



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102000236 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 23

(21) 申请号 201010566071. X

(22) 申请日 2010. 11. 23

(73) 专利权人 康美药业股份有限公司

地址 515300 广东省揭阳市普宁市长春路

(72) 发明人 向飞军 许冬瑾 马兴田 薄雯映  
林楠

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理  
有限公司 11280

代理人 刘丹妮

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006. 01)

A61K 36/889 (2006. 01)

A61K 47/48 (2006. 01)

A61P 1/08 (2006. 01)

A61P 1/12 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1939525 A, 2007. 04. 04,

CN 1698851 A, 2005. 11. 23,

CN 1593635 A, 2005. 03. 16,

CN 101822713 A, 2010. 09. 08,

CN 101810864 A, 2010. 08. 25,

CN 101732657 A, 2010. 06. 16,

CN 101020034 A, 2007. 08. 22,

余凌英等. 健脾止泻颗粒挥发油提取与  
包合工艺研究. 《四川省卫生管理干部学院学  
报》. 2009, (第 01 期),

李钟等. 广藿香和佩兰挥发油提取和包合工  
艺的研究. 《中成药》. 2009, (第 04 期),

李宜平等. 藿香挥发油  $\beta$ -环糊精包合物制  
备工艺研究. 《长春中医学院学报》. 2003, (第 03  
期),

李春花等. 正交试验优化鼻渊灵颗粒中挥发  
油的包合工艺. 《中国药房》. 2006, (第 03 期),

姜洪芳等.  $\beta$ -环糊精包合物在中药药剂中  
的研究进展及应用状况分析. 《江西中医学院学  
报》. 2000, (第 02 期),

王瑞海等. 广藿香挥发油包合工艺研究. 《中  
国中医药信息杂志》. 2008, (第 10 期),

李建春等. 广藿香挥发油  $\beta$ -环糊精包合工  
艺的研究. 《湖北中医杂志》. 2001, (第 04 期),

审查员 司庆阳

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

制备挥发油包合物的方法及其应用

(57) 摘要

本发明提供一种制备挥发油包合物的方法及其应用。本发明提供的制备挥发油包合物的方法，采用  $\beta$ -环糊精通过均质法对广藿香油与紫苏叶油进行包合，由此制备的包合物可用于制备藿香正气水，使其不含酒精，提高稳定性，无刺激性且口感好，扩大了藿香正气水的临床和市场适用面。

1. 一种用于藿香正气水的制备挥发油包合物的方法,其特征在于,所述方法为采用 $\beta$ -环糊精通过均质法对挥发油进行包合,包括以下步骤:

1) 取 $\beta$ -环糊精,与水按1:1~10的重量体积比(mg/ml)制成 $\beta$ -环糊精水溶液;  
2) 取挥发油,与95%乙醇按1:10~20的体积比(ml/ml)制成挥发油乙醇溶液,并且 $\beta$ -环糊精与挥发油的重量体积比(mg/ml)为10:1;

3) 将步骤2)制备的挥发油乙醇溶液滴加于步骤1)制备的 $\beta$ -环糊精水溶液中,均质处理30秒后,于30~50℃下包合10~50min,2~8℃放置12~48h,抽滤,乙醚洗涤,干燥,即得白色粉末状干包合物;

其中所述挥发油为广藿香油与紫苏叶油的混合物。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述广藿香油与紫苏叶油按2:1的体积比混合。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在于,所述步骤1)中, $\beta$ -环糊精与水的重量体积比(mg/ml)为1:5。

4. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在于,所述步骤2)中,挥发油与95%乙醇的体积比(ml/ml)为1:20。

5. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,所述步骤2)中,挥发油与95%乙醇的体积比(ml/ml)为1:20。

6. 根据权利要求1或2或5所述的方法,其特征在于,所述步骤3)中的包合温度为50℃,包合时间为50min。

7. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,所述步骤3)中的包合温度为50℃,包合时间为50min。

8. 根据权利要求4所述的方法,其特征在于,所述步骤3)中的包合温度为50℃,包合时间为50min。

9. 权利要求1至8中任一项所述方法制备的挥发油包合物,所述挥发油为广藿香油与紫苏叶油的混合物。

10. 权利要求9所述的挥发油包合物,其特征在于,所述广藿香油与紫苏叶油按2:1的体积比混合。

11. 一种制备藿香正气水的方法,其特征在于,所述方法包括采用权利要求1至8中任一项所述方法制备挥发油包合物的步骤。

12. 权利要求11所述方法制备的藿香正气水,其特征在于,所述藿香正气水中包含的广藿香油与紫苏叶油以 $\beta$ -环糊精包合物的形式存在。

## 制备挥发油包合物的方法及其应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于中药制剂领域,涉及一种制备挥发油包合物的方法及其应用,具体涉及藿香正气水的制备方法。

### 背景技术

[0002] 藿香正气方出自中医名著《和剂局方》,以芳香辛温的藿香为主药,其功效能正不正之气。所谓不正之气,是指脾胃功能紊乱,发生呕吐腹泻。藿香正气方由藿香、大腹皮、白芷、紫苏、茯苓、半夏曲、白术、陈皮、厚朴、炙甘草组成。具有解表和中,理气化湿的作用。主治外感风寒。临床表现主要有发热(低热)、恶寒、头痛、胸膈满闷、脘腹疼痛、恶心呕吐、肠鸣腹泻、口淡、舌苔白腻等。它可以治疗女性因湿寒引起的月经迟缓;男科湿寒下注以及夏季常见的霍乱、吐泻、热伤风;就连皮肤湿疹也可以外用藿香正气方来消除症状。

[0003] 古人多将其制成散剂服用,于是称为“藿香正气散”。藿香正气散在服用时要加生姜3片、大枣1枚,同煎后才能服用。为了解决服用不便的缺陷,后来的医学者将藿香正气散制成了丸剂,有蜜丸、水丸两种,称为藿香正气丸,取代了藿香正气散。但丸剂服用量大,口感也不太好。随着中成药制剂技术的发展,近年又制成了藿香正气水、藿香正气液、藿香正气软胶囊等多种制剂,不同制剂各有优势和缺点。

[0004] 藿香正气水收载于中国药典2010年版一部,与其他藿香正气方制剂相比,藿香正气水具有以下优势:有效成分含量高,疗效高,服药剂量相对较小,发挥作用迅速。但是,藿香正气水中酒精含量高达40%~50%,服用后不应驾驶车辆或操作精密仪器,对酒精过敏者、小儿、孕妇等应慎用。

### 发明内容

[0005] 因此,本发明的目的是,提供一种制备挥发油包合物的方法。

[0006] 本发明的另一个目的是,提供一种制备藿香正气水的方法。

[0007] 本发明的目的是通过以下技术方案来实现的。一方面,本发明提供一种制备挥发油包合物的方法,所述方法为采用 $\beta$ -环糊精通过均质法对挥发油进行包合,包括以下步骤:1)取 $\beta$ -环糊精,与水按1:1~10的重量体积比(mg/ml)制成 $\beta$ -环糊精水溶液;2)取挥发油,与95%乙醇按1:10~20的体积比(ml/ml)制成挥发油乙醇溶液,并且 $\beta$ -环糊精与挥发油的重量体积比(mg/ml)为10:1;3)将步骤2)制备的挥发油乙醇溶液滴加于步骤1)制备的 $\beta$ -环糊精水溶液中,均质处理30秒后,于30~50℃下包合10~50min,2~8℃放置12~48h,抽滤,乙醚洗涤,干燥,即得白色粉末状干包合物。

[0008] 优选地,所述挥发油为广藿香油与紫苏叶油的混合物;优选地,所述广藿香油与紫苏叶油按2:1的体积比混合。

[0009] 优选地,所述步骤1)中, $\beta$ -环糊精与水的重量体积比(mg/ml)为1:5。

[0010] 优选地,所述步骤2)中,挥发油与95%乙醇的体积比(ml/ml)为1:20。

[0011] 优选地,所述步骤3)中的包合温度为50℃,包合时间为50min。

[0012] 本发明还提供了上述方法制备的挥发油包合物,所述挥发油为广藿香油与紫苏叶油的混合物。优选地,所述广藿香油与紫苏叶油按 2 : 1 的体积比混合。

[0013] 另一方面,本发明提供了一种制备藿香正气水的方法,所述方法包括采用上述方法制备挥发油包合物的步骤。

[0014] 本发明还提供了上述方法制备的藿香正气水,所述藿香正气水中包含的广藿香油与紫苏叶油以  $\beta$ -环糊精包合物的形式存在。

[0015] 综上所述,本发明通过大量实验,优化出广藿香油和紫苏叶油包合物的制备工艺,所制备的包合物可用于藿香正气水不含乙醇(酒精)制剂的开发,即将广藿香油、紫苏油用  $\beta$ -环糊精进行包合后再配入制剂中,可以减少或消除藿香正气水中的酒精含量,提高藿香正气水的稳定性,改善藿香正气水的口感,减少藿香正气水对胃肠的刺激,由此降低藿香正气水的不良反应及酒精对人的影响,扩大了藿香正气水的临床和市场适用面。

[0016] 在本发明的一个优选实施方案中,藿香正气水的制备工艺如下:(1) 取藿香正气水的组方成份广藿香油、紫苏叶油用  $\beta$ -环糊精包合,制成挥发油包合物。(2) 藿香正气水其余成份用按照中国药典(2010 年版一部)记载的方法制备后加入挥发油包合物。由此制备的藿香正气水不含酒精,稳定性提高,无刺激性,口感好。

## 具体实施方式

[0017] 以下参照具体的实施例来说明本发明。本领域技术人员能够理解,这些实施例仅用于说明本发明,其不以任何方式限制本发明的范围。

[0018] 以下各实施例中使用的挥发油,是由广藿香油与紫苏叶油以 2 : 1 的体积比混合而成。

[0019] 广藿香油的提取方法如下:将广藿香药材粉碎,称取 200g,装入 3000ml 圆底烧瓶,加水 2000ml (10 倍),连接好挥发油提取装置,加热至沸腾,开始计时,保持沸腾 4h,静置 1h,收集得广藿香油 1.0ml。

[0020] 紫苏叶油的提取方法如下:将紫苏叶药材粉碎,称取 200g,装入 3000ml 圆底烧瓶,加水 2000ml (10 倍),连接好挥发油提取装置,加热至沸腾,开始计时,保持沸腾 4h,静置 1h,收集得紫苏叶油 1.1ml。

[0021]  $\beta$ -环糊精购自曲阜市天利药业有限公司。

[0022] 以下各实施例中,按中国药典 2010 年版一部附录 X D 挥发油测定法测定包合物中的挥发油体积(称取折合含 1ml 挥发油的包合物,置 250ml 圆底烧瓶中,加入 100ml 蒸馏水与沸石,用挥发油提取器进行测定,读取挥发油量),按附录 VII A1 比重瓶法测定混合挥发油的相对密度,分别按下式计算包合物得率和挥发油包合率等:

[0023] 包合物得率(%) = 干包合物重量  $\times$  100% / ( $\beta$ -环糊精重量 + 挥发油量  $\times$  密度)

[0024] 包合率(%) = 包合物中实际油含量  $\times$  100% / 挥发油投入量  $\times$  空白回收率

[0025] 包合物含油率(%) = 包合物中挥发油回收量(ml)  $\times$  相对密度  $\times$  100% / 包合物重量(g)  $\times$  空白回收率

[0026] 包合物挥发油利用率(%) = 包合物中挥发油回收量(ml)  $\times$  100% / 挥发油加入量(ml)  $\times$  空白回收率

[0027] 其中,空白回收率的测定方法如下:精密量取挥发油 10ml,置挥发油提取器中,加入蒸馏水 100ml,按上法蒸馏提取挥发油并读数,计算空白回收率。空白蒸馏提取挥发油为 9.6ml ( $n = 2$ ),故空白回收率为 96%。

[0028] 实施例 1 挥发油包合方法的筛选

[0029] 挥发油的包合工艺一般为饱和水溶液法、研磨法、超声波法与均质法,考虑到工艺的可操作性和产业化,本实施例仅考查饱和水溶液法、超声波法与均质法。

[0030] 包合物制备方法:按每次实验条件,精密称取  $\beta$ -环糊精适量,置于烧杯内,加入蒸馏水适量,加热搅拌使溶解,制成澄明的溶液,恒温至包合温度。搅拌下滴加挥发油 1ml 包合,记录时间,2~8℃冰箱中放置约 48h,抽滤,用 10~20ml 乙醚少量多次洗涤(洗去未包合的挥发油),40℃干燥约 4h,得白色粉末状干包合物。

[0031] 1) 饱和水溶液法

[0032] 称取  $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD) 5g,加水制成 5%  $\beta$ -CD 饱和水溶液,将 1ml 挥发油用 5ml 95%乙醇稀释,搅拌下将挥发油的乙醇溶液滴加到加热至 50℃的  $\beta$ -CD 溶液中,保温,持续搅拌,包合 10min。包合溶液置冰箱中冷藏过夜,抽滤,包合物用少量乙醚洗涤,置恒温烘箱中(40℃)干燥,称重,测定包合物中挥发油含量,计算包合物中挥发油的包合率。

[0033] 2) 超声波法

[0034] 称取  $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD) 5g,加水制成 5%  $\beta$ -CD 饱和水溶液,将 1ml 挥发油用 5ml 95%乙醇稀释,在超声状态下(250W, 33kHz)滴加挥发油的乙醇溶液到加热至 50℃的  $\beta$ -CD 溶液中,保温,持续超声,包合 10min。包合溶液置冰箱中冷藏过夜,抽滤,包合物用少量乙醚洗涤,置恒温烘箱中(40℃)干燥,称重,测定包合物中挥发油含量,计算包合物中挥发油的包合率。

[0035] 3) 均质法

[0036] 称取  $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD) 5g,加水制成 5%  $\beta$ -CD 饱和水溶液,将 1ml 挥发油用 5ml 95%乙醇稀释,搅拌下将挥发油的乙醇溶液滴加到加热至 50℃的  $\beta$ -CD 溶液中,保温,用均质机处理(2档)约 30 秒。包合溶液置冰箱中冷藏过夜,抽滤,包合物用少量乙醚洗涤,置恒温烘箱中(40℃)干燥,称重,测定包合物中挥发油含量,计算包合物中挥发油的包合率。

[0037] 结果如表 1 所示。表明三种处理方法的包合率为:均质法>超声波法>饱和水溶液法。

[0038] 表 1 不同方法包合挥发油的包合率

[0039]

| 饱和水溶液法 | 超声波法  | 均质法   |
|--------|-------|-------|
| 81.9%  | 84.7% | 86.2% |

[0040] 实施例 2 挥发油包合工艺条件的筛选与验证

[0041] 1) 不同乙醇浓度溶解挥发油包合效果的考察

[0042] 分别称取 5g  $\beta$ -CD 3 份于三角瓶中,加入一定量蒸馏水,加热溶解制成 5%  $\beta$ -CD 饱和水溶液,将 1ml 挥发油分别用 10ml 不同浓度的乙醇(95%、80%、65%)溶解,采用均质法进行包合。

[0043] 结果见表 2,表明采用 95%乙醇溶解挥发油的包合效果最好。

[0044] 表 2 不同浓度乙醇溶解挥发油的包合率

[0045]

| 95%乙醇 | 80%乙醇 | 65%乙醇 |
|-------|-------|-------|
| 85.7% | 80.2% | 74.3% |

[0046] 2) 乙醇不同用量包合挥发油效果的考察

[0047] 分别称取 5g  $\beta$ -CD 3 份于三角瓶中,加入一定量蒸馏水,加热溶解制成 5%  $\beta$ -CD 饱和水溶液,将 1ml 挥发油分别用不同体积的 95%乙醇(10、15、20ml)溶解,采用均质法进行包合。

[0048] 结果见表 3,表明用 20ml 乙醇溶解 1ml 挥发油的包合结果略好于另外 2 组,但是三组之间包合结果差异不显著。

[0049] 表 3 95%乙醇不同用量溶解挥发油的包合率

[0050]

| 10ml 95%乙醇 | 15ml 95%乙醇 | 20ml 95%乙醇 |
|------------|------------|------------|
| 84.9%      | 84.2%      | 86.7%      |

[0051] 3) 包合正交工艺优选

[0052] 预实验研究确定  $\beta$ -环糊精与挥发油比例、包合温度、包合时间、 $\beta$ -环糊精与水的比例为影响包合的主要因素。根据实验条件对每个因素确定 3 个水平,采用  $L_9(3^4)$  正交表安排实验,以包合物得率和包合率为评价指标。

[0053] 按  $L_9(3^4)$  正交设计方案要求,分别称取  $\beta$ -CD 数份于三角瓶中,加入一定量蒸馏水,加热溶解,制成  $\beta$ -CD 饱和水溶液。将 1ml 挥发油用 20ml 95%乙醇溶解,按表 4 条件,搅拌下将挥发油的乙醇溶液缓慢滴加到 50℃的  $\beta$ -CD 溶液中。滴加完毕,保温,均质机处理(2 档)约 30 秒。置冰箱中冷藏过夜,抽滤,置恒温烘箱中(40℃)干燥。包合物用少量乙醚洗涤,得白色粉末状包合物,称重,测定包合物中挥发油含量,计算包合物中挥发油的包合率。

[0054] 表 4 挥发油包合因素水平表

[0055]

|    | A                           | B       | C     | D                         |
|----|-----------------------------|---------|-------|---------------------------|
| 水平 | $\beta$ -环糊精:挥发油<br>(mg/ml) | 时间(min) | 温度(℃) | $\beta$ -环糊精:水<br>(mg/ml) |
| 1  | 3:1                         | 10      | 30    | 1:1                       |
| 2  | 5:1                         | 30      | 40    | 1:5                       |
| 3  | 10:1                        | 50      | 50    | 1:10                      |

[0056] 挥发油包合正交试验及方差分析结果见表 5、表 6。

[0057] 表 5 挥发油包合正交试验表

[0058]

| 试验号  | A      | B      | C      | D      | 挥发油包合率(%) |
|------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| 1    | 3 : 1  | 10     | 30     | 1 : 1  | 78.12     |
| 2    | 3 : 1  | 30     | 40     | 1 : 5  | 79.04     |
| 3    | 3 : 1  | 50     | 50     | 1 : 10 | 84.12     |
| 4    | 5 : 1  | 10     | 40     | 1 : 10 | 81.23     |
| 5    | 5 : 1  | 30     | 50     | 1 : 1  | 79.06     |
| 6    | 5 : 1  | 50     | 30     | 1 : 5  | 80.04     |
| 7    | 10 : 1 | 10     | 50     | 1 : 5  | 80.87     |
| 8    | 10 : 1 | 30     | 30     | 1 : 10 | 85.79     |
| 9    | 10 : 1 | 50     | 40     | 1 : 1  | 86.09     |
| 均值 1 | 80.427 | 80.073 | 81.317 | 81.090 |           |
| 均值 2 | 80.110 | 81.297 | 82.120 | 79.983 |           |
| 均值 3 | 84.250 | 83.417 | 81.350 | 83.713 |           |
| 极差   | 4.140  | 3.344  | 0.803  | 3.730  |           |

[0059] 表 6 方差分析表

[0060]

| 变异来源             | 偏差平方和  | 自由度 | F 比   |
|------------------|--------|-----|-------|
| $\beta$ -环糊精：挥发油 | 31.858 | 2   | 1.763 |
| 时间               | 17.169 | 2   | 0.950 |
| 温度               | 1.239  | 2   | 0.069 |
| $\beta$ -环糊精：水   | 22.019 | 2   | 1.218 |

[0061] 对正交实验结果进行直观分析和方差分析可知,挥发油与  $\beta$ -环糊精的比例和包合时间、 $\beta$ -环糊精的浓度对实验结果有非常显著影响,包合温度无显著影响,影响程度为  $A > D > B > C$ 。最佳包合工艺为 A3B3C3D2,即  $\beta$ -环糊精与挥发油比例为 10 : 1,包合温度为 50℃,包合时间为 50min,  $\beta$ -环糊精与水比例为 1 : 5。

[0062] 4) 挥发油包合工艺放大及验证试验

[0063] 取同一批挥发油 3 份,每份 5ml,按上述最佳包合工艺进行包合。包合物 40℃干燥,

称重。试验结果见表 7、表 8。

[0064] 表 7 挥发油的相对密度测定结果 (n = 3)

[0065]

| 序号 | 瓶重 (g) | 加水后 (g) | 加油后 (g) | 水重 (g) | 油重 (g) | 相对密度  |
|----|--------|---------|---------|--------|--------|-------|
| 1  | 7.624  | 13.259  | 13.124  | 5.639  | 5.500  | 0.975 |
| 2  | 7.439  | 13.147  | 13.002  | 5.708  | 5.563  | 0.975 |
| 3  | 7.473  | 13.155  | 13.014  | 5.682  | 5.541  | 0.975 |

[0066] 表 8 挥发油包合验证试验参数计算结果 (n = 3)

[0067]

| 序号 | 包合物重量 (g) | 包合物收率 (%) | 含油率 (%) | 挥发油包合率 (%) |
|----|-----------|-----------|---------|------------|
| 1  | 53.2      | 95.2      | 9.46    | 85.7       |
| 2  | 52.8      | 94.7      | 9.45    | 85.4       |
| 3  | 52.9      | 94.6      | 9.44    | 85.6       |
| 平均 | 53.0      | 94.8      | 9.45    | 85.6       |

[0068] 通过正交方差分析,挥发油与  $\beta$ -环糊精的比例以及包合时间是影响挥发油包合的重要因素。验证试验表明,包合物收率为 94.8%,挥发油包合率为 85.6%,高于正交表中实验条件下结果。

[0069] 因此,包合工艺放大及验证试验,确定最终优化工艺组合条件为: $\beta$ -环糊精与挥发油比例为 10 : 1,包合温度为 50℃,包合时间为 50min, $\beta$ -环糊精与水比例为 1 : 5。

[0070] 以上结果也表明,本工艺重复性较好,质量稳定,包合物收得率和油包合率均较高。挥发油经  $\beta$ -环糊精包合后,有效地掩盖了挥发油的气味,保持挥发油生理活性,因而将提高制剂产品的质量。

[0071] 实施例 4 藿香正气水的制备

[0072] 按中国药典 2005 年版一部藿香正气水项下的制备方法制备藿香正气水其余处方成份:苍术、陈皮、厚朴、白芷分别用 60%乙醇作溶剂,浸渍 24 小时后进行渗漉,前三种各收集初漉液 400ml,后一种收集初漉液 500ml,备用,继续渗漉,收集续漉液,浓缩后并入初漉液中。茯苓加水煮沸后,80℃温浸二次,第一次 3 小时,第二次 2 小时,取汁;生半夏用冷水浸泡,每 8 小时换水一次,泡至透心后,另加干姜 13.5g,加水煎煮二次,第一次 3 小时,第二次 2 小时;大腹皮加水煎煮 3 小时,甘草浸膏打碎后水煮化开;合并上述提取液,滤过,滤液浓缩至适量。将实施例 3 中按最佳包合工艺制备的广藿香油、紫苏叶油包合物用水适量溶解。合并以上溶液,混匀,加水适量使全量成 2050ml,灌装,即得。