

101澄清剂用于灵芝黄芪精口服液的工艺研究

高志刚 刘谦典 王振忠 (解放军第四六七医院, 石家庄 050081)

摘要 应用101澄清剂代替醇沉法制备灵芝黄芪精口服液。经正交试验,优选出最佳101澄清剂浓度和沉淀温度;与醇沉法相比,101澄清剂能有效除去杂质,保留多糖、氨基酸等有效成份,并能降低成本,简化工艺,制备质量更优的口服液。

关键词 101澄清剂 灵芝黄芪精口服液 澄清作用 正交试验

灵芝黄芪精口服液是我院研制的一种增强免疫、镇静安神、抗衰老的制剂,原工艺采用水提醇沉法,但该法中药总固体物及多糖等有效成份严重损失,难以保证药品质量;醇沉需耗费大量酒精,且需专用设备,工艺复杂,周期长。为此我们应用101澄清剂,对灵芝黄芪精口服液进行澄清,经正交试验,优选出最佳工艺,并与醇沉法相比较,观察

101澄清剂的作用,证明能较完全地保留药液的各种有效成份,达到去除杂质、澄清药液的目的。

1 材料及仪器

- 1.1 灵芝、黄芪由石家庄乐仁堂药店提供。
- 1.2 101澄清剂由上海华逊应用生物化学研究所提供(符合食品卫生标准),应用前配成5%溶液。
- 1.3 731紫外分光光度计(上海第三分析仪器厂)。

1.4 茛三酮(分析纯), 苯酚(分析纯)蒸馏精制。
葡萄糖(分析纯), 酪氨酸(标准品)。

2 制备工艺

2.1 灵芝、黄芪饮片加适量水浸泡0.5 h, 以压力0.05~0.07 MPa、30 min 煮两次, 过滤, 合并滤液得 I 液, 备用。

2.2 醇沉法: 将 I 液浓缩至三分之一处方量, 加乙醇至65%, 静置48 h, 上清液滤过, 滤液蒸去乙醇, 加水及矫味剂至处方量, 分装, 105°C蒸汽灭菌, 即得。

2.3 新工艺的研制

由于101澄清剂用于澄清药液主要与温度及加入药液中的量两因素有关, 根据实际生产每个因素选3个水平进行正交试验, 见表 I。

表 1 各因素及水平设计

水 平	因 素	
	A(加入澄清剂的量)	B(温度°C)
1	7%	60
2	14%	80
3	20%	100

取 I 液适量, 浓缩至处方量, 分为 9 组, 分别在不同温度下, 加入不同量的101澄清液, 剧烈搅拌均匀后, 静置48 h, 观察澄清情况; 滤过, 观察过滤难易程度。取滤液密封, 105°C蒸汽灭菌, 静置24 h, 观绍溶液澄清度, 结果, 以80°C, 加入药量7%的101澄清液所得药液较为理想。

新工艺: 将 I 液浓缩至处方量, 加温至80°C, 加入药量7%的澄清液, 剧烈搅拌均匀, 密闭, 静置48 h, 滤过, 加入水及矫味剂至处方量, 105°C蒸汽灭菌即得。

3 两工艺所制药液的质量对比

3.1 鉴别

3.1.1 各取两工艺所得药液(以下所称药液均指未加矫味剂前的澄清药液)适量, 分别加入1%茛三酮试液3滴, 加热至沸, 均显兰紫色。

3.1.2 取新工艺所得药液10 ml, 加适量碱性酒石酸酮试液, 加热煮沸2 min, 即产生砖红色沉淀, 取兰色上清液, 用硫酸0.5 ml 酸化, 加热煮沸10 min, 用10%氢氧化钠液中和, 再加入碱性酒石酸酮试液少许, 加热煮沸2 min, 即生成砖红色的沉淀; 原工艺亦有同样的反应。

3.1.3 各取两工艺所得药液适量, 分别加入10%明胶水溶液5滴, 均不发生混浊。

3.1.4 各取两工艺所得药液适量分别加入20%磺基水杨酸1~2滴均不发生混浊。

3.2 氨基酸的薄层色谱分析

各取两工艺所得药液10 ul, 分别点于层析纸上, 同时以11种氨基酸注射液为对照, 以正丁醇-冰醋酸-水(4:1:1)为展开剂上行展开, 凉干喷以2%茛三酮液, 105°C烘干, 结果两工艺所得药液在相同位置上有相应的斑点, 并与11果氨基酸注射液有4个对应斑点。

3.3 总固体物的含量测定

两工艺所得药液各取10 ml, 置蒸发皿中蒸发水份, 105°C干燥至恒重, 冷却称重, 新工艺为0.4657 g, 原工艺为0.4396 g。

3.4 多糖含量测定

参照文献^[1], 用改良硫酸-苯酚法以葡萄糖对照品配制标准液(5~30 ug), 在490 nm处测定吸收度, 得回归方程

$$Y = -0.1357 + 90.91X \quad r = 0.9997.$$

取新工艺所得药液50 ml, 浓缩至1/5体积, 加入乙醇至80%以上搅拌, 离心, 沉淀加水充分溶解, 离心, 取上清液加无水乙醇至醇浓度80%, 搅拌, 离心, 弃去上清液, 沉淀以无水乙醇洗2次, 60°C干燥即得多糖, 用蒸馏水溶解, 定容于50 ml容量瓶中。精密量取1 ml置于50 ml容量瓶中, 加水稀释至刻度, 精取0.5 ml于试管中, 加5%苯酚试液1 ml, 浓硫酸5 ml, 即刻摇匀, 放置0.5 h, 在490 nm处测定吸收度, 按回归方程计算含量, 同时平行做原工艺药液的测定, 结果, 新工艺多糖含量为 $\bar{x} = 3.52 \text{ mg/ml}$ ($n = 5, s = 0.13$), 原工艺多糖含量为 $\bar{x} = 2.14 \text{ mg/ml}$ ($n = 5, s = 0.11$), $P < 0.001$, 有显著性差异。

3.5 总氨基酸的含量测定

参照文献^[2], 以酪氨酸标准品配制标准液, 在570 nm处测吸收度, 得回归方程

$$Y = 0.2048 + 0.5857x \quad r = 0.9911.$$

取新工艺所得药液10 ml 稀释5倍, 精取1 ml, 置25 ml容量瓶中, 加水补充至5 ml, 加2%茛三酮1 ml, 加pH 8.04磷酸缓冲液1 ml, 加水至11 ml, 在沸水浴中加热15 min, 冷却, 加水至25 ml, 测定吸收度, 按回归方程计算含量, 同时平行做原

工艺所得药液的含量测定。结果,新工艺所得药液总氨基酸量为 $\bar{x} = 2.14 \text{ mg/ml}$,原工艺为 $\bar{x} = 2.12 \text{ mg/ml}$, $P > 0.05$,无显著性差异。

3.6 稳定性观察

取两工艺制得的口服液各3批,室温放置6个月,观察澄清度、色泽变化,结果,两工艺所得口服液均较稳定。

4 急性毒性试验

用101澄清剂工艺制备的灵芝黄芪精口服液,按中药新药要求做最大耐受量试验,采用多次灌胃法,一日内三次给药,每次0.5 ml,累计给药量相当于成人临床剂量的375倍。结果,用药7 d内小鼠全部存活,体重增加,生活、饮食未见异常,试验后尸检,主要脏器无变性、出血、水肿等变化,与未加101澄清剂的口服液相比,安全性无变化,认为该品应用安全。

5 讨论

101澄清剂是一种新型饮料澄清剂^{[2][3][4][5]},其成份均为食品级原料,并可随沉淀后的不溶性物质一并滤去,不会引入任何杂质;其5%溶液为胶体溶液,只除去药液中颗粒较大、具有托克沉淀趋势的悬浮颗粒^[6],保留高分子多糖类,提高中药制剂

的稳定性。

本实验应用正交试验优选出101澄清剂的最佳沉淀工艺,并通过新旧工艺的对比,证明应用101澄清剂能较多地保留有效成份,成品稳定,且工艺简单,生产周期短,成本低,所制备的口服液经急性毒性试验证明应用安全,认为应用101澄清剂制备灵芝黄芪精口服液切实可行。

参 考 文 献

- 1 董群,等.改良的苯酚-硫酸法测定多糖和寡糖含量研究.中国药学杂志,1996;31(9):550
- 2 吕武清,等.101果汁澄清剂用于玉屏风口服液的工艺探讨.中成药,1996;18(7):1
- 3 郭美雅,等.101果汁澄清剂应用于药液的澄清.中成药,1995;17(1):8
- 4 袁明德,等.使用101澄清剂于一个复方中药提取液的实验研究.中成药,1997;19(2):4
- 5 李献洲,等.101果汁澄清剂在中药液澄清中的作用.中成药,1997;19(3):2
- 6 杜成安,等.吸附澄清法在中药水提液中的应用研究.中成药,1993;15(11):2~3

Study on Process of 101 Clarificant Used for Preparing Ling-zhi-huang-qi-jing oral Liquid

Gao Zhigang, Liu Qiandian, Wang Zhenzhong

(The 467 Hospital of PLA, Shijiazhuang, 050081)

Abstract 101 clarificant was used instead of water extraction and alcohol-precipitation method in the preparation of Ling-zhi-huang-qi-jing oral liquid. The optimum concentration and precipitation temperature of 101clarificant were selected using arthogonal test. 101clarificant can eliminate impurities more effectively and retain polysaccharides, amino acids etc. Compared With the original method, 101 clarificant can lower cost, simplify process and prepare high quality oral liquid.

Key words 101clarificant, clarifying action, Ling-zhi-huang-qi-jing, orthogonal test