

抗病毒口服液醇沉工艺树脂法改进的工艺初步研究

王天兴,朱金花(浙江大德制药有限公司,浙江 义乌 322000)

摘要:目的 为了研究改进抗病毒口服液的生产工艺,降低在醇沉处理过程中辅料用量。方法 方法是由原来的醇沉处理工艺改为树脂吸附处理工艺,对两种工艺试制的口服液成品,选择连翘苷、蛋白质、多糖等成分的含量,作为测试指标进行工艺优劣比较。结果 结果表明树脂法工艺试制口服液的各项指标有明显提高,并保存了原有较佳的外观质量,省去了大量的乙醇的用量。结论 树脂吸附能够去除水中杂质,保留有效成分效果显著,但树脂吸附法在实际生产中的工艺研究有待进一步深入细化,才能确认其工艺的可行性。

关键词:抗病毒口服液;醇沉;树脂吸附;壳聚糖

Preliminary technological investigation of producing kangbingdu koufuye oral liquid with resin-adsorption method instead of alcohol-precipitation method

WANG Tian-xing, ZHU Jin-hua (Zhejiang Dade Pharmaceutical Co., Ltd., Zhejiang 322000, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To improve the traditional productive technology of Kangbingdu Koufuye Oral Liquid which is a Chinese medicine of complex prescription, and reduce the amount of the excipients applied in the alcohol-precipitation process.

METHOD It is that the resin-adsorption was used instead of the alcohol-precipitation. The preparation products from the two processes were compared with selecting the test factors of Phillyrin, protein and polyose content as markers. **RESULTS** The result shows that each index of the preparation from the resin-adsorption method is higher than that from the alcohol-precipitation method, exterior quality is preserved, and the amount of excipient alcohol had been much reduced. **CONCLUSION** It had remarkable effect that the resin-adsorption could remove the impurity of water insoluble solid, and preserve the effective ingredients, but investigation of the resin-adsorption method will be gone on efforting to conclude the feasible effect in the practical manufacture processes.

KEY WORDS: Kangbingdu Koufuye; Alcohol-precipitation; Resin-adsorption; Chitosan

抗病毒口服液由板蓝根、连翘、芦根、郁金、石菖蒲、石膏、生地黄、知母、广藿香等九味中药制成,具有清热祛湿,凉血解毒,用于风热感冒,温病发热及上呼吸道感染,流感、腮腺炎等病毒感染疾患。

抗病毒口服液处方的中药组成品种多,成分复杂,其现在的生产工艺采用传统的水提醇沉法,存在生产周期长,乙醇消耗量大,过滤工艺要求高,且有效成分有损失。为了进一步提高产品质量及缩短生产周期,降低生产成本,提高生产效率,对生产工艺进行改进摸索研究,采用树脂吸附法生产工艺,通过一系列的反复试验比较,筛选壳聚糖为絮凝剂,吸附树脂 M 为吸附剂,初步确定了试剂的工艺组成;同时选择了连翘苷、蛋白质、多糖等成分含量比较,口服液的总固体

量、相对密度,以及其外观色体澄清度的质量稳定性考察,作为质量指标;另外,从生产成本、生产效率、缩短周期的角度,对两种工艺生产制备口服液进行生产效益比较,表明树脂法工艺试制口服液成品的各项指标都有明显提高,并保存了原有较佳的外观质量,产品质量稳定,而且生产成本降低,生产效益明显提高。

1 材料与仪器

材料:板蓝根、连翘、芦根等九味中药材由浙江大德制药有限公司提供;吸附树脂 M(福建省沙县松川化工有限公司);壳聚糖(上海试剂二厂)。仪器:高效液相色谱仪 Hp1100 型(美国惠普公司);735MC 紫外分光光度计(上海分析仪器厂)。

2 方法和结果

2.1 工艺比较

水提醇沉法工艺口服液的制备:按照抗病毒口服液的处方组成,称取 7000mL 口服液剂量的药材共 5 份,分别如下操作:板蓝根、连翘等九味药材,加 8 倍量纯水、进行加热蒸馏操作,收集蒸馏液(药材 0.5 倍),继续煎煮至 1.5h,放出煎液,药渣再加 6 倍纯水煎煮 80min,放出煎液,合并煎液,过滤,减压浓缩至相对密度 1.16~1.18(80℃),放冷,加乙醇使含醇量达 70%,静置 12h 以上,滤过,收集滤液,浓缩至流浸膏状,加蒸馏水稀释,过滤,加蒸馏液(挥发油),蜂蜜、蔗糖,搅拌溶解加水至 7000mL,混匀,过滤至澄明度符合要求。

树脂法工艺的制备:同上法称取 5 份药材同法水提二次,收集蒸馏液,合并煎液,然后分别按如下操作:在药材的水提煎液中,边搅拌边加入 1%壳聚糖絮凝溶液适量(约 1000mL),静置,取上层清液,加入吸附树脂 M 适量(约 200g),搅拌吸附 5h,滤过,滤液浓缩至适量,加入蒸馏液、蜂蜜、蔗糖……。如下制作工艺与醇沉法相同。

2.2 质量指标的检测

连翘苷的含量测定:精密量取抗病毒口服液适量,水浴蒸干,用甲醇溶解残渣,用 50%甲醇溶解后,定容,微孔滤膜

表 1 不同工艺制备的抗病毒口服液中各项质量指标的测定结果

项目 试验号	醇沉法					平均值	树脂吸附法					平均值
	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5	
相对密度	1.060	1.059	1.061	1.062	1.061	1.061	1.068	1.070	1.071	1.070	1.069	1.070
总固体量(%)	14.89	14.78	15.13	13.93	14.50	14.65	17.89	18.92	17.93	16.91	19.06	18.14
连翘苷含量(mg/100mL)	7.84	7.39	8.17	7.78	7.65	7.77	11.87	12.06	11.94	11.19	11.95	11.80
氮含量(mg/100mL)	130.5	122.6	118.6	130.5	128.8	126.2	175.6	189.7	167.8	193.4	186.5	182.6
多糖含量(mg/100mL)	24.8	25.7	31.5	28.8	27.7	26.8	56.3	57.9	60.7	58.8	60.6	58.9
外观质量稳定性考查	澄明	澄明	澄明	澄明	澄明	—	澄明	澄明	澄明	澄明	澄明	—

3 讨论

3.1 树脂法工艺试制抗病毒口服液,以壳聚糖絮凝,树脂 M 吸附的工艺试验结果可知,所选的几个质量指标是树脂法优于醇沉法,特别是氮含量、多糖保存量更明显,经 6 个月的外观质量稳定性考察结果表明,溶液都能保持澄明,无混浊、沉淀现象发生,质量稳定,新工艺达到了预期的质量要求;另外,树脂法过滤效果增强,滤纸损耗量也减少了,工艺周期相对缩短,减少了一步浓缩过程,大大降低了醇的损耗量。总之,树脂法在保证质量前提下,降低了材料损耗,降低了生产成本,提高了生产效率的目的。

3.2 壳聚糖(chitosan)^[4]是甲壳素进行部分或完全脱乙酰化产物,分子量约为 120000 的大分子物质,其商品含 80~85%的脱乙酰,呈淡米色至微红色粉粒状,可以包裹溶液中微小的颗粒,破坏胶体电层,加速絮凝沉降,作絮凝沉降剂使用;吸附树脂^[5]是一类不含交换基团且具有良好大孔网状和较大比表面积的高分子新型吸附剂,其吸附作用是通过表面吸附、表面电性或形成氢键等,已在环保、食品、医药等领域得到了广泛的引用,在中药成分精制纯化中的应用也逐年增加,呈现良好的发展态势,本实验试图就吸附树脂 M 在中药

滤过,即作为供试品;以甲醇为空白,连翘苷的甲醇溶液为标准品对照;用高效液相色谱仪检测,乙腈-水(25:75)作为流动相,检测波长 277nm,以峰面积积分分值进行含量计算。

蛋白质的含量测定:以口服液中的氮含量来衡量,采用凯氏定氮法测定^[1]。

多糖的含量测定:以葡萄糖溶液为标准品,用硫酸-苯酚法^[2]处理,在波长 490nm 处的吸收度,有一定的正向线性相关关系而求得标准曲线。供试样品经饱和中性醋酸铅沉淀过滤除杂(树胶、黏液、果胶、有机酸、蛋白质、氨基酸、鞣质等),同法处理后,测其吸收度,求得多糖的含量(以相当的葡萄糖含量计)。

外观质量稳定性考察:以室温条件下放置,观察其外观质量性状,有无混浊、沉淀产生,是否继续保持澄明。

相对密度的测定:采用中国药典 2000 年版附录Ⅶ A 韦氏相对密度秤法测定^[3]。

总固体量的测定:精密量取口服液 20mL,置已干燥至恒重的蒸发皿中,水浴蒸干后,于 105℃干燥 3h,移置干燥器中冷却 30min,迅速精密称定其重量,计算出总固体量。

检测结果如表 1。

的复方制剂中用作为澄清剂,用于杂质的去除的应用进行了一些研究。

3.3 口服液中成分含量主要取决于原药材,与制作工艺亦有很大的关系,中药材由于品种、产地、采集时间、炮制方法等不同,其有效成份的含量有一定差异,本实验进行工艺比较时,为了解决以上原因造成的误差,采取来源相同的同批药材,随机取药分组,平行试验的原则进行工艺试验,保证了试验的可比性。

3.4 树脂法工艺生产中药口服液制剂,缩短了生产周期,保留了更多的有效成分,省去了大量乙醇,改变了传统的生产模式,是一条前景广阔的可借鉴的新途径,但外观质量的考察只完成了 6 个月,有待于进一步继续考察,考察项目亦有待于进一步细化深入研究,同时基于药品本身的安全、有效,故需进一步开展药效、药理、毒理、临床疗效等方面的研究工作,才能验证此工艺的合理性和可行性,及其生产中实际应用意义。

参考文献

[1] 中华人民共和国药典(一部),2000,附录:54.

- [2] 张靖贤,孔晓龙,蒋伟哲. 龙眼参中多糖的含量测定. 中国现代应用药学杂志,2002,19(2):108~109.
- [3] 中华人民共和国药典(一部),2000,附录:42.
- [4] 罗明生,高天惠. 药剂辅料大全,四川:四川科学技术出版社,

1992,320.

- [5] 胡军,周跃华. 大孔吸附树脂在中药成分精制纯化中的应用. 中成药,2002,24(2):127~130.

收稿日期:2003-05-30