

提高中药口服液澄明度方法的研究进展

朱磊^{1,2}, 刘婉莹¹, 付利新¹, 朱云亮¹

1. 颈复康药业集团有限公司, 河北 承德 067000

2. 河北省中药新辅料工程技术研究中心, 河北 承德 067000

摘要: 中药口服液属于中成药液体制剂, 澄明度好的口服液一般内在质量也比较优良。为了更好地控制中药口服液的质量, 需要在制剂工艺中去除杂质以提高澄明度。目前提高中药口服液澄明度的方法主要有醇沉法、高速离心法、膜分离法、大孔吸附树脂法、澄清剂吸附法、明胶法、调节 pH 值法等。综述了近年来常用的改善中药口服液澄明度的新技术、新工艺及其在生产中的应用情况。

关键词: 中药口服液; 澄明度; 醇沉法; 高速离心法; 膜分离技术; 吸附澄清法

中图分类号: R944.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2013)04-0315-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.04.019

Research progress in improving clarity of Chinese materia medica oral liquid

ZHU Lei^{1,2}, LIU Wan-ying¹, FU Li-xin¹, ZHU Yun-liang¹

1. Jingfukang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Chengde 067000, China

2. Hebei Provincial Engineering Technology Research Center for New Pharmaceutical Excipients in Traditional Chinese Medicine, Chengde 067000, China

Abstract: Chinese materia medica oral liquid (CMMOL) belongs to the proprietary Chinese medicine liquid preparation. CMMOL with good clarity also has good quality. In order to better control the quality of the CMMOL, we need to remove the impurities in the preparation process in order to improve clarity. The methods to improve clarity of CMMOL are alcohol sinking method, high speed centrifugation, membrane separation, macroporous adsorption resin method, adsorption method, gelatin clarification agent, adjusting pH, and so on. In recent years, new technique and technology for the improvement of CMMOL clarity and its application in the production are reviewed.

Key words: Chinese materia medica oral liquid; clarity; alcohol sinking method; high speed centrifugation; membrane separation technology; adsorption clarification method

中药口服液属于中成药液体制剂, 先提取中药材里的有效成分, 然后在一定条件下灌注(封)制成的一种口服剂。中药口服液是在中药汤剂、合剂的基础上进行改进, 适当加入矫味剂、防腐剂等灌装入安瓶中而成。近年来, 由于具备起效快、服用及携带方便等诸多优点, 中药口服液的研制与生产在中成药制剂发展中所占比例逐年上升。中药口服液临床用途越来越广泛, 特别是在儿科用药领域。这可能与口服液易分剂量、服用方便、口感佳、吸收好, 适宜儿童尤其婴幼儿服用有关。易东阳等^[1]所做的儿童口服用药的市场调查显示, 中药口服液是目前儿童用药剂型中较受欢迎的剂型之一。澄明度是口服液的重要质控指标, 它反映了产品稳定性,

是口服液制备工艺中的关键问题^[2]。澄明度好的口服液一般内在质量也比较优良。为了更好地控制中药口服液的质量, 需要在制剂工艺中提高澄明度。所以, 如何提高澄明度就成为了目前中药口服液生产时必须注意的问题。本文就近年来如何提高中药口服液澄明度方法做一简要的概括。

1 醇沉法

控制中药口服液的澄明度, 目前常用的是水提醇沉工艺^[2]。李静等^[3]以正交试验法对健儿消食口服液最佳澄清工艺进行了研究, 以总多糖含量、黄芩苷含量、水浸出物量 3 个指标, 对自然沉降法、高速离心法、乙醇沉淀法、ZTC1+1-III型天然澄清剂法、壳聚糖澄清剂法这 5 种澄清工艺进行比较。

收稿日期: 2013-03-19

作者简介: 朱磊(1982—), 工程师, 研究方向为新药研发工作。Tel: 13722365724 E-mail: zhulei19820607@163.com

结果表明,用50%乙醇醇沉法制得的健儿消食口服液澄明度、稳定性更好,对有效成分的保留高于其他澄清剂法,同时醇沉法还具有工时短,成本低的优点。

杨建春等^[4]对益母草口服液工艺进行改进,采用低温醇沉工艺代替原有的常温醇沉工艺除杂质。结果表明低温醇沉工艺能极大的提高益母草口服液的澄明度,且在放置时不易产生沉淀,但对益母草中水苏碱的含量有轻微影响。汤艳红等^[5]在研究探讨小儿腹泻宁口服液澄清工艺进行多因素考察时,以葛根素含量为指标,分别考察了不同体积分数乙醇沉淀、溶液 pH 值、醇沉后是否再水沉 3 因素。结果表明,小儿腹泻宁口服液醇沉体积分数为 50%、pH 值 7.0,再进行水沉时,口服液澄明度效果最好。

2 高速离心法

离心技术是利用高速离心机高速旋转产生的加速度大于药液本身的重力加速度,使药液中的杂质沉淀并除去的一种方法^[6]。李江等^[7]在小半夏加茯苓汤口服液生产工艺研究中发现,以药效评价为指标,用离心法在 25℃ 下离心、转速为 4 000 r/min、时间为 15 min 时,离心法比醇沉法和澄清剂法更易使口服液有效成分损失降低,而且药液的澄明度较好。马涵涛等^[8]在对黄芪口服液生产工艺研究中,以黄芪甲苷、黄芪多糖含量为评价指标,比较了醇沉法与高速离心法两种生产工艺对评价指标的影响。结果发现高速离心法较醇沉法提高了黄芪甲苷、黄芪多糖的量,同时生产成本降低,适合大量生产。

3 膜分离技术

用天然或人工合成的高分子薄膜为介质,以浓度差或压差为推动力,对多组分的药液和溶剂进行分离、提纯和富集的方法,统称为膜分离法^[9]。根据膜孔的不同,可分为微滤膜、超滤膜等。

3.1 微滤膜

冯敬文等^[10]研究了用膜分离技术制备小儿清热利肺口服液的工艺,以浊度作为药液澄清度,绿原酸和盐酸麻黄碱的保留率、鞣质和固形物的清除率、膜通量变化等多因素为指标,验证了膜分离技术应用于小儿清热利肺口服液制备的可行性。

朱宁^[11]在考察丹参水提液的除杂精制工艺中,将新型膜分离材料硅藻土复合微膜应用在丹参水提液的除杂工艺中。以对膜的机械强度、除杂效果为指标考察了其制备工艺,将絮凝微滤法用于含有丹参的制剂中。与原工艺醇沉法进行比较,证明絮凝

微滤法能降低丹参合剂的浊度以及降低颗粒剂的吸湿性。

3.2 超滤膜

杨静等^[12]在对黄芪口服液工艺研究时发现,超滤法与原工艺水提醇沉比较,固体总量上升,杂质含量下降。证明利用超滤法来代替醇沉法是可行的。张学著等^[13]通过超滤法制备通宣理肺口服液,以麻黄碱含量为考察指标,以相对密度、pH 值等为主要影响因素,考察了超滤法制备通宣理肺口服液的可行性。实验结果表明超滤法对该药具有截留沉淀、提高澄明度作用,同时又能保持原有的药效及安全性,且稳定性好。

4 大孔树脂法

大孔吸附树脂是近 30 年发展起来的一种有机高聚物吸附剂,是吸附性和筛选性相结合的多孔性高分子材料,其吸附力是范德华力和氢键的作用,筛选性是由于多孔性结构使其对分子大小不同的物质具有选择性吸附作用^[14]。张春艳等^[15]研究了脑康口服液制备工艺的改进,新工艺大孔树脂法用 70% 乙醇洗脱,乙醇用量为树脂体积的 2.5 倍。通过对澄明度、色泽、pH 值、相对密度等因素的考察,与原来的醇沉法工艺相比均有不同程度的提高,缺点是生产成本较高。

5 吸附澄清法

吸附澄清法作用机制主要是在多组分溶液中加入一种澄清剂,通过物理化学反应,将药液中的悬浮物、杂质以及胶体粒子除去,使药液的澄明度得以改善的一项新技术^[16]。

5.1 壳聚糖澄清剂

刘颖等^[17]在参脉五味口服液澄清工艺优选过程中,分别以醇沉法、离心法、壳聚糖絮凝法、ZTC 絮凝法对参脉五味口服液进行澄清处理,以五味子醇甲含量、干膏率和澄明度为考察评价指标,进行单因素实验方法学考察,确立了以壳聚糖絮凝法为参脉五味口服液澄清工艺的澄清剂。实验结果表明,当澄清工艺为药液浓缩至 1:2, pH 值为 4,壳聚糖用量为 0.8%,絮凝温度为 30~40℃。壳聚糖絮凝法能有效除去杂质,保留有效成分,且成本低、操作简便。壳聚糖絮凝法能有效除去参脉五味口服液中的杂质,保留有效成分五味子醇甲,而且还具有生产成本低、操作简单方便的优点。

陆萍等^[18]在健骨口服液优化工艺试验中,用壳聚糖澄清剂来代替原工艺醇沉法,以淫羊藿苷含量

和澄明度为评价指标,比较两种澄清工艺的优劣。结果表明壳聚糖澄清剂比醇沉法能有效地提高淫羊藿苷的含量。陈青等^[19]在考察壳聚糖对解酒保肝口服液澄清工艺的研究中,以总皂苷量、总多糖量、浸膏率和澄明度为考察指标,确定了最佳工艺为药液 pH 值为 3、质量浓度为 0.9 g/mL、壳聚糖加入量与药液量比为 1:1。

5.2 101 果汁澄清剂

吕武清等^[20]采用 101 果汁澄清剂对玉屏风口服液进行工艺优化处理,与原工艺醇提法比较。以总浸出物合多糖的含量、黄芩甲苷含量为评价指标,实验结果表明 101 澄清剂保证制剂稳定的同时,而且总浸出物合多糖的含量、黄芩甲苷为原工艺的 1.5 倍和 5.3 倍。

5.3 天然澄清剂

ZTC 属于一种新型的食品澄清剂,是从食品中提取的天然高分子物质,广泛应用于食品与医药产品,分为 A、B 两个组分。王芳^[21]采用 ZTC1+1 澄清剂对金翘感冒口服液进行澄清处理,在优化工艺的同时,考察了澄清度的用量对药液澄明度的影响。将 ZTC1+1 澄清剂 A 组分按要求配制成 1% 的水溶液, B 组分用 1% 的醋酸配成 1% 的黏胶液,将药液浓缩到相当于生药 1 g/mL 后,按照 100 mL 药液中先加入 8 mL A 组分,再 4 mL B 组分的比例,可较好地改善金翘感冒口服液的澄明度。戴军平等^[22]研究 ZTC 系列澄清剂在黄芪精口服液澄清工艺中的应用时发现,与原工艺水提醇沉法相比较, ZTC1+1 澄清剂使黄芪甲苷的含量比原工艺提高了 30%。

6 明胶法

明胶在酸性条件下可将鞣质沉淀除去,还可与药液中树胶、果胶、纤维素等负电荷的杂质产生沉淀^[23]。冯汉鸽等^[24]在对鼻康口服液制备工艺研究时发现,以改良明胶法为沉淀方法可以明显改善成品沉淀量、澄明度及色泽,并利用正交试验确定了一个优化工艺为沉淀时间 12 h、成品 pH 值 4.5 时,鼻康口服液的澄明度最好。

7 调节 pH 值法

杨丽姣^[25]考察皮康口服液、凉血解毒口服液和复方大黄口服液 3 种口服液的澄明度,并分析影响澄明度的因素。经过经典恒温加速试验法和留样观察法发现,调节 3 种溶液 pH 值为 6.5~8.0 可以改善 3 种口服液的澄明度。在保留有效成分的前提下,

调节 pH 值是解决中药口服液澄明度的一种有效方法。郭申娥等^[26]在优选瓜子金发酵口服液制备工艺研究中,以色泽和澄明度作为评价口服液质量的指标,考察瓜子金发酵总皂苷的加水量倍数、加矫味剂倍数、pH 值、静置时间 4 个方面来进行比较。结果发现,加水用量和蔗糖量分别为总皂苷的 8 倍和 1 倍, pH 值为 7.0,静置时间为 10 h,瓜子金发酵口服液的澄明度最好。且生产成本低、耗时短,有利于大生产。

8 结语

中药口服液是临床上广泛应用的一类剂型,具有吸收快、起效迅速、给药途径广泛、服用方便、易于分剂量、适合婴幼儿和老年患者服用等优点,但是复方中药合剂、糖浆剂等存在澄明度差的问题,严重影响了中药口服液的安全性以及质量。目前改善中药口服液的澄明度可从醇沉法、高速离心法、膜分离法、大孔吸附树脂法、澄清剂吸附法、明胶法、调节 pH 值法等几个方面入手。据有关文献报道,最近发展起来的膜分离技术、吸附澄清技术及大孔树脂技术在中药口服液澄清方面都表现出了很强的优越性。但大多数还处于实验阶段,实际生产中应用的还比较少;尤其是对制剂工艺以及引入的试剂毒副作用还没有报道,是否能引入其他杂质,也需要进一步探讨。但相信这些新技术的应用有利于提高中药口服液的质量,保证临床疗效。

参考文献

- [1] 易东阳,郭建新. 中药口服液与颗粒剂在儿童口服药中的市场前景浅析 [J]. 北方药学, 2011, 8(2): 13-14.
- [2] 张贻昌,任颂今,郝松. 关于中药口服液澄明度控制的思考 [J]. 中国药业, 2010, 19(24): 48-49.
- [3] 李静,王晓义,蒲宇红,等. 健儿消食口服液澄清工艺的实验研究 [J]. 中成药, 2011, 33(1): 158-160.
- [4] 杨建春,杜国辉,于桂兰. 益母草口服液醇沉工艺的改进 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(6): 359.
- [5] 汤艳红,陈胜璜. 小儿腹泻宁澄清工艺的研究 [J]. 湖南中医学院学报, 2003, 23(1): 19-20.
- [6] 徐根福. 浅谈离心技术在中药研究中的应用 [J]. 黑龙江中医药, 2008, 21(6): 51-53.
- [7] 李江,冯泳,邱德文,等. 小半夏加茯苓汤口服液制备工艺的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2000, 6(4): 19-21.
- [8] 马涵涛,谢秀娟,王颖. 黄芪口服液制备生产工艺的改进研究 [J]. 中医药学刊, 2003, 21(8): 1352.
- [9] 岑琴,周丽莉,礼彤. 膜分离技术及其在中药领域

- 中的应用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(1): 77-80.
- [10] 冯敬文, 王四元, 龙晓英. 膜分离技术应用于小儿清热利肺口服液的可行性评价 [J]. 中成药, 2011, 33(5): 898-903.
- [11] 朱 宁. 硅藻土复合微滤膜用于丹参水提液除杂的实验研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2008.
- [12] 杨 静, 王 伟. 超滤法制备黄芪口服液 [J]. 黑龙江科技信息, 2010, 8: 189.
- [13] 张学著, 张萍菊. 超滤法提高通宣理肺口服液质量的研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2002, 33(6): 283.
- [14] 张 旭, 王锦玉, 全 燕, 等. 大孔树脂技术在中药提取纯化中的应用及展望 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 286-290.
- [15] 张春艳, 郭浩生. 脑康口服液的制备工艺改进 [J]. 时珍国医国药, 2001, 12(7): 602-603.
- [16] 程心玲, 肖 钦, 黄玉芳. 中草药药液澄清中应用吸附澄清技术的思考 [J]. 福建中医药, 2005, 5: 45-46.
- [17] 刘 颖, 管 娜, 盛 蓉, 等. 参脉五味口服液澄清工艺优选 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(16): 1354-1357.
- [18] 陆 萍, 倪东杰, 郭良君. 壳聚糖澄清剂与醇沉法制备健骨口服液的比较 [J]. 中国药师, 2012, 15(11): 1580-1582.
- [19] 陈 青, 林桂涛, 盛华刚, 等. 壳聚糖对解酒保肝口服液澄清工艺的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(11): 2452-2454.
- [20] 吕武清, 郑海华. 101 果汁澄清剂用于玉屏风口服液澄清的工艺探讨 [J]. 中成药, 1996, 18(7): 1-2.
- [21] 王 芳. 金翘感冒口服液的制备工艺研究 [J]. 中药材, 2006, 29(8): 855-856.
- [22] 戴军平, 朱建华, 刘秀霞. ZTC1+1 天然澄清剂与乙醇用于黄芪精口服液除杂的对比研究 [J]. 中草药, 2001, 32(3): 224-225.
- [23] 郑 琴, 徐德生, 冯 怡. 改善中药口服液澄明度的思路 [J]. 中成药, 2006, 28(10): 1502-1505.
- [24] 冯汉鸽, 马 卓, 李向阳. 正交设计优选鼻康口服液制备工艺 [J]. 时珍国医国药, 1998, 9(4): 348-349.
- [25] 杨丽姣. 三种中药口服液及其影响因素分析 [J]. 中国药师, 2010, 13(5): 743-744.
- [26] 郭申娥, 朱 婷, 刘明星. 正交试验法优选瓜子金发酵口服液制备工艺研究 [J]. 中国农学通报, 2011, 27(5): 462-465.