

表2

两种栓剂的药动学参数(n=12)

	t_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	F%
吡啶美辛栓	1.124	17.236	82.26	100
吡啶美辛栓	1.630	19.097	103.22	125.48
P值	<0.01	<0.05	<0.01	

讨 论

本文研究结果表明,吡啶美辛栓的血药浓度高于吡啶美辛栓。家兔给予吡啶美辛栓后体内平均 T_{max} 、 C_{max} 和AUC分别为1.12h, 17.236 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和82.86 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 。而在同样的受试家兔,同样的检测条件下,测得吡啶美辛栓的体内的平均 T_{max} 、 C_{max} 和AUC分别为1.63h, 19.097 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和103.22 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 。两种栓剂的 C_{max} 存在明显差异($P<0.05$), T_{max} 和AUC则有极显著差异($P<0.01$)。若以吡啶美辛栓生物利用度为100%,则吡啶美辛栓相对生物利用度为125.48%。

吡啶美辛栓较吡啶美辛栓在体内生物利用度高,且达峰时间滞后,药效维持时间较长。这可能由于吡啶美辛为一络合物,在

体内不同生理PH值条件下可能离解或者络合,使之缓慢地游离出吡啶美辛被体内利用之故。

参考文献

- [1] 程铃云. 国外药学(合成药. 生化药. 制剂分册), 1984, 5(4):247
- [2] 樊德原. 药学通报, 1986, 21(2):119
- [3] 王国才. 新药与市场, 1991, 8(2):13.
- [4] Rowa lad medication with antianaphylactic anti allergic and antiinflammatory activity based on 6-acetamidocaproic acid Fr M 2332 (France) Apr. 9 1964 (CA61(1964):5776)
- [5] Sing AK et al. Int J Pharm, 1990. 60(1):27
- [6] 北京西城区制药厂实验室. 医药工业, 1977, 11:44
- [7] 杨亚惠等. 中国医院药学杂志, 1985, 5(2):1

浅谈中草药注射剂的质量控制

海军四〇一医院药剂科(青岛 266071) 许自明

为了继承和发扬祖国医药遗产, 提高中药疗效, 在中医传统用药或民间单方、验方的基础上, 根据药材的性质与临床需要, 用现代科学方法将传统的中药和草药中的有效成份提取和精制而制成的注射剂称为中草药注射剂。近十几年来, 中草药注射剂在临床上应用

的品种已达1400多种, 在防病治病工作中发挥着重要作用; 但其中许多注射剂出现疗效不确切或质量不稳定等问题。在世界性人类“回归”大自然的今天, 如何保证中草药注射剂的质量, 已成为此项工作的关键。本文就保证中草药注射剂的疗效, 提高中草药注射剂

的澄明度,减轻中草药注射剂的刺激性和减少中草药注射剂的热原污染问题作一概述。

一、保证中草药注射剂的疗效

1. 制备工艺对疗效的影响 如果能明确中草药的有效成份,从而设计合理的生产工艺,提出纯的或比较纯的有效成份,配制注射液,则基本上可以解决质量控制和疗效稳定问题;但目前绝大多数中草药的有效成份不明确或不完全明确,因而也就无法用提纯品配制注射液,所以提取——纯化方法的确定,是保证中草药注射剂疗效的关键措施之一。在常用的水醇法中,如果用水提取醇沉淀法,其有效成份多为生物碱、甙类、氨基酸、有机酸盐^[1];如果用乙醇提取水沉淀法,其有效成份差异很大,高浓度的乙醇一般是生物碱、挥发油的适宜溶媒,60%~70%的乙醇适用于甙类的提取,50%~60%乙醇适用于强心甙及鞣质的提取,而50%以下的乙醇则适用于萜醌及其甙、苦味质的提取^[1]。有效成份的差异必然造成疗效的差异。如果用其它方法如蒸馏法、酸碱沉淀法等方法提取——纯化,其疗效差异则会更大。

2. 中草药原料规格对疗效的影响: 由于地区的关系,同一种中草药在不同地区,可能有几种不同的名称;而不同地区的同名中草药,又可能分别属于几种不同科属的原植物。如目前临床上使用的板兰根至少有两种:一种是十字花科植物菘兰,即大青叶根,另一种却是爵床科植物马兰的根,两者的疗效肯定不会相同^[1]。采收季节对疗效的影响也很大,药用部位为茎、叶或全草者,一般以花朵初开植物生长的全盛期采为好,如筋骨草、连钱草等;药用部位为花者以含苞待放时采为好;药用部位为果实、种子及核仁者,以成熟而未老熟时采为好;药用部位为树皮和根皮,以春夏之交采为好。新鲜品与陈旧品疗效也不一样,如新鲜的白头翁的蒸馏液比陈旧品抑菌效果好。由此可见,要使中草药注射剂的质量提高和疗效稳定,首先应该对

名目繁多的中草药加以整理,并对影响有效成份的一系列因素作科学鉴定,然后订出统一的规格标准。

3. 附加剂对疗效的影响 为了增加中草药注射剂的稳定性,常加入增溶剂、抗氧化剂、止痛剂等附加剂,这些附加剂有时也会影响中草药注射剂的疗效。例如一些含酸性成份有消炎作用的注射剂,因加入吐温—80,使有效基团—酚基与吐温—80结合,被包入胶团,使杀菌力下降,直接影响疗效。广州市药检所在制备一种有平喘作用的中草药注射液时,曾因加入吐温—80,使平喘药理作用明显下降^[1]。因此,附加剂的使用应以不影响或基本不影响疗效为前提。

4. 提高疗效的措施: 根据中草药的有效成份,设计合理的生产工艺,尤其是提取——纯化工艺,是解决疗效问题的关键^[3]。中草药的提取——纯化,目前大体上可归纳为下列三种情况: a. 有效成份已明确,可以提取得到纯品,以提纯品为原料,按常规方法直接配制注射液,质量稳定。如盐酸麻黄素注射液等^[1]。 b. 中草药的有效成份是挥发油或挥发性成分,可采用蒸馏法制备注射液。为了提高含量,可采用多次蒸馏法^[2]。 c. 有许多中草药疗效确切但有效成份目前不明确或不完全明确,无法提纯^[1],尤其是复方制剂,组成更为复杂,采用水提取乙醇沉淀法较其它方法疗效稳定且操作简便,成本低。统一中草药原料的规格标准,合理地使用附加剂,也是稳定疗效的重要措施。

二、提高中草药注射剂的澄明度

1. 工艺对澄明度的影响 根据中草药所含有效成份的理化性质,制备中草药注射剂可采用不同的方法,但目前除少数能得到纯品的中草药外,多数中草药注射液都采取水提取乙醇沉淀法、蒸馏法或蒸馏法与乙醇沉淀相结合的方法,除有效成份为挥发油或挥发性成份外,水提取乙醇沉淀法最为常用^[3]。用乙醇沉淀杂质时,乙醇沉淀的次数及药液中的乙醇浓度与注射液

的澄明度有直接关系。一般说来^[1], 乙醇沉淀次数越多, 乙醇浓度越高, 杂质除去也愈多, 药液澄明度愈好。但也必须考虑到, 乙醇沉淀次数愈多, 往往有效成分也损失得较多。目前一般沉淀2~3次, 所加乙醇的浓度由低到高, 即分步沉淀法。一般地说, 淀粉可在50~60%乙醇中沉淀, 其它杂质(如葡萄糖、果胶、树胶、粘液质等)在这种浓度的乙醇中也开始沉淀, 随着乙醇浓度的增加, 脱水沉淀更快; 蛋白质类通常在75%以上的乙醇中才能被沉淀; 无机盐一般在60%乙醇中沉淀。鞣质虽然可溶于水和乙醇, 但不溶于无水乙醇^[6]。因此, 增加乙醇的浓度可降低鞣质的溶解度。在实际操作中, 如分二次乙醇沉淀时, 第一次使含醇量达60~75%, 第二次使之达75~80%; 若分三次醇沉淀时, 第一次使含醇量达50~60%, 第二次与第三次分别使之达65~75%和75~80%。但这并不是统一规定, 可根据具体品种减少或增多, 例如配制复方红花注射液, 中草药浓缩煎液加二倍量乙醇沉淀一次即可, 而制备静脉注射用白花蛇舌草注射液, 因质量要求高, 乙醇沉淀次数增加为4次, 药液含醇量依次为60%、70%、75%、85%^[1]。乙醇加入的方式也会影响中草药注射液的澄明度, 一般应缓缓加入并快速充分搅拌, 使乙醇与药充分接触, 沉淀完全; 而不致于使沉淀包裹药液, 妨碍沉淀。快速搅拌还可以缩短静置时间^[1]。据报道, 采用缓缓加乙醇强烈搅拌的方法可以加快蛋白的沉降速度。药液加乙醇沉淀后, 放置时间越长, 沉淀愈彻底, 一般应在24小时以上^[6]。由此可见, 制备工艺是影响澄明度的根本因素, 必须根据中草药的有效成份设计最佳生产工艺, 才能确保中草药注射液澄明度的长期稳定。

2. pH值对澄明度的影响 中草药某些有效成份的溶解度与溶液的pH值关系很大^[2]。如果pH值不适, 则会产生沉淀。通常有效成份是生物碱的中草药(如元胡、苦参、白屈菜等)注射液, 药液宜调至偏酸性(pH4

~5); 有效成份是黄酮甙、蒽醌甙, 有机酸的中草药(如黄芩、葛根、蒲黄、地丁、何首乌等)注射液, 药液宜调至偏碱性或中性(pH7.0~8.5)^[1]。例如复方抗炎注射液(含双花、黄芩、黄柏、栀子), 用乙醇反复处理4次仍有沉淀产生, 但如将药液的PH调到7.5~8.0、再加入1%的吐温-80, 而且只用乙醇处理3次, 甚至处理2次, 成品的澄明度良好, 灭菌后亦无变化。另一种情况是: 某些中草药注射液在加热灭菌或贮藏过程中, 某些有效成份往往出现化学变化, 如酚类的聚合、醛类的氧化、酯、甙类的水解等, 产生酸性成份使药液pH值下降, 使原来溶解的成份沉淀出来。由此可见, 中草药注射液的澄明度和稳定性与药液的PH值有着密切的关系^[7]。

3. 温度对澄明度的影响 温度对澄明度的影响也不可忽视, 除有效成份的溶解度降低, 如蒲公英、地丁、胆汁等注射液, 低温贮存会析出沉淀, 加温又复溶解, 更重要的是中草药注射液中所含的一些高分子杂质除不尽, 在水中会形成胶体溶液。遇高温胶体被破坏而凝聚, 在低温下, 胶体的动力稳定性降低而析出沉淀^[1]。

4. 提高澄明度的措施 a. 改进生产工艺, 最大限度地除尽杂质是提高中草药注射剂澄明度的关键措施。目前一般认为鞣质是引起中草药注射液产生浑浊或沉淀的重要原因。因为水提取乙醇沉淀法为目前最常用的方法, 而鞣质既具有水溶性又具有醇溶性, 单用水醇法一般不能除尽^[6]。还可明胶沉淀法、醇溶液调pH值法、石灰沉淀法、热处理冷藏法, 加吸附剂吸附法、铅盐沉淀法, 透析法和离子交换法等方法除去鞣质^[3]。b. 加增溶剂或助溶剂, 吐温-80为最常用的增溶剂, 用量一般为0.5~1%, 有的高达4%, 一般说来澄明度均可得到改善。使用时, 添加增溶剂的次序, 一般认为: 先将吐温-80与被增溶药物混合均匀, 然后再将水加入其中, 则增溶作用较好^[1]。在中草药注射剂中, 可先将药液加温至50~60℃后, 再将增溶剂于不

断搅拌下加入,可促进吐温—80的增溶作用。
C. 调节药液适宜的pH值;对于在灭菌或贮存过程中pH值下降的中草药注射液,在配制时,将pH值稍调高些或加入缓冲剂,以防止pH值变化而产生沉淀^[2]。

三、减轻中草药注射剂的刺激

1. 工艺对刺激性的影响 水提取乙醇沉淀法为目前制备中草药注射剂最常用的方法。以该法制备的中草药注射液,目前一般认为鞣质是引起疼痛的主要原因^[4]。注射液肌肉注射后,鞣质与组织中的蛋白结合成不溶性的鞣酸蛋白,由于鞣酸蛋白吸收困难,如多次注射局部组织,就可引起局部疼痛,产生硬结、肿块和局部压迫疼痛、牵引痛、造成无菌性炎症,故鞣质当尽量设法除去^[3]。在所有的除鞣质方法中,以醇溶液调pH值法最为常用,因为该法使注射液增加的杂质少,所以倍受欢迎,其原理基于鞣质在pH8时可形成鞣酸盐,鞣酸盐不溶于醇而成沉淀析出,可过滤除去^[6]。其操作方法是:用40%NaOH溶液调节含醇量在80%以上、已过滤的醇液的PH值至8.0,使鞣质形成钠盐不溶于醇而析出,放置,过滤除去^[6]。药液经这种处理后,一般可除去80%左右的鞣质^[4],使注射液的刺激性减轻并改善了澄明度。一般说来,药液所含乙醇浓度和PH值越高,则鞣质除去得越多^[2]。但应注意中草药的某些有效成份,如黄酮类、蒽醌类亦能与氢氧化钠成盐而析出,损失的也就越多。为了减少损失, pH值一般不超过8.0。有些成份如黄芩甙,即使在pH值8.0左右,也有较多的损失,在生产中一般只调pH至7.0。此外,基于同样原理,醇溶液调pH法还能除去有机酸类杂质,特别是树脂酸和芳香族有机酸,也有利于减轻刺激性和改善澄明度^[2]。

2. 有效成份对刺激性的影响 目前一般认为,大多数中草药的有效成份对机体组织没有刺激性或基本没有刺激性,但有些中草药的有效成份对机体组织又有刺激性,例如白头翁所有的抗菌有效成份白头翁脑具有糜

烂性刺激性。水煎出液内服时,如剂量过大,会刺激胃肠道而产生疼痛;若制成注射液注射,则会对局部产生较强的刺激作用;又如大蒜中大蒜辣素,白屈菜中的生物碱、黄芩中的黄芩素等对机体组织都有一定的刺激性^[1],此外,穿地龙注射液中的皂甙,由于它能降低表面张力,对机体也会产生刺激性^[1]。

3. 产生刺激性的其它因素:除上述因素外,许多其它因素也会对机体组织产生刺激性。例如注射液的酸碱度不合适,过酸过碱都会产生刺激性^[1];药液中含有较多的钾离子会产生刺激性^[8];渗透压过高过低也会产生刺激性^[7]。目前所用水醇法制成的中草药注射液,一般都是等渗或高渗的^[7]。而用蒸馏法制成中草药注射液一般都是低渗的^[1],除供穴位注射用的中草药注射液不调渗透压,以保证对穴位的强刺激外^[1],每毫升相当于1g生药以下的中草药注射液,一般都加等渗量的氯化钠或其它物质调节渗透压,而不需去精确测量其渗透压,因为一般说来,渗透压不超过等渗浓度的2~3倍,机体是可以忍受的^[1]。又由于低渗对人体的危害比高渗要大得多,所以中草药可略高渗或高渗而不制成低渗溶液。这是一条经验规则。

4. 减轻刺激性的措施:在生产实践中人们总结出许多减少刺激性的方法,目前最常用的有:a. 设法除尽鞣质,减少刺激性成份^[4]。b. 必要时加止痛剂,常用的止痛剂有:苯甲醇用量为1~2%,盐酸普鲁卡因用量为0.5~2%,三氮叔丁醇用量为0.3~0.5%^[1]。c. 调节适宜的pH值,除个别品种外,一般以接近中性为宜^[7]。d. 调节适宜的渗透压,一般中草药注射剂都加入等渗量的氯化钠或其它物质调节渗透压^[3],以防止低渗对人体的危害。

四、减少中草药注射剂受热原质的污染

不同的生产工艺,热原污染的机会是不同的。用水醇法制备中草药注射剂,煎煮浓缩液放置室温后,要立即加入乙醇进行沉淀杂质,因为乙醇可杀菌而热源又不溶于乙醇,

可减轻热原的污染。加入乙醇后放置时间的长短对热原质的污染无影响,而且放置时间长些,有利于沉淀析出。每次回收乙醇后,待药液冷却,立即再加乙醇进行下次沉淀,在最后一次回收后进行水沉淀时,冷藏时间一般在12~24小时,超过24小时会增加热原质污染的机会。尽管如此,在水沉淀冷藏后,一般都加入0.1~0.5%,有时高达2%的活性炭吸附热原或其它杂质。在分装前加入其它附加剂后,一般也当加入0.1~0.5%的活性炭进行冷或热处理。用蒸馏法制备中草药注射液时,蒸馏液流出后,当尽快装瓶灭菌备用,如需重蒸馏,要尽快进行,以减少热原污染。如制备静脉用注射液,加入的附加剂一般先溶于适量蒸馏水中,加入0.1~0.5%活性炭除热原,然后灭菌备用的蒸馏液混合,立即过滤、分装、熔封、灭菌。若用乙醇提取水沉淀法制备中草药注射液,要将水沉淀的冷藏时间控制在12~24小时,并使用适量的活性炭。若用萃取法制备中草药注射液,首先萃取溶媒当无热原,其次是萃取溶媒回收后,水

溶液的放置时间要尽量短。总之,热原对中草药注射剂的污染与其它注射剂溶有相同的一面,也有其自身的特殊性,我们要根据不同的生产工艺,采取不同的措施,减少热原对中草药注射剂的污染。

参考文献

- [1] 第二军医大学药系编. 药剂学(下册). 1977年10月版
- [2] 第二军医大学药系编. 药剂学(上册). 1981年1月版
- [3] 张永恒等. 医院制剂学. 1986年12月版. 人民卫生出版社.
- [4] 海军后勤部卫生部编. 医院制剂选编. 1985年4月版.
- [5] 济南军区后勤部卫生部编. 医院制剂操作技术. 1992年12月出版. 山东科学技术出版社.
- [6] 中国人民解放军总后勤部卫生部编. 中草药制剂汇编(附录). 1981年版.
- [7] 陈兰英等. 首都医院制剂汇编. 1982年8月版. 人民卫生出版社.
- [8] 刘国杰等. 药剂学. 1985年5月版. 人民卫生出版社.

诺氟沙星的剂型与临床应用

山东省巨野县人民医院(巨野 274900) 赵 让

山东省济宁市妇幼保健院(济宁 272137) 王兴华

诺氟沙星(氟哌酸)具有抗菌谱广,抗菌作用强,尤对包括绿脓杆菌在内的革兰氏阴性细菌有很强作用,但由于诺氟沙星口服吸收不好,其血药浓度较低,致使临床应用范围较窄。目前市售多为注射剂、胶囊剂两种,本文就其国内制剂研究及临床应用简述如下:

1. 胶囊剂

该药有较广的抗菌作用,但由于口服吸收程度较差,致使血液浓度较低,生物利用度

仅35%~45%。临床适用于泌尿道、胃肠道感染、对呼吸道感染疗效较差。

2. 注射剂

为提高血药浓度,增强其疗效,将其用葡萄糖调节渗透压,制成0.2%诺氟沙星葡萄糖注射液^[1],临床治疗泌尿道感染69例,呼吸道感染30例,用法:诺氟沙星葡萄糖注射液100ml: 0.2g, 3/d, 以2—3mg/min的速度静滴, 1.5—2h滴完,疗程14d,慢性尿路感