日期: 2023-01-19

基金项目: 科技部重大新药创制专项资助项目 (2018ZX09731-008); 四川省科技厅省级科研院所基本科研业务专项项目 (A-2021N-16)

作者简介: 朱宁 (1979—), 男, 硕士, 副研究员, 研究方向为中药新产品开发。E-mail: zhuning028@foxmail.com

*** 通信作者:** 凌海燕 (1984—), 女, 硕士, 副研究员, 研究方向为中药质量标准及药物代谢分析。E-mail: hyling1012@foxmail.com