

mL, 挥散溶剂至 3 mL, 滴加乙醚 20 mL, 边加边搅, 定量转移至 50 mL 棕色量瓶中, 用乙醚稀释至刻度, 摇匀, 放置 4 h。精密量取上清液 25 mL, 用水 15 mL 洗涤, 取乙醚层, 蒸干, 残渣用氯仿-无水乙醇(4:1)混合液溶解, 定量转移至 2 mL 棕色量瓶中, 用上述混合液稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液。

3.4 对照品溶液的制备: 取丹参酮Ⅱ_A对照品, 加乙醇溶解并制成 0.5 mg/mL 溶液, 作为对照品溶液。

3.5 线性关系的考查: 吸取对照品溶液 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 μ L, 点于薄层板上, 按上述薄层色谱条件展开, 扫描, 以丹参酮Ⅱ_A点样量为横坐标, 以吸收度积分值为纵坐标作图, 得一直线, 回归方程为: $Y = 346.7 + 16053.2X$, $r = 0.9988$ 。测定结果表明, 丹参酮Ⅱ_A在 0.50~2.50 μ g 范围内, 具有良好的线性关系。由于标准曲线不通过原点, 定量时应采用外标二点法。

3.6 稳定性试验: 取供试品溶液 10 μ L, 点于薄层板上, 按上述色谱条件展开, 取出, 晾干后立即扫描, 每隔 1 h 测定 1 次, 试验结果表明, 丹参酮Ⅱ_A斑点吸收度积分值在 2 h 处明显减小。若将薄层板从层析缸中取出晾干后, 立即覆盖一玻璃板, 重复上述试验, 测定结果表明丹参酮Ⅱ_A斑点在 5 h 内稳定。

供试品溶液稳定性试验: 将供试品溶液按 0、2、4、6、8、24 h 时间间隔测定丹参酮Ⅱ_A的含量, 结果表明, 在 24 h 内供试品溶液中丹参酮Ⅱ_A的含量基本无变化($RSD = 1.6\%$)。

3.7 精密度试验: 在同一薄层板上和不同薄

层板上各点 6 个同样量(4 μ L)对照品溶液, 按上述条件展开、扫描测定, 计算吸收度积分值的 RSD , 同板为 1.2%, 异板为 2.9%。

3.8 样品含量测定: 照薄层色谱法(《中国药典》1995 年版一部附录 35 页)试验, 吸取供试品溶液 6 μ L, 对照品溶液 1 与 2 μ L, 分别交叉点于同一薄层板上, 按上述条件展开, 取出, 晾干, 扫描, 测定斑点吸收度积分值并计算其含量, 结果见表 1。

3.9 回收率测定: 取已知含量的样品约 10 g, 精密称定, 分别精密加入丹参酮Ⅱ_A对照品溶液(0.910 mg/mL) 1.0 mL, 按含量测定项下方法称定, 计算平均回收率为 95.4%, $RSD = 2.1\%$ ($n = 6$)。

表 1 样品丹参酮Ⅱ_A含量斑点测定结果

批 号	含量(%)	$RSD(\%)$
950704	0.0057	2.8
950705	0.0050	2.1
950801	0.0046	3.3
950802	0.0042	3.0

4 讨论

4.1 由于本品粘度大, 基质对测定干扰严重。在薄层鉴别和含量测定时, 供试品溶液的提取、分离、纯化是经反复试验、筛选确定的, 可以排除基质干扰, 测定结果可靠。

4.2 为全面控制本品质量, 对其相对体积质量、pH 值、乙醇量和水溶性浸出物进行了测定。

参考文献

- 1 王宝琴, 等. 中成药质量标准与标准物质研究. 北京: 中国医药科技出版社, 1994: 242
- 2 刘 燕, 等. 中国中药杂志, 1990, 15(3): 31
(1998-07-06 收稿)

丹参口服液制备工艺研究

河南省中药研究所(郑州 450004) 蔡中琴 杨亚胜 郑红琴 刘桂霞

丹参系唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎, 具有祛瘀止痛, 活血通经, 清心除烦的功效。主治月经不调, 胸腹刺痛, 心绞痛等

病症。基于其活血化瘀和抗菌消炎两大功效, 近年来, 丹参的各种制剂广泛用于临床多种疾病, 但尤以冠心病疗效更为显著。为了完善现有的丹参剂型, 我

们研制了丹参口服液,并对其制备工艺进行了探讨,以确定最佳制备工艺。

1 仪器与药品

UV-240 紫外可见分光光度计(日本岛津), pHs-25 型数字式酸度计,微量进样器,丹参(河南产,河南省中药研究所临床药理门诊部购买,经本所药材室鉴定),硅胶 G(青岛海洋化工厂,薄层层析用)、三氯化铁、铁氰化钾(AR 级)。

2 方法与结果

2.1 丹参饮片浸泡时间的考查:丹参饮片煎煮前浸泡时间的长短直接影响浸出液的质量及生产成本,因此我们以总固体浸出量为指标来优选浸泡时间;具体实验方法和结果如下:称取 7 份丹参饮片各 10 g,各加 80 mL 水浸泡,水温(26±0.5)℃,浸泡时间分别为 0.5、1、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5 h,滤过,用同一比重瓶在室温下分别测定不同浸泡时间滤液的重量,结果表明:最佳浸泡时间为 2.5 h,浸出量为 39.24 g ($P<0.02$)。

2.2 煎煮时间的考查:为保证有效成分尽可能完全提出,优选适宜的煎煮时间。方法及结果如下:称取丹参饮片 4 份各 10 g,每份加水 80 mL,水温(26±0.5)℃,浸泡 2.5 h 后,分别煎煮 0.5、1.0、1.5、2.0 h,边煎边补充蒸发的水分,滤过放冷,用同一比重瓶在室温下分别测定,结果表明,煎煮 1.5 h,煎出液饱和,因此第一次煎煮时间应为 1.5 h。总溶出量为 39.34 g ($P<0.01$)。

2.3 煎煮次数的考查:按一般中药材的提取,第二次煎煮时间比第一次短 0.5 h,故设计实验方案如下:称取 10 g 药材,加 80 mL 水浸 2.5 h 后,煎 1.5 h,边煎边补充水分,滤过,滤渣加 60、50、50 mL 水分别煎煮 1 h,边煎边补充水分,滤过,滤液作薄层层析,检查酚酸性成分。结果表明:煎煮 3 次即可提取完全。

2.4 除鞣质方法的考查:丹参中含有大量的鞣质,有强还原性,其水溶液因加热或长时间放置易氧化、聚合生成不溶于水的沉淀。丹参注射液除鞣质的方法报道较多。有醇沉法^[1],明胶法^[2],改良明胶法^[3]和聚酰胺法^[4]。聚酰胺法操作繁杂,生产成本低,不适合大生产,明胶法除鞣质虽然效果好,但因丹参中的有效成分为丹参素、原儿茶醛、原儿茶酸等酚酸性物质也能和明胶生成沉淀,影响产品有效成分的含量,而改良明胶法可减少明胶对有效成分的吸附。故我们考查了醇沉法和改良明胶法对口服液质量的影响。

a)改良明胶法:取浓缩比为 1:2 的浓缩液 25 mL 3 份,加 5% 的明胶水溶液至上清液不产生沉淀为止。静置 30 min,加 95% 的乙醇至含醇量达 60%,冷藏 24 h,滤过,减压回收乙醇至 25 mL 左右,加水至 50 mL,滤过、灌封、100℃灭菌 30 min,分别在 0、72 h 观察其澄清度,结果见表 1。同时,取一定量的药液,稀释 625 倍,以蒸馏水作空白对照,在(282±1) nm 处,测其吸收度,结果见表 1。

b)醇沉法:取浓缩比为 1:2 的浓缩液 25 mL 3 份,加 95% 的乙醇至含醇量达 60%,冷藏 24 h,滤过,减压回收乙醇至 25 mL 左右,加水稀释至 50 mL。滤过、灌封、100℃灭菌 30 min,分别在 0、72 h 观察其澄清度,同时,取一定量的药液,稀释 625 倍,以蒸馏水作空白对照,在(282±1) nm 处测其吸收度,结果见表 1。

表 1 改良明胶法和醇沉法对样品质量的影响

方法		改良明胶法			醇沉法		
次数		1	2	3	1	2	3
澄清度	0 h	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
	72 h	澄清	澄清	澄清	有微量沉淀		
吸收度		0.525	0.519	0.525	0.114	0.111	0.109
$t=271 \quad P<0.01$							

结果表明:改良明胶法所得样品有效成分含量高,样品澄明度好,故采用改良明胶法。

2.5 醇沉浓度的考察:改良明胶法所选择的醇沉浓度不同,可直接影响产品的质量。醇沉浓度过低,过量的明胶及药液中的淀粉、树胶、蛋白质、树脂、色素等杂质难以除尽,影响产品的澄清度;而醇沉浓度过高,即提高了生产成本,又降低有效成分的含量,因此我们对醇沉浓度进行了考察。

实验方法:取浓缩比为 1:2 的药液 5 份,加 5% 的明胶至上清液不产生沉淀为止,静置 30 min,每份加 95% 的乙醇至含量分别达到 60%、65%、70%、75%、80%,冷藏 24 h,滤过,5 份调至同等量,分别在(282±1) nm 处测其吸收度并观察其沉淀性状。结果表明,醇沉度低,样品液的吸收度大,通过留样观察,在不影响产品外在质量的前提下,我们选择 60% 的醇沉浓度。

2.6 pH 值对制剂质量的影响:丹参的水溶性有效成分为丹参素、原儿茶醛等酚酸性化合物,在碱性或偏碱性条件下易被氧化^[5],在酸性条件下易产生沉淀,因此选择适宜的 pH 值可提高制剂的质量。

实验方法:分别取浓度 1:1(1 mg/mL)的药液 0.25 mL,用不同 pH 值的蒸馏水溶液稀释至 50

mL,测其 pH 值,观察随 pH 值的变化,药液的澄清度和颜色的变化规律,结果如下:

pH 值 $\frac{2.0,2.5,3.0,3.5}{\text{沉浊}}, \frac{4.0,4.5,5.0}{\text{澄清}}, \frac{5.5}{\text{棕黄}}$ (久置沉淀)。

通过上述实验,认为 pH 值在 4.0~5.0 之间有效成分稳定,含量高。

同时我们又对活性炭的用量及使用方法进行了考查,选择加 0.5% 活性炭,煮沸 15 min,即可提高样品的澄清度。

3 小结与讨论

综合上述实验结果:丹参口服液的制备工艺如下:取丹参饮片 1 000 g,加 8 倍量水,浸泡 2 h,煎煮 1.5 h,滤过,滤渣再分别以 6.5 倍量水煎煮两次,每次 1 h,滤过,合并滤液,滤液浓缩至 500 mL 左右,冷却后,加 5% 明胶水溶液至上清液不产生沉淀止,静置 30 min,加乙醇至含醇量达 60%,静置 24 h,滤

过,滤液减压浓缩至稠膏状,加水至 500 mL,冷却 24 h,滤过,加 0.5% 活性炭煮沸 15 min 冷却 24 h,滤过,加 0.5% 甜叶菊苷,加蒸馏水至 1 000 mL,调节 pH 值至 4.0~5.0 之间,滤过、灌装、灭菌即得。

同时,我们对不同 pH 值条件下的样品液在其最大的吸收(282±1) nm 处测其吸收度,结果表明:pH 值在 4.5~5.0 范围内吸收度最大,故我们内控其口服液的 pH 值在 4.5~5.0。

参考文献

1 丛月珠,等. 中成药研究,1985,(2):5
2 樊志顺,等. 中国医院药学杂志,1983,(3):25
3 任日君,等. 中成药研究,1987,(2):6
4 樊志顺,等. 中成药研究,1983,(4):16
5 刘瑞玲,等. 药物分析杂志,1983,(3):163

(1998-11-11 收稿)

雄黄雌黄的电镜-能谱仪分析

南京中医药大学制药厂(210029)
江苏省刑事科学研究所

陈宪平
赵武生 陈 进

雄黄主要成分为二硫化二砷,雌黄主要成分为三硫化二砷,两者经常同时存在^[1,2]。雄黄具有燥湿、杀虫、祛风和解毒之功效。对于雄黄和雌黄的检验,常用方法为化学分析法,对两者难以区别。为了进一步探讨雄黄和雌黄的化学组成和形态结构,进而建立一种新的检验方法,作者采用扫描电子显微镜和能谱仪对两者的形态结构和元素组成进行了测定。

1 仪器与材料

1.1 仪器:AMRAY-1840 型扫描电子显微镜(美国 AMRAY 公司产),SERIES II 型能谱仪(美国 NORAN 公司产),国产 SBC-2 离子溅射仪。

1.2 药品:雄黄和雌黄均为江苏省药品检验所提供,经滕健昌主任药师鉴定,符合药用要求。

2 方法与结果

2.1 雄黄:取雄黄的块状物和粉末适量,固定在样品杯的双面纸上,供电镜作元素分析用;再置离子溅射仪中镀金后,供扫描电镜观察形态结构用。

2.2 雌黄:同雄黄处理样品。

2.3 扫描电镜:加速电压 30 kV,工作距离 25 mm,放大倍数 50~400 倍。

2.4 能谱仪:薄窗探头,面采样 100 s,SQ 计算程序。

2.5 离子溅射仪:高压 1.2kV,离子电流 4 mA,溅射时间 5 min。

2.6 扫描电镜观察:块状和粉末状的雄黄和雌黄在 50~400 倍的视场中,均呈大小不一的柱状晶体或不规则晶体,有纵向条纹,断面可见有光泽的颗粒。

2.7 能谱仪测定:雄黄和雌黄中的主要元素均为砷和硫,但两者之间元素的组成比存在着明显的差异(表 1)。

表 1 雄黄和雌黄的元素组成比(% ,n=5)。

药品	砷(As)	硫(S)
雄黄	55.38	44.62
雌黄	44.43	55.57

3 讨论与小结

3.1 雄黄和雌黄在 50~400 倍下观察,均为柱状晶体或不规则的晶体,有纵向条纹,其间见有光泽颗粒,晶体与文献记载相符,两者在形态结构上未呈现有特征性区别。

(下转第 438 页)