

基于缔合胶体稳态重构思路的中药多酚口服液稳定性改善研究：以三勒浆口服液为例

江宇柔¹, 余 强¹, 李格菲¹, 李梦琪², 张定堃¹, 韩 丽¹, 樊三虎³, 郑有德³, 许润春¹, 黄浩洲^{4*}, 林俊芝^{5*}

1. 成都中医药大学药学院, 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137

2. 四川护理职业学院药学院, 四川 成都 610100

3. 成都三勒浆药业集团四川华美制药有限公司, 四川 成都 610045

4. 成都中医药大学中医药创新研究院/交叉学科研究院, 四川 成都 610093

5. 成都中医药大学附属医院, 代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 四川 成都 610072

摘要: 目的 基于三勒浆口服液 (Sanajon Oral Liquid, SOL) 多元沉淀形成原理, 通过优化稳定剂的选择, 改善中药口服液 SOL 的稳定性, 并评估复配稳定剂的优化效果。方法 以离心沉淀量为关键评价指标, 以乙二胺四乙酸二钠 (EDTA- Na_2)、黄原胶、亚硫酸氢钠添加量为调控配方, 通过单因素实验和正交试验进行调控配方的优化; 测定调控前、后 SOL 在长期贮藏条件下的离心沉淀量、黏度、色度、光学参数以及化学成分 (诃子次酸、没食子酸、儿茶素、柯里拉京、诃黎勒酸、鞣花酸) 含量, 以评估复配稳定剂优化的效果。结果 添加 0.020 g/kg EDTA- Na_2 、0.10% 黄原胶、0.050 g/kg 亚硫酸氢钠的复配稳定剂后, SOL 稳定性得到显著改善; 调控后的 SOL 在 90 d 内沉淀生成量减少 41.38% ($P < 0.01$), 黏度、色度及溶液稳定性均有所提高, 有效成分较未调控组稳定, 沉淀生成得到有效抑制。结论 调控后的 SOL 在长达 90 d 的贮藏期间内具有良好的稳定性; 研究结果为其制剂开发的工艺研究及质量控制提供了实验基础。

关键词: 三勒浆口服液; 稳定性; 高效液相色谱; 多重光技术; 正交试验; 诃子次酸; 没食子酸; 儿茶素; 柯里拉京; 诃黎勒酸; 鞣花酸

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2024)22-7625-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.22.006

Improvement of stability of polyphenol oral solution of traditional Chinese medicine based on idea of homeostatic remodeling of conjugated colloids: A case study of Sanajon Oral Liquid

JIANG Yurou¹, YU Qiang¹, LI Gefei¹, LI Mengqi², ZHANG Dingkun¹, HAN Li¹, FAN Sanhu³, ZHENG Youde³, XU Runchun¹, HUANG Haozhou⁴, LIN Junzhi⁵

1. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Pharmacy department, Sichuan Nursing Vocational College, Chengdu 610100, China

3. Sichuan Huamei Pharmaceutical Co., Ltd., Chengdu Sanajon Pharmaceutical Group, Chengdu 610045, China

4. Institute of Chinese Medicine Innovation/Institute of Interdisciplinary Research, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610093, China

5. Traditional Chinese Medicine Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

收稿日期: 2024-07-19

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81973493); 国家自然科学基金项目 (82304871); 中国博士后科学基金项目 (2023MD734100); 成都中医药大学与三勒浆药业集团联合实验室项目 (2019-YF04-00086-JH)

作者简介: 江宇柔, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂。E-mail: 1519568863@qq.com

*通信作者: 林俊芝, 助理研究员, 从事中药制剂新技术与分子生物学研究。E-mail: 582097013@qq.com

黄浩洲, 博士后、助理研究员, 从事中药新制剂与新剂型研究。E-mail: 1539889839@qq.com

Abstract: Objective Based on the principle of multivariate precipitation formation in Sanajon Oral Liquid (SOL, 三勒浆口服液), the stability of SOL was improved by optimizing the selection of stabilizers and evaluating the optimization effect of compound stabilizers. **Methods** The centrifugal precipitation amount was used as the key evaluation index, and the addition of disodium ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA- Na_2), xanthan gum, and sodium bisulfite were used as the modulating formulations, and the optimization of the modulating formulations was carried out by one-way experiments and orthogonal experiments; the centrifugal precipitation amounts, viscosities, chromaticities, and optical parameters as well as the chemical compositions of the SOL under the conditions of long-term storage before and after the modulation were determined (chebulinic acid, gallic acid, catechin, corilagin, chebulagic acid, ellagic acid) content to assess the effectiveness of the optimization of the compounding stabilizer. **Results** The stability of SOL was significantly improved with the addition of 0.020 g/kg EDTA- Na_2 , 0.10% xanthan gum and 0.050 g/kg sodium bisulphite. The precipitation generation of the regulated SOL was reduced by 41.38% ($P < 0.01$) within 90 d, and the viscosity, chromaticity and stability of the solution were all improved, and the active ingredients were more stable than those in the unregulated group. The active ingredients were more stable than those in the unregulated group, and precipitation generation was effectively inhibited. **Conclusion** The regulated SOL has good stability during the storage period of up to 90 d. The results of this study provide an experimental basis for process research and quality control of its formulation development.

Key words: Sanajon Oral Liquid; stability; HPLC; multiple light scattering technique; orthogonal test; chebulagic acid; gallic acid; catechin; catechin; chebulagic acid; ellagic acid

三勒浆口服液 (Sanajon Oral Liquid, SOL) 是由三勒浆浓缩液 (余甘子汁、诃黎勒、余甘子)、L-精氨酸、L-天门冬氨酸、蜂蜜等辅料组成的保健食品, 具有抗疲劳、免疫调节、抗氧化等活性^[1]。三勒浆源于印度的传统果剂三果浆, 在印度阿育吠陀传统医药文化中, 三果是最著名的常用药物之一。中古时期, 三勒浆由丝绸之路传入中国, 最早记载于《唐国史补》^[2]。该口服液自 1992 年在中国上市销售以来, 深受消费者欢迎。然而, SOL 一直受到稳定性问题困扰。该产品在常温下贮藏 1~3 个月会产生大量黑色或深褐色沉淀 (约 15~40 mg/瓶), 还伴随产品颜色加深、澄明度降低等现象。不但影响 SOL 的药理活性, 还影响消费者的心理与货架寿命。类似问题也普遍存在于其他口服液中, 如保和口服液、蓝莓花青素口服液等^[3-5]。不同口服液之间药材特性

差异大, 稳定化处理方式也不同, 不能简单地效仿, 而是应该根据产品自身特性出发进行调控。

课题组前期研究表明, SOL 中的沉淀为鞣花酸和鞣红共同组成的复合沉淀, 由鞣花鞣质水解、儿茶素氧化以及缔合胶体陈化 3 条途径形成的 (图 1)。SOL 中富含大量游离的多酚, 如鞣花酸、没食子酸、诃黎勒酸、儿茶素等, 分子间的作用使得多酚自组装形成缔合胶体, 对鞣花酸具有增溶作用, SOL 中鞣花酸高达 500 $\mu\text{g/mL}$ ^[6]。随着贮藏时间的增加, SOL 中可水解鞣质的水解反应和儿茶素的氧化聚合反应缓慢进行^[7], 不但生成了鞣红沉淀, 不断损耗的游离成分还会导致缔合胶体缓慢解离, 增溶体系逐渐分崩离析, 使得鞣花酸聚合沉降形成沉淀^[8]。化学不稳定性引起物理不稳定性可能是沉淀形成的主要原因。因此, 抑制 SOL 中的 2 条化学反应途径

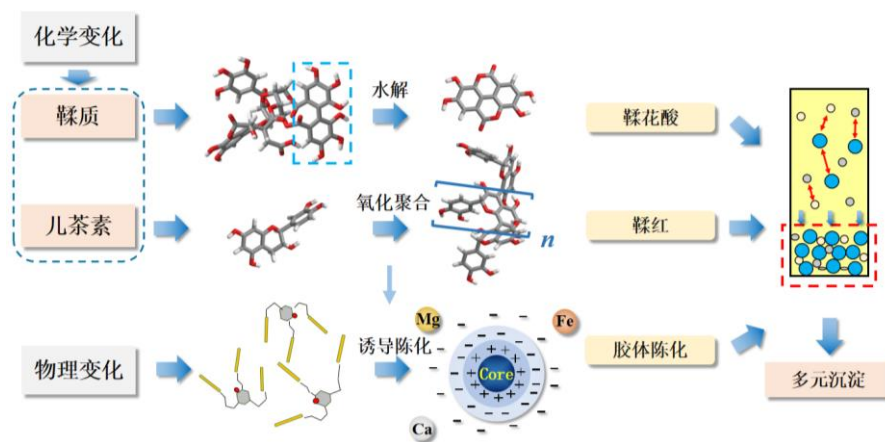


图 1 SOL 多元沉淀与形成机制

Fig. 1 Multiple precipitation and formation mechanisms of SOL

是抑制多元沉淀启动的关键，增强缔合胶体缔合度与稳定性是避免大量沉淀生成的核心^[9]。

本研究综合分析影响 SOL 稳态的共性因素，拟选取金属螯合剂、抗氧化剂以及增稠剂等稳定剂来优化 SOL 的稳定性，采用正交试验，在优化 SOL 复配稳定剂的基础上，对比调控前、后 SOL 的离心沉淀量、黏度、色度、光学参数以及质量标志物（诃子次酸、没食子酸、儿茶素、柯里拉京、诃黎勒酸、鞣花酸）含量，以评估复配稳定剂的优化效果，为 SOL 后续工艺研究及质量优化提供实验基础，并为同类产品优化稳定性提供参考。

1 仪器和材料

1.1 仪器

Shimadzu LC-20AT 型高效液相色谱仪，日本岛津公司；TGL-16 型高速冷冻离心机，四川蜀科仪器有限公司；Sartorius SBSA224S 型万分之一电子分析天平、Sartorius BT25S 型十万分之一分析天平，德国 Sartorius 公司；LVDV-1T 型粘度计，上海方瑞仪器有限公司；Turbiscan Lab Expert 型多重光稳定性分析仪，法国 Formulation 公司；Epson Perfection V370 Photo 型平板扫描仪，中国爱普生公司。

1.2 材料

SOL，批号 2301001，四川华美药业有限公司；对照品诃黎勒酸（批号 CHB201126）、柯里拉京（批号 CHB201203）、鞣花酸（批号 CHB201130）、没食子酸（批号 CHB201131）、诃子次酸（批号 CHB201220）、儿茶素（批号 CHB201103），质量分

数均≥98%，成都克洛玛生物科技有限公司；甲醇为分析纯，美国 Fisher 公司；亚硫酸氢钠，江西湘虹食品添加剂有限公司；乙二胺四乙酸二钠（EDTA-Na₂），青岛大伟生物工程有限公司；黄原胶，新疆梅花氨基酸有限公司。

2 方法与结果

2.1 稳定性调控配方优化

2.1.1 离心沉淀量的测定 将 SOL 样品通过高压蒸汽法灭菌后密封存放至棕色玻璃瓶中，于常温（25 ℃）下存放 90 d。每隔 15 d，取供试样品 30 mL 倒入 50 mL 离心管中，5 000 r/min 离心（离心半径 10 cm）10 min。离心前，先对空离心管进行称定质量。离心后，将多余上清液倒掉，加入 20 mL 超纯水润洗沉淀物。再次离心，如此重复操作 2 次，至洗涤液无色后为止。将多余上清液倒掉，将离心管中的沉淀物烘干，并重新称定质量。通过减去初始离心管的质量，得到离心沉淀量。每次取样平行 3 次，以确保数据准确性。

2.1.2 单因素实验 精密称取适量金属螯合剂 EDTA-Na₂、增稠剂黄原胶、抗氧化剂亚硫酸氢钠，加入 SOL 原液中，分别配制成含 EDTA-Na₂ 0.010、0.015、0.020、0.025、0.030 g/kg，含黄原胶 0.10%、0.20%、0.30%、0.40%、0.50%和含亚硫酸氢钠 0.010、0.050、0.100、0.150、0.200 g/kg 的 SOL，分装至 30 mL 棕色玻璃瓶中，高压蒸汽灭菌，于 25 ℃下密封贮藏 90 d。以离心沉淀量为考察指标，确定最适宜的添加量并进行后续的正交试验。结果如表 1 所示。

表 1 不同添加量的 EDTA-Na₂、黄原胶和亚硫酸氢钠对 SOL 离心沉淀量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 1 Effects of different levels of EDTA-Na₂, xanthan gum and sodium bisulphite on centrifugal precipitation of SOL ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

EDTA-Na ₂ /(g·kg ⁻¹)	离心沉淀量/mg	黄原胶/%	离心沉淀量/mg	亚硫酸氢钠/(g·kg ⁻¹)	离心沉淀量/mg
0.010	12.94±0.91	0.10	13.10±0.39	0.010	12.35±0.38
0.015	12.54±0.71	0.20	11.64±0.77	0.050	11.00±0.87
0.020	10.68±0.31	0.30	14.15±0.97	0.100	13.43±0.84
0.025	10.93±0.45	0.40	15.03±0.78	0.150	14.67±0.82
0.030	11.83±0.59	0.50	17.03±0.72	0.200	16.13±0.45

SOL 离心沉淀量在 EDTA-Na₂ 添加量为 0.010~0.020 g/kg 时逐渐减小，当添加量超过 0.020 g/kg 后，离心沉淀量逐渐增加。这是由于适量的 EDTA-Na₂，能够络合金属离子，减弱金属离子对氧化聚合反应过程中的氧化催化作用，并能中和胶体电负性、降低电动电位，减少金属离子对胶体体系的影响。但随着 EDTA-Na₂ 添加量的增加，可能会引入过多的

金属离子，导致电位改变，从而影响胶体缔合度，导致稳定性降低^[10]。因此，选择 EDTA-Na₂ 添加量为 0.020 g/kg，此时 SOL 具有良好的稳定性。

SOL 离心沉淀量在黄原胶添加量为 0.10%~0.20%时逐渐减小，当添加量超过 0.20%后，离心沉淀量逐渐增加。在 SOL 中添加适量黄原胶，能够增加口服液的黏度与稠度，减少分子间碰撞概率，有

助于悬浮其中的多酚粒子,防止其沉淀和分层。黄原胶在水中还能形成胶体结构,包裹多酚分子,防止其与其他成分发生反应,从而提高 SOL 的稳定性。当黄原胶添加量增大时, SOL 黏稠度提高,未溶解胶粒增加,口服液口感较差。部分黄原胶可能聚合形成大分子颗粒而沉降,且通过离心方式难以分离,从而导致测定的离心沉淀量增加。因此,选择黄原胶添加量为 0.20%,此时 SOL 具有良好的稳定性,且不影响其口感与风味。

SOL 离心沉淀量在亚硫酸氢钠添加量为 0.010~0.050 g/kg 时逐渐减小,当添加量超过 0.050 g/kg 后,离心沉淀量逐渐增加。亚硫酸氢钠是一种强效抗氧化剂,能够有效抑制氧化反应发生,在 SOL 中可延缓多酚类化合物氧化速度,从而提高口服液稳定性;同时,亚硫酸氢钠还具有一定的抗菌作用,能有效防止微生物生长和繁殖,进而提高口服液稳定性。然而当亚硫酸氢钠添加过多,可能使得 SOL 的 pH 值发生改变,偏离理想范围,导致稳定性降低。因此,选择亚硫酸氢钠添加量为 0.050 g/kg,此时 SOL 具有良好的稳定性。

2.1.3 正交试验 研究表明复配稳定剂各成分间有互相增效的协同作用^[11-12],因此,本实验考虑选取 EDTA-Na₂ (A)、黄原胶 (B) 和亚硫酸氢钠 (C) 组成复配稳定剂来改善 SOL 的稳定性。在单因素实验结果的基础上,设计了 L₉(3³) 正交试验,以离心沉淀量为评价指标,筛选最佳复配稳定剂组成。正交试验设计的因素、水平及试验结果见表 2,结果分析

表 2 SOL 复配稳定剂正交试验设计与结果

Table 2 Orthogonal experimental design and analysis results of SOL compound stabilizer

实验号	A/(g·kg ⁻¹)	B/%	C/(g·kg ⁻¹)	D (误差)	离心沉淀量/mg
1	0.015 (1)	0.1 (1)	0.01 (1)	(1)	14.13
2	0.015 (1)	0.2 (2)	0.05 (2)	(2)	13.46
3	0.015 (1)	0.3 (3)	0.10 (3)	(3)	16.32
4	0.020 (2)	0.1 (1)	0.05 (2)	(3)	12.27
5	0.020 (2)	0.2 (2)	0.10 (3)	(1)	13.79
6	0.020 (2)	0.3 (3)	0.01 (1)	(2)	14.62
7	0.025 (3)	0.1 (1)	0.10 (3)	(2)	13.82
8	0.025 (3)	0.2 (2)	0.01 (1)	(3)	13.31
9	0.025 (3)	0.3 (3)	0.05 (2)	(1)	13.98
K ₁	43.91	40.22	42.06	41.90	
K ₂	40.68	40.56	39.71	41.90	
K ₃	41.11	44.92	43.93	41.90	
R	3.23	4.70	4.22	0.00	

见表 3。以离心沉淀量作为稳定性评价指标,离心沉淀量与 SOL 体系的稳定性成反比, SOL 的离心沉淀量越小,稳定性越好。对各因素均值及极差大小进行分析,影响 SOL 稳定性的因素主次顺序为黄原胶>亚硫酸氢钠>EDTA-Na₂,三者对 SOL 离心沉淀量均有显著影响 ($P<0.05$)。根据实验分析,最优组合是 A₂B₁C₂,即当复配稳定剂配方为 0.020 g/kg EDTA-Na₂、0.10%黄原胶、0.050 g/kg 亚硫酸氢钠时, SOL 的离心沉淀量最低,稳定性最佳。

表 3 正交实验方差分析结果

Table 3 Results of analysis of variance

差异源	平方和	自由度	均方	F 值	显著性
A	2.132	2	1.066	2 665.083	$P<0.05$
B	4.513	2	2.257	5 641.333	$P<0.05$
C	2.988	2	1.494	3 735.083	$P<0.05$
误差	0.001	2	0.000		

2.2 SOL 稳定性优化效果评价

数据均采用 IBM SPSS 26.0 软件进行统计分析。

2.2.1 离心沉淀量变化差异 根据正交试验获得的复配稳定剂配方,制备调控后的 SOL 样品,与未调控组同时置于常温下存放 90 d,进行验证,追踪 90 d 内调控前、后 SOL 的离心沉淀量变化,结果如表 4 所示。对比发现,调控后的 SOL 90 d 的沉淀生成量相较于调控前显著降低 ($P<0.01$); 90 d 时调控前、后 SOL 离心沉淀量分别为 18.97、11.12 mg,相比之下,调控后 SOL 沉淀生成量减少了 41.38%。结果表明,复配稳定剂能够降低 SOL 沉淀的生成,从而提高其稳定性。

表 4 SOL 稳定性调控前、后离心沉淀量和黏度变化

($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 4 Changes of centrifugal sedimentation volume and viscosity change before and after SOL stability modulation

($\bar{x} \pm s, n=3$)

贮藏 时间/d	离心沉淀量/mg		黏度/(mPa·s)	
	调控前	调控后	调控前	调控后
0	0.00±0.00	0.00±0.00	2.98±0.03	3.76±0.02**
15	5.12±0.52	3.14±1.34*	2.73±0.03	3.72±0.02**
30	10.01±0.20	5.39±0.39**	2.62±0.04	3.29±0.02**
45	9.68±0.80	6.37±0.79*	2.54±0.03	2.96±0.02*
60	14.16±1.16	8.97±0.44**	2.47±0.02	2.91±0.03**
75	18.17±0.35	10.84±0.79**	2.52±0.03	2.86±0.03*
90	18.97±0.65	11.12±2.74**	2.46±0.04	2.92±0.04**

与调控前比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ 。

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs before regulation.

2.2.2 黏度变化差异 根据正交试验获得的复配稳定剂配方,制备调控后的 SOL 样品,与未调控组同时置于常温下存放 90 d。每隔 15 d,取供试样品 20 mL,用 LVDV-1T 型粘度计在 25 ℃条件下,以 50 r/min 转速平行测试 6 次,结果如表 4 所示。结果表明,调控后的 SOL 黏度显著提高 ($P<0.01$)。黏度是评价 SOL 稳定性的指标之一,黏度升高能够抑制分子间的碰撞几率,起到抑制物理沉降的作用。因此, SOL 的黏度越大,越有利于 SOL 保持稳定。

2.2.3 色度变化差异

(1) 色度测定:色度是评价 SOL 稳定性的重要评价参数之一。随着贮藏时间延长, SOL 色度会发生显著变化,由最初的黄褐色,逐渐变为深褐色。这是由于 SOL 中的多酚物质含量较高,在贮藏时易

受到环境(氧气、温度、光照等)影响而被氧化褐变^[14-15]。采用平板扫描仪扫描 SOL 调控前、后的样品,并用 CIELAB 色度空间技术^[13]将色度数字化,其中 L^* 代表明度, a^* 和 b^* 表示不同的色调方向; L^* 越大明度越大,表示越白; a^* 表示红绿方向, $+a^*$ 表示红方向, $-a^*$ 表示绿方向; b^* 表示黄蓝方向, $+b^*$ 表示黄方向, $-b^*$ 表示蓝方向; E^* 为总色差, E^* 越大则色彩差别越大。总色差 E^* 的计算公式为 $E^*=(\Delta L^{*2}+\Delta a^{*2}+\Delta b^{*2})^{1/2}$ 。每个样品重复测量 3 次,结果见表 5。结果表明,调控前、后的 SOL 色度,具有显著性差异 ($P<0.05$)。未调控组颜色随着贮藏时间延长逐渐加深,亮度偏低。而调控后的 SOL 随着贮藏时间延长,颜色较浅,色度较高,这表明调控后的 SOL 色度稳定性提高。

表 5 SOL 稳定性调控前、后色度变化 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 5 Colorimetric changes before and after SOL stability modulation ($\bar{x} \pm s, n=3$)

贮藏 时间/d	调控前					调控后				
	L^*	a^*	b^*	E^*	色度	L^*	a^*	b^*	E^*	色度
0	48.0±1.0	30.0±1.0	45.3±0.6	72.3±1.2		47.3±0.6	23.7±1.5	43.3±1.2	68.0±1.3*	
15	40.0±1.0	32.0±0.0	38.7±0.6	64.2±0.7		55.0±1.0	26.0±0.0	50.0±1.0	79.2±1.5**	
30	28.3±0.6	26.7±1.2	29.0±1.0	48.7±1.3		43.0±1.0	33.3±0.6	43.0±0.0	69.1±0.6**	
45	25.3±1.2	30.0±1.7	26.3±3.1	47.0±2.6		44.7±0.6	33.0±0.0	44.3±1.2	70.9±0.7**	
60	20.3±0.6	23.0±0.0	19.3±1.2	36.5±0.0		37.0±0.0	34.0±1.0	39.0±0.0	63.6±0.5**	
75	18.0±1.0	20.3±1.2	18.7±1.2	33.2±0.7		35.7±0.6	34.0±0.0	39.3±0.6	62.9±0.7**	
90	15.7±0.6	22.7±1.2	16.7±1.2	32.0±0.8		37.0±1.0	34.3±1.2	39.0±0.0	63.4±0.8**	

与调控前 E^* 比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ 。

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs before regulation E^* 。

(2) 方法学考察:以同 1 份 SOL 为样品,在相同条件下测定色度,同一样品重复测定 6 次,其 L^* 、 a^* 、 b^* 的 RSD 值分别为 0.04%、0.03%、0.05%,表明该仪器精密性良好;取 6 份样品测量,其 L^* 、 a^* 、 b^* 的 RSD 值分别为 0.23%、0.12%、0.19%,表明该方法重复性良好;分别于第 0、1、2、4、8、12、24 h 测定色度,其 L^* 、 a^* 、 b^* 的 RSD 值分别为 0.67%、1.21%、1.59%,表明样品在 24 h 内色度值稳定。

2.2.4 光学参数差异 多重光散射 (multiple light scattering, MLS) 是一种现代光学技术,通过使用穿透力极强的近红外光源,可快速、准确分析样品的不稳定性现象,如聚集、絮凝、凝结、上浮和下沉等。它能够提供有关液体体系内微粒行为的关键信息^[16]。

本实验采用 Turbiscan Lab Expert 型多重光稳定性分析仪收集 SOL 光学参数。样品在恒定温度下进行贮存,温度维持在 25 ℃。设定光学参数如下:连

续相透射光强度 (transmittance, T) 为 99.99% (水),分散相折射率为 1.36,连续相折射率为 1.33。将采集到的原始数据采用 Turbiscan Easy Soft 软件 (版本 2.2.0.82, 法国 Fomulancation 公司) 进行进一步处理和分析^[17-18]。该软件将提取有关样品稳定性的关键信息,包括稳定性指数 (turbiscan stability index, TSI, TSI 越小,表示样品越稳定)、 T (透射光强度) 和平均粒径 (d) 等。计算公式如下:

$$TSI = \sum_i [\sum_h |\text{scan}_i(h) - \text{scan}_{i-1}(h)|] / H \quad (1)$$

$\text{scan}_i(h)$ 为选定高度下光强度, $\text{scan}_{i-1}(h)$ 为前 1 次扫描测量的光强度, H 表示样品高度

$$T(l, r_i) = T_0 e^{2r_i/l} \quad (2)$$

$$l(d, \varphi) = 2d/3\varphi Q_s \quad (3)$$

透射光强度平均值 (T)、光子自由程平均值 (l) 与 d 基于 Lambert-Beer 定律,关系如式 (2) (3) 所示。其中 r_i 是 cell 的内径, T_0 是连续相的透射光强度, φ 表示体积分数, Q_s 表示散射效率因子

(scattering efficiency factor)。

测定结果如图 2 所示。SOL 调控前的透光率在贮藏期间由 77.17% 逐渐降至 35.17%，SOL 调控后的透光率在贮藏期间由 75.71% 逐渐降至 48.13%，且透光率下降速度较慢。表明经稳定性调控后的 SOL 对光的吸收减弱，透光率提高，体系的稳定性得到改善。

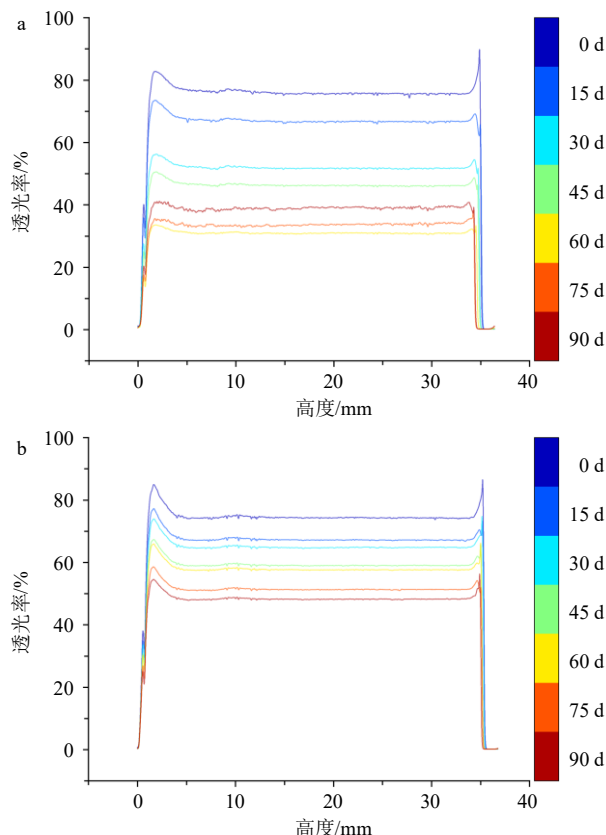


图 2 SOL 稳定性调控前 (a)、后 (b) 透光率变化结果
Fig. 2 Results of light transmittance changes before (a) and after (b) SOL stability modulation

SOL 调控后的粒径变化相较于调控前更小，(表 6)，表明颗粒聚集现象减少，稳定性提升。

TSI 是评估分散体系稳定性的指数，数值增加表示稳定性降低。表 6 中显示，调控后的 SOL TSI 值相较于调控前降低，表明稳定剂的加入有效提高了 SOL 的稳定性。

2.2.5 HPLC 法测定含量差异

(1) 色谱条件^[6]: 色谱柱为 Welchrom C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为 0.2% 磷酸水溶液-甲醇，采用梯度洗脱，洗脱程序: 0~6 min, 5% 甲醇; 6~15 min, 5%~7% 甲醇; 15~20 min, 7%~15% 甲醇; 20~25 min, 15%~21% 甲醇; 25~31 min, 21%~22% 甲醇; 31~41 min, 22% 甲醇; 41~47 min,

表 6 SOL 稳定性调控前、后 TSI 和粒径

Tablet 6 TSI and particle size before and after SOL regulation

贮藏 时间/d	TSI		粒径/μm	
	调控前	调控后	调控前	调控后
0	0.00±0.00	0.00±0.00	0.15±0.00	0.22±0.00*
15	4.69±0.23	3.25±0.11*	0.18±0.00	0.24±0.00*
30	11.69±0.23	4.80±0.22**	0.22±0.00	0.25±0.00
45	13.54±0.35	8.01±0.36**	0.23±0.00	0.27±0.00*
60	21.99±0.30	8.60±0.38**	0.29±0.01	0.28±0.00
75	26.01±0.26	11.14±0.44**	0.29±0.01	0.28±0.00
90	26.60±0.32	12.08±0.59**	0.28±0.01	0.29±0.00

与调控前比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ 。

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs before regulation.

22%~28% 甲醇; 47~55 min, 28%~32% 甲醇; 55~60 min, 32%~37% 甲醇; 60~61 min, 37% 甲醇; 61~62 min, 37%~38% 甲醇; 62~64 min, 38%~39% 甲醇; 64~67 min, 39% 甲醇; 67~70 min, 39%~45% 甲醇; 70~80 min, 45%~65% 甲醇; 检测波长为 273 nm; 体积流量为 1.0 mL/min; 进样量为 10 μL; 柱温为 25 °C。

(2) 对照品溶液的制备: 精密称取各对照品适量，置于同一 10 mL 量瓶中，加体积分数为 50% 的甲醇制成分别含诃子次酸 0.234 g/L、没食子酸 0.849 g/L、儿茶素 0.304 g/L、柯里拉京 0.214 g/L、诃黎勒酸 0.373 g/L、鞣花酸 0.165 g/L 的对照品溶液。

(3) 供试品溶液的制备: 取调控后的 SOL (30 mL) 供试样品倒入离心管 (50 mL) 中，以 5 000 r/min 离心 (离心半径 10 cm) 10 min。离心完毕后精密吸取 1 mL 上清液至 5 mL 量瓶中，加入 50% 甲醇定容，即得上清液供试品溶液。

(4) 线性关系考察: 精密吸取混合对照品溶液 4、8、10、12、15、20 μL 注入色谱仪进行分析，记录色谱图。以各对照品进样量为横坐标 (X)，峰面积为纵坐标 (Y)，绘制标准曲线，求得回归方程分别为诃子次酸 $Y=84.774 X-0.067 9$, $r=1.000 0$ ，线性范围 0.352~7.040 μg; 没食子酸 $Y=3 373.3 X+394.31$, $r=0.999 9$ ，线性范围 3.384~16.920 μg; 儿茶素 $Y=266.67 X-0.248 1$, $r=0.999 9$ ，线性范围 0.858~4.290 μg; 柯里拉京 $Y=1 887.1 X-7.007$, $r=1.000 0$ ，线性范围 0.804~4.020 μg; 诃黎勒酸 $Y=128.980 X+1.297 5$, $r=0.999 6$ ，线性范围 0.76~15.20 μg; 鞣花酸 $Y=2 446.5 X+8.264 4$, $r=0.999 7$ ，线性范围 0.368~1.840 μg。

(5) 含量测定结果与分析：追踪 SOL 调控前后的样品，贮藏 90 d 内上清液的 HPLC 如图 3 所示，对相关成分进行指认，相应的含量测定结果见表 7。结果表明，添加复配稳定剂对 SOL 中的成分含量影响较大，调控后的 SOL 中诃子次酸、柯里拉京和鞣花酸含量显著低于未调控组 ($P<0.05$)。调控前、后的 SOL 中没食子酸、儿茶素、诃黎勒酸含量差异无统计学意义 ($P>0.05$)。诃子次酸和柯里拉京是诃黎勒酸水解的产物，它们的含量降低表明复配稳定剂有效抑制了诃黎勒酸水解途径，可能与 EDTA-

Na₂ 螯合金属离子的作用有关。柯里拉京水解可生成鞣花酸与没食子酸^[19-20]，调控后的鞣花酸含量增加，而没食子酸含量减少，表明复配稳定剂对该水解途径无明显影响，对鞣花酸含量的调控可能是通过另一途径进行的。多酚自组装形成缔合胶体对鞣花酸具有增溶作用，随着贮藏时间延长，增溶体系逐渐瓦解，鞣花酸聚集进行物理沉降。复配稳定剂中黄原胶具有增稠和分散作用^[21]，能够帮助抑制缔合胶体缓慢解离，并能有效包裹鞣花酸颗粒，防止其沉淀与聚集。

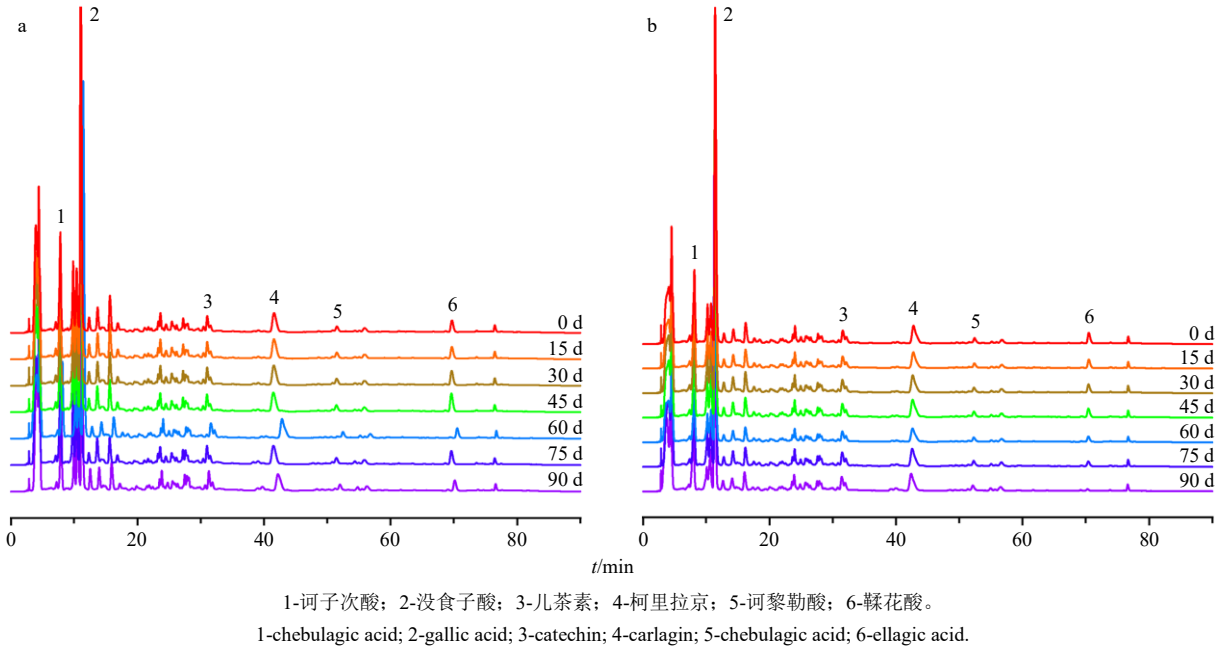


图 3 SOL 稳定性调控前 (a)、后 (b) 的 HPLC 图变化
 Fig. 3 Changes of HPLC fingerprints before (a) and after (b) SOL stability modulation

表 7 SOL 稳定性调控前、后主要质量标志物含量

贮藏		调控前质量浓度/(mg·mL ⁻¹)						调控后质量浓度/(mg·mL ⁻¹)					
时间/d	诃子次酸	没食子酸	儿茶素	柯里拉京	诃黎勒酸	鞣花酸	诃子次酸	没食子酸	儿茶素	柯里拉京	诃黎勒酸	鞣花酸	
0	1.20	4.70	0.14	1.92	0.11	0.17	0.78**	4.84	0.18	1.94**	0.13	0.03**	
15	1.19	4.63	0.18	1.89	0.09	0.22	0.87**	4.91	0.20	1.97**	0.12	0.07	
30	1.24	4.85	0.17	1.92	0.08	0.22	0.88**	4.89	0.16	1.58**	0.14	0.12	
45	1.29	4.99	0.21	1.92	0.07	0.25	0.87**	4.85	0.21	1.53**	0.14	0.12**	
60	1.31	5.09	0.16	1.96	0.06	0.19	0.88**	4.99	0.18	1.58**	0.11	0.11**	
75	1.33	5.19	0.12	1.93	0.06	0.16	0.81**	4.50	0.16	1.78**	0.09	0.12**	
90	1.36	5.29	0.19	1.92	0.05	0.17	0.91**	4.97	0.19	1.57**	0.11	0.15**	

与调控前比较：* $P<0.05$ ** $P<0.01$ 。
 * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs before regulation.

3 讨论

本研究通过对中药口服液 SOL 的稳定剂优化，来改善其稳定性并提高制剂质量。本实验选取了离心沉淀量作为关键的评价指标，采用 EDTA-Na₂、黄

原胶和亚硫酸氢钠作为调控配方的辅料。通过单因素实验和正交试验，对复配稳定剂配方进行了优化，并分别对优化前、后的 SOL 进行长期贮藏条件下的追踪，比较了制剂的离心沉淀量、黏度、色度、光

学参数以及质量标志物含量,验证调控后的 SOL 在长期贮藏条件下有更好的稳定性。结果显示,添加 0.020 g/kg EDTA-Na₂、0.10%黄原胶、0.050 g/kg 亚硫酸氢钠后,SOL 的稳定性显著改善。调控后的 SOL 90 d 时沉淀生成量相较于调控前显著降低 ($P < 0.01$),离心沉淀生成量减少了 41.38%。同时,SOL 的黏度增大、色度变浅,溶液的透光率提高,粒径更稳定,且较未调控组稳定。调控后 SOL 中的诃子次酸、柯里拉京和鞣花酸等成分含量降低,这些结果表明 SOL 经复配稳定剂调控后,性质有所改变,并在 90 d 内表现出良好的稳定性。复配稳定剂中的 EDTA-Na₂ 和亚硫酸氢钠有效地络合 SOL 中的金属离子,并驱除了溶液中的游离氧,从源头上抑制了沉淀链式反应的启动因素之一,即儿茶素的非酶氧化聚合^[9]。

此外,黄原胶的添加有利于维持含多酚口服液 SOL 中缔合胶体的稳定性。由于多酚中 3 条沉淀途径(缔合胶体陈化、水解鞣质水解及儿茶素非酶氧化聚合)之间存在相互作用,因此本研究中选择的是进行工艺优化后的复配稳定剂,可有效地抑制沉淀链式反应的启动。

综上所述,本研究所选择的复配稳定剂有效地抑制了 SOL 中多元沉淀的启动和形成,SOL 经工艺优化后,成功改善了 SOL 的稳定性,不仅减少了 SOL 中沉淀物的生成,还提高了其澄明度。该结果为口服液制剂的开发提供了实验基础,并为后续工艺研究及质量控制提供了重要参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 莫太刚,樊三虎,郑有德,等. 三勒浆安全性评价及功能作用研究 [J]. 世界中医药, 2022, 17(19): 2711-2717.
- [2] 陈明. “法出波斯”: “三勒浆”源流考 [J]. 历史研究, 2012(1): 4-23.
- [3] 毕远林. 蓝莓花青素口服液制剂的制备工艺及稳定性研究 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2017.
- [4] 韦玉芳. 以解决沉淀为导向的保和口服液工艺优化及非醇沉工艺研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- [5] 李碧云,龚琼,张雄飞,等. 中药口服液澄明度问题分析 [J]. 中成药, 2014, 36(11): 2384-2387.
- [6] 姜红,赵生玉,黄浩洲,等. 三勒浆口服液 HPLC 指纹图谱的建立及多成分定量测定 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3741-3747.
- [7] 丁阳平,陆昌琪,候宏晓,等. 儿茶素氧化产物及形成机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(2): 239-253.
- [8] 黄浩洲,林俊芝,魏夕川,等. 中药口服液中鞣花酸分子稳定储存的制剂学机制与调控策略 [J]. 药学学报, 2019, 54(4): 737-745.
- [9] 黄浩洲,冉飞,林俊芝,等. 多酚类液体制剂精细制造关键: 多元沉淀形成原理与稳态重构 [J]. 药学学报, 2020, 55(1): 45-53.
- [10] 黄浩洲,林俊芝,魏夕川,等. 中药口服液中鞣花酸分子稳定储存的制剂学机制与调控策略 [J]. 药学学报, 2019, 54(4): 737-745.
- [11] 王逸凡,刘展志,吴敬. 通过稳定剂提高 D-阿洛酮糖 3-差向异构酶的贮存稳定性 [J]. 食品与发酵工业, 2021, 47(20): 141-145.
- [12] 蒋金博,邓剑如,申红光,等. 环己二醇二缩水甘油醚与 Ca/Zn 复合稳定剂协同作用及机理研究 [J]. 中国塑料, 2006, 20(8): 79-83.
- [13] 罗传红,廖维,袁瑞芳,等. 基于颜色-成分关联的余甘子商品等级划分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(11): 171-179.
- [14] 陈平. 余甘子褐变过程中多酚类与糖类化合物含量变化相关研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2017.
- [15] 杨婉媛,陈晓维,刘杜娟,等. 余甘子的生物活性及加工研究进展 [J]. 广东农业科学, 2022, 49(7): 120-130.
- [16] 李洪亮,杨畅,姜云芸,等. 利用 Turbiscan 多重光散射技术评价 pH 值与钙离子对脱脂乳的热稳定性的影响 [J]. 光谱学与光谱分析, 2019, 39(6): 1922-1928.
- [17] Huang H Z, Feng B, Lin J Z, et al. Exploration on the approaches of diverse sedimentations in polyphenol solutions: An integrated chain of evidence based on the physical phase, chemical profile, and sediment elements [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1060.
- [18] Huang H Z, Zhao S Y, Ke X M, et al. Study on the stability control strategy of Triphala solution based on the balance of physical stability and chemical stabilities [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 158: 247-256.
- [19] Avula B, Wang Y H, Wang M, et al. Simultaneous determination and characterization of tannins and triterpene saponins from the fruits of various species of *Terminalia* and *Phyllanthus emblica* using a UHPLC-UV-MS method: Application to triphala [J]. *Planta Med*, 2013, 79(2): 181-188.
- [20] Yang B R, Liu P Z. Composition and biological activities of hydrolyzable tannins of fruits of *Phyllanthus emblica* [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(3): 529-541.
- [21] 朱俊坤,韩四海,刘建学,等. 不同亲水胶体对百合浊汁饮料稳定性的影响 [J]. 食品与发酵工业, 2024, 50(19): 236-243.

[责任编辑 郑礼胜]