

· 药物分析和鉴定 ·

超滤法用于复方当归注射液制备工艺的改革

沈阳军区总医院药局(沈阳 110015) 宋洪涛 戴京美 王秀芬 吴宇航

沈阳军区药检所(沈阳 110026) 韩家荣

近年来, 我院用水提醇沉后经活性炭处理并冷藏的方法制备复方当归注射液^[1], 临床用以治疗脉管炎、冠心病、脑动脉硬化症、浅部静脉炎等, 取得了较好的效果。复方当归注射液为当归、川芎、红花等中药制剂, 从制备工艺分析, 复方当归水提液经多次醇沉和活性炭处理并冷藏, 有效成分损失较多, 而且工艺流程耗时长达9~15天。本实验采用超滤法^[2]制备复方当归注射液, 考虑到静脉滴注用药, 控制其 K^+ 浓度亦是技术关键之一, 因此, 作者采用醇沉一次后再用超滤法及离心后过阳离子树脂交换柱再用超滤法, 并以 K^+ 浓度及主要有效成分阿魏酸含量为质量评价指标, 对三种不同的制备工艺进行了比较。实验如下。

一、仪器和试剂

CS—920型高速薄层扫描仪(日本岛津); DUF—5型药用超滤器(北京真空技术公司); 6597型电解质分析仪(美国Beckman公司); 硅胶G板(青岛海洋化工厂); 点样毛细管0.5~5 μ l(美国Drummond厂); 钠型732强酸性阳离子交换树脂(上海); 阿魏酸(本院自制); 乙酸乙酯、甲醇、苯、氯仿、冰乙酸均为分析纯。

二、样品制备

按2万ml处方量称取当归、川芎、红花等生药, 净选、漂洗, 加注射用水煎煮三次, 煎液合并后, 浓缩至4000ml, 备用。

1. 醇沉活性炭处理法(本院原工艺, 以下简称原工艺)^[1]

量取上述浓缩液1000ml, 醇沉三次(含

醇量分别为65%、75%、85%, 均静止24h), 滤过, 滤液回收乙醇, 加注射用水适量, 冷藏24h, 过滤, 加入0.1%的活性炭, 煮沸10~15min, 稍冷后过滤, 滤液加葡萄糖、吐温—80, 使溶, 调pH值至7.0~7.5, 加注射用水至5000ml, 滤过至澄明、灌封, 115℃灭菌30min, 得样品A(每ml含生药0.3g)。

2. 醇沉一次超滤法(以下简称醇沉超滤法)

量取上述浓缩液1000ml, 醇沉一次(含醇量为85%), 冷置72h^[3], 过滤, 滤液回收乙醇, 加注射用水适量, 滤过, 按处方量加入葡萄糖, 调pH值至7.0~7.5, 以DUF—5型药用超滤器进行超滤(CA₃膜, 压力1.5kg/cm²), 收集超滤液, 按处方量加入吐温—80, 使溶, 加注射用水至5000ml, 过滤, 灌封, 115℃30min灭菌, 得样品B(每ml含生药0.3g)。

3. 离心后过阳离子交换树脂柱再超滤法(以下简称阳树脂超滤法)

量取上述浓缩液1000ml, 离心(5000r/min, 20min), 取上清液, 加注射用水适量, 过滤, 滤液过阳离子交换树脂柱(阳离子交换树脂用量与药液体积比为1:5), 用注射用水洗脱, 洗脱液调pH至7.0~7.5, 加注射用水适量, 滤过, 余下操作同醇沉超滤法项下, 得样品C(每ml含生药0.3g)。

4. 离心—超滤法

量取上述浓缩液1000ml, 离心(5000r/min, 20min), 取上清液, 过滤, 滤取加注射用水适量, 余下操作同醇沉超滤法项下, 得样品D(每ml含生药0.3g)。

三、结果

1. 色泽: 样品A呈浅棕黄色, 样品B、C呈深棕红色, 样品D呈棕褐色。

2. 透明度: 样品A、B、C、D在制得时及室温放置一年后, 均澄明, 无沉淀、混浊产生。

3. 细菌及蛋白质、鞣质检查均为阴性, pH值无显著变化。

4. K⁺检查: 取样品适量, 置6597型电解质分析仪测定, 结果见表1。

表1 不同工艺对复方当归注射液中K⁺含量的影响

样品	A	B	C	D
K ⁺ 含量(mmol/L)	2.11	4.06	0.78	49.58

注: 所得值均为三批样品的平均值

5. 阿魏酸含量测定

(1) 对照溶液的制备

精取阿魏酸对照品2.7mg, 置10ml容量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度(0.27mg/ml)。

(2) 样品溶液的制备

精取复方当归注射液100ml, 加6N盐酸调pH值至1~2, 分五次加乙酸乙酯50、40、40、30、30ml萃取, 合并萃取液, 用pH1~2盐酸200ml洗涤, 分取乙酸乙酯溶液置水浴蒸干, 残渣加适量甲醇溶解, 滤过, 洗涤, 定量转移至10ml容量瓶中定容。

(3) 扫描条件及仪器参数

样品测定波长λs: 323nm, 参比波长λR: 365nm, 狭缝1.2×1.2mm, 线性化器NO=1, 反射法, 锯齿扫描。

(4) 标准曲线绘制

用点样毛细管取上述对照液1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0μl点于同一硅胶G薄层板上, 用苯: 氯仿: 冰乙酸(6: 5: 1)上行展开后, 挥干溶剂后, 用仪器所带紫外灯确定斑点进行扫描, 以阿魏酸浓度为横坐标, 测得斑点面积值为纵坐标作图, 在0~1.35μg以内为一通过原点的直线。回归方程: Y = -1.8 + 877.4X (r = 0.9999)。(Y: 面积积分值, X: 阿魏酸含

量, μg)。

(5) 薄层分离

用点样毛细管分别吸取对照液及A、B、C的样品液各1.0μl点样于同一硅胶G薄层板上, 用苯: 氯仿: 冰乙酸(6: 5: 1)上行展开, 在紫外灯下观察, 结果见下图。

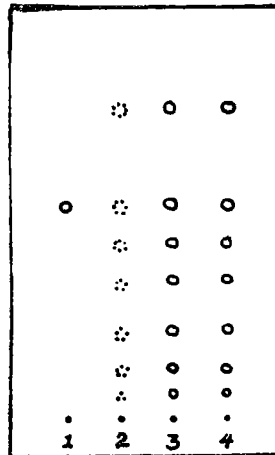


图: 板层分离图谱

1. 阿魏酸对照品
2. 样品A的乙酸乙酯提取液
3. 样品B的乙酸乙酯提取液
4. 样品C的乙酸乙酯提取液

结果表明, 1号阿魏酸对照品有一明显蓝色荧光斑点, 2、3、4号在相应位置也有相同的蓝色荧光斑点, 但2号的阿魏酸荧光斑点及其它荧光斑点均明显弱于3、4号的各对应斑点。

(6) 样品含量测定

用点样毛细管分别吸取对照液、样品液各1.0μl交替点样于同一硅胶G薄层板上, 同上法用苯: 氯仿: 冰乙酸(6: 5: 1)上行展开, 按仪器实验条件进行扫描。定量测定系以外标一点法, 自动连续扫描, 并由微型电子计算机将所测各斑点的浓度值自动打印出来。测定结果见表II。

表2 不同工艺对复方当归注射液
中阿魏酸含量的影响

样 品	A	B	C
阿魏酸含量(mg/ml)	0.00145	0.0242	0.00861

注: 所得值均为三批样品的平均值

四、讨论

1. 原工艺制备复方当归注射液, 工艺流程较长(9到10天), 醇沉三次且用活性炭处理, 有效成分损失较多。超滤法是近几年来用于中药注射剂制备的一种新技术^[2], 其优点是工艺流程短(仅需2到5天), 有效成分损失较少, 本实验结果表明, 超滤法制得的复方当归注射液, 色泽较深且透明, 薄层层析各对应斑点及其主要有效成分阿魏酸的含量均显著强于或高于原工艺制品。

2. 注射液中钾离子过高, 可引起明显的局部刺激(疼痛反应)和对心脏的毒性(心肌损害), 所以控制 K^+ 浓度是制备静脉滴注用药的技术关键之一^[4], 为此, 在同是超滤法的基础上, 我们对醇沉超滤法、阳树脂超滤法和离心超滤法对复方当归注射中 K^+ 浓度及前

两种方法对阿魏酸含量的影响进行了比较。结果表明, 只离心超滤不经过其它工艺处理的制品, 其 K^+ 浓度明显高于质量标准中“钾离子检查”项下通常所规定的 11mmol/L 的限度^[4], 因而此工艺不宜采用。醇沉超滤法可明显降低 K^+ 浓度, 使之符合有关规定。阳树脂超滤法制品, 虽然 K^+ 含量极低, 但其阿魏酸的含量却低于醇沉超滤法, 且工艺稍繁琐。

以上分析表明, 用醇沉超滤法工艺制备复方当归注射液, 产品质量明显优于原工艺水醇法, 也优于阳树脂超滤法。本实验比较研究结果提示, 超滤法在中草药注射剂制备中具有重要价值, 应结合生产实际加以推广。

参 考 文 献

- [1] 济南部队后勤部卫生部编. 药局操作技术手册. 山东科学技术出版社, 1982. 634
- [2] 颜锋等. 中成药, 1989, 11(9): 8
- [3] 张晓等. 中国药学杂志, 1989(12): 729
- [4] 孟宪行、李焕秋编著. 中药制剂学. 人民卫生出版社, 1986. 212

消 银 散 质 量 标 准 的 研 究

沈司门诊部(沈阳 110015)

李淑珍

沈阳军区总医院(沈阳 110015)

宋洪涛

消银散由徐长卿、苍术、地肤子、蛇床子等中药组成的复方散剂。本品具有清热解毒、祛风化湿、止痛止痒之功效, 临床用于治疗银屑病、荨麻疹等, 疗效确切。其中主要成分徐长卿含有丰富的丹皮酚而具有止痛止痒功能。因此, 我们采用薄层扫描法对消银散丹皮酚进行了鉴别和含量测定, 制定了消银散质量标准。本标准经样品测试与临床考察

情况一致, 可以控制药品质量, 以保证临床上用药质量的均恒性和稳定性。

一、仪器与药品

岛津 CS-920 型高速薄层扫描仪; 1~5 μl 微量点样管(Drummond, USA)

高效硅胶 HGF₂₅₄ 薄层板 (10×20cm) (青岛海洋化工厂)。

丹皮酚(对照品, 中国药品生物制品检定