

谱分离条件固定时,仅与化合物性质有关,可以消除人和仪器设备对化合物保留时间的影响,依此为依据,建立样品指纹图谱可使获得的样品信息更准确。

4.4 指纹图谱的整体性和模糊性: 色谱指纹图谱用于中药鉴别,提供的信息较用任何单一化学对照品作为鉴别的依据要丰富的多。本实验基于整体色谱的面貌辨认样品的真实性出发,选取了 12个特征峰,它们的峰位和大致的比例关系,作为一个整体,清楚地表达了指纹图谱鉴别的专属性。样品之间的差异没有影响到对茯苓指纹图谱整体面貌的“共性

特征”,不影响真实性的判断。

References

- [1] Xu J, Lü D, Zhong Q P. To leukemic L1210 cell of mouse by poriation [J]. *Acta Acad Med Sin* (中国医学科学院学报), 1988, 10(1): 45-49.
- [2] Li D D, Ming X Y, Zhen Y S. Enhancement of anticancer drugs activities by poriation [J]. *Chin J Antibiot* (中国抗生素杂志), 1990, 15(1): 63.
- [3] Feng W R, Sun X J, Hu R J. Pharmacological activity and clinical application of *Poriracoc* Wolf [J]. *J Tianjin Med Univ* (天津医科大学学报), 1995, 1(1): 95-97.
- [4] Zhong Z J, Liu J. Study progress in triterpenes of *Poriracoc* and its pharmacology [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2001, 23(1): 58-62.

桃花止泻冲剂中干姜油 β -环糊精包合工艺研究

赵艳玲, 山丽梅, 肖小河, 周韶华, 袁海龙, 蔡光明, 贺承山*

(中国人民解放军 302医院 药学部, 北京 100039)

摘要: 目的 研究桃花止泻冲剂中干姜油 β -环糊精最佳包合工艺。方法 采用正交试验法,以油利用率、含油率、包合物收得率为指标进行比较,并采用薄层色谱(TLC)、差热分析(DSC)、红外光谱(IR)、显微镜成像验证包合物的形成。结果 饱和水溶液法最佳包合条件: β -CD和油的比例为 6:1,包合温度为 50℃,包合时间为 2 h,该条件下的挥发油利用率和包合物得率最高。结论 该包合工艺可用于干姜油的 β -环糊精包合。

关键词: 干姜油; β -环糊精包合;薄层色谱;差热分析

中图分类号: R283.6; R286.02 文献标识码: B 文章编号: 0253-2670(2004)03-0275-03

Study on optimum preparation technique of β -cyclodextrin inclusion for volatile oil from dried ginger in Taohua Anti-diarrhea Granula

ZHAO Yan-ling, SHAN Li-mei, XIAO Xiao-he, ZHOU Shao-hua,

YU AN Hai-long, CAI Guang-ming, HE Cheng-shan

(Department of Pharmacy, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

Key words volatile oil from dried ginger; β -cyclodextrin inclusion; TLC; differential thermal analysis (DTA)

桃花止泻冲剂系在张仲景止泻名方桃花汤基础上进行的剂型研究。该制剂具有温中散寒、涩肠止泻的功效。其中干姜含有挥发油成分,其性质不稳定,容易挥发。为了提高药物的稳定性,本实验就 β -环糊精(β -CD)的包合特点^[1],将干姜挥发油作客体,用饱和水溶液法进行包合试验研究。分别以干姜挥发油的利用率、包合物中的油含率、包合物收得率为指标,采用正交设计法筛选了桃花止泻冲剂中干姜油 β -环糊精包合工艺。

1 材料和仪器

干姜挥发油(解放军 302医院药学部提供), β -

环糊精(陕西生物化学工业公司,蒸馏水重结晶后干燥备用),硅胶 G薄层板(青岛海洋化工厂产品),其余试剂均为分析纯。

挥发油测定器(上海玻璃仪器厂),D-7401-90电动搅拌器(北京分析仪器厂),DB602-E电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司),CK S倒置显微镜(日本 Olympus公司),阿贝折光仪(北京光学仪器厂),CDR-1热分析仪(上海分析仪器厂)。

2 实验方法

2.1 干姜挥发油的提取: 取干姜制成 2 mm 的粗粉,加 8 L蒸馏水,浸泡过夜,按《中华人民共和国药

* 收稿日期: 2003-05-30
基金项目: 军队“十五”攻关课题(01Q136)

典》2000年版一部附录挥发油测定法进行蒸馏,以无水硫酸钠脱水后,即得干姜挥发油,为黄色油状液体,密度 $D=0.7911$,折光度 $n=1.482$,备用

2.2 因素水平选择: 为了寻找干姜挥发油包含的最佳工艺条件,以干姜挥发油的利用率、包合物含油率、包合物收得率为考察指标,进行 $L_9(3^4)$ 正交试验,因素水平见表 1

表 1 正交试验因素水平表

Table 1 Factors and levels of orthogonal test

水平	因素		
	A β -CD与油的比例	B 包合温度	C 搅拌时间
	$I(g \cdot mL^{-1})$	$t/^\circ C$	t/h
1	3: 1	50	2
2	6: 1	60	3
3	9: 1	70	4

2.3 包合工艺: 按正交表设计的试验条件,分别取一定量的 β -CD,加入适量的蒸馏水,制成饱和溶液(或近饱和溶液)后,缓慢滴加定量的 50%干姜挥发油无水乙醇溶液。恒温搅拌一定时间后,置冰箱冷藏过夜,抽滤,包合物用少量乙醚洗涤至无干姜香味, $40^\circ C$ 真空干燥 4 h,即得粉末状的干姜挥发油的 β -环糊精包合物。

2.4 各指标的测定: 按《中华人民共和国药典》2000年版一部附录挥发油测定法进行。将所制得的干燥包合物精密称重,置装有沸石的圆底烧瓶中,加蒸馏水 200 mL,连接挥发油测定器,沸腾 1~ 2 h,至油量不再增加时,读数,折算成包合物中实际含油量。按下式计算包合物中挥发油含油率及油利用率

包合物收得率 = 包合物实际质量 / (β -CD+ 投油量) $\times$ 100%

干姜挥发油利用率 = 包合物中实际含油量 / 投油量 $\times$ 100%

包合物含油率 = 包合物中含油量 / 包合物量 $\times$ 100%

3 实验结果

3.1 正交试验结果: 在所设的因素和水平中,按照设计,共进行 9组试验^[2],结果见表 2。可见在 $A_2B_1C_1$ 条件下挥发油利用率和包合物得率为最佳,即 β -CD和油的比例为 6: 1,包合温度为 $50^\circ C$,包合时间为 2 h

3.2 包合物的定性验证

3.2.1 薄层色谱 (TLC)^[3]: 取干姜挥发油、包合物、 β -CD、包合物提取的挥发油各 0.4 mL,分别点于同一块硅胶 G薄层板上,以石油醚 ($60^\circ C \sim 90^\circ C$) - 醋酸乙酯 - 水 (9: 0.5: 0.5)为展开剂展开,显色用 2% 香草醛 - 浓硫酸喷雾后于 $105^\circ C$ 烘 10 min。结果

表 2 $L_9(3^4)$ 试验方案与结果

Table 2 Scheme and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

实验次数	A	B	C	油利用率 %	包合物得率 %	包合物含油率 %
1	3: 1	50	2	29.50	65.00	11.35
2	3: 1	60	3	23.02	53.36	10.77
3	3: 1	70	4	22.07	53.12	8.71
4	6: 1	50	3	67.00	78.57	12.87
5	6: 1	60	4	65.00	76.07	12.01
6	6: 1	70	2	58.02	67.35	11.01
7	9: 1	50	4	62.06	72.95	12.17
8	9: 1	60	2	61.03	71.30	10.78
9	9: 1	70	3	58.08	61.65	10.23
利用率	K_1	24.83	52.83	49.50		
	K_2	63.33	49.67	49.33		
	K_3	60.33	46.00	49.37		
	R	12.83	2.28	0.06	最优	$A_2B_1C_1$
得率	K_1	57.16	72.17	67.88		
	K_2	74.00	66.81	64.53		
	K_3	68.63	60.71	67.38		
	R	5.62	3.82	1.12	最优	$A_2B_1C_1$
含油率	K_1	10.28	12.13	11.05		
	K_2	11.96	11.19	11.29		
	K_3	11.06	9.98	10.96		
	R	0.56	0.71	0.11	最优	$A_2B_1C_2$

干姜挥发油在该展开条件下共显示 5个斑点, R_f 在 0.14~ 0.93,包合物仅显示一个斑点, R_f 值为 0.45, β -CD也仅显示一个斑点, R_f 值为 0.28。表明干姜挥发油与 β -CD形成了包合物,并且其极性较包合前增大,水溶性增加。在 365 nm紫外光下观察,从包合物中提取出来的挥发油与干姜挥发油在相应位置上显示相同的斑点,提示挥发油包合前后性质没有发生变化,说明包合物的挥发油与原挥发油成分相同。见图 1

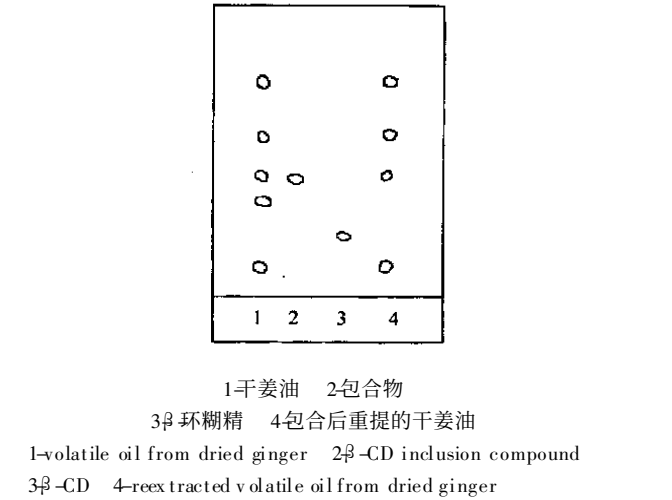


Fig. 1 TLC chromatogram

3.2.2 包合物的差热分析 (DTA): 采用差示扫描量热法,对于干姜挥发油、 β -CD、干姜挥发油- β -CD进

行扫描,扫描温度范围为 $10^{\circ}\text{C}\sim 420^{\circ}\text{C}$,扫描速度为 $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 采用空铝坩锅,气氛为空气,流量为 $40\text{ mL}/\text{min}$,量程为 $20\text{ mW}/\text{s}$,升温速度为 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$,样品量程为 7 mg 结果见图 2 从图 2 可以看出,混合物和包合物图谱有明显差异,包合物没有挥发油热谷,证实包合物已经形成。

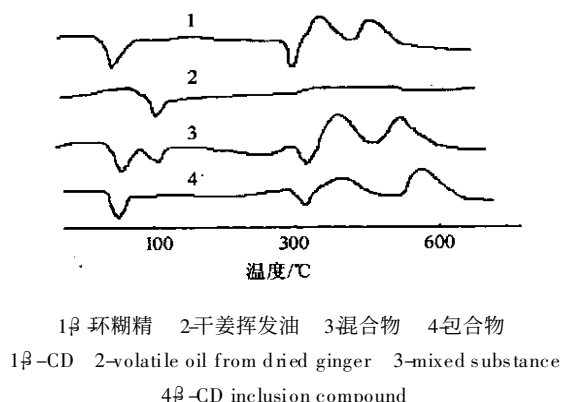


图 2 DTA 分析图

Fig. 2 DTA spectrum

3. 2. 3 红外光谱 (IR): 取干姜挥发油、 β -CD 包合物、混合物分别进行红外光谱扫描 结果显示,混合物中由挥发油产生的特征峰在包合物中消失,说明包合物已经形成

3. 2. 4 包合物的显微镜成像法: 取含挥发油的包合物与制备的空白包合物 (不加任何药物) 各少许于载玻片上,置光学显微镜下观察 结果: 空白包合物为规则的 β -CD 板状结晶,含油的包合物为不规则的粉末 证明挥发油与 β -CD 确已形成包合物。

4 讨论

环糊精是一种水溶性、非还原性、不易被酸水解的白色结晶性粉末。其分子结构独特,具有分子胶囊结构 药物进入其中间的空筒结构所形成的包合物

仍保留原有的化学性质,口服后在消化液中经渗透、扩散作用,包合物中的药物被溶出而发挥药效。中药中的挥发油极易挥发逸散和氧化变质,制成环糊精包合物后可显著提高挥发油对热和氧化的稳定性,甚至在真空 150°C 或纯氧 37°C 条件下也不发生大量挥发和分解 并可掩盖气味、提高药物的溶解性。但具体的包合条件视不同实验而定^[4]。本实验采用饱和溶液法,即搅拌法进行了干姜挥发油的最佳包合工艺的探讨。

通过对干姜挥发油利用率及挥发油得率的正交分析可知,在 β -CD 与油的比例 $6:1$,包合温度 50°C ,包合时间 2 h 条件下的挥发油利用率和包合物得率最佳。但多包合物含油率的分析中可见,虽然最优条件在挥发油利用率及挥发油得率得到印证,但在含油率的最佳条件筛选中确定搅拌时间为 3 h 为进一步确定时间对挥发油得率的影响,对正交结果进行了方差分析,发现 β -CD 与油的比例为影响试验结果的主要因素,搅拌时间属次要因素,对包封率影响很小。因此,最佳条件仍为 $6:1$,包合温度 50°C ,包合时间 2 h 为好。制成包合物后,干姜油溶解度及稳定性等方面均有较大改善,挥发油分布均匀,不易散失,包合物固体及水溶液中异味大为降低

References

- [1] Xi N Z. *Pharmacis* (药剂学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1997.
- [2] Zhang C H. *Mathematical Statistics Methods* (数理统计方法) [M]. Jinan: Shandong University Publishing House, 1995.
- [3] Chen Y S, Lin Y L. Comparison of volatile oil in Ganjiang and Paojiang [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med* (南京中医药大学学报), 1999, 15(6): 378-380.
- [4] Wang R R. Study on β -cyclodextrin inclusion compound application in granule production [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1996, 18(10): 765-768.

HPLC法测定安神胶囊中酸枣仁皂苷 A 的含量

杜智敏¹, 卢方浩¹, 张波¹, 孙考祥¹, 杨宝峰^{2*}

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院临床药学药物研究所, 黑龙江 哈尔滨 150086;

2. 哈尔滨医科大学 药理教研室, 黑龙江 哈尔滨 150086)

安神胶囊是我室自行研制开发的中药制剂,由酸枣仁、柴胡、甘草等多味中药组成,具有养心安神

镇静催眠之功效。酸枣仁皂苷 A 为酸枣仁镇静催眠的主要有效成分。酸枣仁皂苷 A 的含量测定方法有

* 收稿日期: 2003-05-15

作者简介: 杜智敏 (1956-), 女, 哈尔滨人, 主任药师, 硕士生导师, 从事新药开发和人体生物利用度与药动学研究。

Tel (0451) 86605353

* 通讯作者