

· 论 著 ·

正交设计优化姜香脐贴中木香醇提工艺

陈 艳¹, 许 茜², 许景峰¹, 曾 明¹

[摘要] 目的 优选乙醇回流法提取姜香脐贴中木香药材的最佳工艺。方法 采用正交实验法,对乙醇浓度、料液比(质量:体积)、提取时间和提取次数进行 4 因素 3 水平的实验研究,以木香烃内酯和去氢木香内酯含量为考察指标进行数据分析。结果 最佳乙醇回流提取工艺为:用 6 倍量 80% 乙醇,回流提取 3 次,1 h/次。结论 应用该工艺能缩小服用剂量、提高质量,为复方中药经皮控释给药系统新剂型的研制奠定了基础。

[关键词] 木香;木香烃内酯;去氢木香内酯;提取;正交设计

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-271X(2010)01-0039-03

Optimization of the alcohol extracting technology of Aucklandia lappa for the preparation of Jiangxiang patch by orthogonal test

CHEN Yan¹, XU Qian², XU Jing-feng¹, ZENG Ming¹. 1. Pharmaceutical Department of the General Hospital of Beijing Military Command, Beijing 100700, China; 2. the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Objective To optimize alcohol extract technology from root of Aucklandia lappa for the preparation of Jiangxiang patch. Methods An orthogonal test was used to evaluate the influence factors including the concentration of alcohol, the ratio of alcohol to drug material, extraction times and numbers, and the contents of costunolide and dehydrocostuslactone were used as an index. Results The optimum process consists of dissolved in 6 times of 80% alcohol, extracting for 3 times at 1 hour each time. Conclusion The process may be the base of the preparation of percutaneously controlled-release drug delivery system by reducing the dose and improving the quality.

[Key words] Aucklandia lappa; Costunolide; Dehydrocostuslactone; Extraction; Orthogonal test

姜香脐贴是以经典古方“平安丹”为基础的抗晕动方。木香是姜香脐贴中重要组分,善行脾胃之气滞,“治心腹一切气,呕逆反胃”(《日华子本草》)。本实验以木香烃内酯和去氢木香内酯含量为指标^[1-2],运用正交设计实验进行木香醇提工艺的优化研究^[3],以缩小剂量、提高质量,为经皮控释给药系统的制备提供质量保证。

1 实验材料

1.1 试药 木香药材取于本院中药房;木香烃内酯(CT)和去氢木香内酯(DL)化学对照品(中国药品生物制品检定所,木香烃内酯批号:111524-200503;去氢木香内酯批号:111525-200706)纯度>98%;乙醇(本院制剂中心);甲醇(美国 fisher 公司,色谱

纯);重蒸水。

1.2 仪器 Agilent 1050 series 高效液相色谱仪(美国惠普公司),包括 Agilent 1050 四元泵, G79853A 紫外检测器, Agilent 1050 色谱工作站; UV2100 紫外检测器(日本岛津公司);真空旋转蒸发仪(上海申生科技有限公司);SHB-Ⅲ型循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司);BS-110S 型电子天平(北京赛多利斯天平有限公司);BHS-A006 超声仪(昆山市超声仪器有限公司)。

2 方法与结果

2.1 木香烃内酯和去氢木香内酯的 HPLC(高效液相色谱法)测定方法

2.1.1 色谱条件 采用 HPLC 法^[4-5]测定。色谱柱:Agilent ZORBAX Eclipse DB C18 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm),柱温 35℃;流动相:甲醇-水(68:32);流速:1.0 ml/min;检测波长:225 nm;进样量 10 μl。

作者简介:陈 艳(1982-),女,湖南岳阳人,硕士,主管药师,主要从事中药新药研究工作

作者单位:1. 100700 北京,北京军区总医院药理科;2. 200433 上海,第二军医大学研究生院

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取木香烃内酯和去氢木香内酯对照品分别为 3.8 mg 和 4.8 mg, 置于 10 ml 容量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀备用。

2.1.3 供试品溶液的制备 分别精密量取 1.0 ml 木香醇提浓缩液, 置 50 ml 容量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 超声 30 min, 甲醇补足至刻度, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 待测。

2.1.4 标准曲线的制定 精密移取上述对照品溶液各 4、2、1、0.4、0.2 ml, 分别置于 10 ml 容量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 进样 10 μl, 木香烃内酯(1)和去氢木香内酯(2)的回归方程分别为:

(1) $A_1 = 1.1308C_1 - 1.7289$

(2) $A_2 = 0.9849C_2 - 1.9114$

木香烃内酯和去氢木香内酯分别在 7.6 ~ 380 μg/ml; 9.6 ~ 480 μg/ml 范围内线性良好。

2.1.5 日内日间精密度 分别取木香烃内酯 152、76、38 μg/ml 去氢木香内酯 192、96、48 μg/ml 低、中、高 3 个浓度的标准溶液, 每天分别测定 5 次, 连续 5 天, 计算日内精密度及日间精密度。结果表明相对标准偏差(RSD) < 5%。

2.1.6 加样回收 取已知含量的木香醇提浓缩样品溶液 1 ml 9 份, 按上述“2.1”项下色谱条件测定其含量作为“原有量”, 分别加入木香烃内酯和去氢木香内酯标准品各 4 mg、5 mg、6 mg, 各剂量平行 3 份, 利用外标法计算含量及回收率, 回收率在 96.86% ~ 103.11%。

2.1.7 样品溶液稳定性 样品溶液 8 小时内稳定性良好, RSD < 5%。

2.2 醇提工艺优化

2.2.1 正交设计 对乙醇浓度、料液比(质量:体积)、提取时间和提取次数进行了 4 因素 3 水平的正交实验^[6-7], 见表 1。

表 1 正交实验因素及水平

水平	因素			
	A	B	C	D
	乙醇浓度(%)	料液比	提取时间(h)	提取次数
1	60	1:8	2	2
2	40	1:10	1	3
3	80	1:6	3	1

2.2.2 提取实验操作 分别称取粉碎后的木香药材 18 g, 按 $L_9(3^4)$ 正交设计表条件分别进行 9 次提取。本实验采用水浴回流, 温度控制在 85 ℃。过滤后分别收集 1 ~ 9 号提取液, 减压回收至近干, 1 ~ 3 号、4 ~ 6 号、7 ~ 9 号分别用 60% 的乙醇、40% 的乙

醇、80% 的乙醇复溶至 24 ml, 待测。

2.2.3 实验结果 直观分析表明因素 A 对结果有极显著影响, 因素 D 有显著影响, 其水平优势为 $A_3 > A_1 > A_2$, $D_2 > D_1 > D_3$, 即最佳乙醇浓度为 80%, 最佳提取次数为 3 次; 为节省溶剂用量, 选择溶剂体积的倍数为 6 倍; 为提高提取效率, 选择提取时间为 1 h/次。故最后确定回流提取最佳工艺为: 6 倍量 80% 乙醇, 回流提取 3 次, 1 h/次。按最佳工艺重复提取, 每克木香药材提取木香烃内酯和去氢木香内酯的含量总和为 27.224 mg, 工艺稳定, 结果可靠, 参见表 2。

表 2 正交实验结果

实验组号	因素				含量(mg/g) (CT + DL)
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	25.092
2	1	2	2	2	27.102
3	1	3	3	3	16.528
4	2	1	2	3	7.142
5	2	2	3	1	16.265
6	2	3	1	2	15.796
7	3	1	3	2	29.737
8	3	2	1	3	23.041
9	3	3	2	1	26.395
k1	68.722	61.971	63.929	67.752	
k2	39.203	66.408	60.639	72.635	
k3	79.173	58.719	62.530	46.711	
R	39.970	7.689	3.290	25.924	

3 讨论

木香始载于《神农本草经》, 列为上品, 主要成分为挥发油、木香碱、菊糖三类物质^[1]。挥发油是木香的主要有效部位, 芳香祛秽、疏通气机, 能有效发挥抗晕动作用, 以木香烃内酯和去氢木香内酯含量最高, 为木香的主要活性成分, 也是木香质量控制的主要指标^[8]。因此本实验选用木香烃内酯和去氢木香内酯含量作为评价指标较合理。目前中药新药的开发和已有国际标准的传统中成药的二次开发主要针对提取工艺的革新、有效成分的提取、缩小服用剂量、提高质量标准、剂型的改进或改变等, 本实验研究为复方中药经皮控释给药系统新剂型的研制奠定了基础, 符合该指导原则。

【参考文献】

[1] 中国药科大学. 中药辞海(一卷)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 785-788.
[2] 国家药典委员会. 中国药典(一部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 45.

- [3] 卢智玲. 正交实验法优选六味木香片的醇提工艺[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(4): 915-916.
 - [4] 余晓琴, 李 萍, 董 林. 九香止痛丸的鉴别及木香炔内酯和去氢木香炔内酯的测定[J]. 华西药理学杂志, 2009, 24(3): 312-313.
 - [5] 孙全明, 朱朝德, 李春雨. HPLC 测定木香分气丸中 5 种成分的含量[J]. 中成药, 2008, 30(1): 74-77.
 - [6] 王 萍, 何 强, 阿里亚·阿不都拉. 枳香胶囊提取工艺的研究[J]. 中成药, 2008, 30(4): 605-607.
 - [7] 卢智玲, 汪国华. 六味木香片的水提工艺优选[J]. 中国现代应用药学, 2008, 25(2): 148-150.
 - [8] 李泽友, 潘 扬, 丁 岗. 木香药材中木香炔内酯和去氢木香炔内酯的定性和定量研究[J]. 时珍国医国药, 2004, 15(11): 745-746.
- (收稿日期: 2009-07-27; 修回日期: 2009-09-17)
- (本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)

• 短 篇 •

重型肝炎患者产后护理

郑 青, 刘 华, 苏丽容

[关键词] 重型肝炎; 妊娠; 晚期; 产后; 护理

中图分类号: R478.71 文献标志码: B 文章编号: 1672-271X(2010)01-0041-01

2006 年 1 月至 2008 年 6 月收治 18 例重型肝炎产后患者, 严密观察生命体征及并发症, 早期给予护理干预, 收到良好效果, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组 18 例, 符合 2000 年全国病毒性肝炎学术会议制定的病毒性肝炎防治方案中的重型肝炎诊断标准。年龄 21 ~ 23 岁; 平均住院天数 21 天; 初产妇 14 例, 经产妇 4 例; 产时孕周 32 ~ 39 周; 剖宫产 + 子宫切除术 14 例, 自然分娩 4 例, 产后 1 ~ 3 天由产科转入。16 例有慢性乙肝病史, 1 例为急性戊肝, 1 例为妊娠急性脂肪肝。转入时发生肝性脑病 8 例, 上消化道出血 4 例, 感染 3 例。

1.2 治疗及结果 入院后给予保肝、抗感染、抗肝性脑病、补充蛋白质及血浆、止血等内科综合性治疗, 10 例在内科综合性治疗基础上行血浆置换术治疗。14 例临床治愈出院, 2 例因经济原因病情好转后出院, 2 例因多脏器功能衰竭死亡。

2 护 理

2.1 出血 4 例有呕血、黑便等上消化道出血表现, 给予低流量吸氧, 禁食、水, 详细记录出血量及性质, 密切观察脉搏、血压、神志、四肢温度。遵医嘱给予止血药物治疗, 注意观察药物的效果及不良反应, 控制输液的速度, 合理安排输液顺序, 在纠正低血容量休克时, 遵循“先快后慢、先晶体后胶体、晶胶结

合”的原则。呕血后用稀释的双氧水洗去口腔内的血迹。剪短患者指甲, 用软牙刷刷牙, 不用手掏鼻孔, 延长穿刺点按压时间(不少于 10 分钟)。

2.2 肝性脑病 8 例有扑翼样震颤阳性、躁动、嗜睡、昏迷等肝性病表现, 给予床栏防护, 必要时用约束带防止坠床、摔倒等意外。昏迷者做好各项生活护理, 如眼、口腔、皮肤、会阴及导尿管等, 防止继发感染; 保持呼吸道通畅, 给予低流量吸氧以纠正肝肺综合征所致的低氧血症, 提高脑组织供氧; 禁蛋白质饮食, 使用食醋等弱酸溶液灌肠, 减少肠内血氨吸收。

2.3 感染 3 例白细胞计数升高、发热、腹痛, 监测体温 4 ~ 6 次/d; 观察患者外阴、尿道口有无红、肿、热、痛, 有无尿痛、尿频; 盆腔引流管口、静脉置管处等有无渗液、红肿; 患者恶露的情况。严格执行消毒隔离制度及无菌技术操作规程, 限制探视人员, 保持病室通风, 用紫外线照射或用醋薰病房 2 次/d。使用抗生素注意间隔时间, 以维持血液有效浓度。

2.4 血浆置换术 10 例共进行了 18 次血浆置换术治疗, 术前给予患者及家属进行心理护理, 做好健康宣教, 使其明确治疗目的、方法及可能出现的问题, 取得理解并积极配合治疗。术中给予心电监护仪持续监测生命体征, 观察血浆分离跨膜压、动、静脉压, 做好观察记录, 观察患者有无低血压、过敏反应、出血及溶血等。本组在术中 3 例出现荨麻疹, 1 例出现血压下降, 给予葡萄糖酸钙、多巴胺对症处理后症状缓解。

(收稿日期: 2009-09-21)

作者单位: 350025 福建福州, 南京军区福州总医院感染科

(本文编辑: 黄攸生)