

表3 NKA-Ⅱ树脂使用次数对吸附率的影响
Table 3 Effects of usage times of NKA-Ⅱ resin
on its adsorption efficiency

使用次数	吸附率/%
1	84.3
2	83.8
3	83.2
4	83.0
5	75.3
6	72.1
7	61.4

3 结论

3.1 采用大孔吸附树脂分离提纯虎杖提取液中白藜芦醇是可行的。NKA-Ⅱ树脂是良好的吸附树脂,对白藜芦醇的吸附量可达31.6 mg/g;4.5倍床体积的60%乙醇可将吸附在树脂上的样品洗下,解吸率达91.7%。

3.2 吸附树脂用于虎杖中白藜芦醇的分离,省去了传统溶剂萃取法的烦琐工艺,仅吸附-脱附一步工艺即可得到高含量的白藜芦醇,并且收率高、成本低(树脂可再生,溶媒用量少)、操作简便、可推广应用。

References:

- [1] Yan J, Wang Z Y, Liu D N, *et al.* Progress in the bioactivity study of resveratrol and its glucoside [J]. *J Chin Tradit Med* (中医药学报), 2000 (2): 39-41.
- [2] Feng Y H, Xu S B. Progress in the pharmacology study of resveratrol [J]. *World Phytomed* (国外医药·植物药分册), 1996, 11(4): 155-157.
- [3] Zhao X, Lu Y, Chen Z N. Progress in the chemistry and pharmacology study of resveratrol [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1998, 29(12): 837-839.
- [4] Chen L, Yang F Q, Zhang T Y, *et al.* Separation and analysis of resveratrol and piceid in *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. by high-speed counter-current chromatography [J]. *J Instrum Anal* (分析测试学报), 2000, 19(4): 60-62.

苦苣粉针剂的冷冻干燥工艺研究

程建明, 郭 萌*

(南京中医药大学, 江苏 南京 210029)

摘要:目的 研究苦苣粉针剂的冷冻干燥制备工艺。方法 以产品的外观、溶化时间、含水量为指标,对预冻方法、冻干添加剂及其用量、升华温度、解析干燥时间等工艺参数进行优选。结果 最佳工艺为采用快冻法,加入6%羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD),升华温度为25℃,解析干燥8h。结论 该工艺稳定、可行。

关键词:苦苣粉针剂;冷冻干燥;制备工艺

中图分类号:R286.02

文献标识码:B

文章编号:0253-2670(2005)02-0210-03

Lyophilizing procedure of Kuqin Powder Injection

CHENG Jian-ming, GUO Meng

(Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Key words: Kuqin Powder Injection; lyophilization; preparation procedure

苦苣冻干粉针是以苦参、黄芩为主药经提取、分离、精制而制成的注射用冻干粉针,具有清热燥湿、保肝降酶作用,临床用于治疗急慢性肝炎。苦苣冻干粉针采用冷冻干燥法,因此本实验以产品的外观、溶化时间、含水量为指标,对预冻方法、冻干添加剂及其用量、升华温度、解析干燥时间等工艺参数进行优选,并根据结果绘制了产品的冻干曲线图,为日后批量生产提供了可靠的依据。

1 仪器与试剂

美国 Labconco 公司 77530-01 型冷冻干燥机, AET-40SM 型十万分之一电子天平。乳糖、甘露醇、葡萄糖(南京中医药大学植物药研究与新药开发中心),羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)江苏泰兴新鑫辅料有限公司,批号:010805。

2 方法与结果

2.1 冻干添加剂及其用量的选择:由于注射液浓度偏低,如将注射液直接冷冻干燥,则不易成型,需添加适宜的赋形剂^[1]。根据粉针剂对赋形剂的要求,选

收稿日期:2004-04-04

作者简介:程建明(1966—),男,江苏淮安人,硕士,助理研究员,主要从事中药制备工艺研究。

Tel: (025) 86798393 E-mail: ming5666@sina.com

* 南京中医药大学中药专业 97 级实习生

择了乳糖、甘露醇、葡萄糖、HP-β-CD 4 种冻干添加剂,以产品的外观、溶化时间(溶化时间的测定是取粉针剂 1 瓶,加灭菌注射用水 5 mL,不断振摇,直至溶液澄清时间,以 3 次平均值作为产品的溶化时间。)为指标,对冻干添加剂进行选择。结果见表 1,赋形剂 HP-β-CD 作冻干添加剂,产品易于成型、外观均匀疏松、溶化时间最短。

表 1 冻干添加剂的选择

Table 1 Selection for lyophilization additives

赋形剂	外观	溶化时间/s
乳糖	萎缩,不成型	330
甘露醇	不均匀,有花斑	685
葡萄糖	均匀,疏松	76
HP-β-CD	均匀,疏松	11

此外,以相同冻干条件下粉针剂的外观和含水量(照《中华人民共和国药典》2000 年版附录“干燥失重”项下进行检验)为指标,对冻干添加剂的用量进行选择,结果见表 2,加入 6%冻干添加剂,成品的外观合格、含水量较低、用量较少。故冻干添加剂的剂量选择 6%。

表 2 冻干添加剂用量选择

Table 2 Selection for amount of lyophilization additives

用量/%	外观	含水量/%
2	萎缩、塌陷	/
6	均匀、疏松	2.89
10	均匀、疏松	2.63

2.2 冻干条件的工艺优选:冷冻干燥是先将产品的灭菌水溶液冷冻成固体,然后在低温减压条件下使冰升华而得到干燥的一种方法。适用于对热敏感或在水中不稳定的成分的干燥。冷冻干燥分为预冻、升华阶段(或称第一干燥阶段)、解析阶段(或称第二干燥阶段)3 个过程^[3]。预冻是将溶液中的自由水固化,赋予干后产品与干燥前相同的形态,防止抽真空时起泡。预冻的原则应使产品冻实。升华阶段是将冻结后的产品置于密闭的真空容器中加热,使冰晶升华成水蒸气逸出。此阶段是将水以冰晶的形式除去。因此,温度必须控制在产品的共熔点以下,才不致使冰晶溶化。当冻结层的交界面达到瓶底,温度上升到接近搁板温度时表明升华阶段结束。此阶段可去除 90%以上的水分。解析阶段产品中无冰晶存在,只要不影响产品的质量,此阶段温度应尽量升高,一般在室温和 45 ℃ 之间,从而使结合水和吸附水获得较多的能量从分子吸附中尽快解析出来。从而使能耗最低。

2.2.1 预冻方法的选择:预冻的方法可分为快冻法、慢冻法两种。快冻法是将样品直接放入已降至

-45 ℃ 冰干箱内冻结;慢冻法是先将样品放入冻干箱内,再将温度从室温缓慢降至 -45 ℃ 进行冻结。冻结速率的快慢,对产品冰晶大小和升华速率以及冷冻干燥的总时间有直接影响。慢冻时冰晶较大而少,升华速率慢,产品的均性差。快冻与之相反,冰晶多而细,而且产品升华速率快。以产品的外形、含水量和升华干燥时间(从抽真空开始到水印消失为止)为指标,对上述两种方法进行筛选,结果见表 3。快冻法升华时间较短,产品含水量较低,故选择快冻法进行预冻。

表 3 预冻方法选择

Table 3 Selection for pre-freezing method

冻结方法	产品外形	升华干燥时间/h	含水量/%
快冻法	均匀、疏松	9.2	2.31
慢冻法	均匀、疏松	11.4	2.73

2.2.2 升华阶段温度的选择:通过筛选,升华温度在 25 ℃ 较为适宜,结果见表 4。

表 4 升华干燥温度选择

Table 4 Selection for evaporation-drying temperature

升华干燥温度/℃	产品外观	升华干燥时间/h
35	塌陷	/
25	均匀、疏松	7.8
15	均匀、疏松	9.6

2.2.3 解析干燥时间的确定:以产品的含水量为指标,对解析干燥时间进行确定。结果见图 1,解析干燥 8 h 较为适宜。

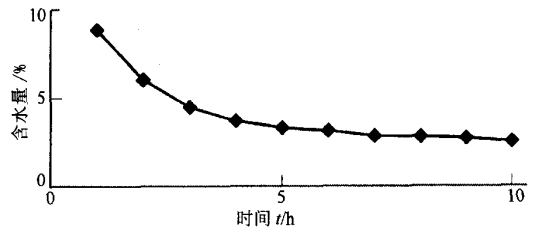
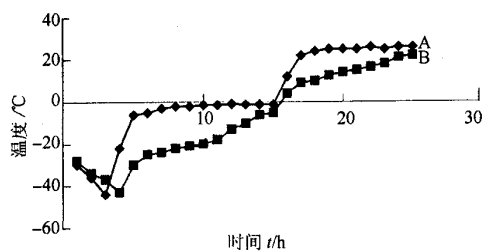


图 1 解析干燥时间与含水量关系

Fig. 1 Relationship between drying time of desorption and water content

2.2.4 苦参粉针剂冻干曲线的绘制:冻干曲线是指冻干过程中产品温度或搁板温度随时间而变化的关系曲线。冻干曲线的形状与产品的性能、装量的多少、分装容器的种类以及设备条件等多种因素有关。现根据实验结果绘制苦参粉针剂的冻干曲线图,见图 2。

2.3 苦参粉针剂冻干工艺验证:选择 6%赋形剂 HP-β-CD,先将冻干箱温度调至 -45 ℃,再放入样品,冻结 2 h,抽真空,等水印消失后,将温度升至 25 ℃,干燥 8 h,取出。结果升华干燥时间为 9 h,产品



A-产品温度 B-搁板温度
A-product temperature B-dummy plate temperature

图2 苦芩粉针剂冻干曲线

Fig. 2 Lyophilization curve of Kuqin Powder Injection

外观均匀疏松、含水量小于3%，说明该工艺稳定可行。

3 讨论

3.1 影响冷冻干燥的因素很多，除了提及的因素以外，溶液的浓度、升温速率、真空度均对冻干结果有一定影响。

3.2 共晶点温度和崩解温度是冷冻干燥的两个重要参数，一般来说，产品预冻的温度应低于产品共晶点温度5~10℃，升华阶段的温度必须低于产品的崩解温度(collapse temperature)，以防产品供热过剩而塌陷，但过低的升华温度会延长干燥时间，增加能耗。

3.3 HP-β-CD是β-环糊精与1,2-环氧丙烷的缩合反应产物，水溶性极好(75 g/100 mL)，无溶血作用，无刺激性，是一种极具潜力的注射用辅料^[3]。

References:

- [1] Zhao X X. *Studies on Chinese Herbal Injections* (中药注射剂学) [M]. Guangzhou: Guangdong Science and Technology Publishing House, 2000.
- [2] Guo X Q, Li N, Chen N. Technological research on freeze-drying preparation [J]. *Prog Pharm Sci* (药学进展), 1999, 23(4): 234-237.
- [3] Ding P T, Wu X M. New dosage form: 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin [J]. *World-Sythe, Biochem, and Prepara* (国外医药·合成药, 生化药, 制剂分册), 1996, 17(2): 107-110.

均匀设计优选当归苦参丸方药的半仿生提取工艺条件

王英姿¹, 张兆旺², 孙秀梅², 王芳²

(1. 北京中医药大学, 北京 100102; 2. 山东中医药大学, 山东 济南 250014)

当归苦参丸源自《古今医鉴》中的参归丸，由当归和苦参两味药组成。其功效主要为清热活血、祛风燥湿、杀虫止痒，临床主要用来治疗湿热蕴结、熏蒸于上导致的头面生疮、湿疹刺痒、酒糟鼻赤以及粉刺疙瘩等。它具有疗效可靠，不良反应小，无需联合用药的优点，但在剂型方面仍以药材原粉入药，不仅服用不便，挥发性成分易损失，而且质量难以控制。为对其进行剂改研究，本实验根据半仿生提取法(简称SBE法)的理论^[1,2]，以阿魏酸、苦参碱、苦参总碱和干浸膏为指标，采用均匀设计优选其SBE法的工艺条件。

1 仪器与材料

pHS-3C型精密pH计(上海雷磁仪器厂)，MA110型电子分析天平(上海第二天平仪器厂)，LXJ-II型离心沉淀机(上海第三分析仪器厂)，KQ-250E型医用超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)，CS-930薄层扫描仪(日本岛津)，定量毛细管(日本)。

当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根，苦参为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根，经张兆旺教授鉴定。阿魏酸对照品(批号: 773-9001)、苦参碱对照品(批号: 805-9001)均购自中国药品生物制品检定所，甲醇为色谱纯，水为自制高纯水，其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 工艺优选设计: 在药材粒度、煎提温度、煎提用水量、滤过、浓缩等条件相同的情况下，确定考察的主要因素与水平，根据中国航天工业总公司第三研究所提供的 $U_9(9^1 \times 3^3)$ 均匀设计拟水平表安排试验，试验方案见表1。

2.2 样品液的制备: 将处方中药材分别粉碎，按处方比例称取10~20目粗粉50 g，混匀，用“双提法”在常压下加热回流提取3次(加水量分别为药材质量的10、6、6倍，水的pH值及提取时间按表1)，提取液分别滤过，3 000 r/min离心15 min，合并上清液，浓缩并定容至100 mL，即得1~9号样品液(每