

## 百瑞口服液澄清工艺研究

闫俊<sup>1,2</sup>, 宣伟东<sup>1</sup>, 卞俊<sup>1</sup> (1. 解放军 411 医院药学科, 上海 200434; 2. 江西中医学院药学院, 江西 南昌 333004)

**[摘要]** 目的 采用 II 型 ZTC1 + 1 天然澄清剂, 建立百瑞口服液的澄清工艺。方法 考察澄清剂的加入顺序、加入量、澄清时间对口服液澄清度的影响; 采用 HPLC 法测定口服液中紫云英苷含量, 采用紫外分光光度法测定口服液中总黄酮含量。结果 确定了口服液的澄清工艺: 以先 B 组分后 A 组分的次序加入 20% 的澄清剂, 各组分的澄清时间均为 12 h。结论 ZTC1 + 1 天然澄清剂不影响紫云英苷及总黄酮等有效成分的含量, 可作为制备百瑞口服液的除杂澄清工艺。

**[关键词]** 百蕊草; 口服液; ZTC1 + 1-II; 澄清工艺

**[中图分类号]** R94 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006 - 0111(2013)01 - 0032 - 03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.01.009

## Study on clarification process of Bairui oral liquid

YAN Jun<sup>1,2</sup>, XUAN Wei-dong<sup>1</sup>, BIAN Jun<sup>1</sup> (1. The 411th Hospital of PLA, Shanghai 200434, China; 2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 333004, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish a optimum clarification process of Bairui oral liquid with new ZTC1 + 1-II natural clarifying agents. **Methods** The effects on clarification of Bairui oral liquid were evaluated based on the factors such as adding sequence, added amount and clarification time of ZTC1 + 1-II clarifiers A and B. The contents of astragaloside and total flavones were determined by the HPLC and UV methods respectively to evaluate the removing activities of ZTC1 + 1-II on active components. **Results** The selected clarification process conditions were: adding 20% percentage of each components of ZTC1 + 1-II to the condensed herb extract solution, the adding sequence was clarifiers B before clarifiers A, and the clarification time was 12 h, respectively. **Conclusion** The contents of astragaloside and total flavones were not decreased by clarification process, ZTC1 + 1-II could be used as the removing impurity of Bairui oral liquid.

**[Key words]** *Thesium chinensis* Turcz.; oral liquid; ZTC1 + 1-II; clarification process

百瑞口服液为我院临床应用多年的特色制剂, 其主要成分为中药百蕊草 *Thesium chinensis* Turcz., 具有清热解毒, 补肾涩精之功效<sup>[1]</sup>。本品具有利尿、消除水肿、降低尿蛋白、降血脂、提高血清蛋白等作用, 对阿霉素诱导的肾病综合征大鼠具有良好的治疗效果<sup>[2]</sup>。本品尚有良好的抗菌、抗病毒、抗炎作用, 对上呼吸道感染、肺炎、扁桃体炎症疗效显著。遵循民间对百蕊草传统的用药方法, 本品采用水煎煮工艺制备。该工艺保留了药材中的多糖类有效成分, 但无法有效去除由鞣质、蛋白质、树脂、蜡质等不稳定胶体形成的絮状沉淀, 影响产品外观和澄清度。ZTC1 + 1 为近年来应用较多的去杂天然澄清剂, 对多糖、黄酮、生物碱、皂苷等中药有效成分几无影响, 具有高效、安全无毒、无残留等特点<sup>[3]</sup>。本文研究了 II 型 ZTC1 + 1 天然澄清剂对本品的澄清工艺, 同

时考察了澄清剂对紫云英苷及总黄酮等有效成分的影响。

### 1 试药与仪器

百蕊草药材于 2010 年 5 月采自湖北荆州, 由第二军医大学药学院生药教研室郑汉臣教授鉴定为 *Thesium chinensis* Turcz。II 型 ZTC1 + 1 天然澄清剂(天津正天成澄清技术有限公司)、紫云英苷对照品(批号 10062122, 含量 98%, 上海同田生物技术有限公司)、芦丁标准品(批号 100080-200306, 含量 91.7%, 中国药品生物制品检定所); 苯甲酸钠、蔗糖、乙腈、乙酸、甲醇、乙醇、三氯化铝均为分析纯。

LC-40AT 高效液相色谱仪、SPD-10Avp 紫外检测器、N2000 色谱工作站(日本岛津); AB104-N 电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司); UV-2550 紫外分光光度仪(日本岛津)。

### 2 方法与结果

**2.1 澄清剂的配制** A 组分配制: 称取 II 型 ZTC1

**[基金项目]** 上海市卫生局局级科研课题(2012085 号)。

**[作者简介]** 闫俊(1984-), 男, 硕士研究生, E-mail: yanjun0828@126.com。

**[通讯作者]** 宣伟东, Tel: (021) 65280289, E-mail: wxuan@hotmail.com。

+1 澄清剂 A 组分细粉 5.0 g,先用少量纯化水溶解,搅拌成糊状,待形成胶液后加入适量纯化水,溶胀 24 h,配成 1% 的溶液。B 组分配制:称取 B 组分 5.0 g,先用少量 1% 醋酸溶解,充分搅拌,待形成胶液后,加入适量 1% 醋酸,溶胀 24 h,配成 1% 的溶液。

**2.2 口服液的制备** 取百蕊草 100 g,洗净,10 倍水量煎煮提取 3 次,每次 2 h,合并煎液,三层纱布过滤,滤液减压浓缩,自然冷却,定容,共制成 200 ml 口服液,待用。每次试验的口服液均为新鲜制备。

**2.3 澄清剂加入次序的确定** 分别量取 10 ml 口服液,置于 3 支 25 ml 带塞试管内,1 号试管先加入 A 组分 2 ml,振摇 2 min,放置 30 min,再加入 B 组分 2 ml,振摇 2 min,放置 30 min 后采用 5 层纱布过滤,室温放置;2 号试管 A、B 组分加入顺序相反;3 号试管为空白组,不做任何处理。上述实验平行操作 3 次,逐日观察沉淀沉降与溶液澄明度,连续观察 7 d。结果显示,空白组于第 2 天出现沉淀,至第 6 天出现明显浑浊。1 号试管第 3 天出现少量沉淀,第 6 天变浑浊。2 号试管至第 5 天才出现少量沉淀,7 d 内较澄清。上述结果表明,ZTC1 + 1 澄清剂能明显改善口服液的澄清度,加入次序以先加 B 组分,再加 A 组分为好。

**2.4 澄清剂用量考察** 取 9 支 25 ml 带塞试管,编号为 1~9 号,依次分为 3 组,每支试管中分别加入 10 ml 口服液。先在各组试管中依次分别加入 B 组分各 1.0、1.5、2.0 ml,振摇 2 min 后,放置 30 min,再在各组的每支试管中依次分别加入 A 组分各 1.0、1.5、2.0 ml,振摇 2 min,放置 30 min,5 层纱布过滤,室温放置。上述实验平行操作 3 次,逐日观察沉淀

沉降与溶液澄明度,连续观察 7 d。结果显示,第 1、2 组均在第 3 天出现沉淀,第 1 组在第 7 天显浑浊,第 2 组较第 1 组有改善,未见浑浊。第 3 组 7、8 号试管在第 4 天出现微量沉淀,9 号试管在第 5 天才出现微量沉淀,7 d 内澄明度良好。上述结果提示,在 10 ml 药液中依次分别加入 2 ml B、A 组分,澄清效果最好。

**2.5 澄清时间的考察** 取 9 支 25 ml 带塞试管,编号为 1~9 号,依次分为 3 组。每支试管中分别加入 10 ml 口服液,2.0 ml B 组分,振摇 2 min 后,各组依次分别放置 0.5、6.0、12 h 后,各组分别加入 A 组分 2 ml,振摇 2 min 后,各组每支试管依次放置 0.5、6.0、12 h,5 层纱布过滤,室温放置。另取 1 支试管,加入 10 ml 口服液,以纯化水代替澄清剂,同法操作,放置时间为 12 h,作为空白对照。上述实验平行操作 3 次,逐日观察沉淀沉降与溶液澄明度,连续观察 7 d。结果显示,与空白对照相比,ZTC1 + 1 澄清剂具有良好的除杂能力,A、B 两组分的澄清时间越长,澄清效果越好。其中 9 号试管放置 7 d 后未见沉淀出现,表明两组份的澄清时间,均应超过 12 h,效果最为明显。

**2.6 口服液中紫云英苷的含量测定**<sup>[4]</sup> 采用 HPLC 法测定。

色谱条件与系统适应性试验: C<sub>18</sub> 色谱柱(250 mm × 4.6 mm 5 μm),乙腈-水(23 : 77,用乙酸调节 pH 至 3.85) 为流动相,流速 1.0 ml/min,柱温 25 °C,检测波长 346 nm。在上述条件下,对照品主峰理论塔板数不低于 4 900,样品色谱中,紫云英苷色谱峰的分离度大于 1.5,拖尾因子在 0.95 ~ 1.05 之间(图 1)。

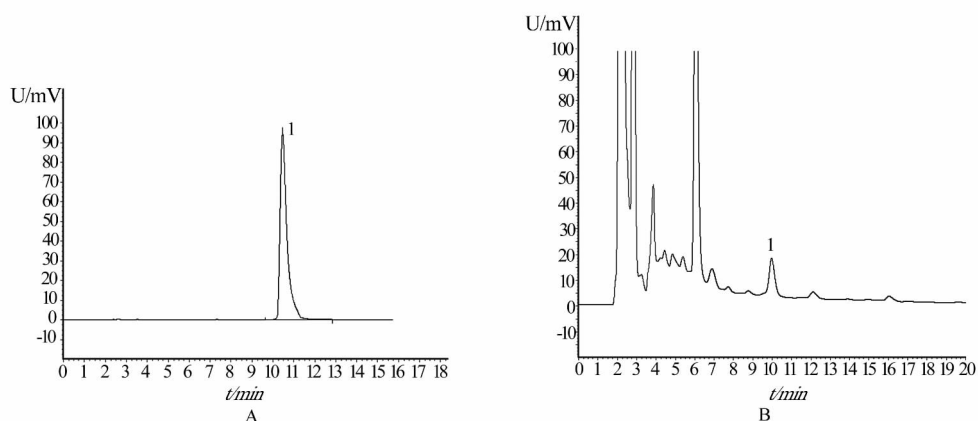


图 1 紫云英苷对照品(A)与样品(B)的 HPLC 色谱图  
1-紫云英苷

对照品与供试品溶液的制备:精密称取干燥至恒重的紫云英苷对照品 10.0 mg,置于 25 ml 量瓶中,甲醇溶解,并稀释至刻度,摇匀,制成 0.4 mg/ml 对照品贮备液,精密量取对照品贮备液 1.5 ml,置于 10 ml 量瓶中,加入甲醇至刻度,摇匀,即得浓度为 60  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的对照品溶液。精密量取口服液 10 ml (含 5 g 药材),置于 25 ml 量瓶中,加甲醇定容至刻度,摇匀,经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

测定法:分别精密吸取对照品溶液及供试品溶液各 20  $\mu\text{l}$  注入液相色谱仪,外标法计算紫云英苷含量。

2.7 口服液中总黄酮的含量<sup>[5]</sup> 采用紫外分光光度法测定。

对照品溶液制备:精密称取干燥至恒重的芦丁标准品 10 mg,置于 50 ml 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得浓度为 0.2 mg/ml 的对照品溶液。

标准曲线的绘制:精密量取对照品溶液各 0.1、2.3、4.5 ml,分别置于 25 ml 量瓶中,加甲醇至 10 ml,依次分别加入三氯化铝试液 1 ml,摇匀,再加甲醇至刻度,摇匀,暗处放置 15 min。以第一瓶为空白,照分光光度法(中国药典 2010 版一部附录 V A) 在 215 nm 波长处测定吸光度,以芦丁浓度为横坐标,吸收度为纵坐标,绘制标准曲线。

测定法:精密量取本品 5 ml,置于 25 ml 量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀。取上述溶液适量,滤过,精密量取续滤液 0.5 ml,照“标准曲线的绘制”项下的方法,测定吸收度,从标准曲线上读出供试品溶液中相当于芦丁的总黄酮含量,计算,即得。

2.8 澄清工艺验证 根据上述澄清实验结果,初步确定了采用 ZTC1 + 1 澄清剂的口服液制备工艺:百蕊草 5.0 kg,洗净,加 10 倍水量煎煮提取 3 次,每次 2 h,合并药液,三层纱布过滤,滤液减压浓缩,冷却后加纯化水,定容至 7.0 L。加入 ZTC1 + 1 天然澄清剂的 1% B 组分水溶液 1.4 L,搅拌 30 min,静置 12 h 后加入澄清剂 A 组分的 1% 醋酸溶液 1.6 L,搅拌 30 min,静置 12 h 后 5 层纱布过滤,滤液用 1% 苏打水调节 pH 至约 6.5,加纯化水适量,定容至 10 L,分装,105  $^{\circ}\text{C}$  灭菌 30 min,即得。共配制 3 批口服液,另按传统水煎方法,不采用澄清剂,配制 3 批制剂。配制完毕后,测定各批样品

中紫云英苷及总黄酮含量,观察沉淀沉降及溶液澄明度,结果见表 1。

表 1 百蕊口服液澄清工艺验证试验结果

工艺条件	批号	紫云英苷含量 (mg/ml)	总黄酮含量 (mg/ml)	澄明度情况
ZTC1 + 1 除杂	101101	0.151	0.695	药液澄明 3 月
	101112	0.158	0.820	内无沉淀
	101115	0.163	0.876	
传统水煎	101105	0.174	0.823	药液浑浊,
	101113	0.169	0.917	1 周内出现
	101116	0.171	0.852	大量絮状沉淀

验证结果显示,采用澄清剂澄清工艺的口服液,其紫云英苷和总黄酮含量与传统水煎煮法相比有略微下降,但无明显差异。提示经 ZTC1 + 1 吸附除杂处理,可实现不影响本品有效成分含量的前提下,大幅提高口服液澄明度的目的,上述澄清工艺适合本品的制备。

### 3 讨论

II 型 ZTC1 + 1 天然澄清剂为新型食品添加剂,由 A、B 两组分组成。一组分起主絮凝作用,另一组分起辅助絮凝作用。在本工艺工程中,体现了其絮凝过程快,不需调整药液 pH 值,不引入异味,不残留,热稳定性好等特点。初步建立的澄清工艺,在有效去除水煎煮液中胶体不稳定成分的同时,可避免多糖、黄酮类等有效成分的损失,有利于提高本品的稳定性与有效性。该方法尚有成本低廉,适合扩大生产的优点,可替代传统水提醇沉的中草药口服液制备方法。

### 【参考文献】

- [1] 国家中医药管理局,中华本草编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科技出版社,1999,2: 595.
- [2] 宣伟东,唐大海,卞俊,等. 百蕊草对阿霉素肾病大鼠治疗作用的实验研究[J]. 药学实践杂志,2012,30(6):443.
- [3] 祝志贤,梁秋文,程婉玲. ZTC1 + 1 天然澄清剂在清开灵口服液制备工艺中的应用[J]. 药学实践杂志,2009,27(4):274.
- [4] 刘洋,邓玉林,禹玉洪,等. RP-HPLC 测定百蕊草中紫云英苷的含量[J]. 中国中药杂志,2006,31(21):1766.
- [5] 王峥,李绍顺. 百蕊草药材及其制剂中总黄酮的含量测定[J]. 中成药,2007,29(1):138.

[收稿日期]2011-11-29

[修回日期]2012-10-17