

# 不同药用部位及制备工艺对柴胡注射液质量的影响

姜国志, 郝鹏彬, 王文鹏, 冯玉康\*, 李龙龙, 孙胜斌

(神威药业集团有限公司, 中药注射剂新药开发技术国家地方联合工程实验室, 石家庄 051430)

**[摘要]** **目的:** 研究北柴胡不同药用部位及制备工艺对柴胡注射液质量的影响, 为该制剂的临床安全应用提供参考。**方法:** 分别将北柴胡的地上部分、地下部分及全草采用蒸馏、加盐蒸馏、加酸蒸馏和加酸加盐蒸馏工艺进行制备, 按法定质量标准(WS<sub>3</sub>-B-3297-98-2011)对其检测分析。**结果:** 北柴胡不同药用部位对特征图谱判定的结果影响不大, 但不同色谱峰之间的比例存在明显差异; 不同制备工艺对特征图谱的影响非常明显; 其他检测项目均符合法定标准要求。**结论:** 采用正常工艺制备的样品均未检测出糠醛, 非正常工艺的样品 >80% 含有糠醛, 而不同药用部位对柴胡注射液的质量影响比较小, 说明目前的法定质量标准不能够有效地控制产品质量, 需对不同药用部位生产的柴胡注射液加以控制, 以保证产品质量。

**[关键词]** 柴胡注射液; 制备工艺; 北柴胡; 药用部位; 糠醛

**[中图分类号]** R283.6; R282.4; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)06-0005-03

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060005

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160126.1615.018.html>

**[网络出版时间]** 2016-01-26 16:15

## Effect of Different Medicinal Parts and Preparation Processes on Quality of Chaihu Injection

JIANG Guo-zhi, HAO Peng-bin, WANG Wen-peng, FENG Yu-kang\*, LI Long-long, SUN Sheng-bin  
(State-Local Joint Engineering Laboratory of New Drugs Development Technology for Traditional Chinese Medicine Injection, Shineway Pharmaceutical Group Co. Ltd., Shijiazhuang 051430, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate effect of different medicinal parts and preparation processes of *Bupleurum chinense* on quality of Chaihu injection. **Method:** Part on the ground, the underground part and the whole grass of *B. chinense* were extracted by distillation, distillation with salt, distillation with acid, distillation acid and salt, extract were detected and analyzed by the legal quality standard of WS<sub>3</sub>-B-3297-98-2011. **Result:** Different parts of *B. chinense* had little effect on characteristic spectrum determination results, but proportion between different chromatographic peaks in fingerprint had obvious difference; effect of different preparation processes of fingerprint was very obvious; other test items conformed to the legal standard requirements. **Conclusion:** Samples prepared by the original process do not detect furfural, samples of non-original process contain furfural. Different medicinal parts have small impact on quality of Chaihu injection. The current legal quality standard can not effectively control product quality, in order to ensure product quality, quality standard of Chaihu injection must revise.

**[Key words]** Chaihu injection; preparation process; *Bupleurum chinense*; medicinal parts; furfural

柴胡注射液是以中药北柴胡经 2 次蒸馏制备而成的灭菌水溶液(国家药品标准 WS<sub>3</sub>-B-3297-98-

**[收稿日期]** 20150623(001)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09401-306-004)

**[第一作者]** 姜国志, 工程师, 从事中成药质量与工艺控制研究, Tel:0311-80030066-8196, E-mail: haopengbin12@163.com

**[通讯作者]** \* 冯玉康, 硕士, 工程师, 从事中药提取物工艺及质量研究, Tel:18831169910, E-mail: fykxy\_206@163.com

2011), 辅料为聚山梨酯-80 和氯化钠, 具有清热解表的作用, 临床用于治疗感冒、流行性感冒及疟疾等的发热证<sup>[1]</sup>。是我国最早生产的中药注射液品种, 历经 70 余年<sup>[2]</sup>。目前柴胡注射液生产厂家约有 110 家, 不同厂家生产的柴胡注射液质量存在很大的差异, 宋良斌等<sup>[3]</sup>按照《卫生部药品标准》中药成方制剂第 17 册的标准(标准号 WS<sub>3</sub>-B-3297-98)对 6 个药厂的 10 批柴胡注射液进行吸收度检查项目考察, 结果有 6 批不合格, 不合格率达到 60%; 吴磊等<sup>[4]</sup>对不同厂家柴胡注射液的质量进行了评价, 也提出了吸收度有显著差别的观点。产生这些差异的主要原因包括原料药的选用存在问题、制备工艺存在问题。只有选择正确稳定的药材, 在既定的制备工艺条件下, 才能生产出稳定的产品。本实验主要针对柴胡注射液使用的中药材和制备工艺进行研究, 明确药材的药用部位和产品的制备工艺, 为该产品的质量稳定提供保障。

### 1 材料

TurboMatrix 16 型顶空进样器和 Clarus 500 型气相色谱仪(珀金埃尔默股份有限公司), FE 20 型酸度计[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司], ZRY-2D 型热原仪(天津市天大天发科技有限公司), YB-II 型澄明度检测仪(天津大学精密仪器厂)。

北柴胡产地河北, 购自安国中药材市场, 经河北省食品药品检定研究院主任中药师孙宝惠鉴定为北柴胡 *Bupleurum chinense* 的全草。正己醛对照品(西格玛奥德里奇中国公司, 批号 MKBR7154V), 糠醛对照品(Dr. Ehrenstorfer GmbH 公司, 批号 10420), 聚山梨酯 80(tween-80, 注射用, 南京威尔化工有限公司), 水为纯化水, 试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 柴胡注射液的制备

**2.1.1 蒸馏<sup>[1]</sup>** 取北柴胡 1 kg, 切段, 加水 11 L, 70 °C 温浸 8 h。经水蒸气蒸馏, 收集初蒸馏液 6 L, 重新蒸馏, 收集重蒸馏液约 1 L。加入 tween-80 3 g, 搅拌使油完全溶解, 加入氯化钠 9 g, 溶解后滤过, 加水至 1 L, 用 10% 氢氧化钠溶液调节 pH 7.0, 精滤, 灌装, 灭菌, 得柴胡注射液。

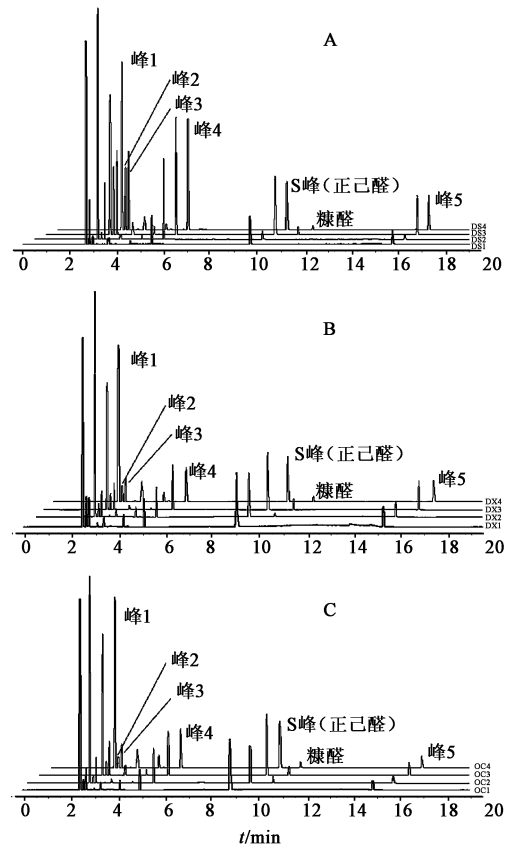
**2.1.2 加酸、加盐、加酸加盐蒸馏** 加酸、加盐、加酸加盐蒸馏与正常蒸馏工艺的区别只是在药材温浸水中加入适量氯化钠或者硫酸溶液, 调节温浸水的含盐量与 pH。通过查阅相关文献[5-7], 温浸水含盐量选择 20%, pH 4。其他方法同 2.1.1 项。

**2.1.3 样品的制备** 分别称取处方量北柴胡地上部分、地下部分和全草, 按 2.1.1 和 2.1.2 项下方法进行试验, 共制备了 12 批样品, 样品编号见表 1。

表 1 不同药用部位药材采用不同工艺制备的柴胡注射液样品  
Table 1 Samples of Chaihu injection with different medicinal parts of *Bupleurum chinense* and different preparation processes

药用部位	蒸馏	加盐蒸馏	加酸蒸馏	加盐加酸蒸馏
地上部位	DS1	DS2	DS3	DS4
地下部位	DX1	DX2	DX3	DX4
全草	QC1	QC2	QC3	QC4

**2.2 样品考察** 按照法定质量标准<sup>[1]</sup>(WS<sub>3</sub>-B-3297-98-2011)对 12 个样品进行检测, 各样品的可见异物、鉴别、热原、异常毒性、过敏试验、溶血与凝聚、性状(无色的澄明液体, 气芳香)及 pH(5.7 ~ 6.2)均无明显差别, 且均符合法定质量标准中的规定。其中有明显区别的是糠醛含量及特征图谱中各特征峰峰面积, 见图 1 和表 2。



A. 地上部分; B. 地下部分; C. 全草

图 1 柴胡注射液 HPLC 特征谱

Fig. 1 HPLC characteristic spectrum of Chaihu injection

由图 1 和表 2 可知, 正常蒸馏和加酸蒸馏时, 相比较地上部分、地下部分和全草除峰 1 外其他峰峰

表 2 柴胡注射液样品特征图谱的各特征峰参数

Table 2 Characteristic peak parameters of characteristic spectrum of Chaihu injection

样品	峰 1	峰 2	峰 3	峰 4	峰 S	峰 5	峰面积比 <sup>1)</sup>	糠醛/mg·L <sup>-1</sup>
DS1	20 088.49	2 935.95	1 857.85	1 404.83	2 189.88	1 091.83	0.46	0
DS2	23 836.55	1 978.45	3 947.75	2 658.16	1 836.13	1 021.54	0.43	0
DS3	13 367.41	3 863.08	4 981.04	3 120.64	2 653.57	1 322.11	0.56	64
DS4	16 435.57	3 460.99	4 742.63	2 964.18	2 365.28	1 229.28	0.52	33
DX1	30 978.32	1 283.96	1 433.68	1 463.39	7 507.57	1 507.67	0.63	0
DX2	36 864.67	859.66	3 061.33	2 752.15	6 275.48	1 423.43	0.60	35
DX3	20 568.98	1 713.66	3 858.71	3 237.89	9 036.14	1 811.35	0.76	132
DX4	25 357.69	1 467.46	3 629.50	3 082.17	8 217.94	1 696.97	0.71	94
QC1	22 179.93	897.29	1 995.40	1 829.82	10 041.63	1 132.51	0.48	0
QC2	26 384.45	610.77	4 250.77	3 449.28	8 373.67	1 049.23	0.44	25
QC3	14 737.03	1 177.58	5 360.56	4 038.65	12 076.14	1 350.62	0.57	103
QC4	18 135.66	1 045.53	5 061.54	3 873.94	10 891.78	1 264.71	0.53	81

注：<sup>1)</sup>峰 5 与正己醛对照品峰面积(2 380.76)的比例。质量标准中要求糠醛质量浓度不得 >60 mg·L<sup>-1</sup>。

面积均有所增加,大部分出现了糠醛峰,并出现了糠醛含量超过最高限度的现象。正常蒸馏和加盐蒸馏时,相比较地上部分、地下部分和全草各个峰面积变化发现峰 1,3,4 面积增加,峰 2,S,5 面积减少。而比较加酸加盐蒸馏和加酸蒸馏时糠醛面积的变化,发现加盐可以降低糠醛含量。因此增加糠醛的限度要求可以在一定程度上控制提取工艺。在用药部位的比较中发现,正常蒸馏时不同药用部分的图谱中峰数量相同,不同色谱峰之间的比例差别较大,但峰 5 和正己醛对照的峰面积比依然在标准中规定的 0.15~1.5,说明仅仅规定这 2 个条件并不能限定生产柴胡注射液使用的是北柴胡的地下部分,为了柴胡注射液的生产使用道地药材,该质量标准还需进一步完善。

### 3 讨论

通过查看柴胡注射液的法定质量标准,其中除糠醛与特征图谱检查项外,其余均是针对注射剂品种的非专属性常规检测。在糠醛含量检测中也仅是规定了一个高限,特征图谱检查项中只是规定了 5 种成分与正己醛(S 峰)的相对保留时间,还有峰 5 与正己醛的峰面积比。但是通过对本文研究中的 12 个样品进行检测发现,除糠醛含量外,其余项目均符合质量标准的规定。

但是仔细对比 12 个样品之间的特征图谱,可看出明显的区别。其中最为明显的是采用加酸、加盐或加酸加盐蒸馏工艺的样品 >80% 均检测出了糠醛,而按照正常工艺制备的样品均未发现糠醛。单独加酸可加速糠醛的生成,但是同时加酸和盐时显示糠醛含量有所降低。在大剂量使用的情况下,糠醛对体会造成一定的伤害,姜勇等<sup>[8]</sup>已经针对柴

胡注射液中产生糠醛的原因进行了阐述。

现行的柴胡注射液质量标准虽然增加了糠醛及特征图谱专属性较强的检测,在一定程度上可限制该产品的生产工艺,但不能有效地限定柴胡药材的药用部位。中成药所含成分多且杂,即使符合质量标准,不同的药用部位和制备工艺生产的产品在含量和药效上肯定还会有区别的<sup>[9]</sup>。为了提高柴胡注射液的产品质量,进一步加强其用药安全性,提高柴胡注射液的质量标准研究十分重要,以实现限定药用部位和制备工艺,降低临床用药的风险。

### [参考文献]

- [1] 国家食品药品监督管理局. 国家药品标准(修订)颁布件(批件号:ZGB2011-46)[J]. 中国药品标准,2012,13(3):238-240.
- [2] 陈顺杰. 中国第一种中药针剂[J]. 武汉文史资料,2013(8):39-40.
- [3] 宋良斌,黄湘. 柴胡注射液质量考察及质量标准商榷[J]. 实用中西医结合临床,2002,2(6):53-54.
- [4] 吴磊,李连珍,赵江红,等. 不同厂家柴胡注射液的质量评价[J]. 中医学报,2010,25(3):458-459.
- [5] 王伯俭. 柴胡注射液提取工艺的研究[J]. 中成药研究,1984(8):6-7.
- [6] 陈金平,郑仲云,王中红,等. 不同提取工艺对柴胡注射液成分的影响[J]. 中成药,1988(9):9-10.
- [7] 张丽,尹卫平,王忠东. 柴胡注射液工艺与质量控制研究[J]. 西北药学杂志,2006,21(1):13-15.
- [8] 姜勇,鲍忠,石子仪,等. 柴胡注射液化学成分分析与质量标准探讨[J]. 中国药品标准,2012,13(5):332-335.
- [9] 孔焕宇,陆丽珠,封丽红. 柴胡注射液及自制柴荆注射液对三联菌苗致热家兔降温作用的比较[J]. 中国实验方剂学杂志,1998,4(6):63.

[责任编辑 刘德文]