

湖南药检



(中草药专辑)

湖南省革命委员会卫生局药品检验所

1977年11月

目 录

前 言

鱼腥草注射液质量标准的研究

(附鱼腥草注射液暂行质量标准)..... 陈国满, 杨友良(1)

鱼腥草注射液的薄层层析..... 陈国满, 杨友良(12)

茅膏菜注射液中化学成分的

初步研究..... 黄和意, 周胜辉(15)

茅膏菜注射液含另测定方法的制定

(附茅膏菜注射液质量标准)..... 黄和意, 周胜辉(24)

关于若木及其制剂含量测定方法的探讨..... 刘加蒂 (39)

酸橙核与桔核药材及化学成分

的初步鉴定..... 黄和意, 周胜辉(31)

鱼腥草注射液质量标准的研究

附：(鱼腥草注射液质量标准)

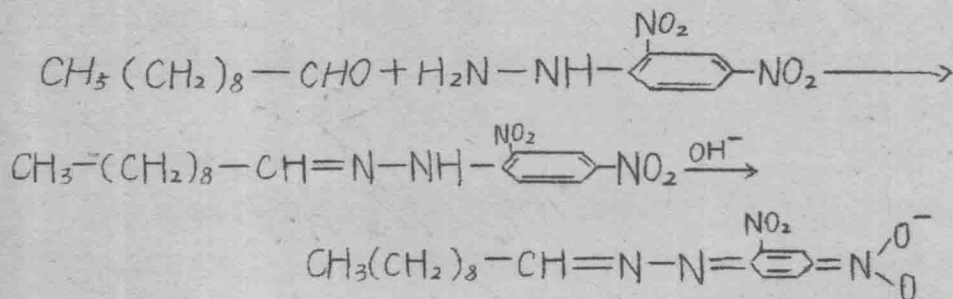
陈国满 杨友良

鱼腥草系三白草科植物蕺菜 *Houttuynia cordata* Thunb. 的全草。主产于亚州的东部，我国长江以南各地广布，生于阴湿处或水边低地。有清热解毒，利尿杀虫的功效；群众常用来治疗肺痈，高热，疮毒，尿路感染及作为杀虫剂^[1]。在中草药群众运动中，我省各地普遍将鱼腥草经水蒸汽蒸馏，再重蒸馏一次，加吐温—80助溶，用氯化钠调节等渗，灭菌后制得的注射液，(1—4g生药/ml)，用于抗菌消炎，收到良好的效果。

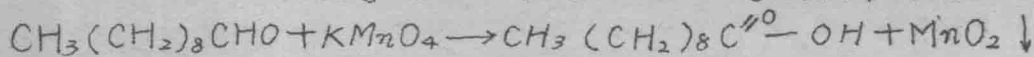
对于鱼腥草，1921年日人 Shinosaki^[2]进行了理化方面的研究，报导含有癸醛，月桂醛及甲土酮，但它们没有明显的抗菌作用，1952年 Isogai^[3]发现鱼腥草经减压蒸馏后得到的挥发油具有抗菌活性的物质为癸酰乙醛，随后小菅卓夫^[2]又通过一系列实验研究了癸酰乙醛的化学性质，并报道鲜草的含油量约为0.005%^[4]，1921年开始研究，直至三十年后才发现其有效成份癸酰乙醛，是因为该成份极不稳定，分离后立即聚合并失去活性的缘故。^[2,3]卫生部五七干枝制药厂^[5]在生产实践中测得鲜草含油量约为0.10%强，比小菅卓夫报道的高20倍，比《全国中草药汇编》中报道的0.03%高2倍，该厂认为，全草在晾干贮存后，挥发油的气味逐渐减弱，针剂质量不易控制，生产上又受季节限制，因此于一九七二年人工合成了癸酰乙醛的亚硫酸氢钠加成物鱼腥草素，随后有人进行了药理实验^[7]，证实鱼腥草素不仅在体外有抗菌作用，在体内还有增强机体防御机能的作用。

合成鱼腥草素在上海，江西均有生产，其含量测定方法有碘量法，氧瓶燃烧法^[8]，但此两法均须较大的取样量，且测定的基团是—SO₃H，故不适用于鱼腥草注射液。鱼腥草素在283±1nm

处有最大吸收，采用紫外分光光度法^[9]，不同型号的分光光度计测得的E值颇不一致，且鱼腥草蒸馏液中组份复杂，除癸酰乙醛外，尚有其它多种成份，吸收互相干扰，注射液中还含吐温—80，干扰更大，致使在283nm附近得不到明显的吸收峰，故而上述一些方法均不能套用于鱼腥草注射液。现有的质量标准一般只作PH值与澄明度的检查，不能反映其内在质量。针对鱼腥草注射液的特点，我们先从摸索鉴别方法着手，制定其质量标准。因为鱼腥草挥发油中主要含醛酮化合物，而在注射液中挥发油含量很低，醛酮化合物就更少，因而需先行富集，然后与2,4-二硝基苯肼进行缩合反应，结果得到橙红色沉淀；如直接加入2,4-二硝基苯肼，因为量少，而无沉淀，但在酸性情况下，形成葡萄酒红色^[10]。反应式推测如下：



注射液中有醛酮等还原性物质，故加入高锰酸钾应褪色^[2]：



至于紫外吸收，鱼腥草素在283nm处有一吸收峰（见图1），而注射液在229nm附近有一大的吸收，283附近也有吸收但不明显（见图2）。这可能是由于注射液中含有吐温—80并有其它成份干扰所致。

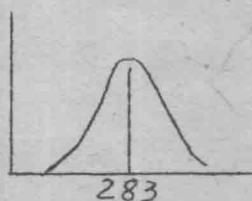


图1

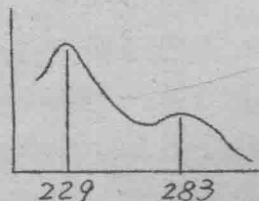


图2

根据定性反应，微量的苯胺在碱性下可生成酒红色，而设计了定量的方法^[10]。在测定中吐温有干扰，可能是吐温部份的羟基被氧化成醛基，也能起缩合反应的缘故。参考柴胡注射液的方法^[11]以蒸除挥发油的样品为空白对照。480nm处测定，可以较粗略地定量。最初我们以合成鱼腥草素为标准绘制标准曲线。经实验，要获得线性关系，标准液的浓度必须很低（40 μ g/ml），而在此范围内所得光密度值又很低，即使用2cm的比色皿也得不得0.5 \pm ，而且用亚硫酸氢钠加成物为标准对照也并不恰当，仅不过作为一种计数的指标而已，作者统计了十八批成品与半成品测定的结果，得一平均常数0.3892，在日常的分析中只须将测得的光密度乘以常数0.3892即得样品含量。这就简化了测定手续，省去了标准品。便于基层检验工作的开展。

实验部分

一、仪器与试剂：

1. 72型分光光度计：上海分析仪器厂
2. 2,4-二硝基苯肼试液：按中国药典二部附录配制。
3. 2,4-二硝基苯肼2N盐酸液：取2,4-二硝基苯肼0.05g，溶于100ml 2N盐酸中，以垂溶漏斗滤过，置于棕色瓶内。

二、鉴别反应

1. 取本品5ml，加0.5N HCl 1ml，用氯仿提取二次，每次5ml，分取氯仿层并挥去氯仿，残渣加NaOH试液1ml，溶解后加2,4-二硝基苯肼试液1ml，搅拌后产生橙红色沉淀。
2. 取本品2ml，加2,4-二硝基苯肼试液1ml，摇匀，加NaOH试液3ml，摇匀后显葡萄酒红色。
3. 取本品2ml，加0.02N $KMnO_4$ 溶液1滴，振摇后溶液立即由紫红色转变为棕黄色。

三、含量测定:

精密量取本品 3ml, 置 50ml 量瓶中, 加水至刻度, 摇匀 (稀释液 A)

另精密量取本品 3ml, 加水 5ml, 摇匀, 置水浴上蒸干, 用水洗至 50ml 量瓶中, 加水至刻度, 摇匀 (稀释液 B),

分别精密量取上述 A、B 稀释液各 2.5ml, 分别加入 2,4-二硝基苯肼 2N 盐酸溶液 1ml, 置水浴上加热 5 分钟, 放冷后加 10% NaOH 溶液 5ml, 摇匀, 置 2.0cm 比色皿内以稀释液 B 为空白, 于 480nm 处测定光密度, 照下式计算, 即得每 1ml 液中含总羰基化合物的 mg 数 (以苯酰乙醛计):

$$\frac{D \times 0.3892 \times 50}{3 \times 2.5}$$

式中, D 为测得的光密度,

0.3892 为换算常数,

1. 浓度与光密度的线性关系

照上述含量测定项下的方法, 制备稀释液 A 与 B, 分别吸取 A 与 B 稀释液 1.0, 1.5, 2.0, 2.5ml, 并用水稀释至 2.5ml 后, 加显色剂比色, 结果见表 1 与表 3,

表 1

ml 数	光密度
1.0 ml	0.062
1.5 ml	0.100
2.0 ml	0.123
2.5 ml	0.155

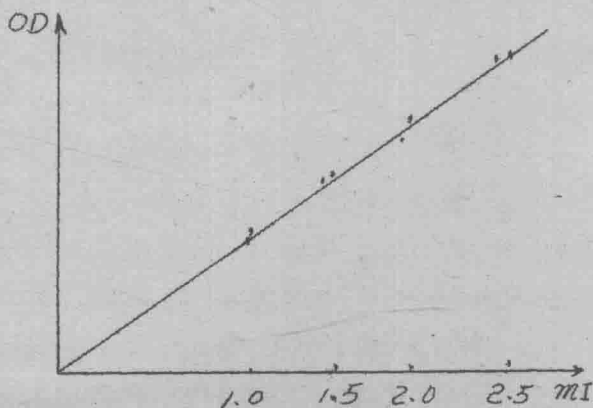


图 3. 浓度与光密度的线性关系

2. 合成鱼腥草素回收实验

精密称取合成鱼腥草素 0.1000g，用水稀释至 100 ml，溶解后，精密量取 2 ml 置 50 ml 量瓶中，用水稀释至刻度（每 ml 含鱼腥草素 0.04 mg），得试验液，照上述含量测定方法，测定含量，结果见表 2

表 2. 合成鱼腥草素回收实验结果

测得值/理论值	误差	相对误差
92.8%	-7.2%	-7.759%
93.6%	-6.4%	-6.837%
95.6%	-4.4%	-4.603%

3. 按处方配料的蒸馏液与不加吐温的蒸馏液，含量测定的比较：

取鱼腥草蒸馏液，猛力摇匀，分取部分，另置（I 号液）；剩余部分按处方加吐温配料（得 II 号液）

取 I、II 两液，照上述含量测定方法，测定含量，结果见表 3

3

表 3. 蒸馏液中加与不加吐温含量测定比较

	测得值	平均值	偏差	相对偏差
I	0.3653	0.3839	-0.0186	-4.717%
II	0.4020		+0.0181	+4.715%

4. 再现性实验：

取湖南农学院制药厂（鱼腥草注射液（771006）），照上述方法测定含量，结果见表 4，

表4, 再现性实验结果表

次数	测得值 (mg/ml)	平均值 (mg/ml)	偏差	相对偏差 (%)
1	0.3841	0.3944	0.0103	2.614
2	0.3970		0.0026	0.6601
3	0.4020		0.0076	1.930

三、鱼腥草注射液的生产工艺与质量的关系:

据了解目前我国生产鱼腥草注射液有如下三种工艺:

1、取鱼腥草, 水蒸汽蒸馏两次, 将重蒸馏液加吐温80助溶后过滤, 灭菌、灌封。

2、取鱼腥草, 水蒸汽蒸馏两次, 将重蒸馏液经垂熔漏斗过滤, 灭菌、灌封。

3、取鱼腥草, 水蒸汽蒸馏两次, 将重蒸馏液经活性炭处理、过滤, 灭菌、灌封。

考察我省12批样品(有的样品因生产工艺不详, 而未列入)湖北二批样品, 结果见表5。

表5、鱼腥草注射液质量考察简表

结果 产地及批号	考察项目	鉴别	含量(每ml含总糖 基化合物以葵 酰乙醛计的mg数)	生产工艺
		(1)(2)(3)		
平江三市卫生院		+++	0.9232	I
湖南农学院 77509		+++	0.5448	∩
77511		+++	0.3262	∩
77512		+++	0.1892	∩
加米县坦坪卫生院		+++	0.4108	∩

续表5

黔阳县药厂770908	+++	0.1071	I
770909	+++	0.1884	∩
770910	+++	0.085	∩
岳阳建新农场药厂 770930	+++	0.3028	∩
770929	+++	0.1616	II
涟沅增洪药厂770808	++-	0.0135	III
770903	++-	0.0116	III
湖北宜昌药厂760918	+++	0.2383	
湖北沔阳药厂 770111	+++	0.1615	

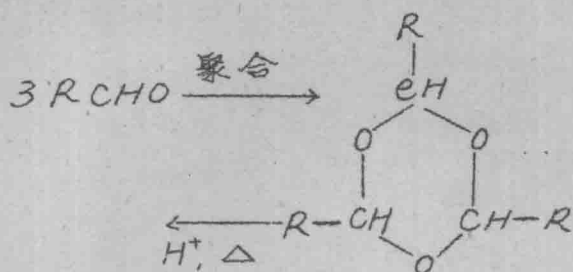
由表5可知，第一项工艺，含量较高，第二项工艺次之，生产单位也反映，滤器壁上沾有不少油珠，第三项工艺含量最低，可能通过活性炭时，将挥发油吸附所致，

湖北林佳⁽¹⁾的制法II，规定：“收集初馏液及两次垂蒸馏液，分离上浮的挥发油，于第三次经蒸馏液中加入氯化钠，吐温-80及挥发油0.5g，加注射用水调至全量，加热至70°-80°，搅匀，滤过、灌装，灭菌，即得。”认为是较合理，这样可以控制挥发油的含量。

讨 论

1. 鉴别第一、二项是检查醛酮化合物，第三项是检查总还原性物质，从我们做的二十多批样品的结果来看，当鉴别呈阴性反应时，含量测定也很低，特别是鉴别3，呈阴性时，含量在0.04mg/ml以下，

2、因为癸酰乙醛易於聚合而失去活性，当在酸的存在下加热时，易於解聚：



因此，在实验条件下，可不断发生解聚，直至完全，所以本法测定含量的结果，表示总醛酮化合物的量。

3.吐温-80对含量测定有干扰，可能与其质量有关，吐温具较多的羟基，有被氧化成醚的可能，故应排除，吐温是大分子化合物，不易挥发，可利用蒸去挥发性物质的样品做空白，加以校正，当蒸干以后应立即实验，如在水浴上时间过长，可促使吐温的变质，而影响测定的结果。

4.显色溶液的颜色，随着时间的延长而逐渐减弱，经实验，在4分钟内无明显影响，故加入NaOH溶液后，应立即比色。

5.本法测定的误差在比色分析范围之内，可用于中草药制剂的质量控制，但影响本法测定的因素较多，应进一步探索解决。

致谢：承湖南农学院制药厂提供鱼腥草注射液实验样品，
特此致谢。

附: 魚腥草注射液暂行质量标准

Yúxingcǎo zhùshèye

Injectio Houttuyniae

本品为三白草科植物蕺菜(魚腥草) *Houttuynia cordata* Thunb. 的干燥全草。经水蒸汽蒸馏的灭菌水溶液。每1ml相当原生药1g, 含总羧基化合物以癸酰乙醛计, 不得少于0.1mg。

[处方]	魚腥草	1000g
	氯化钠	7g
	吐温-80	3g
	全量	1000ml

[制法] 取魚腥草, 除去杂质异物, 切成2cm长, 洗净, 加水6-8倍, 水蒸汽蒸馏(约8小时), 得初馏液(约为原药的3-4倍), 再进行重蒸馏, 约6小时, 收集馏液约1:1得重蒸馏液, 加入氯化钠及吐温-80, 搅匀, 滤过, 灌封, 灭菌即得。

[性状] 本品为无色澄明液体。

[鉴别] (1) 取本品2ml, 加2,4-二硝基苯肼试液1ml 摇匀, 加氢氧化钠试液3ml, 摇匀后显葡萄酒红色。

(2) 取本品5ml, 加0.5N盐酸1ml, 用氯仿提取二次, 每次5ml, 分取氯仿层后, 挥去氯仿, 残渣加氢氧化钠试液1ml, 溶解后加2,4-二硝基苯肼试液1ml, 搅拌后产生橙红色沉淀。

(3) 取本品2ml, 加0.02N高锰酸钾溶液1滴, 振摇后溶液立即由紫红色转变为棕黄色。

[检查] PH值 应为5-7 (中国药典1963年版二部附录20页)

其他 应符合注射剂项下有关的各项规定 (中国药典1963年版二部附录4页)。

[含量测定]精密量取本品3ml置50ml量瓶中，加水至刻度，摇匀，得稀释液A。

另精密量取本品3ml，加水5ml，摇匀后置水浴上蒸干，用水洗至50ml量瓶中，加水至刻度，摇匀得稀释液B。

分别精密量取上述A、B稀释液各2.5ml分别加入2,4-二硝基苯肼2N盐酸溶液1ml，置水浴上加热5分钟，放冷后加10%NaOH溶液5ml，摇匀，置2.0cm比色皿内，以稀释液B为空白，于72型分光光度计480nm处测定光密度，按下式计算，即得每1ml检液中含总羰基化合物的mg数。

$$\frac{D \times 0.3892 \times 50}{3 \times 2.5}$$

式中：D为测得的光密度

0.3892为换算常数

[功能与主治]消炎解热。用于上呼吸道感染，化脓性疾病，乳腺炎、肺脓病，妇科炎症与术后高烧。

[用法与用量]常用量。肌肉注射 一次2ml，一日4-6ml。

[规格]2ml

[贮藏]密封，避光保存。

主要参考资料

- [1] 湖南省中医药研究所. 湖南药物志 第一辑 801页 (1962)
72: 1227-1231. (1952)
- [2] 小菅卓夫: 药志: 72: 1227-1231. (1952)
- [3] H. Isogai: Sci. papers, coll. of Gen. Education. vl.
2. No. 1, 67-71, (1952); C.A. 47 2832 a.
- [4] 南京药学院: 中草药学(中册), 91, (1976)
- [5] 卫生部五七干校制药厂: 医药工业, 2, 19, (1972)
- [6] 全国中草药汇编(上册) 553, (1975)
- [7] 上海第二医学院第三附属医院: 医药工业, 8, 9, (1972)
- [8] 方作清: 江西药物研究, 1, 27-31, (1976)
- [9] 上海市药检所: 新医药学杂志, 8, 33, (1973)
- [10] Gerald R. Lippin, et al: Anal, chem, 23, 541, (1951)
- [11] 湖北省药品标准汇编 165, 112, (1974)

魚腥草注射液的薄层层析

陳国滿，楊友良

魚腥草注射液的質昂标准已如前述，主要檢定醯酮化合物，魚腥草注射液与合成魚腥草素的差别在于，前者系含魚腥草挥发油经吐温助溶后的水溶液，后者系酞酰乙醛亚硫酸氢钠的加成产物，为檢定注射液中的挥发油，拟定了薄层层析方法。^{[1][2]}

一. 样品溶液的制备:

1. 取农学院 771006 (按处方配料) 的注射液 15 ml, 加 0.1N HCl 酸化至 pH 3-4, 用氯仿 15 ml 提取, 收集氯仿液, 吹干后加无水乙醇 0.5 ml, 得 (1) 溶液。

2. 取农学院 771006 (不加吐温与氯化钠) 的注射液 15 ml, 照 1. 的方法制备无水乙醇溶液, 得 (2) 液。

3. 取农学院 771006 (按处方配料) 的注射液 15 ml, 置水浴上蒸干, 加水溶解后, 照 1. 的方法制备无水乙醇液, 得 (3) 液。

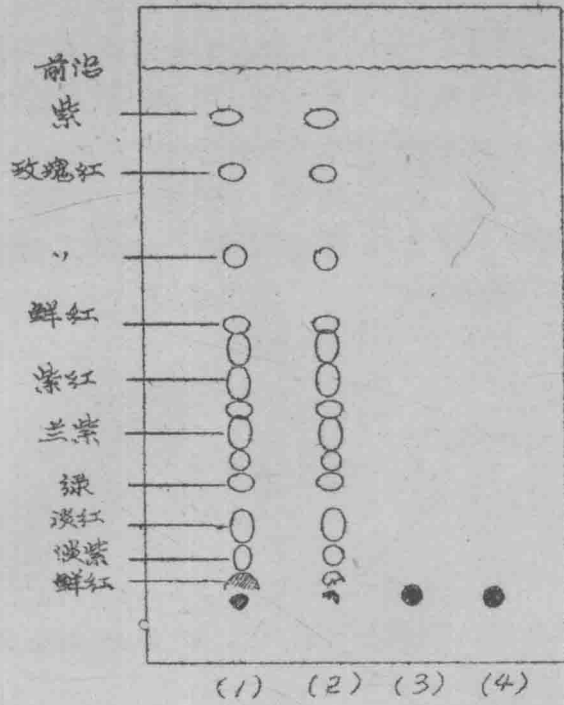
4. 取 0.3% 吐温溶液 15 ml, 照 1. 的方法, 制备无水乙醇溶液, 得 (4) 液。

二. 层析:

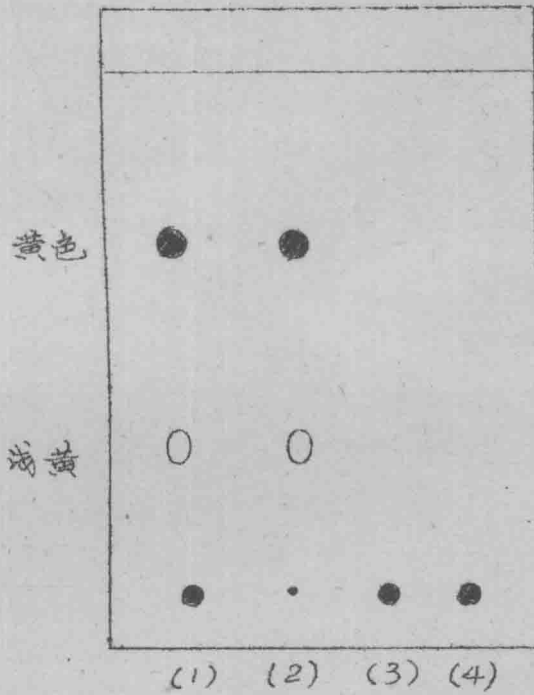
分别抽取上述 (1)、(2)、(3)、(4) 液 5 μl, 点于硅胶 G 板上, 置醋酸乙酯: 环己烷 (15: 85) 内展开后取出, 以 5% 香草醛酞硫酸溶液及 2,4-二硝基苯肼试液显色。

三. 结果: 见图 (1) 与图 (2)

由图可知, (1)、(2) 均展开, 呈现挥发油 (图 (1)) 与醯酮化合物 (图 (2)) 的图谱, (3)、(4) 停留在原点不动, 并且 (1)、(3)、(4) 的原点显色后得相同的斑点, (2) 的原点显色后几乎看不到。



图(1) 喷5% 香荚兰醛硫酸液图谱



图(2) 喷2,4-二硝基苯肼试液图谱

四. 讨论:

1. 吐温尚在尾点未展开, 且(1)、(2)展开后的图谱一致, 故所拟定的方法可用于注射液中挥发油的检识。

2. (3)与(4)一样, 也未展开, 说明样品溶液蒸干后已不显鱼腥草挥发油的反应, 这与含量测定中, 以样品溶液蒸干后制备空白溶液的结果是一致的。

参 考 文 献

[1] 中国医学科学院药物研究所: 中草药有效成分的研究
(第一分册), 237, (1972)

[2] Truter, E. Vernon *Jin film chromatography* 22-47
(1963)

茅膏菜注射液中有有效

成分的初步研究

黄和意 周胜辉

茅膏菜 *Drosera peltata* Smith var. *lunata* (Buch.-Ham.) Clarke 又名地下明珠, 铁秤陀、漫无踪、石龙牙草。始载于“本草拾遗”^[1]。“植物名实图考”以石龙牙草名称收入。分布在长江流域、珠江流域各省区及西藏南部。我省各地均有分布。生于山麓林野潮湿的地方。省内民间用全草水煎服治疗痢疾; 根捣烂贴患处, 治疗筋骨冷痛, 跌打损伤。^[2]

近年来, 我省浏阳县文家市用茅膏菜地上部分的重蒸液制造注射液用于治疗结核病33例, 已有临床总结报导^[3], 有效率93%, 治愈率84%。湖南省人民医院也作了不少临床观察, 认为茅膏菜注射液用于治疗肺结核疗效较好, 为此进行了茅膏菜注射液中有有效成分的研究。

文献报导^[4] 茅膏菜叶含有两种腐蚀性色素及氢氰酸。同系植物缙叶茅膏菜^[4,5] *D. peltata* Smith, 圆叶茅膏菜^[6] *D. rotundifolia* L、芽鳞茅膏菜^[4] *D. ramentacea* Burch 及 *D. intermedia*^[6] 均含有鞣松素(plumbagin), 缙叶茅膏菜又含有茅膏菜酮(proserone)。

鞣松素(plumbagin) 具有较强的抗菌作用,^[7] 应用于治疗老年慢性气管炎。

我们从茅膏菜注射液中分离出plumbagin单体, 熔点76-77°C, 红外光谱与已知鞣松素相同。纸层、硅胶板层析结果表明, 除鞣松素外, 尚有三个萜醌化合物及挥发油。