

## 中药浸膏醇沉工艺中醇浓度概念与计算方法辨析

杜松<sup>1,2,3</sup>, 罗爱勤<sup>1,2</sup>, 刘美凤<sup>4,5</sup>

1. 中药提取分离过程现代化国家工程研究中心, 广东 广州 510240
2. 广州汉方现代中药研究开发有限公司, 广东 广州 510240
3. 扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司, 广东 广州 510663
4. 华南理工大学化学与化工学院 制药工程系, 广东 广州 510640
5. 广东省绿色化学产品技术重点实验室, 广东 广州 510640

**摘要:** 现行中药浸膏醇沉工艺中混淆了溶剂和溶液的概念, 计算加醇量时没有扣除浸膏中干提取物(溶质)量, 将整个浸膏(溶液)当作水(溶剂), 导致计算加入乙醇过量, 最终的含醇浓度偏高。指出醇沉本质为乙醇/水混合溶剂提取中药干提取物的过程, 醇沉浓度是指乙醇/水混合溶剂中的含醇浓度; 同时从体积和质量两方面重新推导了加醇量计算公式。建议根据浸膏中干提取物的量, 筛选醇/水混合溶剂的乙醇浓度以及体积, 调整制定合适的醇沉工艺。

**关键词:** 醇沉; 醇沉浓度; 加醇量; 醇/水混合溶剂; 干提取物

**中图分类号:** R283.3      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2012)08-1652-04

## Defination and calculation of alcohol concentration in alcohol precipitation process of Chinese materia medica extracts

DU Song<sup>1,2,3</sup>, LUO Ai-qin<sup>1,2</sup>, LIU Mei-feng<sup>4,5</sup>

1. National Engineer Research Center for the Modernization of Extraction and Separation of TCM, Guangzhou 510240, China
2. Guangzhou Hanfang Pharmaceutical Co., Ltd., Guangzhou 510240, China
3. Guangzhou Hairui Pharmaceutical Co., Ltd., Yangtze River Pharmaceutical Group, Guangzhou 510663, China
4. Department of Pharmaceutical Engineering, School of Chemical and Chemical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China
5. Guangdong Provincial Key Laboratory for Green Chemical Product Technology, Guangzhou 510640, China

**Key words:** alcohol precipitation; concentration of alcohol precipitation; amount of alcohol; alcohol/water cosolvent; dry herbal extracts

中药醇沉工艺起源于20世纪50年代的中药浸膏剂型改革<sup>[1-2]</sup>, 目前已成为中药制剂生产中的通用工艺。多年来研究者们对醇沉工艺规律、醇沉设备及影响因素等进行了有益的探讨<sup>[3-4]</sup>, 但一个明显的问题却一直被忽视, 即醇沉工艺混淆了溶液和溶剂, 以药液当作水, 致使计算加入醇过量, 含醇浓度偏高。同时, 生产中用酒精计测定醇沉液中含醇浓度的做法也是不妥当的。

### 1 醇沉工艺的回顾

#### 1.1 醇沉工艺概念的回顾

20世纪50年代中药剂型改革中, 研究者将多种中药材提取制成单味中药浸膏制剂。为了减少服用

剂量, 同时利于制剂的保存, 将部分中药水提浓缩液中加入乙醇, 除掉淀粉等大分子杂质沉淀物, 上清液再次浓缩成浸膏剂, 由此就诞生了中药醇沉工艺。这些研究被整理成《中药单味制剂操作工艺》一书, 该书中前言范例部分对加醇沉淀过程的含醇量描述如下: “药液浓缩至比重1.1~1.2(指15及25℃时之温), 如投入三分之一量醇, 其药液中醇浓度约为25%, 投入半量醇其药液中醇约为30%, 如投入等量醇其药液中醇约为45%, 如投入1.5倍量醇药液中醇浓度约为60%, 如投入2.5倍醇则药液中醇体积分数约为70%, 如投入4倍量醇, 其药液中醇体积分数约为80%, 此系估计值仅供生产时的参考”。

收稿日期: 2012-04-19

作者简介: 杜松(1975—), 男, 博士, 主要从事药物制剂研究。

\*通讯作者 刘美凤 E-mail: liumf@scut.edu.cn

从上述描述可知,醇沉后的含醇量是以药液体积和加入的乙醇体积计算得到的。计算公式如下:

$$V_{\text{醇}}(C_1 - C_2) = V_{\text{药液}} C_2 \quad (1)$$

$C_1$  为加入的乙醇体积分数,  $C_2$  为最终的含醇量

根据上述公式分别推算出最后含醇量以及为此所需加入的醇体积, 计算公式如下:

$$C_2 = C_1 V_{\text{醇}} / (V_{\text{醇}} + V_{\text{药液}}) \quad (2)$$

$$V_{\text{醇}} = V_{\text{药液}} C_2 / (C_1 - C_2) \quad (3)$$

20 世纪 70 年代, 全国兴起中药制剂的研究热潮, 涌现出大量的中药注射剂, 醇沉法作为去除杂质的前处理工艺被广泛应用, 在此后的几十年中, 一直都是沿用根据浸膏体积计算醇沉量和加入的醇体积的做法<sup>[5-6]</sup>。

除了根据药液及乙醇体积进行醇沉计算的做法, 实践中也有人以酒精计置于醇沉液中, 根据其测定的“酒精量”作为实际含醇量, 并确定加入的乙醇体积。

## 1.2 对醇沉计算方法的回顾

20 世纪 90 年代, 已有研究者<sup>[7]</sup>认识到以浸膏体积计算加醇体积的做法是错误的, 提出应以浸膏中含水体积来计算加醇体积, 才能得到正确的含醇量。还有研究者举例或推导经验公式<sup>[8-9]</sup>说明如何以实际含水量计算加醇体积, 可惜这些意见没有引起业界重视。

对于酒精计测定醇沉液中“乙醇的量”的做法, 近期有研究者进行实际验证研究, 发现这种方法的偏差很大, 不适合应用<sup>[10]</sup>。

## 2 醇沉浓度概念辨析

仔细查看现有醇沉计算公式, 会发现其适用于纯水和乙醇混合条件下来计算。现有醇沉工艺中应用此公式, 是把浸膏当作水, 忽略了浸膏中含有的大部分干提取物。混淆了溶剂和溶液两个不同概念, 将原本溶剂中的含醇量理解为整个溶液中的含醇量。

醇沉工艺是利用中药提取物各成分在乙醇/水混合溶剂中的溶解度差别, 来溶解中药有效成分, 析出除去杂质的过程。其实质相当于用合适浓度和体积的乙醇与水的混合溶剂提取水提干浸膏的过程。只是生产中没有将浸膏干燥, 而是在浓缩浸膏中加入适当体积的乙醇, 与浸膏中的水形成设定的含醇浓度、体积的醇/水混合溶剂来达到同样效果。醇沉工艺中常出现的“加醇至醇量百分之多少”, 即应为去除溶质的醇/水混合溶剂中的乙醇量(体积分数)。可以按照《中国药典》2010 年版附录中含醇

量测定法将醇沉上清液蒸馏, 测定实际的含醇量。

酒精计也是适用于不含溶质的纯水/乙醇体系, 其原理是根据水和乙醇混合溶剂体系的比重, 来求得含醇的体积分数。而浸膏中含有大量干浸膏成分, 经乙醇沉淀处理后上清液中也含有大量的干浸膏, 这种上清液的比重与单纯的醇/水溶剂的比重差异很大, 用酒精计测定醇沉体系的含醇量, 误差也非常大, 不适合应用。

## 3 加醇量的正确计算公式

虽然有人提出以含水量计算加醇量的建议, 但计算推演过程仍有些瑕疵。如阳春英等<sup>[8]</sup>混淆了体积分数和质量分数概念, 计算结果有偏差; 王彦波等<sup>[9]</sup>推导了加醇量的经验公式, 但假设及推导不尽合理, 计算结果不够准确。实际上, 以浸膏含水体积替换公式(3)中浸膏体积, 即可求出正确加醇量。

$$V_{\text{醇}} = V_{\text{水}} C_2 / (C_1 - C_2) \quad (4)$$

计算的关键是要了解浸膏的含水量, 可从体积和质量两方面进行计算。

### 3.1 以浸膏中含水的体积计算加醇量

设浸膏中含水体积分数为  $a$ , 结合公式(4)可得实际加醇量为

$$V_{\text{醇}} = a V_{\text{浸膏}} C_2 / (C_1 - C_2) \quad (5)$$

对比公式(3)、(5), 可得

$$V_{\text{醇}} = a V_{\text{醇}} \quad (6)$$

即实际所需加醇量为现行计算值的  $a$  倍 ( $a < 1$ )。取一定体积 ( $V_{\text{浸膏}}$ ) 浸膏, 测定干燥失水质量  $m$ , 由  $V_{\text{水}} / V_{\text{药液}} = (m / \rho_{\text{水}}) / V_{\text{浸膏}}$ , 即可计算出  $a$ 。

以中药水提浓缩液 10 L, 比重 1.25, 含水量 54.3%, 醇沉至 65% 含醇量, 需加入多少 95% 乙醇(文献中未说明含水量是体积还是质量分数)为例<sup>[8]</sup>。现行将药液当作水的计算方法, 由公式(3)计算得加醇量, 即  $V_{\text{醇}} = V_{\text{药液}} C_2 / (C_1 - C_2) = 10 \times 65 / (95 - 65) = 21.7$  L。

若浸膏含水量 54.3% 为体积分数, 由公式(6)得  $V_{\text{醇}} = 0.54 \times 21.7 = 11.7$  L, 即实际上仅需加入 54% 的乙醇, 即可达到 65% 的目标含醇体积分数。

### 3.2 以药液中含水的质量计算加醇量

如果不方便测定浸膏体积, 也可以由浸膏及其含水质量来求算加醇量。令浸膏中含水质量分数为  $n$ , 实际浸膏总质量  $W_{\text{药液}}$ , 可得药液含水质量  $W_{\text{水}} = n W_{\text{药液}}$ , 则含水体积  $V_{\text{水}} = W_{\text{水}} / \rho_{\text{水}} = n W / \rho_{\text{水}}$ 。根据公式(4)得实际加醇量:

$$V_{\text{醇}} = n W_{\text{药液}} C_2 / \rho_{\text{水}} (C_1 - C_2) \quad (7)$$

由公式(5)、(7)可得

$$a = n(W_{\text{药液}} / V_{\text{药液}} \rho_{\text{水}}) = n(\rho_{\text{药液}} / \rho_{\text{水}}) = nD_{\text{药液}} \quad (8)$$

$D_{\text{药液}}$ 为浸膏的比重(相对密度)

取一定质量浸膏( $m_{\text{浸膏}}$ ),测得其干燥失水质量( $m_{\text{水}}$ ),即可算出 $n$ 。根据浸膏的比重以及含水质量分数,可以算出其含水体积分数。

仍以前文的醇沉实验为例,浸膏质量为 $10 \times 1.25 = 12.5 \text{ kg}$ ,若含水量54.3%为质量分数,根据公式(5)可得 $V_{\text{醇}} = 0.54 \times 12.5 \times 65 / (95 - 65) = 14.625 \text{ L}$ 。该浸膏比重为1.25,由公式(8)可知含水体积分数 $a = 0.54 \times 1.25 = 0.675$ ,即仅需加入错误计算量的67.5%的乙醇即可达到目标含醇量。

### 3.3 引起醇沉浓度偏高的分析

目前沿用的醇沉做法是按照浸膏体积计算量加入乙醇( $V_{\text{醇}}$ ),预期的含醇量为:

$$C_2 = C_1 V_{\text{醇}} / (V_{\text{醇}} + V_{\text{药液}}) \quad (2)$$

而此时,醇/水溶剂体系中实际含醇量为:

$$C'_2 = C_1 V_{\text{醇}} / (V_{\text{醇}} + V_{\text{水}}) = C_1 V_{\text{醇}} / (V_{\text{醇}} + a V_{\text{药液}}) \quad (9)$$

由于 $0 < a < 1$ ,导致实际含醇量高于目标含醇量。前面醇沉计算实例中,原本按浸膏体积计算加入21.7 L乙醇,想达到含醇65%,实际上,以含水量

为54.3%分别为体积分数和重量分数计算,醇沉后实际醇浓度达76%和72.4%,均高于预期目标含醇量。

对于中药初始水提取液,药液的体积与实际含水的体积接近( $a$ 值接近为1),按照药液体积计算加醇量与理论上正确结果偏差不大。但实际中药生产中,大多数是对浓缩浸膏进行醇沉,浸膏比重1.1~1.3,其中含水质量分数在40%~70%,即含水体积分数为50%~80%,实际只需加入现行计算量0.5~0.8倍的乙醇即可达到目标含醇量。现行醇沉应用公式计算得到加醇量为理论正确值的1.25~2倍,不但浪费乙醇,同时也会导致实际混合溶剂中含醇浓度偏高,引起沉淀物的增多,包埋有效成分造成损失,影响最终产品质量。

近期有报道对三九感冒灵醇沉浸膏液按照《中国药典》2010年版附录进行含醇量测定<sup>[11]</sup>,测得蒸馏液含醇浓度普遍高于设定含醇浓度。该浸膏的比重为1.224,报道中没有给出浸膏含水量,按照经验,此比重浸膏的含水质量分数50%左右。如以实际水量估值重新计算醇沉液中含醇浓度,得到的结果见表1,与报道中测定值更为接近。

表1 文献中浸膏醇沉浓度数据的重新计算

Table 1 Recalculation of alcohol concentration in extract after alcohol precipitation in literatures

| 序号 | 浸膏质量<br>/g | 加入95%乙醇<br>/mL | 文献计算预期含醇<br>体积分数/% | 文献蒸馏法得<br>醇体积分数/% | 估算原浸膏含<br>水量/mL | 估算加醇后溶剂<br>总体积/mL | 估算实际含醇<br>体积分数/% |
|----|------------|----------------|--------------------|-------------------|-----------------|-------------------|------------------|
| 1  | 229.9      | 300            | 58.50              | 63                | 114.95          | 414.95            | 69               |
| 2  | 178.1      | 300            | 64.05              | 68                | 89.05           | 389.05            | 73               |
| 3  | 186.2      | 400            | 68.89              | 75                | 93.1            | 493.1             | 77               |
| 4  | 167.0      | 500            | 74.69              | 80                | 83.5            | 583.5             | 81               |
| 5  | 152.5      | 600            | 72.31              | 88                | 76.25           | 676.25            | 84               |

## 4 醇沉工艺的影响因素分析及调整改进

### 4.1 影响因素分析

由于醇沉本质为中药水提干提取物用乙醇/水混合溶剂重新提取的过程。所以醇沉工艺的主要影响因素就是醇/水混合溶剂的含醇量和溶剂体积。根据浸膏中实际含水量,可以正确计算加醇量,保证最终醇/水混合溶剂的含醇浓度准确。同时以中药水提干提取物量为基准,确定乙醇/水混合溶剂的体积,可以确保醇沉过程溶剂体积的准确。

### 4.2 合理的醇沉工艺参数描述

为确保醇沉工艺的统一,可以依据醇沉本质来进行工艺参数描述。如醇沉工艺可描述为“在一定

比重范围浸膏中加入适量浓度及体积的乙醇,使形成的乙醇/水混合溶剂含醇浓度达到百分之多少,混合溶剂的体积相当于干提取物量的多少倍。”

在醇沉工艺统一的前提下,具体的加醇方法可以有多种。可以将浸膏浓缩至适当程度,加入高浓度乙醇恰好达到设定的浓度及醇/水溶剂总体积。也可以将浸膏尽量浓缩,先加入计算量的高浓度乙醇,调节至目标含醇浓度,再加入目标浓度乙醇至设定溶剂体积总量。

### 4.3 现行醇沉工艺的调整与改进

由于现行醇沉工艺将浸膏当作水来计算加醇量,导致加醇量过量,实际含醇浓度偏高。如果维

持现有醇沉工艺不变,也要根据实际浸膏的含水量,加入一定体积醇,计算出真正的溶剂含醇浓度,以及醇沉过程混合溶剂的体积相对于干提取物质量的倍数等工艺参数,对工艺进行重新描述。

另一方面,如果改用按照实际含水量加醇,可以达到目标乙醇浓度。但要注意这个过程中由于加醇量降低,混合溶剂总量较以往低,也可能对浓缩浸膏的醇沉造成较大影响。

比较合理的做法是以中药水提干提取物量为基准,根据醇沉过程中上清液中有效成分收率以及醇溶物的量,筛选确定合适的目标醇沉浓度及溶剂总体积。

## 5 结语

由于现行醇沉工艺将浸膏当作水来计算加醇量,使得实际含醇浓度大于目标含醇浓度,对中药醇沉工艺产生很大偏差。同时,用酒精计测定醇沉液中含醇浓度的做法也是不妥当的。应根据浸膏的含水量计算加醇量达到目标含醇浓度,在此基础上,根据中药浸膏中实际干提取物的组成及量,设计合适的乙醇/水混合溶剂醇浓度和混合溶剂体积,可以校正和统一醇沉工艺。

## 参考文献

[1] 周 森. 中药单味制剂操作工艺 [M]. 武汉: 武汉人民

出版社, 1958.

- [2] 曹春林. 中药制剂汇编 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983.
- [3] 陈 勇, 李页瑞, 金胤池. 中药等醇沉工艺及装备研究进展与思考 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(5): 16-19.
- [4] 肖 琼, 沈平嬢. 中药醇沉工艺的关键影响因素 [J]. 中成药, 2005, 27(2): 143-144.
- [5] 何宁宁. 制备中药注射剂加醇量计算图 [J]. 中成药研究, 1984(12): 44.
- [6] 张兆旺. 中药药剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003.
- [7] 郑 喆, 刘丽多. 水醇法乙醇用量计算应用体会 [J]. 中成药, 1992, 14(3): 51.
- [8] 阳春英, 李健秀. 水醇法乙醇用量计算应用探讨 [J]. 中成药, 1994, 16(10): 56.
- [9] 王彦波, 杨淑英, 刘玉成, 等. 水提醇沉工艺中用醇量的经验公式 [J]. 中成药, 1999, 21(11): 609-610.
- [10] 徐维玲, 李 俊, 李 博, 等. 中药液含乙醇量的计算与酒精计实测度数的关系 [J]. 科技创新导报, 2010, (31): 212-212.
- [11] 陈周全, 林丽娜, 张 宁, 等. 几种方法确定三九感冒灵中药提取浸膏醇沉液中乙醇含量的比较 [J]. 海峡药学, 2011, 23(9): 19-20.