

复方鲨鱼软骨素胶囊的制备与质量控制标准

苏开仲¹, 魏文树², 郑春树³, 江照森⁴, 欧琪华³ (1. 福州市海洋生物工程研究开发中心药理室, 福州 350026; 2. 解放军福州医学高等专科学校, 福州 350003; 3. 福建省肿瘤医院, 福州 350014; 4. 福州闽康生物医学工程研究所, 福州 350002)

摘要:目的:研究复方鲨鱼软骨素胶囊的制备与质量控制标准。方法:采用多次分离法提取鲨鱼软骨素与中草药有效部位制成复方鲨鱼软骨素胶囊,并依据药典及其他有关标准制定制剂的质量控制标准。结果与结论:制备的胶囊剂符合医院制剂相关的质量控制标准,制备工艺可行,产品质量稳定。

关键词:复方鲨鱼软骨素胶囊;制剂工艺;质量标准

中图分类号:R943;R284.2 文献标识码:A 文章编号:2001-0111(2001)05-0277-03

Preparation technique and quality standards of complex shark cartilage capsules

SU Kai-zhong¹, WEI Wen-shu², ZHENG Chun-shu³, JIANG Zhao-miao⁴, OU Qi-hua³ (1. Dept of Pharmacology, Fuzhou Marine Bioengineering Research & Development Center, Fuzhou 350026, China, China; 2. Fuzhou Military Medical College of P. L. A, Fuzhou 350003, China; 3. Fujian Province Tumours Hospital, Fuzhou 350014, China; 4. Fuzhou Mingkang Biomedical Engineering Technology Institute, Fuzhou 350002, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To determine the preparation technique and quality standards of complex shark cartilage capsules. **METHODS:** The compositions of the complex shark cartilage capsules were extracted repeatedly with different solvent from shark cartilage and chinese herbal medicines respectively. The quality standards of the capsule were established according to the Pharmacopoeia of the People's Republic of China (1995 ed.) and other related criterions. **RESULTS and CONCLUSIONS:** The complex shark cartilage capsule is up to the standards of hospital preparations. The preparation technique is practicable and quality of the capsule is stable.

KEY WORDS: complex shark cartilage capsule; preparation technique; quality standards

化学治疗和放射治疗是肿瘤治疗中常用而且有效的方法。但是化疗药物和放射线在杀灭肿瘤细胞的同时也杀伤正常细胞,因此毒性大,往往造成治疗失败。为了增强化疗和放疗的疗效,降低放疗、化疗的毒、副反应,我们选用一些具有扶正(补气、增强机体免疫功能)和祛邪(抑制肿瘤)功能的中药,制成“复方鲨鱼软骨素胶囊”,作为肿瘤治疗的辅助制剂(批准文号榕卫药院制字 022 号),临床应用于实体瘤(如乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、胃癌、肠癌、肝癌、胰腺癌、鼻咽癌、骨肿瘤及脑肿瘤等)具有较好疗效(临床疗效观察另文报道)。本文研究复方鲨鱼软骨素胶囊的制备方法与质量控制标准。

1 处方组成与制备方法

1.1 处方

鲨鱼软骨 2 000g,地龙 400g,苦参 400g,五味子 400g,黄芪 300g。组方依据是采用以下传统应用具

有扶正(补气、补肾、生津等)性能并经现代研究具有一定增强免疫作用和抗癌作用的中药组成方剂:

①鲨鱼古名鮫鱼,始于唐本草,本草纲目、本草纲目拾遗等均有记载。味甘、咸,性平,无毒,能补五脏、消鱼积、解蛊毒、益气、开膈、托毒、长腰力、消痰、开胃进食。现代研究报道其所含生物活性物质能抑制肿瘤组织的血管形成,从而抑制肿瘤生长^[1,2]。②地龙即蚯蚓,味咸,性寒,能清热、息风、定痉、通络、平喘,现代研究报道具有抗肿瘤作用^[3]。③苦参,味苦,性寒,有清热燥湿、杀虫、利尿等功效。药理研究证明苦参碱、氧化苦参碱、苦参总碱有抗癌活性^[3]。④五味子,味甘、酸,性温,有收敛固涩、益气生津、补肾宁心等功效。据报道五味子有抗肿瘤活性^[3]。⑤黄芪,味甘,性温,有补气固表、利尿托毒、排脓、敛疮生肌等功效。药理实验证明黄芪多糖具有增强机体免疫力作用和抗肿瘤作用^[3]。

1.2 制备方法

1.2.1 中药有效部位的提取 ①**鲨鱼软骨素** 鲨鱼软骨经物化预处理,保鲜速冻(-18~-20℃),低温(18~22℃)远红外线干燥,破碎,在低温(18~22℃)条件下加特选中草药提取液脱钙,用中草药提取液中和,水解提取,1次脱水分离;同法再行2和3次水解、脱水分离和精制;加中草药提取液防腐,再经远红外低温干燥,检测,分装,消毒,即得鲨鱼软骨素,保存备用。②**地龙提取液** 取地龙粗粉加3倍量25%的稀醇水浸渍12h,渗漉,流速10ml/min,渗漉液低温真空浓缩至比重1.3,备用。③**苦参总碱** 苦参粗粉加1%盐酸水液(约原生药量的3倍量)浸提2次,浸液能过732型阳离子交换树脂柱,树脂用氨水碱化,用氯仿回流提取,回收氯仿至糖浆状备用。④**五味子脂素** 五味子粗粉加入80%乙醇(约原生药量的3倍)回流3h,共3次,回流液蒸馏,得浓缩液加3倍量蒸馏水搅匀,静置24h,过滤,胶状沉淀物加溶剂(汽油)萃取,取乙醇层浓缩,浓缩液静置,得粗结晶。⑤**黄芪总苷** 黄芪粗粉加95%乙醇(约原生药量的3倍)回流3h,共3次,回流液回收乙醇,浓缩液过滤,滤液再回收乙醇,浓缩液加水沉淀,过滤,滤液用石油醚萃取(石油醚层弃),水层加丁醇萃取,加无水硫酸钠脱水,丁醇层回收丁醇,得糖浆状物,备用。

1.2.2 复方鲨鱼软骨素胶囊的制备 取鲨鱼软骨素(约200g),加入地龙提取液、苦参总碱、五味子脂素、黄芪总苷制软材,制粒,60℃以下真空干燥,整粒,装胶囊(每粒内容物净重0.4g),包装,质检,即得。

2 质量标准

2.1 鉴别^[4]

2.1.1 多糖类 取本品胶囊2粒内容物,置小烧杯中,加乙醇20ml,搅拌,过滤,残渣用乙醇40ml分次洗涤后,加热水20ml,过滤,滤液备用。①取上述滤液1ml置小试管中,加入乙醇1ml,加5%甲萘酚乙醇液4滴,摇匀,沿管壁缓缓加入硫酸1ml,使分成两层,接界处应显紫红色;②取上述滤液2ml,加稀硫酸1ml,置水浴上加热15min,放冷,用氢氧化钠调至中性,缓缓加入碱性硫酸铜试液1ml,应立即生成氧化亚铜的红色沉淀。

2.1.2 苦参碱 取本品胶囊30粒内容物,置小烧杯中,加氯仿25ml,浓氨试液0.3ml,放置过夜,滤过,滤液蒸干,残渣以氯仿0.5ml溶解,作供试品溶液。另取氧化苦参碱和槐定碱对照品,加乙醇制成

每1ml各含0.2mg的混合溶液,作对照溶液。照薄层色谱法,吸取上述两种溶液各4 μ l,分别点在于同一用2%氢氧化钠溶液制备的硅胶G薄层板上,以苯-丙酮-甲醇(8:3:0.5)为展开剂,展开,展距约8cm,取出,晾干,再以甲苯-醋酸乙酯-甲醇-水(2:4:2:1)10℃以下放置后的上层溶液为展开剂,展开(展距与第一项同),取出,晾干,依次喷以碘化铯钾试液和亚硝酸钠乙醇试液。供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同的两个棕色斑点。

2.1.3 五味子脂素 取本品胶囊30粒内容物,置小烧杯中,加氯仿30ml,置水浴上加热回流1.5h,滤过。滤液蒸干,残渣加氯仿1ml使溶解,作供试品溶液。另取五味子甲素和乙素,对照品加氯仿制成1ml各含1mg的混合溶液,作为对照品溶液。吸取上述两种溶液各2 μ l分别点于同一硅胶GF₂₅₄薄层板上,以石油醚(30~60℃)-甲酸乙酯-甲酸(15:5:1)的上层溶液展开,取出晾干,置紫外光灯(254nm)下检视。供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的两个斑点。

2.1.4 黄芪苷 取本品胶囊30粒内容物,置小烧杯中,加甲醇50ml,置水浴上加热回流1h,残渣加水10ml,分次使溶解,转到分液漏斗中,用水饱和的正丁醇提取2次,每次20ml,合并提取液,用0.25mol/L氢氧化钠溶液,再用正丁醇饱和的水洗至中性,正丁醇液置水浴上蒸干,残渣加甲醇1ml使溶解,作供试品溶液。另取黄芪甲苷对照品,加甲醇制成每1ml含1mg的溶液,作为对照品溶液。吸取上述两种溶液各2 μ l分别点于同一硅胶G板上,以氯仿-甲醇-水(13:7:2)的下层溶液为展开剂,展开,取出,晾干,喷以10%硫酸乙醇液,在105℃烘约5min。供试品色谱中,在与对照品相应的位置上,日光下显相同的棕褐色斑点,紫外光灯(365nm)下显相同的橙黄色荧光斑点^[3]。

2.2 检查^[4]

2.2.1 本品的外观、水分、装量差异、崩解时限按1995年版中国药典(附录XL)胶囊剂项下方法检查应符合规定。

2.2.2 卫生学检查按卫生部药品卫生标准(1986)和GB47893-94标准项下方法检验。

2.2.3 重金属按1995年版中国药典附录42页项下方法检查应符合规定。

2.3 含量测定

2.3.1 鲨鱼软骨素主要测定蛋白质、钙和磷的含

量。①蛋白质的含量测定参照 GB/T14771 - 93 标准项下方法测定,本品中所含蛋白质应 $\geq 45\%$;②钙含量测定参照 GB12398 - 90 标准项下方法测定,本品含钙量应 $< 13\%$;③磷含量测定参照 GB12393 - 90 标准项下方法测定,本品磷含量应 $\geq 7\%$ 。

2.3.2 处方中的地龙、苦参、黄芪的提取物(浸出物)的含量参照 1995 年版中国药典相关规定项下方法测定。

3 讨论

3.1 国内外大量试验证明,鲨鱼软骨内含丰富的特殊蛋白质、粘多糖、胶原蛋白及钙、磷等成分并按一定比例构成^[1,2]。其中软骨蛋白是主要成分,其受热易破坏。本工艺采用低温速冻保鲜,低温远红外干燥和特选中草药提取液在低温条件下脱钙、中和、水解和多次精制提取有效成分。试验证明,该方法专属性强,且稳定性好。另据报道^[3],地龙的抗癌成分经加热 100℃ 20min,其抑瘤作用消失。因此,本工艺采用渗漉法和低温浓缩制备地龙提取物。处方中其他中草药的有效成分均较稳定,本工艺参照《中药新药制备工艺研究的技术要求》分别提取其

有效部位。

3.2 本胶囊剂制备软材时无需另加赋形剂(鲨鱼软骨素替代),该工艺不仅降低成本,且因减小了剂量,便于患者服用。

3.3 鲨鱼软骨素具有较浓的鱼腥味,本处方中加入中草药提取物后,一方面起到辅助抗癌作用而产生协同功效,另一方面可掩盖腥味而改善口感,避免了因腥味而引起的恶心、呕吐等不良反应。

3.4 鲨鱼软骨素鉴别除多糖类外,还对其所含蛋白质、钙和磷的含量进行测定。

参考文献:

- [1] Lee A, Langer R. Shark cartilage contains inhibitors of tumor angiogenesis[J]. Science, 1983,221:1185.
- [2] Moss M, Sudhalter J, Langer R. Identification of inhibitor of neovascularization from cartilage[J]. Science, 1990, 248:1408.
- [3] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草(上、下册)[M]. 上海:上海科学技术出版社,1998:40,817,908,2346.
- [4] 中国药典[S]. 1995 年版一部. 1995:51,98,176,272,附录 II.
- [5] 曹 园,吴永平,曹正中. 黄芪口服液黄芪总苷含量测定[J]. 中成药,1999,21(1):13.

收稿日期:2001 - 04 - 26

· 药物不良反应 ·

静滴乳酸环丙沙星致剥脱性皮炎 1 例

唐 冰¹, 尚北城¹, 何献花²(1. 成都军区昆明总医院, 昆明 650032; 2. 成都军区昆明疗养院, 昆明 650000)

关键词:乳酸环丙沙星;剥脱性皮炎

中图分类号:R978.2*4

文献标识码:D

文章编号:1006 - 0111(2001)05 - 0279 - 01

1 临床资料

患者,男,72a,于 2000 年 9 月 17 日因腹痛、恶心、呕吐、腹泻水样便入院。入院前未服用任何药物。既往无足癣史,无药物不良反应史。体检:T 36.5℃,P 80 次/min,R 16 次/min,BP17.3/10.6kPa (130/80mm hg);神志清,发育良好,双肺呼吸音清晰,各瓣膜区未闻杂音,腹平软,肠鸣活跃。诊断为急性胃肠炎。处理当天给予输液:①葡萄糖氯化钠注射液 500ml + Vit B₆ 注射液 200mg + 20% 氯化钾注射液 5ml + 胰岛素注射液 4U;②环丙沙星注射液 200ml,在输液中,输液的右上肢就出现痒、痛、轻微红肿。输完此液后,患者感到双足部疼痛,6h 后,右足背部、趾部红、肿,右足部不能着地,1d 后,右足底部全部皮肤呈大片状剥脱,露出鲜红、细嫩的皮肤基

底层,触之疼痛,同时,右小腿出现米粒大小猩红色丘疹,口唇明显肿胀,说话障碍。经皮肤科主任会诊,诊断为药物过敏性局部性剥脱性皮炎、皮疹、瘙痒、肿胀。立即停止输环丙沙星,外用给予皮康霜治疗。第二天,右上肢痒止,同时,右小腿上丘疹逐渐消退,口唇肿胀渐消,2wk 后,右足底部皮肤剥脱症状减轻。

2 讨论

该药是第 3 代喹诺酮类抗菌药物,具有抗菌谱广,抗菌作用强的特点,因此临床广泛应用,其不良反应如胃肠道反应、肝功能受损、皮肤病变、关节肌肉等,大多数不良反应是轻微或中度的。致于引起局部性剥脱性皮炎较重反应,尚未见报道。

收稿日期:2001 - 05 - 14