

纯化层析系统在中药液体制剂生产中的应用

张美琪¹, 林宇琪², 李庆春¹, 康亚娟¹, 魏琦岩¹, 马吉胜^{1,2*}, 闫立成¹

¹长春三德天晟科技有限公司, 吉林 长春

²吉林农业大学, 吉林 长春

Email: *jishengma@163.com

收稿日期: 2020年12月9日; 录用日期: 2021年1月4日; 发布日期: 2021年1月11日

摘要

复方中药原料药材成分复杂、有效成分含量低、杂质多, 生产过程需要对提取液进行深度的分离纯化, 才能保证质量与安全。如何提高产品质量和用药安全, 是中药液体制剂生产工艺的焦点和技术瓶颈问题。在色谱分析、制备层析等仪器设备技术基础上, 制药工业纯化层析系统(Chromatography system)设备应运而生。因此, 本文就纯化层析系统相关技术以及在中药液体制剂生产中的应用展开探讨。

关键词

纯化层析系统, 中药液体制剂, 生产, 应用

Application of Purification Chromatography System in the Production of Chinese Medicine Liquid Preparation

Meiqi Zhang¹, Yuqi Lin², Qingchun Li¹, Yajuan Kang¹, Qiyan Wei¹, Jisheng Ma^{1,2*}, Licheng Yan¹

¹Changchun Sunnytech Co., Ltd., Changchun Jilin

²Jilin Agriculture University, Changchun Jilin

Email: *jishengma@163.com

Received: Dec. 9th, 2020; accepted: Jan. 4th, 2021; published: Jan. 11th, 2021

Abstract

In order to ensure the quality and safety, the compound Chinese medicine raw material has complex composition, low content and many impurities. How to improve product quality and drug

*通讯作者。

文章引用: 张美琪, 林宇琪, 李庆春, 康亚娟, 魏琦岩, 马吉胜, 闫立成. 纯化层析系统在中药液体制剂生产中的应用[J]. 药物资讯, 2021, 10(1): 12-18. DOI: 10.12677/pi.2021.101003

safety is the focus and technical bottleneck of traditional Chinese medicine liquid preparation production process. Based on the technology of chromatographic analysis and preparation chromatography, the purification chromatography system (Chromatography system) equipment of pharmaceutical industry came into being. Therefore, this paper discusses the related techniques of purification chromatography system and its application in the production of traditional Chinese medicine liquid preparations.

Keywords

Chinese Medicine Liquid Preparation, Purification Chromatography System, Production, Application

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

制药工业纯化层析系统(Chromatography system)设备,是基于层析法,即色谱法(Chromatography)的基本原理,在色谱分析、制备层析等仪器设备技术基础上,逐步发展起来的新型制药工业大生产专用设备[1]。对于现代生物医药产业的技术进步,产生极大影响,发挥重要作用。

中药液体制剂是中成药的主要剂型形态之一,无论合剂、酏剂或者注射剂,都具有小分子为主、药效成分复杂、生理活性较强、起效快于中药固体制剂等特点。因为复方中药原料药材成分复杂、有效成分含量低、杂质多,生产过程需要对提取液进行深度的分离纯化,以保证质量与安全。尤其中药注射剂,一般通过静推、静脉滴注方式直接进入血参与机体代谢而发挥作用。因此,药液的分离纯化工艺尤为重要。近年来,由于传统过滤方法的局限性,药液杂质、微粒等分离不彻底,导致中药液体制剂严重的不良反应问题。根据2020年4月国家药品不良反应监测中心公布的《国家药品不良反应监测年度报告(2019年)》数据显示,2019年中药不良反应/事件报告按照给药途径分布,中药液体制剂占91.9%(注射给药占45.5%、口服给药占46.4%),其他给药途径占8.1%。而注射给药中,静脉注射给药占98.5%,其他注射给药占1.5%。中药注射剂过敏、热源反应等副作用,是十分突出的药品安全和质量风险问题。

如何提高产品质量和用药安全,是中药液体制剂生产工艺的焦点和技术瓶颈问题,因此,本文就纯化层析系统相关技术以及在中药液体制剂生产中的应用展开探讨。

2. 纯化层析系统概述

纯化层析设备的核心组件为层析柱(Chromatographic column),通常柱体材料为玻璃管或有机玻璃管,其中填充固定相(Stationary phase)作为吸附剂(Adsorbents),即填料(Filler),常用材料包括硅胶、树脂、凝胶、聚酰胺、纤维、氧化铝等。固定相的作用是当料液流过时,产生物质成分吸附、迁移而使之与料液分离,料液的溶媒即为流动相(Liquid phase)。常见流动相如水、缓冲液、有机溶媒等,吸附分离完成后,固定相经洗脱剂(Eluent)的“冲洗”,使被分离物质解吸进入洗脱剂而被富集起来,从而实现分离、纯化的目的。常用洗脱剂包括水、醇、酸碱溶液、盐溶液等。

层析柱固定相,因材料种类、物化性质等不同,而产生不同的分离纯化作用效果。层析柱的类型包括了吸附层析(Adsorption Chromatography)、分配层析(Partition Chromatography)、离子交换层析

(Ion Chromatography)、凝胶层析(Gel Chromatography)、亲和层析(Affinity Chromatography)、疏水层析(Hydrophobic Chromatography)等, 现实生产中, 以吸附层析、离子交换层析、凝胶层析应用居多。

3. 纯化层析系统工作原理及应用状况

纯化层析系统工作原理是利用物质的分子形态、分子量大小、带电状态、溶解度、吸附能力、分配系数、分子极性及其亲和力等理化性质的不同, 使料液中各成分以不同程度分布在固定相吸附剂和流动相洗脱剂中, 使各成分逐步分离, 其过程为系列的吸附→解吸→再吸附→再解吸, 吸附力较强的成分, 在固定相中位移距离小, 最后出柱, 吸附力较弱的成分, 位移距离大, 首先出柱, 即根据料液中各成分在固定相和流动相中吸附分配系数不同, 从而实现被分离物质的分离、纯化工艺过程。

纯化层析技术分离效率高, 适应范围广、分离条件参数选择性强、操作条件温和, 广泛应用于蛋白、多肽、核酸、多糖、皂苷、生物碱、黄酮、有机酸等生物大分子、小分子的分离纯化。

同高效液相色谱仪一样, 纯化层析系统设备的开发研制与生产制造, 长期被国外公司垄断, 并率先在生物制药、化学原料药等领域大规模装备使用, 在国外已发展成为药物分离纯化的成熟生产工艺。随着我国的改革开放, 新型制药工艺技术和先进制药设备的不断涌入, 纯化层析系统设备的应用日益广泛, 至本世纪初, 纯化层析工艺在国内生物制药领域已经普及, 国内为数不多的制药设备厂商, 已经开始仿制研发纯化层析系统设备用于替代进口。

4. 纯化层析系统在中药液体制剂生产中的应用探讨

4.1. 中药液体制剂质量问题

中药液体制剂的澄明度、异常毒、热源、溶血与凝聚等属于重要的质量控制指标, 尤其中药注射剂, 经常因热源、溶血等造成临床用药的副作用发生, 甚至危及患者生命安全。

合剂、酏剂等口服中药液体制剂, 其澄明度是重要的质量指标, 由于药材提取液中含有蛋白、多糖、鞣质、树胶等高分子物质, 极易絮凝沉淀, 不仅影响产品外观质量, 关键是上述复杂大分子物质不稳定、易氧化, 并导致其整合的药效成分因氧化降解而失去活性与作用, 从而影响药物的疗效。至于中药小容量注射剂, 如果药液中杂质大分子物质超限, 引发的临床后果不堪设想。

4.2. 中药液体制剂药液纯化工艺存在的问题

目前, 口服中药液体制剂的分离纯化, 基本采用高速离心加膜过滤工艺。中药注射剂, 以超滤为药液纯化的主流工艺。

膜滤或超滤, 属于机械筛分截留原理, 即溶液中的水和小分子溶质能够透过滤材, 而不溶性微粒、胶体颗粒则被截留, 因此, 滤材表面的机械筛分、膜孔阻滞和滤材表面及膜孔吸附的综合效应, 决定药液的纯化效果, 也就决定了产品质量与用药安全。

由于药材提取过程中, 蛋白、多糖、鞣质、树胶等杂质成分, 受加热、pH、酶等因素影响, 分子键断裂成为可溶性游离小分子进入滤液, 很容易再次聚集形成胶体微粒; 而滤材材质多为聚乙烯、聚砜、醋酸纤维等, 无论折叠滤芯还是中空纤维组件, 机械强度不高, 往往因压滤、反冲洗等容易产生形变而导致孔径变大、纤维脱落、甚至击穿等问题, 严重影响过滤与纯化效果。

此外, 无论膜滤还是中空纤维超滤, 被截留的杂质在滤材表面不断积累, 导致滤材介质界面产生浓度差极化现象, 达到一定极限时, 将在介质界面生成凝胶层, 过滤效率急剧下降, 在实际应用中, 使中药提取液的纯化效果受到极大限制。

由于过滤组件清洗比较困难, 一般只能用水加压冲洗或者化学清洗, 不适宜机械清洗, 因此, 再生

能力较差, 导致微孔滤膜、中空纤维滤膜更换频率增高, 且往往需要更换整个组件, 导致成本增加。

4.3. 中药液体制剂主要有效成分及常用层析方法

常见的中药有效成分主要包括黄酮、皂苷、生物碱、多糖、有机酸等, 提取液杂质一般为蛋白、杂多糖、鞣质、树胶等, 以中药注射剂为例, 超滤纯化工艺不能根本解决杂质、微粒问题。这是造成大量的临床不良反应, 导致临床使用被“叫停”的根源所在。层析纯化技术, 固定相机械强度高, 再生能力强, 能高效精密地去除杂质大分子和胶体微粒, 是值得探讨的工艺方法。

4.3.1. 黄酮类的层析纯化

黄酮类化合物(flavonoids)分布广泛, 具有作用于心脑血管、抗菌、抗病毒、抑制肿瘤、抗氧化、降压、降血脂、提高免疫力、镇咳、祛痰、解痉及抗变态反应等多种生理活性。

黄酮类化合物是具有两个酚羟基苯环通过三碳成键相互连结的一类化合物, 通常称作总黄酮。常见的有黄酮(黄芩素 baicalein、黄芩苷 baicalin)、黄酮醇(槲皮素 quercetin、芦丁 rutin)、二氢黄酮(陈皮素 hesperetin、甘草苷 liquiritin)、二氢黄酮醇(水飞蓟素 silybin)、异黄酮(大豆素 daidzein、葛根素 puerarin)等。

采用离子交换柱层析、吸附柱层析分离纯化黄酮类物质的工艺方法比较成熟, 相关研究报道的文献很多[2] [3] [4]。

4.3.2. 皂苷的层析纯化

皂苷(Saponin)分布于多种高等药用植物中, 如人参、远志、桔梗、甘草、知母和柴胡等, 生物活性强, 具有提高免疫能力、促进代谢合成、抗菌消炎、止咳化痰、解热镇静、抗肿瘤等多种生物活性。

皂苷是苷元为螺旋甾烷类化合物或三萜的糖苷化合物, 按配基结构分为甾族皂苷和三萜皂苷两大类, 前者配基是螺旋甾烷的衍生物, 多由 27 个碳原子所组成(如薯蓣皂苷 dioscin), 常存在于百合科和薯蓣科植物中, 后者配基是三萜衍生物, 大多由 30 个碳原子组成(如人参皂苷 Ginsenoside), 常存在于五加科和伞形科等植物中。

大孔树脂、活性炭、硅胶吸附等层析技术常用于分离纯化皂苷, 是十分成熟的生产制备工艺。这种制备工艺在五加科药材人参、三七, 薯蓣科山药、穿山龙, 百合科重楼等皂苷的分离纯化中得到广泛的应用[5] [6] [7] [8]。

4.3.3. 生物碱的层析纯化

生物碱(Alkaloid)广泛存在于毛茛科、罂粟科、防己科、芸香科、小檗科等双子叶植物之中, 是一类含氮化合物, 有复杂氮杂环结构, 以及有机胺结构。因为有类似碱的性质而得名, 生物碱生理活性显著, 如抗肿瘤、抗菌、抗病毒、保护心血管等。

生物碱类型 60 余种, 常见的有机胺类(麻黄碱 Ephedrine)、吡啶类(烟碱 Nicotine)、异喹啉类(小檗碱 α -berberine)、吲哚类(长春新碱 Vincristine)、莨菪烷类(阿托品 Atropine)、咪唑类(毛果芸香碱 Pilocarpine)、嘌呤类(咖啡碱 Caffeine)、二萜类(乌头碱 Aconitine)等。

离子交换和吸附层析分离纯化技术广泛应用于医药、食品工业领域生物碱的大生产, 效率高、纯度高, 相关研究与报道比较多[9] [10]。

4.3.4. 多糖的层析纯化

多糖(Polysaccharide)广泛存在于动植物中, 由超过十个以上单糖分子以糖苷键连接成链组成高分子碳水化合物, 是聚合度不同的混合物, 相同单糖组成的多糖称为同多糖, 反之为杂多糖, 多糖通过水解产生一系列分子量不同的中间产物, 完全水解后则变成单糖。

多糖是构成有机体的重要生物大分子,具有良好的生理活性,如调节免疫、抗肿瘤、抗衰老、抗病毒、降血糖、降血脂等,在医药、食品等领域拥有广泛的用途。

常见多糖如绞股兰多糖(*Gynostemma Pentaphyllum Polysaccharide*)、枸杞多糖(*Lycium barbarum polysaccharide*)、灵芝多糖(*Ganoderma lucidum Polysaccharide*)、茯苓多糖(*Pachymaran*)、银耳多糖(*Tremella polysaccharide*)、香菇多糖(*Lentinan*)、螺旋藻多糖(*Spirulina polysaccharides*)、甲壳素(*Chitin*)、琼脂(*Agar*)、透明质酸(*Hyaluronan*)、硫酸软骨素(*Chondroitin sulfate*)等。

离子交换、凝胶层析、吸附柱层常用于多糖成分的分离纯化,此外,通过多类型纯化层析柱串联,可以制备更高纯度的单糖物质[11][12][13]。

4.3.5. 有机酸的层析纯化

植物果实、根、叶中存在有机酸(*Organic acid*)物质,常见有脂肪族一元、二元、多元羧酸。如酒石酸(*Tartaric acid*)、草酸(*Oxalic acid*)、苹果酸(*Malic acid*)、枸橼酸(*Citric acid*)、抗坏血酸(*Ascorbic acid*)等,芳香族类如苯甲酸(*Benzoic acid*)、水杨酸(*Salicylic acid*)、咖啡酸(*Caffeic acid*)等,有机酸一般与钾、钠、钙等结合成盐,脂肪酸则多与醇类如甘油结合成酯,或与高级醇结合成蜡。这些酯或蜡是构成中药材重要的活性成分挥发油(*Volatile oil*)与树脂(*Resin*)的主要成分。

有机酸是酸性有机化合物,常见酸根为羧基($-\text{COOH}$)、磺酸基($-\text{SO}_3\text{H}$)、亚磺酸基($-\text{RSOOH}$)、硫酸羧基($-\text{RCOSH}$)等。有很强的活性,常与钾、钠、钙等金属离子结合成盐,与醇类结合成酯,作为药效成分的有机酸盐、酯类以及有机酸衍生物(如绿原酸 *Chlorogenic acid*),具有很强的抗菌消炎、消毒防腐、利胆、升白、促进消化、影响中枢神经系统等药理作用[14][15]。

有机酸酯、有机酸衍生物等活性成分的分离纯化,常用大孔树脂、硅胶吸附等层析方法,但相关研究的文献报道较少。

5. 中药液体制剂层析纯化工艺探析

以中药合剂鹿茸口服液、注射剂鹿茸精注射液为例,探讨利用纯化层析系统设备,实现药液纯化的工艺可行性。

5.1. 鹿茸口服液

鹿茸口服液收载于原卫生部《中药部颁标准》中药成方制剂第11册,标准编号为WS3-B-2232-96。是以鹿茸药材为原料的单方合剂。产品温肾壮阳,生精养血,补髓健骨。用于阳萎滑精,胃寒无力,血虚眩晕,腰膝痿软,虚寒血崩[16]。

生产工艺中鹿茸用50%乙醇加热回流提取五次,每次2小时,合并提取液。回收乙醇并浓缩至1:1,在搅拌下加入10倍量的乙醇,静置24小时,取上清液。回收乙醇,浓缩至适量,加水稀释成含药材60%的溶液,滤过,冷藏。另取蜂蜜700g,温热;取枸橼酸钠10g,加水适量使溶解,加入蜂蜜中,搅匀。加热至100℃,保持20分钟,趁热滤过,加入鹿茸浓缩液,搅匀,待冷至60℃以下,加入用乙醇稀释的香精适量,加水至1000ml,搅匀,滤过,调pH值至4.5~6.5,灌封,灭菌,即得。

鹿茸口服液经常出现澄明度不合格问题。原因是鹿茸醇提时,酯类、蛋白、多肽发生水解、聚合等变化,产生大量的高分子物质。虽然经水、醇处理,静置、冷藏、过滤,但仍然不能完全去除,药液调配、灌封、灭菌后,会再次发生絮凝形成不溶性颗粒,即便最后经活性炭、微孔滤膜或微孔滤棒处理,产品保质期内澄明度也不理想。同时很多企业反复进行水醇沉降、冷置、过滤处理,导致氨基酸、甾醇、小分子肽等有效成分损失,但是也没能从根本上解决问题。而现有其他纯化技术,如中药澄清剂也会造成一定的成分损失。张春燕等对复方佛手口服液澄清工艺研究发现,乙醇沉淀工艺对生物碱、黄酮、苷

类、有机酸、萜类、皂苷类能有效保留,但对氨基酸、多肽、多糖、蛋白质、鞣质均有沉淀作用,而使用 ZTC1 + 1 澄清技术可保留更多有效成分如氨基酸、多肽、多糖。乙醇沉淀工艺和 ZTC1 + 1 澄清技术得到的 OD 平均值分别为 0.3277 和 0.3902,可见 ZTC1 + 1 澄清技术优于乙醇沉淀工艺[17]。上述这些技术导致成分的损失可能通过优化纯化层析系统而得到良好的解决。

5.2. 鹿茸精注射液

鹿茸精注射液收载于原卫生部《中药部颁标准》中药成方制剂第 11 册,标准编号为 WS3-B-2234-96,是以鹿茸药材为原料的单方注射剂。产品可增强肌体活力及促进细胞新陈代谢。用于神经衰弱,食欲不振,营养不良,性机能减退及健忘症等。

生产工艺为鹿茸加 50%的乙醇 5 倍量,回流提取 4 次,每次 4 小时,合并提取液。回收乙醇,减压浓缩成流浸膏,加入 80%的乙醇 5 倍量,充分搅拌,静置 12 小时以上。滤过,沉淀用 80%乙醇洗涤,洗液与滤液合并。回收乙醇,减压浓缩至每 1 g 浓缩液含 2 g 原药材后,再加乙醇 7 倍量,充分搅拌,静置 12 小时,滤过,沉淀用乙醇洗涤,洗液与滤液合并。回收乙醇并减压浓缩至每 1 g 浓缩液含 2 g 原药材,按上法再进行醇沉至无沉淀为止。回收乙醇,加水稀释成 60%的鹿茸液,加入甲酚 3 g,加热至沸,保持 40 分钟,放冷,冷冻。取出,解冻后滤过,反复加热、冷冻,至无沉淀为止。用 10%氢氧化钠溶液调 pH 值至 6.4-6.8,滤至澄明,用注射用水稀释成含 10%的鹿茸液,加 1%活性炭,充分搅拌,静置 12 小时,反复滤过,至澄明,分装,灭菌,即得。

与合剂不同,注射剂生产工艺更为复杂。一般需要对提取物进行了二次醇沉处理,所制备的提取原液一般需要加入抑菌剂,目前已有的抑菌剂主要有醇类(如苯甲醇)、酸类(山梨酸)、酚类(苯酚)、酯类(羟苯酯类)、有机汞类(如硫柳汞)等,不同种类的抑菌剂通过不同的作用机理而产生抑菌作用[18]。加入抑菌剂后,煮沸 40 分钟并冷冻处理。然后原液解冻再经反复加热、冷冻,以期除掉因酯类、蛋白、多肽发生水解、聚合等产生的高分子物质,避免发生絮凝形成微粒。以活性炭吸附处理后,反复过滤至澄明,实际生产中,增加超滤以提高纯化效果。

从鹿茸中药的两种液体制剂工艺分析可知,蛋白水解带来的高分子化合物以及分子质量差异较大的脂类、多肽等聚合物是影响澄明度,产生微粒物质的首要因素。为此,利用凝胶吸附层析(gel chromatography)具有对不同大小分子通过时滞留时间的差别,以及吸附蛋白专属性强的特点,可以使杂质、微粒、热源物质与有效成分氨基酸、小肽、甾醇、微量元素等实现分离,消除澄明度影响因素,使药液获得高度纯化。因此,优化灌封前终端过滤工艺,在活性炭处理、微孔膜滤以及超滤之后,增加凝胶柱层析工艺步骤,用于吸附蛋白、大分子肽、聚合物等杂质,有利于提高纯化工艺效果[19][20]。

6. 小结

综上所述,提高中药液体制剂质量,可基于处方工艺以及药效物质基础分析,选择适宜固定相,利用纯化层析系统设备,通过正交试验确定柱压、流速、温度、pH 等工艺参数,从而建立最佳的药液终端过滤纯化工艺,从根本上去除杂质与胶体微粒,消除热源因素,提高制剂产品质量,确保临床用药安全。

7. 研究展望

优化纯化层析系统,将成为中药液体制剂分离纯化的有力工具,有助于优化中药生产工艺。我国应及早着手研制出适合中国国情的层析系统,组织好所需填料、试剂等消耗材料的试制供应,加快我国纯化层析技术的开发和利用,促进我国中药工业的技术创新和不断发展。

基金项目

长春市科技发展计划项目资助(编号: 17YJ014)。

参考文献

- [1] 许政, 赵志强. 柱层析技术在中药材有效成分分离纯化中的应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(12): 109-110.
- [2] 耿东升, 张淑锋. AB-8 大孔树脂并聚酰胺柱层析纯化瘤果黑种草子总黄酮[J]. 中国民族医药杂志, 2011, 17(2): 65-67.
- [3] 程冰洁, 周迎春, 黄海军, 鄢文, 陈宝田, 刘强. FL-1 大孔树脂分离纯化番石榴叶总黄酮工艺研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(6): 56-57.
- [4] 欧来良, 李家政, 孔德珍, 等. FL-1 多功能吸附树脂对沙棘叶总黄酮的分离纯化[J]. 中草药, 2004, 35(12): 1349.
- [5] 江波, 王宝秋, 谢家全, 马伟. 黄芪皂苷类有效成分提取分离技术[J]. 中医药信息, 2009, 26(2): 31-32.
- [6] 杜江, 丁宁, 贾宪生. 大孔树脂吸附法在黄褐毛忍冬总皂苷提取中的应用研究[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(10): 685.
- [7] 涂云飞, 张雪波, 杜先锋. 活性炭柱层析纯化油茶皂苷的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2007, 12(B08): 25-26.
- [8] 刘德育, 曾飒. 从三七药材中快速批量分离提取人参皂苷 Rd 的方法[J]. 中药材, 2006, 29(3): 247.
- [9] 张阳, 王立升, 周永红, 刘雄民. 离子交换纤维柱分离纯化辣椒碱类化合物[J]. 精细化工, 2011, 28(2): 130-176.
- [10] 翟爱华, 王丽杰, 张东杰, 鲁明明. 利用硅胶柱层析分离纯化平贝总碱的研究[J]. 食品科学, 2009, 30(1): 119-121.
- [11] 季志红, 阻力皮亚·艾山, 周晓英. 大孔吸附树脂分离纯化毛头牛蒡子多糖的工艺研究[J]. 环球中医药, 2013, 6(2): 81-83.
- [12] 李书倩, 辛广, 张博. 红蘑多糖的纤维柱层析分离纯化[J]. 食品科技, 2012, 37(12): 170-173.
- [13] 陈运江. 大孔径树脂分离纯化无花果多糖工艺研究[J]. 江苏农业科学, 2010, 38(2): 320-321.
- [14] 刘媛媛, 顾燕. 金银花中绿原酸和总有机酸的纯化工艺研究[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(17): 2584-2586.
- [15] 刘韶, 谭阳阳, 徐平声, 等. 大孔吸附树脂法纯化巴西甘薯叶中的总酚酸[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(15): 1534-1536.
- [16] 廖工铁. 参附注射液制备工艺的研究[J]. 中成药, 1989, 11(7): 2-3.
- [17] 张春燕, 范玲, 谢星星, 朱泽兵, 何世新, 杜彪. 复方佛手口服液澄清工艺改进及含量测定[J]. 中国药业, 2020, 29(1): 39-44.
- [18] 吴春敏, 朱精英, 池文杰, 罗崧, 陈海滨. HPLC 法快速检测苦参素注射液中 8 个抑菌剂及苯甲醛[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(7): 1200-1204.
- [19] 郭立玮, 彭国平, 王天山, 等. 大孔树脂吸附与超滤联用对六味地黄丸中丹皮酚和马钱素含量的影响[J]. 南京中医药大学学报, 1999, 15(2): 86-87.
- [20] 卫生部. 中药部颁标准, 中药成方制剂第 11 册[S]. 北京: 中国医药出版社, 1996.