

提高中药液体制剂稳定性的新技术与新方法研究进展

徐 莉, 王少平, 陈燕瑞, 代 龙[△]

(山东中医药大学, 山东济南 250355)

摘要: 总结近几年来提高中药液体制剂稳定性的新技术与新方法。分别从超滤膜过滤技术, 纳滤膜过滤技术, 离心技术, 壳聚糖沉淀法, ZTC 絮凝剂法和黄原胶方法等方面来阐述提高中药液体制剂稳定性的优势。

关键词: 中药液体制剂; 稳定性; 絮凝

中图分类号: R283

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2014)04-0093-04

中药液体制剂是中药的重要组成部分, 主要包括口服液, 合剂, 注射剂等不同的剂型^[1], 同时由于中药材自身有效成分的差异性, 以及在提取、浓缩、纯化所存在的不同问题, 中药液体制剂存在澄明度差, 放置过程中析出沉淀, 发生颜色变化, 出现絮凝, 分层, 药效降低, 甚至变质等稳定性问题^[2]。因此解决中药液体制剂稳定性问题是目前控制中药液体制剂的质量关键所在, 因此采用新技术与新方法来解决中药液体制剂稳定性的问题是存在必要性。本文主要总结近几年来为解决中药液体制剂稳定性而采用的新技术与新方法。

1 提高中药液体制剂稳定性的新技术

1.1 膜分离技术

膜分离技术是目前常用到的分离新技术, 膜分离技术主要的原理是采用膜孔径的大小, 将分子量或者分子直径大小不同的物质分离, 从而达到保留有效成分, 剔除杂质成分的目的^[3], 目前膜分离技术主要包括纳滤技术, 超滤技术, 微孔滤膜技术, 反渗透技术以及电渗析等^[4]。但在提高中药液体制剂稳定性过程中主要采用的是纳滤技术, 超滤技术。

1.1.1 纳滤技术

纳滤技术是近几年开始普遍使用的分离技术, 其主要的驱动力量是外部施加的压力, 药液的浓缩不经过长时间的加热, 不会产生大量的热能转化, 可以增加易挥发, 加热分解的有效成分的保留量。使药液中的有效成分含量大大增加, 因此纳滤具有节能, 生物活性物质保留率高, 便于携带等优点^[5]。

周锦珂等^[6]采用分子截留量在 10 000 的纳滤膜对丹参注射液中丹酚酸 B 的纯化进行无加热浓缩后, 得出经过纳滤膜的药液中丹酚酸 B 的保留量比传统加热提取的高出 4.97%, 成分富集率高达 10 倍以上。因此说明纳滤技术具有能提高中药液体制剂的有效成分, 增加其稳定性的特点。李鑫等^[7]采用截留相对分子质量为 150 的纳滤膜对胸腺五肽进行处理, 结果表明采用分子截留量为 150 的纳滤膜对胸腺五肽的分子截留量可以达到 98.66%, 所以完全可以作为理想的浓缩技术。丁亚波等^[8]采用纳滤技术与传统醇沉方法进行联合使用除去杂质, 实验得出先采用醇沉方法再经 500D 的纳滤膜处理后, 发酵液中的酸不溶性成分明显减少, 处理后的样品完全符合国家药品标准, 而且还减少了浓缩成本。

1.1.2 超滤技术

超滤技术与纳滤技术相似, 主要的不同点在于超滤膜的孔径要比纳滤膜大, 因此在使用上更加广泛。超滤膜主要的原理是在常温下通过改变药液自身流速与外界压力, 使药液流经超滤膜面时利用物质分子量的大小实现分离, 提高液体制剂澄明度^[9]。与传统技术相比, 超滤技术具有去除杂质效果好, 节能等优点。李贺敏等^[10]通过活性炭法与超滤法分别对活血通络注射液进行实验, 以内毒素含量与悬浮颗粒粒径大小为指标, 结果得出采用 5、10 kDa 分子截流量的超滤膜对注射液中的热源内毒素消除率在 95% 以上, 而且采用超滤膜处理后的注射液中

收稿日期: 2013-12-31

作者简介: 徐莉(1991-), 女, 山东章丘人, 在读硕士研究生, 研究方向: 中药新制剂与新剂型研究。

[△]通信作者: 代龙, E-mail: wsp.0104@163.com

悬浮颗粒粒径大小明显小于采用活性炭法处理的药液悬浮颗粒粒径。

孙晶波等^[11]采用不同分子截流量的超滤膜对冠心宁口服液进行试验,以药液中总酚酸保留量与细胞内毒素消除率为指标,得出选择 10 KD 的超滤膜能有效降低冠心宁注射液中的细菌内毒素;同时超滤膜的孔径对有效成分保留量和细菌内毒素有显著影响;使用超滤对冠心宁注射液的整体化学成分总量影响不大。可以表明超滤技术在保留有效成分上的优势。李应东等^[12]采用超滤膜技术处理当归补血汤,以 H_2O_2 对人脐静脉细胞的损害情况为指标,结果表明药液经过超滤膜技术处理后,能够明显减少 H_2O_2 对人体静脉细胞的损害程度,增加细胞 DNA 的复制速度,显示出了超滤技术的良好前景。王永香等^[13]采用聚砜材质超滤膜(分子截流量 10 000)对热毒宁注射液脱碳液进行试验,得出使用聚砜材质的超滤膜可以对热毒宁注射液中残留的树脂与草酸盐具有很有的祛除作用,同时可以完全去除注射液中的细胞内毒素。为使有效成分保留更好,在试验中也可对超滤技术进行改进,同样也达到了很好的效果。祝倩倩等^[14]采用微滤与超滤联合使用对注射用芪红脉通进行浓缩处理,结果发现采用微滤与聚丙烯-100 000 超滤膜联合使用时既能有效去除固含物与高分子物质,又能保留有效成分,特别适合于注射用芪红脉通的精制。

1.2 离心技术

离心技术是利用高速离心机在高转速的条件下产生的离心力大于物质本身的重力而实现分离的技术,按照离心机的转速不同,可以分为低速离心,高速离心,超高速离心等。李静等^[15]采用不同方法对健儿消食口服液澄清度进行考察,对各种方法进行澄清评分后得出自然沉降法>高速离心法>乙醇沉淀法>ZTC1+1-Ⅲ型天然澄清剂法>壳聚糖澄清剂法。但是高速离心方法对成分的保留率是最高的,可以说明离心技术在有效成分保留上具有优势。孙姣等^[16]采用絮凝沉淀方法与离心技术联合使用处理养阴清肺糖浆,结果发现采用絮凝-离心处理后药液中甘草酸和芍药苷的保留率分别为 86% 与 95%,浊度为 1.3 NTU。同时与醇沉法相比,药液中甘草酸的含量提高了 25%,絮凝方法-离心分离技术对养阴清肺糖浆原药提取液的净化效果明显,有效成分含量、药液澄清度及稳定性较高。

2 提高中药液体制剂稳定性的新方法

提高中药液体制剂稳定性的传统方法包括水提醇沉方法,醇提水沉方法,盐析法,传统表面活性剂增溶方法等,与传统方法相比,新方法具有使用量少,节约成本,对药液的成分损失量小等优点。

2.1 絮凝沉淀方法

絮凝沉淀法亦称吸附澄清方法^[17],是指将中药提取液或提取后的浓缩液中加入絮凝沉淀剂,絮凝沉淀剂以吸附架桥和电子中和的原理与药液中的蛋白质、果胶、粘液质、鞣质等杂质发生分子间作用,使之沉降,经过滤去除溶液中的沉淀物质,以达到精制和提高制剂质量的一种新方法。絮凝剂又称吸附澄清剂,目前常用的有壳聚糖,ZTC 系列,蛋清等^[18]。其中壳聚糖絮凝方法,ZTC 絮凝方法在控制中药液体制剂澄明度比较常用,具有广泛的应用前景。

2.1.1 壳聚糖与 ZTC 絮凝沉淀方法

2.1.1.1 壳聚糖絮凝沉淀方法

壳聚糖是甲壳素经强碱水解或酶解脱去糖基上的部分或全部乙酰基后的产物,也叫做水溶性甲壳素,使用时一般先要用稀酸液充分润胀 24h 可以使用^[19]。润胀后的稀酸溶液中的壳聚糖能与药液的杂质分子很好的结合形成共沉淀来达到使药液澄清的目的,孙星等^[20]考察壳聚糖絮凝沉降法对葛根芩连汤中黄酮及生物碱类成分的影响。以葛根素、黄芩苷、盐酸小檗碱、浸膏率作为考察指标,结果表明药液质量浓度 0.78 g/mL,壳聚糖加入量 10%、药液 pH=6,壳聚糖的沉淀效果最佳,成分保留量明显优于传统方法组。罗兰等^[21]采用壳聚糖代替蛋清沉淀法对排铅口服液进行澄清实验,并通过正交试验进行优选,最后得出壳聚糖在絮凝温度为 50℃,壳聚糖加入量为 0.2%,药液 pH 为 5.0 的条件下,絮凝效果最好,口服液的澄明度,有效成分保留量均优于蛋清沉淀法。陈青等^[22]采用壳聚糖对解酒保肝口服液进行澄清实验,得出在药液浓度在 0.9 g/mL,壳聚糖与药液比例在 1:1,药液 pH 在 3.0 时,口服液的澄清效果最佳,有效成分保留最好。

2.1.1.2 ZTC1+1 絮凝沉淀方法

ZTC1+1 为一种天然澄清吸附剂,作用原理与壳聚糖沉淀相似,但其自身具有不易分解,不影响有效成分含量等优点,现在被大量应用于制剂生产中,ZTC1+1 目前分为 4 种类型,分别为 I、II、III、IV 型^[23]。

ZTC1+1 I型主要用于去除蛋白质、鞣质等,Ⅱ型目前主要用于除去固体制剂,主要是除去蛋白质、鞣质等杂质成分,保留多糖组分、氨基酸等,从而为下一步的制剂处理提供条件。Ⅲ型与Ⅳ型用途相似,主要用于中药浓缩液的纯化,絮凝效果优于Ⅱ型。

祝志贤等^[24]采用ZTC1+1天然澄清剂对清开灵口服液澄明度进行实验,以口服液中含氮量作为指标,同时正交试验考察条件,可以得出采用ZTC1+1型作为絮凝剂时,在很好地保留有效成分基础上,又能不带入ZTC的残留物质,很好地保证了制剂稳定性。王泽锋等^[25]采用ZTC1+1-Ⅲ型用于防感喷雾剂的精制。以以连翘苷转移率和总苷保留率作为评价指标,可以得出ZTC1+1Ⅲ絮凝澄清剂澄清效果好,经济实用,可用于防感喷雾剂的精制工艺。可以说明ZTC的澄清效果是显著的。

唐爱莲等^[26]通过ZTC 1+1对银杏口服液的絮凝试验,通过HPLC对絮凝后的药液中黄酮含量进行测定,得出处理后黄酮含量明显升高,杂质去除完全,口服液质量,色泽,澄清度较好,由此可得得出ZTC在中药除去杂质成分中具有很好的效果。

2.2 黄原胶增溶方法

黄原胶也称汉生胶或苦胶,是采用黄单胞菌属微生物对糖发酵作用后提炼成的一种生物高分子多聚糖^[27],黄原胶在水中可以溶胀为胶体溶液,利用其性质,可以与溶液中的难溶成份结合,达到使溶液稳定的作用。目前国内黄原胶被大量应用在饮品中,可以增加液体黏度,增加口感^[28]。国外早已将黄原胶做为药用辅料纳入药典^[29]。

黄原胶在西药中可以作为药用辅料与维生素类、镇静类、抗炎类等药物混合^[30],从而实现缓控的目的。而在增加中药液体制剂稳定性中目前的应用还是很少的。但是在以中药饮片为基础的中药保健品中应用比较广泛,孙海蛟等^[31]在野生五味子饮料的研制试验中。采用野生五味子原果汁20%、白砂糖6%、蛋白糖0.05%、黄原胶0.08%、柠檬酸0.04%、甘草0.5%和食盐0.05%的比例时,得出饮品pH为2.77,固形物含量为6.60%,VC含量为3.37095mg/100mL,同时饮品色泽宜人,口感最佳。何军等^[32]在对清开灵口服液的稳定性进行研究时采用稳定剂羧甲基纤维素钠(CMC)、黄原胶单独及其复合配方进行试验,以确定最佳稳定剂配方。结果表明当稳定剂的配方为羧甲基纤维素0.15%、黄原

胶0.04%时,清开灵口服液稳定效果最佳。

3 结论

新技术与新方法都可以提高中药液体制剂的稳定性,同时新技术与新方法具有不同的特点,新技术是采用相关设备与相关的原理对中药液体制剂进行处理,从而达到提高稳定性的目的。而新方法是采用新试剂与新材料,应用物质的本身性质与药液结合,从而达到提高稳定性的效果。

新技术与新方法在解决稳定性的同时,不可避免的也引入新的问题。例如膜分离技术在试验中增加制剂稳定性的作用是很显著的,但是在实际生产中应用的情况并不多,主要原因是膜元件的价格昂贵与使用后的清洗工作繁琐。同时絮凝方法在试验中的材料用量小,增加稳定性效果明显,但由于壳聚糖与ZTC为多糖类成分,所以在以多糖为指标的制剂中应用会产生“假阳性”结果。但在提高制剂稳定性上,膜分离技术、絮凝方法、黄原胶增溶方法都具有显著效果。所以在使用时注意正确应用,不仅可以控制制剂质量,而且也可以在制剂安全性上把关。

参考文献:

- [1] 欧水平,王森,张海燕,等. 中药液体制剂的关键技术——难溶性成分的增溶方法[J]. 中国药师,2009(2):239-241.
- [2] 高敏,石森林. 改善中药液体制剂稳定性的研究综述[J]. 中国药师,2009(5):660-662.
- [3] 王绍堃,孙晖,王喜军. 膜分离技术及其在中药提取分离中的应用[J]. 世界中西医结合杂志,2011(12):1093-1096.
- [4] 朱磊,刘婉莹,付立新,等. 提高中药口服液澄明度方法的研究进展[J]. 药物评价研究,2013,36(4):315-318.
- [5] 李兴奎,王春梅. 浅析膜分离技术在中药制剂中的应用(综述)[A]. 中国药学会(Chinese Pharmaceutical Association)、天津市人民政府. 2010年中国药学会大会暨第十届中国药师周论文集[C]. 中国药学会(Chinese Pharmaceutical Association)、天津市人民政府,2010:5.
- [6] 周锦珂,黄裕,葛发欢,等. 纳滤技术在丹酚酸B提取液浓缩的应用研究[J]. 今日药学,2009(9):26-28,17.
- [7] 李鑫,欧阳嘉,徐勇,等. 胸腺五肽纳滤浓缩过程研究[J]. 生物加工过程,2009(2):39-43.
- [8] 丁亚波,黄建民,张华峰,等. 云芝糖肽发酵液提取工艺的优化[J]. 北方药学,2013(10):44-45.
- [9] 潘成华,陈龙,韩学军,等. 超滤膜在中药液体制剂中的应用[J]. 佳木斯大学学报(自然科学版),2012(3):403-404.
- [10] 李贺敏,郑云枫,支兴蕾,等. 活血通络注射剂活性炭法与超滤法工艺比较[J]. 中药材,2012(12):2012-2015.

- [11] 孙晶波,姜国志,刘鑫.超滤在冠心宁注射液工艺中的应用及对有效成分的影响[J].河北化工,2011(7):18-21.
- [12] 李应东,刘凯,赵信科.当归补血汤超滤物抗 H₂O₂ 至人脐静脉细胞(ECV-304)氧化损害的影响[J].时珍国医国药,2012,23(1):71-74.
- [13] 王永香,张卫平,张庆芬,等.聚砜超滤膜对热毒宁注射液脱炭液的纯化工艺研究[J].中草药,2013(14):1905-1910.
- [14] 祝倩倩,萧伟,王振中,等.注射用芪红脉通微滤液的超滤工艺适用性研究[J].中草药,2013,44(9):1117-1121.
- [15] 李静,王晓义,蒲宇红,等.健儿消食口服液澄清工艺的实验研究[J].中成药,2011(1):158-160.
- [16] 孙姣,孙泽沾,康勇.絮凝-离心分离法净化养阴清肺糖浆原药提取液[J].过滤与分离,2011,21:6-10.
- [17] 李进,陈涛.吸附澄清技术在中药澄清工艺中的应用进展[A].中华中医药学会中药制剂分会.中华中医药学会第九届制剂学术研讨会论文汇编[C].中华中医药学会中药制剂分会,2008:4.
- [18] 韩伟,邱绍兵,吕剑昆,等.中药分离中的絮凝剂及其应用研究进展[J].机电信息,2012,17:1-5.
- [19] 张忠国,康勇,冯颖,等.絮凝技术在中药提纯中的应用[J].化学工业与工程,2003(6):377-386.
- [20] 孙星,盛华刚,张超,等.壳聚糖絮凝沉降法对葛根芩连汤中黄酮和生物碱类成分的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,20:12-16.
- [21] 罗兰,张志福,李启华,等.壳聚糖用于排铅口服液澄清工艺的研究[J].中药材,2011(9):1449-1452.
- [22] 陈青,林桂涛,盛华刚,等.壳聚糖对解酒保肝口服液澄清工艺的研究[J].中华中医药学刊,2011(11):2452-2454.
- [23] 侯向明,王桂英.吸附澄清剂在中药制剂中的应用[J].天津药学,2005(2):67-69,73.
- [24] 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(4):274-275,304.
- [25] 王泽峰,侯安国,李甲英,等.ZTC1+1Ⅲ絮凝澄清剂用于防感喷雾剂精制工艺的优选研究[J].儿科药学杂志,2011(6):44-46.
- [26] 唐爱莲,罗朝晖,欧贤红,等.ZTC1+1沉淀剂制备银杏口服液及其质量标准研究[J].中国药业,2009(8):41-42.
- [27] 王学艳,赵振宇,寇欣,等.黄原胶的性质及在制剂中的应用[J].中国药学杂志,1996(10):5-8.
- [28] 任英杰.黄原胶在食品中的应用[J].中国果菜,2012(4):45-47.
- [29] 邵华荣,凌沛学.黄原胶在药物制剂中的应用研究进展[J].食品与药品,2011(1):57-60.
- [30] Mikac U, Sepe A, Kristl J, et al. A new approach combining different MRI methods to provide detailed view on swelling dynamics of xanthan tablets influencing drug release at different pH and ionic strength [J]. J Controlled Release, 2010, 145: 247-256.
- [31] 孙海蛟,臧运友,张涛,等.野生五味子饮料的研制[J].饮料工业,2012,15(7):18-24.
- [32] 何军,黄清松,曾满红,等.清开灵口服液稳定性的优化研究[J].宜春学院学报,2010(12):112-113.
- (编辑:徐建平)

(上接第 80 页)

- [5] 贾育松.邓友章教授治疗椎动脉型颈椎病经验[J].甘肃中医学院学报,2006,23(5):1-3.
- [6] 白义仁,孙香林,王雷.药物配合牵引治疗椎动脉型颈椎病 90 例[J].陕西中医学院学报,2010,33(3):47-48.

- [7] 宋郁如,吕智桢,吕立江,等.仰卧牵枕法治疗神经根型颈椎病的临床观察[J].中医临床研究,2011,3(23):26-27.
- [8] 吴良浩,葛焕祥,管卫,等.三维 CT 血管造影对椎动脉的观察[J].中华骨科杂志,2002,22(10):613-617.

(编辑:杨阳)

Clinical Experiences of Professor LYU Li-jiang in Treating Cervical Spondylosis of Vertebral Artery Type by Supine and Pillow Method with Traditional Chinese Medicine

HU Feng-ya, LYU Li-jiang, YUAN Yuan-hui, LAI Qing-zhong,

(Third Clinical Medicine Department of Zhejiang Traditional Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: **Objective** To summary clinical experiences of professor Lv Lijiang in treating cervical spondylosis of vertebral artery type by supine and pillow method with traditional chinese medicine. **Methods** Induction and analysis of operation methods and the clinical application theory of traditional chinese medicine. **Results** It was found that the efficacy of manual therapy with traditional chinese medicine was notable which by correct diagnosis and clinical classification. **Conclusion** Supine and pillow method is safe and effective. With traditional chinese medicine, the manual efficacy of treating in cervical spondylosis of vertebral artery type was more effective.

KEY WORDS: cervical spondylosis of vertebral artery type; supine and pillow method; traditional Chinese medicine; clinical experience