

试品:宁嗽露糖浆(江西南昌济生制药厂生产,批号:060723);水为超纯水,其余试剂为分析纯。

2 含量测定

2.1 指标成份的确定^[1-2] 本品中既有对照品供应又适合做含量测定的药材只有麻黄碱、甘草两味,而甘草在处方中做为佐使药且量较少,因此不宜做为含量测定的药材。麻黄碱药材中的麻黄碱经提取后可与盐酸定量反应生成盐酸麻黄碱,可通过检测盐酸麻黄碱的含量来确定麻黄碱的含量,因此确定盐酸麻黄碱为含量测定的指标成份。另外本品中多味药材有生物碱,因此不宜采用总碱测定法。

2.2 色谱条件的确定^[3] 采用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以 0.01 N KH_2PO_4 -甲醇(95:5)为流动相(含 1% 的三乙胺,并用 H_3PO_4 调整 pH=3.0),检测波长为 210 nm,色谱柱为 Lichrospher 100 RP-8(5 μm)4.5 $\times$ 250 mm,柱温为 40 $^{\circ}\text{C}$,流速为 1 ml/min,理论板数以盐酸麻黄碱峰计算,不低于 6000 时分离效果较好。

2.3 供试品溶液的制备 精密量取本品 2 ml,加水 3 ml,摇匀,加浓氨试液 1 ml,摇匀,用乙醚-乙醇(95:5)混合液提取 5 次(20、10、10、10、10 ml),合并提取液,置 50~60 $^{\circ}\text{C}$ 水浴上蒸干,残渣加 1% 盐酸甲醇溶液 2 ml 使溶解,置 50~60 $^{\circ}\text{C}$ 水浴上蒸干,残渣加流动相适量使溶解,转移至 5 ml 量瓶中,加流动相至刻度,摇匀,即得。

2.4 阴性样品溶液的制备 取不含麻黄碱药材的本品阴性样品,照供试品溶液的制备方法进行处理、制备、即得。

2.5 测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 ml,注入液相色谱仪,测定,盐酸麻黄碱对照品及样品中的盐酸麻黄碱保留时间为 9.1 分钟,而麻黄碱药材阴性对照样品在此保留时间无吸收,

说明其他成份对本法无干扰,本法专属性强。

2.6 线性关系考查 精密吸取盐酸麻黄碱对照品(批号 0722-0503,浓度为 0.1 mg/ml)2、4、6、8、10、12、14、16、18 μl ,按正文中的色谱条件测定峰面积,以峰面积积分值为纵坐标(Y),进样量为横坐标(X)绘制标准曲线,计算回归方程式: $Y = 200.9194X + 5.8393$, $r = 0.99994$ 。说明盐酸麻黄碱在 0.2~1.8 μg 范围内有良好线性关系。

2.7 稳定性试验 盐酸麻黄碱对照品溶液考查 30 天,其峰面积变化甚微, $RSD = 0.29\%$ ($n = 5$),说明其在上述色谱条件下较稳定。

2.8 重复性试验 取同一批次的样品 5 份,按上述的方法同时进行处理后检测,说明本法重复性较好, $RSD = 2.23\%$ 。

2.9 加样回收率试验 取同一批号的样品加入已知浓度的对照品液后测定其含量,然后计算对照品的回收率。结果平均回收率为 99.61%, $RSD = 0.11\%$ ($n = 5$)。

2.10 含量限度范围的确定 按上述方法测定 10 批样品,平均含量为 0.1878 mg/ml,再按平均含量的 80% 为含量的下限,既为 0.15 mg/ml。

3 结果与讨论

由于我国各地的麻黄碱药材中麻黄碱的含量存在差异,因此样品中的含量也存在较大的波动,目前药材收购不规范,采收季度、产地等都较难控制,生产企业应对药材的收购进行控制。

参考文献

- [1] 肖崇厚. 中药化学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1987:99.
- [2] 陆蕴如. 中药化学[M]. 贵阳:贵州人民出版社,1990:209.
- [3] 曹洪沛. HPLC 法测定复方福尔可定糖浆含量[J]. 药物分析杂志,1999,19(6):397.

中药口服液产生沉淀的原因分析及解决方法

★ 林繁珍 程火生 (江西省南昌济生制药厂 南昌 330115)

关键词:中药口服液;沉淀;原因分析

中药口服液是在传统中药汤剂和糖浆剂基础上发展起来的口服液体剂型,其不仅在常见病、多发病的治疗中发挥作用,而且在许多急症治疗中也收到良好效果,特别是一些有滋补强壮作用、益智延年、提高人体免疫力、能防病治病的名贵药材制成的口

服液更是深受患者欢迎。然而,中药口服液极易产生沉淀,这严重地制约了中药口服液的应用。为了解决此问题,本文从中药口服液产生沉淀的原因出发,对解决中药口服液沉淀问题的方法进行综述。

1 中药口服液产生沉淀的原因分析

1.1 提取液精制和配料 中药提取液中即含有有效成分,但同时也含有一些高分子杂质成分,如淀粉、蛋白质、树胶、粘液质、多糖、鞣质、色素等等,这些成分在受热时溶解性强,冷却后又逐渐析出,或者由于溶剂种类、温度、氧化、pH 值等变化,使口服液产生沉淀^[1]。另外,当使用不同溶剂和方法制备的提取液配液混合时,可能改变中药口服液中所含成分溶解性能而出现沉淀。

1.2 过滤 因滤过操作不慎或滤过方法选择不当,引入了不可见微粒,久置后聚集而出现沉淀。这种情况较常见,由于《中国药典》允许口服液中可存在少许摇之易散的沉淀,一般不太重视滤过操作,而小于光波长 1/4 的微粒一般不会被肉眼看见,常被忽略,然而,正是这些胶体分散的、通常条件下又不会被肉眼看见微粒,在外界因素的影响下,最容易“陈化”而聚集,出现可见的沉淀^[2]。

1.3 灭菌 生产过程中,加热灭菌可使得热敏性成分变性而引起沉淀。

1.4 包装材料 特别是直接接触药品的内包装材料,如处理不当,其可与药液产生化学反应,其中大多通过影响药液的 pH 值而产生沉淀。

1.5 储藏及环境 所含成分自身理化性质受储存条件、环境等外界因素的影响而发生变化而引起的沉淀。

2 解决中药口服液沉淀问题的方法

2.1 考察提取液的溶解性能,除去难溶性杂质或增加药物溶解度 从提取液的溶解性能考察入手,对含复杂成分的中药提取液,其溶解度受溶剂种类、用量、温度、搅拌程度、药物的粒径、晶型、溶液的 pH 等多种因素影响。要考察这些因素的影响程度和规律,虽然有一定的难度,但是当用不同溶剂与提取方法所得的半成品需要通过“配液”成型时,由于溶剂的改变,外界因素及各成分间相互影响,是否能分散形成稳定的溶液型液态制剂,是可以采用相应方法考察的。简便而直观的方法是将半成品加溶剂到规定体积(或成品有效浓度),经搅拌、溶解、滤过处理。若滤渣极少,滤液澄清,经低温与高温加速试验观察一定时间,若仍澄清,表明该提取物制成溶液型液态制剂,不会产生沉淀。若溶解后明显混浊或加速试验后出现混浊,应分析原因,出现混浊若是杂质引起,可采取更佳的精制方法除去杂质;若沉淀主要是由于有效成分而引起的,则可采用适宜的增加药物溶解度的方法加以解决^[2]。

2.1.1 选择适宜的精制方法除去杂质 (1)水醇法:林昱等^[3]比较超滤法、水醇法、滑石粉法、离心

法制备的脑康灵口服液的澄明度,结果发现水醇法(醇沉浓度为 75%)制备的脑康灵口服液,澄明度和稳定性优于其它方法。袁小生^[4]等也发现水醇法(醇沉浓度为 75%)制备的通脉口服液,其澄明度和稳定性优于上述其它方法。杨建春^[5]等采用低温醇沉工艺取代原来的常温醇沉工艺制备益母草口服液,改善了口服液的澄明度,放置过程中不再析出沉淀。汤艳红^[6]等用正交试验优选小儿腹泻宁口服液的澄清工艺,结果确定最佳工艺为水提取液 50%乙醇沉淀、醇溶液 pH 7.0、醇沉后再进行水沉。该工艺制备的小儿腹泻宁口服液经稳定性考察无沉淀产生。周进东^[7]等考察了搅拌对口服液水沉除杂的影响,结果表明水沉时搅拌破坏了已生成的沉淀的结构,阻止沉降颗粒的沉降,使生成的沉降颗粒再次溶解,从而使许多本可沉淀析出的杂质溶解在溶液里,不能除去。这样制得的口服液久置难免会出现沉淀。因此,通常醇沉、水沉时均须“静置”适当时间,严禁搅拌或振动以使沉淀充分形成,便于除去。

(2)加入适宜的澄清剂:

①壳聚糖:壳聚糖作为澄清剂,能去除药液中较大的悬浮杂质颗粒,使药液成为稳定的动力学体系,同时又能较多地保留高分子类有效成分,通常临用前用 1%醋酸配成 1%的壳聚糖溶液^[8]。彭智聪^[9]等将壳聚糖应用于清热解毒口服液的澄清,并与药典的醇沉制备方法比较,通过对绿原酸、栀子苷进行定性检查和对总黄酮进行定量检查,并进行了稳定性试验。结果表明壳聚糖絮凝法与醇沉法同样能使药液澄清,并且前者能更有效地保留药液中的有效成分,又能保证制剂的稳定性,缩短生产周期,降低成本。张洪^[10]等用壳聚糖作澄清剂制备芪黄口服液,结果表明壳聚糖能有效除去杂质,保留多糖等有效成分,成本低,工艺简单。

②101 果汁澄清剂:本品为水溶性胶状物质,因其在水中分散较慢,通常配成 5% (W/V) 水溶液后使用,提取液中的添加量一般为 2% ~ 20%^[11]。龚建平^[12]采用 101 澄清剂代替原水提醇沉工艺制备的无糖型桔红梨口服液,澄明度好,保存 18 个月无沉淀产生,解决了原工艺口服液贮存 4 个月后产生沉淀的问题。潘强^[13]等采用汉威斯特天然澄清剂法与乙醇法,对双根口服液的除杂效果进行比较研究。结果表明以汉威斯特天然澄清剂法处理药液,不仅解决了澄明度问题,而且对药液 pH 值及有效成分也无明显影响,更免去了使用乙醇的费用及回收乙醇的能源消耗,降低了生产成本。

③ZTC1 + 1 天然澄清剂:王雅杰^[14]等用 ZTC1 + 1 天然澄清剂制备生产抗病毒口服液,经过 1 年来的生产实践证明,经处理的口服液在放置 1 个月或更长时间后也不会出现沉淀。王芳^[15]采用 ZTC1 + 1 天然澄清剂对金翘感冒口服液的澄清工艺进行研究,较好地解决了成品的澄明度问题。

④明胶:任玉庆^[16]以健脑糖浆为例,用加入适量明胶溶液调节 pH 的方法来提高中药口服液的澄明度。结果表明明胶与药液杂质的沉淀反应,在 pH4 ~ 5 时最为灵敏,故在加入明胶后,溶液的 pH 值应调于此范围内,其用量应视组方、配伍的不同而加以区别。留样观察证实,用本工艺所制得成品解决了煎煮法难以解决的澄明度问题。

(3)大孔树脂法:张春艳^[17]通过采用大孔树脂法精制制备脑康口服液,结果表明经大孔树脂精制的脑康口服液澄明度明显提高,而且大孔树脂法精制脑康口服液的质量明显高于醇沉法制得的脑康口服液,还可缩短生产周期。

2.1.2 增加药物溶解度 (1)调整 pH 值:生脉饮口服液发生混浊、沉淀的主要原因是溶液的酸碱度不适宜,其有效成份不能在适宜的环境中保持稳定的状态而被水解、游离而析出。如邵云生^[18]把 pH 值调到 8,制成半成品后静置沉淀,再配制成生脉饮口服液,从而除掉了生脉饮口服液的混浊、沉淀,使药液保持较好的澄明度。杨丽姣^[19]对复方大黄口服液澄明度的影响因素进行研究,结果发现 pH 值是影响澄明度的主要因素,在配置过程中控制 pH 至 6.7 ~ 7.0 能解决复方大黄口服液的澄明度问题。

(2)加入增溶剂:谢文健^[20]等通过加入不同剂量的增溶剂吐温-80 或调节消痤灵口服液的 pH 值,明显地改善了消痤灵口服液的外观质量,解决了其沉淀问题。实验还表明,吐温-80 在一定用量范围内均无沉淀物产生,吐温含量越高,过滤越容易,澄明度越好。

2.2 采取有效的过滤方法 2.2.1 高速离心法 本法可达到有效地除去溶液中不可见微粒,防止澄清药液久置后出现沉淀,还可以有效地防止中药有效成分的遗失,不影响到有效成分的含量,能最大限度地保存药物的活性成分,而且使工艺流程大为缩短,成本降低^[21]。奉建芳^[22]等选取归脾汤、小柴胡汤、一贯煎 3 个古方为研究对象,对用高速离心法、多级过滤法、水醇法制备中药口服液的生产工艺进行了比较研究,结果表明高速离心法用于制备中药口服液在保留多糖等成分及保证成品澄明度上要优于其他两种方法。

2.2.2 加入助滤剂 田吉^[23]等为了寻求改善血汗净口服液澄清度的方法,分别对制备工艺中醇沉浓度、pH 值、增溶剂、助滤剂等影响因素进行考察,结果发现调 pH 值和使用增溶剂对口服液的澄清度均无明显改善,而当在最后一次过滤时加入滑石粉助滤,可明显改善血汗净口服液的澄清度。

2.2.3 超滤法 本法是以多孔性半透膜——超滤膜(孔径在 0.1 μm 以下,能够除去比膜孔大的微粒和微生物),作为分离介质的膜分离技术,具有分离不同分子量分子的功能和能耗低,无二次污染,纯化效率高的优点^[24]。马涵涛^[25]采用水醇法和超滤法两种方法分别制备麻杏止咳口服液,并从澄明度、主要有效成分麻黄碱含量等方面进行评价,结果表明超滤法优于水醇法,制备的麻杏止咳口服液不产生沉淀。李十中^[26]等设计制作了超滤设备 TUOL-1 型口服液过滤装置,改进蜂乳精口服液的生产工艺为提取液→过滤→药液配制→超滤→灌装,结果证明新工艺解决了原口服液的沉淀问题,可有效地保留药物有效成分,并且通过过滤装置的改进使超滤膜能够适用于浊度高、粘度大的药液处理。血府逐瘀口服液的生产过程中,由于蜂蜜的加入对复方成份起了絮凝和结团作用,使产品出现沉淀。针对这一现象,柴国墉^[27]等采用微孔滤膜以及截留分子量为 10 000 和 30 000 道尔顿的超滤膜进行了终端膜分离试验。结果表明处理后的血府逐瘀口服液澄清度得到了很大的改善。张学著^[28]用超滤法制备通宣理肺口服液,结果证明超滤法不仅可以改善口服液的澄清度,而且能保持原有的药效及安全性,提高了通宣理肺口服液的质量。

2.3 选择适宜的灭菌方法

采用微波、低温间歇等灭菌方法或者生产全过程采取无菌操作,避免温度对药液澄明度的影响。例如余涛^[29]等在大黄附子口服液制备中,发现采用常规煮沸灭菌和高压灭菌后的口服液色泽加深,澄明度降低,易产生沉淀。而改用微波灭菌法对大黄附子口服液进行灭菌,结果口服液的颜色和澄明度与未灭菌时无差异,久置无沉淀产生,并且霉菌总数和大肠杆菌数也可达到药典规定。

2.4 选用适宜的包装材料

一般根据药物的性质,采用加速试验的方法选用适宜的包装材料。例如选用玻璃管制口服液瓶,在使用前应考察玻璃瓶碱性离子的释放可能导致药液 pH 值的改变,从而使对 pH 值敏感的药物变质;要考察药物是否易被玻璃吸收;光线是否会通过玻璃使药物分解;玻璃脱片是否会改变药物的澄明度

等问题。口服液体药用塑料瓶耐油能力差,不宜存放芳香性、油脂性药物。天然橡胶塞成分较复杂,化学稳定性差,易老化,屏蔽性能、密封性差,当口服液与其接触后,其中一些物质可溶出并进入药液,使药液出现异物或沉淀^[30]。

3 结束语

中药口服液久置易沉淀的问题严重影响了其内在质量和疗效,研究解决中药口服液的沉淀问题,有利于加快中药现代化进程,大幅提高中成药出口创汇能力。我们认为,中药口服液沉淀问题的研究是一个系统工程,涉及到药材的提取、精制、成型技术和包装等诸多方面,需要多学科的共同参与。我们相信,随着现代科学技术的发展,新的制药技术、更合理的制剂工艺以及优良的包装材料将逐步在中药口服液生产中得到广泛地应用,这不仅可以使其沉淀问题得到妥善地解决,而且可以提高药物的疗效,同时这也将为中药口服液剂型的应用和发展开辟广阔的前景。

参考文献

- [1] 余三红. 中药口服液制剂研究概况[J]. 实用医技杂志, 2003, 1(5): 541-542.
- [2] 徐莲英, 侯世祥. 中药制药工艺技术解析[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 535.
- [3] 林昱, 李新田, 朱学莉, 等. 不同工艺制备脑康灵口服液的实验研究[J]. 中华医药学杂志, 2003, 2(5): 11-12.
- [4] 袁小生, 周艳. 不同工艺制备通脉口服液的实验研究[J]. 中成药, 2001, 23(12): 868-869.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 周进东, 罗兴洪. 搅拌对口服液水沉除杂的影响[J]. 基层中药杂志, 2001, 15(4): 21-22.
- [8] 周庆芬, 林军, 刘冬生. 壳聚糖澄清吸附作用的研究进展[J]. 中国药业, 2003, 12(5): 76-77.
- [9] 彭智聪, 张少文, 刘德焱, 等. 壳聚糖用于清热解暑口服液澄清工艺的探讨[J]. 中成药, 2000, 22(4): 299-300.
- [10] 张洪, 罗毅, 彭燕. 壳聚糖用作澄清剂制备芪黄口服液[J]. 华

西药学杂志, 2002, 17(6): 478-479.

- [11] 董方言主编. 现代实用中药新剂型新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 54-55.
- [12] 龚建平, 戴妙庆. 无糖型桔红梨口服液澄清工艺研究[J]. 中国药业, 2000, 9(9): 36.
- [13] 潘强, 仲华, 郭晓华, 等. 汉威斯特天然澄清剂处理双根口服液的工艺研究[J]. 中国药业, 2004, 13(4): 56-57.
- [14] 王雅杰, 王桂玲, 廖腊贵, 王袁北. 澄清剂在制剂室生产中中药口服液中的应用[J]. 中医学报, 2000, 3: 71-72.
- [15] 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.
- [16] 任玉庆. 明胶 pH 法在中药口服液澄清中的应用[J]. 时珍国医国药, 1998, 9(3): 264.
- [17] 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.
- [18] 邵云生. 怎样去除生脉饮口服液混浊沉淀[J]. 时珍国医国药, 1999, 10(1): 31.
- [19] 杨丽姣. 复方大黄口服液澄清度的影响因素[J]. 中国药房, 2001, 12(9): 556.
- [20] 谢文健, 张志祖, 陈燕芬. pH 值和吐温对中药口服液消旋灵外观质量的影响[J]. 赣南医学院学报, 2002, 22(1): 40-41.
- [21] 翁幼武, 刘艺, 张琦. 高速离心法在中药口服制剂工艺中的应用[J]. 中国药业, 2005, 14(11): 79-80.
- [22] 奉建芳, 罗杰英. 高速离心法等制备中药口服液比较研究[J]. 中成药, 1996, 18(12): 7-8.
- [23] 田吉, 冯文字, 肖顺汉. 改善血汗净口服液澄清度的实验研究[J]. 重庆中草药研究, 1999, 40: 87-88.
- [24] 吕宏凌, 王保国. 微滤、超滤分离技术在中药提取及纯化中的应用进展[J]. 化工进展, 2005, 24(1): 5-9.
- [25] 马涵涛. 麻杏止咳口服液生产工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(1): 25.
- [26] 李十中, 吴丽莉, 陈炜. 中药口服液生产新工艺及其设备[J]. 中草药, 2001, 32(2): 120-122.
- [27] 柴国塘, 马仁川, 于江波. 血府逐瘀口服液的膜分离澄清研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2005, 7(3): 53-57.
- [28] 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, 2003, 33(6): 283-285.
- [29] 余涛, 高景萃, 冯淑明, 等. 微波在大黄附子口服液制备中的应用[J]. 中成药, 2004, 26(10): 34-36.
- [30] 黄惠华, 田维荣, 宴马成. 药品包装材料对液体药剂质量的影响[J]. 药学实践杂志, 2004, 22(6): 352-354.

HPLC 法测定双橘颗粒的含量

★ 黄贵平 姚志丹 贺小桂 (江西南昌济生制药厂 南昌 330115)

关键词: HPLC; 双橘颗粒; 化橘红

双橘颗粒为江西南昌济生制药厂 2007 年批准的 6 类新药(中药)批准文号: 国药准字 20070021.

具有清肝理气, 活血化痰之功效。用于子宫肌瘤且中医辨证属于气滞血瘀兼痰热交结证, 症见: 经行量