

# IV型 ZTC 1+1 天然澄清剂 在中草药制剂生产中的应用研究

广东省粤北人民医院药剂科(韶关 512026)

卞益民\* 徐晓梅 赖水招  
金燕辛 黄冬 张伟明

**摘要** 研究了IV型ZTC 1+1天然澄清剂在八珍口服液制备中的应用,并从指标成分、工艺、稳定性和药理学等方面与水醇法进行了比较。结果表明,ZTC 1+1天然澄清剂为一种新型精制中草药液的澄清剂。可较好的保留中草药有效指标成分,在中草药制剂制备中可代替水醇法。

**关键词** 天然澄清剂 中草药 制剂

目前在中草药制剂制备中普遍采用水提醇沉工艺(以下简称“水提法”),以除去杂质,达到澄清药液的目的。近年来,对吸附澄清剂的应用研究较多。我们采用天津南开大学开发的ZTC 1+1天然澄清剂(以下简称“1+1澄清剂”)与水提醇沉两法生产八珍口服液,并从指标成分、工艺、质量控制、稳定性和药理学等方面进行对比性实验研究,以确证1+1澄清剂的效能,收到满意效果。

## 1 实验材料

1.1 药品与试剂:1+1澄清剂由天津南开大学高分子化学研究所提供(见封2);八珍口服液由本院制剂室提供;芍药甙由中国药品生物制品检定所提供;葡萄糖对照品为市售品;氯仿、无水乙醇等试剂均为AR级。

1.2 仪器:高效液相色谱仪(岛津);7500型紫外分光光度计(上分厂);生物显微镜(奥林巴斯);L100型粘度计。

1.3 动物:小鼠NIH种系,大鼠SD种系,均由301医院提供。

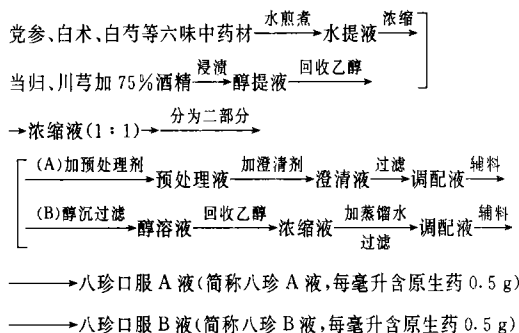
## 2 方法与结果

### 2.1 制备工艺

2.1.1 八珍口服液的处方:党参、白术、白

芍、北芪、熟地、茯苓、川芎、甘草。

#### 2.1.2 制备方法:



### 2.2 定性分析

2.2.1 白术的薄层分析:吸取八珍A液、B液各10 mL,分别用正丁醇提取3次(10、10、20 mL),合并提取液,蒸干正丁醇,残留物加甲醇1 mL使溶解,作为供试品溶液。另取白术原药材2 g,加水煮沸15 min,滤过,得滤液约15 mL,同上制成对照药材溶液。取上述两种供试品和对照品溶液各5  $\mu$ L,分别点于同一硅胶G板上,以甲苯-醋酸乙酯-甲酸(5:10:1)为展开剂,展开、取出、晾干,在紫外光灯(365 nm)下检视,供试品色谱与对照品色谱相应的位置上显相同颜色的荧光斑点。

2.2.2 白芍的薄层分析:吸取八珍A液、B

\* Address: Bian Yimin, Department of Pharmacy, People's Hospital of Yuebei, Shaoguan

卞益民 男 60岁,大学本科,主任药师,专业研究方向为医院药理学和中草药制剂。“复方半枝莲注射液治疗肝炎”,“病毒清口服液的制备及其药理学研究”及“泌炎宁冲剂的制备及其药理学研究”等科研成果,曾先后获广东省科学大会奖及广东省韶关市科技进步奖等多项奖励。1992年获政府特殊津贴。

液各 10 mL,分别用饱和的正丁醇提取 3 次,每次 20 mL,合并正丁醇提取液用水洗 3 次,弃去水液,蒸干正丁醇,残渣加 0.5 mL 乙醇使溶解作供试品溶液。另取芍药苷对照品,加乙醇制成每毫升含 2 mg 的溶液,作对照品溶液。吸取上述两种供试品及对照品溶液各 3  $\mu$ L,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以氯仿-醋酸乙酯-甲醇-甲酸(40 : 5 : 10 : 0.2)为展开剂,展开、取出、晾干,喷以 5%香草醛硫酸溶液,供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上显相同的颜色斑点。

2.3 定量分析

2.3.1 芍药苷的含量测定:按文献<sup>[1]</sup>,精密称取芍药苷约 1 mg 置 10 mL 容量瓶中,加入 50%乙醇至刻度,溶解摇匀,精密吸取芍药苷标准液,用 50%乙醇稀释成 0.01  $\mu$ g/mL~0.05  $\mu$ g/mL,分别进样 10  $\mu$ L,测得的峰面积( $A \times 10^{-5}$ )为纵坐标,芍药苷浓度( $\mu$ g/ $\mu$ L)为横坐标,得回归方程: $Y = 7.1 \times 10^{-4} + 1.821X (r = 1.0000, n = 5)$ ,分别取八珍口服液各 10  $\mu$ L 进样,测得结果见表 1。

2.3.2 多糖的含量测定:精密称取葡萄糖对照品按文献<sup>[1]</sup>方法用分光光度法在 490 nm 处测得吸收度,绘制标准曲线,其回归方程为: $Y = 105.03X - 0.404 (r = 0.09950, n = 5)$ 。精密吸取八珍 A 液、B 液各 1 mL,分别用乙醇调含醇量至 85%,搅拌、离心、弃去溶液,沉淀用乙醇洗涤多次至无色为止,加水溶解沉淀,定容 5 mL。吸取八珍 A、B 液各 100  $\mu$ L,加水 2 mL,按上述方法在 490 nm 处测定吸收度,按回归方程计算,结果见表 1。

2.3.3 总氨基酸的含量测定:精密称取酪氨酸对照品,用分光光度法<sup>[2]</sup>,在 570 nm 处测定吸收度,以浓度和吸收度绘制标准曲线,其回归方程为: $Y = 7.58 \times 29.06X (r = 0.9993, n = 5)$ 。精密吸取八珍 A 液、B 液各 100  $\mu$ L 于 25 mL 容量瓶中,加 2%茚三酮溶液 1 mL,加水补充至 5 mL,加 pH 8.04 磷酸盐缓冲液 1 mL,加水补充至 11 mL,沸水浴上加热 15 min,冷却,加水至刻度,测得吸收度,按回归

方程计算含量,结果见表 1。

2.3.4 总固体的测定:精密吸取八珍 A 液、B 液各 20 mL,分别于 105  $^{\circ}$ C 干燥至恒重的蒸发皿中,蒸干,然后在 105  $^{\circ}$ C 干燥 3 h,取出至干燥器中冷却 30 min 称重,其结果见表 1。

表 1 两种不同工艺生产的八珍口服液成分比较

| 药品     | 芍药苷<br>(mg/10mL) | 总多糖<br>( $\mu$ g/10mL) | 总氨基酸<br>(mg/10mL) | 总固体<br>(mg/10mL) |
|--------|------------------|------------------------|-------------------|------------------|
| 八珍 A 液 | 5.26             | 75.74                  | 7.85              | 107.8            |
| 八珍 B 液 | 3.04             | 30.58                  | 5.45              | 88.43            |

2.4 药理学实验

2.4.1 两种工艺的八珍口服液对小鼠巨噬细胞吞噬功能的影响:按文献<sup>[3]</sup>方法,按表 2 所示的药物和剂量进行实验。结果显示,八珍口服液均有显著增强巨噬细胞吞噬功能的作用。见表 2。

表 2 对小鼠巨噬细胞吞噬功能的影响

| 组别     | 剂量<br>(g/kg) | 动物数<br>(只) | 吞噬率(%)           | 吞噬指数              |
|--------|--------------|------------|------------------|-------------------|
| 生理盐水组  | 0.225        | 10         | 23.9 $\pm$ 5.50  | 0.292 $\pm$ 0.071 |
| 八珍 A 液 | 5            | 10         | 49.3 $\pm$ 4.47  | 0.69 $\pm$ 0.070  |
| 八珍 A 液 | 1.5          | 10         | 36.85 $\pm$ 5.10 | 0.466 $\pm$ 0.078 |
| 八珍 B 液 | 5            | 10         | 44.8 $\pm$ 5.03  | 0.565 $\pm$ 0.060 |
| 八珍 B 液 | 1.5          | 10         | 31.65 $\pm$ 4.97 | 0.384 $\pm$ 0.054 |
| 八珍丸    | 2.5          | 10         | 45.95 $\pm$ 6.32 | 0.598 $\pm$ 0.081 |

注:与空白对照组比较全部  $P < 0.001$ 。

2.4.2 两种工艺的八珍口服液对失血性贫血小鼠 Hb 和 RBC 的影响:按文献<sup>[4]</sup>方法,按表 3 的药物和剂量进行实验。结果提示,八珍口服液均可使血虚小鼠症状有所改善,红细胞数增加,血色素增高。结果见表 3。

2.4.3 两种工艺的八珍口服液对气虚大鼠血液流变学的影响:按文献<sup>[3]</sup>方法,按表 4 药物和剂量灌胃给药,其游泳气虚模型和正常对照组给注射用水进行实验。结果见表 4。

实验结果提示,气虚模型组与正常对照组相比,全血粘度及血浆粘度增高,红细胞电泳时间延长,红细胞压积增高,表明气虚模型成立,A、B 口服液可使气虚动物全血粘度降低,提示可改善动物气虚症状,有补气作用。

表 3 对失血性贫血的小鼠 Hb(g/L)和 RBC(1012/L)的影响

| 组别     | 剂量<br>(g/kg) | 动物数<br>(只) | 失血前后降低差值  |           | 给药前后增高差值    |             |
|--------|--------------|------------|-----------|-----------|-------------|-------------|
|        |              |            | Hb        | RBC       | Hb          | RBC         |
| 空白对照组  | 0.225        | 10         | 49.2±14.7 | 2.43±0.72 | 50.7±5.5    | 2.07±0.54   |
| 八珍 A 液 | 5            | 10         | 46.7±14.2 | 2.27±1.26 | 66.2±12.5** | 2.82±0.59** |
| 八珍 A 液 | 1.5          | 10         | 56.9±18.9 | 2.93±1.55 | 59.2±5.5**  | 2.55±0.41*  |
| 八珍 B 液 | 5            | 10         | 56.8±10.7 | 2.38±1.14 | 59.9±6.9**  | 2.73±0.60*  |
| 八珍 B 液 | 1.5          | 10         | 56.8±19.5 | 2.33±1.15 | 56.3±9.5    | 2.30±0.71   |
| 八珍丸    | 2.5          | 10         | 52.2±14.5 | 2.43±0.96 | 60.5±10.0*  | 0.77±0.68*  |

注:与空白对照组比较,\* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$ 。

表 4 对气虚大鼠的血液流变学影响

| 组别     | 剂量<br>(g/kg) | 动物数<br>(只) | 全血粘度        |             | 血浆粘度      | 红细胞电泳<br>时间(s) | 红细胞压积<br>(%) | 血沉      |
|--------|--------------|------------|-------------|-------------|-----------|----------------|--------------|---------|
|        |              |            | 高切          | 低切          |           |                |              |         |
| 正常对照组  | 1.2          | 10         | 4.25±0.37** | 5.32±0.31** | 1.68±0.23 | 118.9±19.1     | 39.5±5.5     | 3.0±2.9 |
| 气虚模型组  | 1.2          | 10         | 5.77±0.61   | 8.43±1.09   | 1.75±0.20 | 119.4±23.6     | 45.7±3.0     | 3.2±1.9 |
| 八珍 A 液 | 5            | 10         | 4.65±0.33** | 5.60±0.48** | 1.79±0.33 | 100.6±25.7     | 42.8±5.6     | 2.4±2.2 |
| 八珍 A 液 | 1.5          | 10         | 4.83±0.70** | 5.94±0.78** | 1.69±0.28 | 110.2±19.9     | 45.0±6.6     | 2.9±3.2 |
| 八珍 B 液 | 5            | 10         | 4.69±0.46** | 5.81±0.66** | 1.73±0.19 | 103.3±18.8     | 43.9±4.9     | 2.7±4.0 |
| 八珍 B 液 | 1.5          | 10         | 5.01±0.59*  | 6.01±1.02** | 1.66±0.35 | 112.8±21.2     | 45.9±7.4     | 3.8±3.8 |
| 八珍丸    | 2.5          | 10         | 4.66±0.57** | 5.66±0.87** | 1.74±0.19 | 99.9±17.0      | 42.0±4.7     | 3.0±2.3 |

注:与气虚模型组比较,\* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$ 。

2.4.4 两种工艺八珍口服液对小鼠免疫器官的影响:按文献<sup>[3]</sup>方法,按表 5 的药物和剂量灌胃给药进行实验,结果表明 A、B 口服液使小鼠胸腺和脾脏的重量增加,提示对免疫功能有增强作用,结果见表 5。

表 5 对小鼠胸腺和脾脏的影响

| 组别     | 剂量<br>(g/kg) | 动物数<br>(只) | 胸腺系数<br>(mg/10g) | 脾脏系数<br>(mg/10g) |
|--------|--------------|------------|------------------|------------------|
| 生理盐水组  | 0.225        | 10         | 1.81±1.0         | 39.4±3.0         |
| 八珍 A 液 | 5            | 10         | 39.1±2.8         | 77.2±3.2         |
| 八珍 A 液 | 1.5          | 10         | 27.4±2.2         | 57.9±2.5         |
| 八珍 B 液 | 5            | 10         | 35.5±2.2         | 71.4±2.4         |
| 八珍 B 液 | 1.5          | 10         | 24.4±1.2         | 54.4±2.3         |
| 八珍丸    | 2.5          | 10         | 35.5±2.0         | 70.5±2.5         |

注:与生理盐水比较,全部 $P<0.01$ 。

2.4.5 最大耐受限量的测定:取体重 18 g~22 g 的小鼠 100 只,雌雄各半,随机分为 10 组,每组分别灌胃给予不同浓度的八珍 A 液与八珍 B 液,给药后观察 7 d,小鼠活动良好,无一死亡,每只小鼠耐受量为 5.65 g,最大耐受量倍数为 1412.5 倍。

2.5 稳定性观察:将八珍口服液(A 液、B 液)灭菌处理,室温放置 3 个月,观察澄清度、色泽变化,结果制剂均稳定,澄明、色泽无变化。

### 3 讨论

3.1 从定性、定量分析看,八珍 A 液芍药苷、氨基酸、多糖、总固体的含量明显高于八珍 B 液,证明 1+1 澄清剂不与药物有效成分起反应,保证了制剂的疗效。

3.2 药理实验证明,八珍 A 液对小鼠胸腺和脾脏免疫功能有增强作用;可使气虚动物全血粘度降低,改善动物气虚症状,有补气作用;同时可使血虚小鼠症状有所改善,红细胞数增加,血色素增高,并有明显增强巨噬细胞吞噬功能的作用,其作用优于八珍丸,与本品临床疗效取得一致结果,确证了 1+1 的良好澄清效能。

3.3 1+1 天然澄清剂属食品添加剂,安全、无毒,是人工合成絮凝剂的理想替代品。

3.4 本研究表明,用 1+1 澄清剂在中草药制剂生产工艺中代替醇沉,且澄清速度快,保留了更多的有效成分,降低了成本,缩短了生产工艺,其制剂的稳定性优于水醇法。但制备中草药注射剂,我们认为最好配合乙醇沉淀工艺,两者互补,澄清效果更佳。

### 参考文献

- 1 李俊,等.中国药学杂志,1991;26(5):280

2 吕武清,等. 中成药,1996;18(7):1

3 李奇主编. 中药药理研究方法学. 北京:人民卫生出版社,1993:315

4 崔景明,等. 中成药,1997;19(3):32

5 徐淑云主编. 药理实验方法学. 北京:人民卫生出版社,1982:1003

(1998-03-24 收稿)

Application of Model N ZTC 1+1 Natural Clarifying Agent in the Preparation of Chinese Traditional Herbal Drugs

Bia Yimin, Xu Xiaomei, Lai Shuizhao, *et al.* (Department of Pharmacy, People's Hospital of Yuebei, Shaokuan 512026)

**Abstract** The application of Model N ZTC 1+1 natural clarifying agent in the preparation of Bazhen oral liquid was studied and compared with water-alcohol extracting method as to the preparation procedure yield, stability and pharmacology of the specified active principles. The experimental results indicated that Model N ZTC 1+1 natural clarifying agent could be used as a new clarifier for clarifying liquids of Chinese traditional herbal drugs. The method could retain the specified active component of Chinese traditional herbal drugs and an alternative for the preparation of Chinese traditional herbal drugs.

**Key words** natural Clarifying agent Chinese traditional herbal drugs

GC 法测定中药罂粟壳中吗啡、可待因和罂粟碱的含量

上海市药品检验所(200233) 季申\* 王柯

**摘要** 采用GC法测定中药罂粟壳中吗啡、可待因和罂粟碱的含量。色谱柱以1.5%OV-17为固定液,柱温从215℃程序升温至265℃,FID检测器。实验结果表明吗啡、可待因、罂粟碱在一定范围内线性关系良好,相关系数分别为0.9991、1.0000、0.9999;日内精密度为2.3%、2.2%、1.5%;日间精密度为5.0%、6.2%、6.6%;加样回收率分别为102.8%、101.4%、100.4%。方法准确可靠,重现性好。

**关键词** 罂粟壳 GC法 吗啡 可待因 罂粟碱 含量测定

罂粟壳为罂粟科植物罂粟 *Papaver somniferum* L. 的干燥成熟果壳,具有敛肺、涩肠、止痛的作用,收载于中国药典1995年版一部,但无含量测定项目,由于本品久服易成瘾,仅有鉴别项难以控制其质量。虽然有关阿片类成分的分析报道有UV、HPLC、GC法等<sup>[1]</sup>,但对成分含量甚少的罂粟壳进行几种成分的同时测定未见报道。为此,我们研究建立了用GC法同时测定罂粟壳中吗啡、可待因、罂粟碱含量的方法。实验结果表明,该法操作简便,回收率高,结果可靠,重现性好。

1 仪器与试药

1.1 仪器:岛津GC-15A气相色谱仪,氢火焰离子化检测器,C-R4A数据处理机。

1.2 试药:对照品磷酸可待因(CD-H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)、吗啡(MF)、盐酸罂粟碱(YS-HCl),均由中国药品生物制品检定所提供。样品收集于各地药材公司。试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件:色谱柱:OV-17为固定液,涂布浓度1.5%,玻璃柱(2m)。进样口温度为270℃,检测器温度280℃,柱温从215℃

\* Address: Ji Shen, Shanghai Municipal Institute for Drug Control, Shanghai