

乙醇、80%乙醇和90%乙醇洗脱吸附在层析柱上的总三萜酸,每份25 ml,分别测定总三萜酸的含量,以洗脱液中总三萜酸的含量为指标,确定洗脱剂及用量。

3 结果与讨论

3.1 大孔树脂的选择 在相同条件下,5种大孔树脂对陆英提取液中的总三萜酸的静态吸附率和静态解吸率见表2。

表2 五种大孔树脂对总三萜酸的静态吸附率和静态解吸率

树脂型号	总三萜酸	
	吸附率(%)	解吸率(%)
D101	88.6	84.5
X-5	90.6	81.7
AB-8	91.3	87.5
HZ-801	89.1	80.6
NKA-9	38.9	50.5

从表2中数据,可以看出,D101、X-5、AB-8和HZ-801四种树脂吸附及解吸效果均较好,我们选择AB-8型大孔树脂来作进一步的研究。该型大孔树脂对陆英提取液中的总三萜酸的吸附动力学曲线和动态洗脱曲线见图1、2。

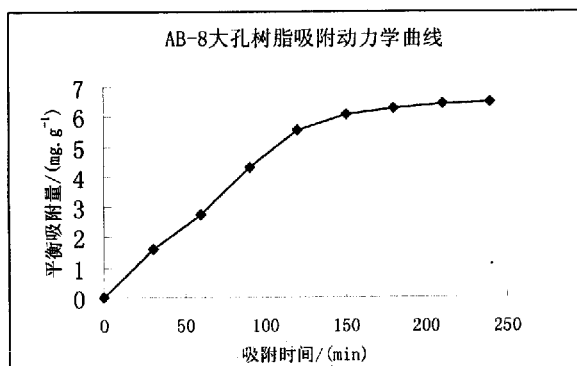


图1 AB-8大孔树脂对陆英三萜酸的吸附动力学曲线

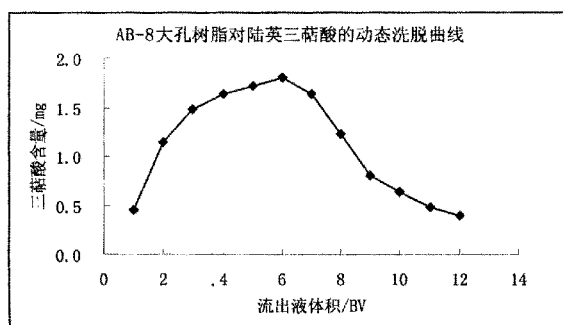


图2 AB-8大孔树脂对陆英三萜酸的动态洗脱曲线

3.2 供试液 pH 值的确定 从表3不同 pH 值 试液中总三萜酸含量及 AB-8 大孔树脂的静态吸附率及静态解吸率结果可以看出,PH 值在 6.0~7.5 之间,随 PH 增大时吸附率逐渐降低,但解吸率以 PH=6.5 时最好,为减小总三萜酸的损失,确定供试液 pH 值为 6.5。

3.3 上样量和大孔树脂量的确定 从图2可以看出,第1BV流出液即检出总三萜酸,第12BV以后的流出液中总三萜酸已经很小,为保证上样量尽可能大,而陆英总三萜酸尽可能少损失,确定上样量与树脂柱体积比为1:1(g/ml)。

3.4 陆英三萜酸洗脱流速的确定 以80%乙醇做洗脱剂,在流速为1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5和4.0 BV/h条件下,进行洗脱率和产品纯度试验,结果见图3。

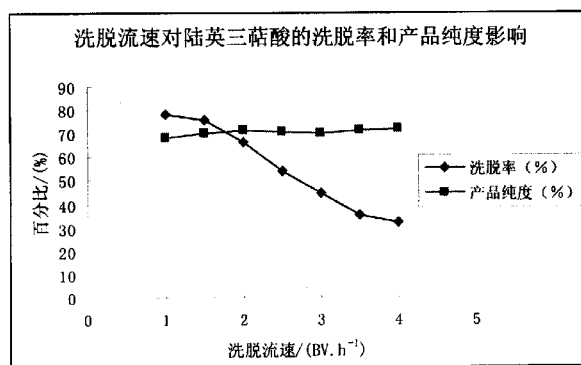


图3 洗脱流速对陆英三萜酸洗脱的影响

3.5 杂质洗脱剂的选择及用量的确定 见表4。

表4 四种洗脱液总三萜酸含量

杂质洗脱剂	总三萜酸含量/ $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$					
	1	2	3	4	5	6
10%乙醇	0	0	0	0	0	0
30%乙醇	0	0	0	0	0	0
50%乙醇	2.35	2.55	2.41	2.15	2.22	2.08
0.2%氨水	55.8	58.9	55.5	56.9	52.2	55.5

从表4可以看出,10%乙醇及30%乙醇洗脱杂质时,总三萜酸没有损失,而50%乙醇和0.2%氨水洗脱时,能使总三萜酸洗脱下来,尤其是0.2%氨水的损失较大,因此我们选定30%乙醇作为杂质洗脱剂。

3.6 陆英三萜酸洗脱剂的选择及用量的确定 见表5。

表5 四种洗脱剂的洗脱液总三萜酸含量

乙醇浓度(%)	三萜类化合物的洗脱率(%)	产品纯度(%)
60	36.7	44.6
70	88.9	65.3
80	78.6	68.2
90	65.4	75.5

从表5可以看出,浓度为70%的乙醇洗脱总三萜酸,洗脱率最高,而90%乙醇洗脱的产品纯度最高,综合考虑从,确定洗脱液为80%乙醇;80%乙醇洗脱12个柱体积时,总三萜酸含量已经很低,我们确定洗脱体积为12个柱体积。

3.7 陆英总三萜酸样品的制备及检验 陆英药材1.0 kg,制备得到样品7.1 g,其中含总三萜酸70.8%,该工艺能保证中药新药口服制剂对有效部位含量的要求(大于50%)。制剂对有效部位含量的要求。

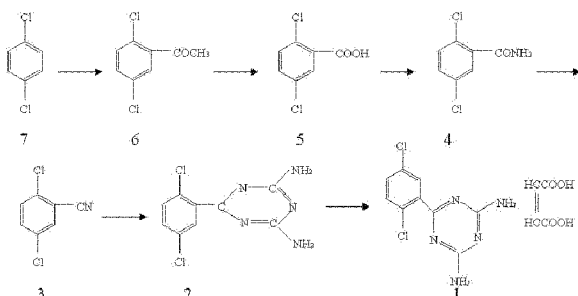
马来酸伊索拉定的合成研究

★ 黎俊 丁平 付志纲 单人杰 (江西制药有限责任公司 南昌 330052)

关键词:马来酸伊索拉定;合成;抗溃疡药;收率

马来酸伊索拉定化学名为2,4-二氨基-6-(2,5-二氯苄基)-1,3,5-三嗪马来酸盐,是一种胃粘膜防御性抗溃疡药,它可强化胃粘膜上皮细胞间结合,增强粘膜细胞本身的稳定性,以发挥细胞防御作用,同时,它能增进胃粘膜血循环,弥补H₂-受体拮抗剂和H⁺/K⁺ATP酶抑制剂的不足,它还可以与H₂-受体拮抗剂合用,增加疗效和抑制复发率,且剂量小(4 mg/日),毒性低,副作用少等优点,它由日本新药株式会社研制开发,1989年上市。

据文献报道,马来酸伊索拉定的合成方法主要有5种,分别以2,4-二氯-6-(2,5-二氯苄基)-1,3,5-三嗪、2,5-二氯苯甲酸或其衍生物、2,5-二氯苯腈、2,5-二氯甲苯、2,5-二氯苯胺为起始原料。本文采用廉价的对二氯苯为起始原料,经2,5-二氯苯甲酸、2,5-二氯苯甲腈合成抗溃疡药马来酸伊索拉定。反应路线如下:



1 实验部分

1.1 2,5-二氯苯乙酮的制备 三口烧瓶中加入7(128 g)、无水三氯化铝(172 g),加热搅拌,装有无水氯化钙干燥管的冷凝管回流,升温至80℃左右熔化,冷却至50℃左右滴加乙酰氯(66 ml),滴加完升温至110℃反应7.5小时。反应结束,缓慢倒入冰水混合液(800 ml)中,用甲苯萃取,甲苯层减压蒸馏至无滴出为止,得棕黑色液体6:126 g,收率76.5%。

1.2 2,5-二氯苯甲酸的制备 三口烧瓶中加入6(53 g)、高锰酸钾(129 g)、水(1400 ml),水浴回流反应2.5小时,反应结束冷却、抽滤,滤液加CP盐酸调pH值1.5,析出白色晶体,过滤、水洗、干燥得产物5:35.7 g,收率66.7%。

1.3 2,5-二氯苯甲酰胺的制备 三口烧瓶中加入1 ml吡啶,再加入5(65 g)最后加入氯化亚砷(150 ml),搅拌、水浴回流反应2.5小时,减压蒸馏至无滴出为止,冷却,加丙酮(200 ml)溶解,缓慢倒入氨水与冰水1:2(700 ml)的混合液体,搅拌,抽滤,水洗,干燥得白色晶体4:55.7 g,收率86.1%。

1.4 2,5-二氯苯腈的制备 三口烧瓶中,加入4(25 g),氯化亚砷(100 ml),甲苯(75 ml)80℃左右搅拌回流反应7小时,减压蒸馏至干,加无水乙醇(75 ml)回流溶解,冷冻后过滤,无水乙醇重结晶,干燥得黄色晶体3:19.8 g, mp 127 - 129℃,收率87.0%。

1.5 伊索拉定的制备 三口烧瓶中加入3(15 g)双氯胺10 g、氢氧化钾3.0 g、乙二醇甲醚50 ml,回流反应4小时,冷却后,倒入200 ml蒸馏水中,搅拌15分钟,过滤,水洗,无水乙醇重结晶得白色固体2:17.6 g, mp 267 - 270℃,收率78.8%。

1.6 马来酸伊索拉定的合成 将2(15g),马来酸6.8 g,无水乙醇200 ml放入三口烧瓶中,回流反应15分钟,过滤,干燥后,用30倍量95%乙醇(含0.5%马来酸)重结晶,得白色固体1:17.9 g, mp 178 - 184℃,收率82.2%,经MS、IR、HNMR及CNMR确证结构正确。

2 讨论

从实验结果可以看出,上述合成路线总收率较低,但反应条件温和,起始原料对二氯苯廉价易得。

健儿清解液的工艺探讨

★ 陈立庆 贺小桂 (江西南昌济生制药厂 南昌 330115)

关键词:健儿清解液;工艺;正交试验

健儿清解液是我厂生产的主要品种之一,其质量标准收载于卫生部药品标准中成第10册,因质量标准中制法项中有关工艺参数不很详细,致使生产出的部分成品出现沉淀,通过分析认为产生沉淀的主要原因是山楂和陈皮两味药的提取液的处理不很到位,我们就此进行试验,方法是将山楂回流液制成的浸膏和陈皮渗漉液回收后合并,加水进行有效的沉析,重点对水沉工艺进行系统试验,以加水倍数、水沉时

间、水沉温度为因素,用L₉(3⁴)正交设计表进行试验,并用方差分析法进行分析,得出最佳工艺参数,生产出的产品澄明度大为改进。

1 实验材料

药品:药材购自安徽省亳州市药品采购供应站,所有试剂均为分析纯。

2 实验方法与结果