

超高压提取技术应用于乌头注射液生产

宁志刚¹, 崔彦丹¹, 刘春梅², 于占华², 王丽清²

(1. 长春工业大学, 吉林 长春 130012; 2. 吉林修正药业新药研发中心, 吉林 长春 130012)

摘要:目的:探讨在常温条件下使用超高压提取乌头原碱的方法。方法:常温超高压提取乌头原碱最优工艺条件本方法为:乙醇浸泡2h,压力600mPa,固(g)液(ml)比1:10,提取时间5min。并与煎煮法、回流提取法等进行对照观察。结果:常温超高压提取具有提取温度低(常温),提取时间短,提取率高,能耗低,绿色环保的优势。结论:本方法为乌头注射液的提取提供了一种新技术、新工艺。

关键词:超高压提取;乌头碱;乌头原碱

中图分类号:R284

文献标识码:A

文章编号:1003-5699(2006)11-0068-02

乌头注射液的主治功能为镇静、止痛,用于胃癌、肝癌等晚期癌症的止痛^[1]。但由于乌头中乌头碱具有较大的毒性,在使用中稍有不慎即可引起中毒,甚至死亡。因此,临床应用前必须通严格的炮制,使乌头碱转化为毒性较小的乌头原碱以便控制毒性,达到安全有效的目的。

超高压(cold ultrahigh isostatic hydrostatic pressure, CIP)是在常温下用100~1000mPa的流体静压力作用于料液,在预定压力保持一段时间,使药物细胞内外压力达到平衡(有效成分达到溶解平衡)后迅速卸压,使细胞内外渗透压力差突然增大,细胞内的有效成分穿过细胞的各种膜(细胞膜的结构在超高压下发生变化)转移到细胞外的提取液中,达到提取有效成分的目的^[2]。笔者考察了乌头原碱的常温超高压提取的工艺参数,所有超高压提取实验均在室温进行,并与其他提取方法进行了比较,该工艺具有室温提取、提取率高、提取时间短、操作简单、能耗低、绿色环保等特点。

1 材料与方 法

1.1 仪器和材料 DL-700超高压静压机,上海大隆高压设备厂;RE-501型旋转蒸发仪,巩义英峪予华仪器厂;SHZ-D(Ⅲ)循环水式真空泵,巩义英峪予华仪器厂;RE52CS型旋转蒸发仪,上海医械专机厂;LC-10ATVP高效相色谱仪,日本岛津制作所。川乌、草乌由通化产业公司提供;乌头原碱对照品,购自中国药品生物制品检定所。其他试剂均为分析纯。

1.2 实验方法

1.2.1 原提取方法 将川乌、草乌粉碎,用乙醇冷浸提取2次,每次48h,合并乙醇提取液,备用。药渣加

水(pH4~5)煮沸3次,每次1h,合并水提取液,浓缩至约1000g,加入乙醇提取液,搅拌均匀,放置24h,滤过,回收乙醇并浓缩至无醇味,加水至2000ml(pH3),煮沸1h,冷却,滤过,调pH值至6.5~7.0,加入0.15%活性炭(g/ml),煮沸10min,滤过,测定含量,用注射用水调整含量,灌封,灭菌,即得。

1.2.2 超高压提取法 将川乌、草乌加10倍乙醇浸泡2h,加压提取后,药渣再用10倍水提取,合并提取液,浓缩至无醇味,加水至2000ml,调pH至6.5,滤过。药液浓缩至500ml,加乙醇至浓度为75%,静置过夜,滤过,滤液浓缩至无醇味,加水至500ml,稀释10倍,用注射用水调整含量,灌封,灭菌,即得。

1.3 含量测定方法 精密量取本品50ml,置分液漏斗中,加浓氨试液5ml使成碱性,用氯仿提取5次,每次20ml,振摇10~15min;每次均用同一20ml水洗涤,洗液用10ml氯仿提取,合并氯仿提取液,用无水硫酸钠脱水,置250ml锥形瓶中,于水浴上加热,回收氯仿,蒸发至干,加入乙醚2ml,继续蒸发至干,精密加硫酸滴定液(0.01mol/L)20ml,微热使溶解,放冷,加甲基红指示液2滴,用氢氧化钠滴定液(0.02mol/L)滴定,即得。每1ml的硫酸滴定液(0.01mol/L)相当于9.992mg的C₂₅H₄₁NO₉。本品每1ml含生物碱以乌头原碱(C₂₅H₄₁NO₉)计,应为标示量的90.0~110.0%。

1.4 检查 分别精密吸取对照品溶液与代试品溶液各10 μ l,注入液相色谱仪,记录色谱图,供试品色谱中,如出现与对照品相应的色谱峰,该峰面积不得大于对照品的峰面积^[3]。

2 不同提取方法的比较

将水煎煮4h、75%浓度的乙醇回流4h和75%浓

度的乙醇加压 600mPa, 保证 5min 3 种提取方法进行比较, 结果见表 1。

表 1 实验结果

方法	温度(℃)	时间	乌头原碱含量 (mg/g 药材)	乌头碱限量峰面积
煎煮法	100	1h	0.76	13438.242
回流提取法	120	6h	1.06	432524.875
超高压提取法	室温	5min	5.21	139122.578
对照品	-	-	-	193265.859

从实验结果可见, 超高压提取较水煎煮乌头碱的水解率提高 6 倍, 提取时间是回流提取的 2%, 因此超高压提取方法具有回收率高、时间短、能耗低、效益高等优点。

3 讨论

乌头生药中主要含双酯型二萜类生物碱, 其中以乌头碱、美沙乌头碱、次乌头碱等为主, 此类化合物分子结构中, 由于 C₆-OH 乙酰化、C₁₄-αOH 芳酰化, 因而呈现强烈的毒性, 是乌头类药物的主要毒性成分。乌头碱口服 0.2mg 即可出现毒性反应, 3~4mg 即可致死。但乌头碱在炮制过程中酯键水解, 先失去乙酰基生成酯二萜类生物碱, 再继续水解失去苯甲酰基生成乌头原碱。水解后产物毒性显著下降, 乌头原碱毒性仅为乌头碱毒性的 1/2000, 但药效并未显著降低。

普通的水煎煮法在水解前要做大量的准备工作, 需要醇浸提数次, 且水解要求煮沸或回流条件才可完成。而超高压提取法既大大缩短了提取时间, 又可在提取的同时同步完成水解步骤, 避免了乌头中其它有效成分因受热而发生结构变化。

超高压提取较原工艺提取率高, 是原工艺的 2~3 倍; 超高压提取较原工艺提取时间短, 是原工艺提取时间的 2%; 超高压提取后, 可省去原工艺中的加热步骤, 进一步缩短生产工时; 超高压提取过程是在一个封闭系统下进行的, 没有溶剂挥发, 减少溶剂消耗, 绿色环保。

超高压提取制备乌头注射液得率高, 提取时间极短, 工艺操作简单, 能耗低, 绿色环保, 适合乌头注射液的工业生产, 为天然产物有效成分提取提供了一种新技术、新工艺。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家药品监督管理局. 乌头注射液标准[S]. 2002.
- [2] Zhang Shouqin, Zhu Junjie, Wang Changzheng. Novel high Pressure extraction technology[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2004, 278:471~474.
- [3] 中华人民共和国药典二部[S]. 北京: 化学工业出版社, 2005.

(收稿日期: 2006-09-08)

熏药疗法治疗阴囊湿疹 96 例

陈勇, 赵新成

(新疆奎屯市建工医院, 新疆 奎屯 833200)

关键词: 阴囊湿疹; 熏药疗法; 外治法

中图分类号: R758.23 文献标识码: B

文章编号: 1003-5699(2006)11-0069-02

阴囊湿疹是夏季多发病, 多由风湿热邪客于肌肤, 肌肤失养所致。笔者以熏药疗法为主治疗该病 96 例, 取得满意疗效, 现报道如下。

1 临床资料

自 2005 年 5 月~2006 年 6 月共收治阴囊湿疹 96 例, 其中住院患者 7 例, 门诊患者 89 例, 均为成年男性。其中 35~50 岁 63 例, 50 岁~73 岁 33 例, 其中驾驶员占 60%, 病程 1 个月~3 年不等。全部确诊为阴囊湿疹, 符合下列诊断标准: (1) 多见成年人; (2) 局部皮色以红、丘疹, 表面糜烂、结痂, 滋水浸湿衣裤; (3)

日久皮肤增厚粗糙, 皮毛变黑; (4) 瘙痒剧烈, 夜间加重。

2 治疗方法

自拟湿疹熏药药方: 地肤子、蛇床子、百部、蓖麻子、艾叶、苦参、苍耳子叶、白鲜皮各 30g, 花椒 15g。上药混合共碾粗末, 用较厚草纸卷药末成纸卷燃烟熏皮损处, 每日 1~2 次, 每次 15~30min, 温度以病人能耐受为宜。

3 治疗结果

轻症一般治疗 5d 可收效, 10d 后可治愈。久病重症 30~40d 后可治愈。笔者收治 96 例均治愈, 有效率 100%。

4 病案举例

薛某, 男, 42 岁, 驾驶员, 于 2006 年 4 月就诊。患者两侧腹股沟及阴囊部瘙痒 3 年余, 冬轻夏重, 近 1 月来, 奇痒难忍, 夜间加重, 无法入睡, 就用针刺或钢刷挠, 使皮肤出血才止痒。用过多种治疗方法, 均疗效不佳。检查腹股沟及阴囊皮肤粗糙, 多处抓痕, 出血点, 红肿, 浸水, 严重感染。给予西药抗感染治疗 5d