

ZTC1+ 1天然澄清剂在清开灵口服液制备工艺中的应用

祝志贤, 梁秋文, 程婉玲(广州白云山明兴制药有限公司, 广东 广州 510250)

摘要 目的: 考察 ZTC1+ 1天然澄清剂在清开灵口服液中的澄清效果。方法: 以清开灵口服液中含氮量为指标, 采用正交试验进行优选, 找出理想的 ZTC1+ 1天然澄清剂处理工艺, 并研究澄清剂在口服液中的残留量。结果: ZTC1+ 1天然澄清剂既能保留清开灵口服液的有效成分, 又能保证制剂的稳定; 并与澄清剂的加入次序、反应温度两个因素有关。在清开灵口服液中无 ZTC1+ 1天然澄清剂残留。结论: ZTC1+ 1天然澄清剂的澄清工艺可代替清开灵口服液的醇沉工艺。

关键词 清开灵口服液; ZTC1+ 1天然澄清剂

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2009)04-0274-03

Application of ZTC1+ 1 natural clarifying agents in Qingkailing oral liquid

ZHU Zhixian, LIANG Qiwen, CHENG Wanling (Guangzhou Baiyunshan Mingxing Pharmaceutical Company, Guangzhou 510250, China)

ABSTRACT Objective To study the effect of ZTC1+ 1 natural clarifying agents on the purification of Qingkailing oral liquid. **Methods** The nitrogen content of Qingkailing oral liquid was taken as index. The optimum conditions were obtained by orthogonal experimentations. **Results** The result showed that ZTC1+ 1 natural clarifying agents can effectively improve the content of Qingkailing oral liquid. The purifying effect was relative to the addition order of ZTC1+ 1 natural clarifying agents and the flocculation temperature. **Conclusion** ZTC1+ 1 natural clarifying agents can be used for production of Qingkailing oral liquid.

KEY WORDS Qingkailing oral liquid; ZTC1+ 1; natural clarifying agents

清开灵口服液(中国药典 2005年版一部)由胆酸、珍珠母、猪去氧胆酸、栀子、板蓝根、金银花、水牛角粉等八味药组成。原生产工艺采用水提醇沉法去除杂质, 存在操作烦琐, 工时长等问题。ZTC1+ 1天然澄清剂主要去除鞣质、蛋白质、树脂、蜡质等胶体不稳定成分, 对中药有效成分如黄酮、生物碱、苷类、皂苷类、萜类、多糖、氨基酸、多肽、维生素、矿物质等无影响。本研究采用 ZTC1+ 1天然澄清剂代替醇沉, 旨在简化工艺, 降低生产成本。

1 仪器与试剂

安捷伦 1100 高效液相色谱仪; 紫外检测器 (G1314A)、自动进样器(安捷伦公司, G1329A)。

胆酸、珍珠母、猪去氧胆酸、栀子、板蓝根、金银花等原药材(广州市药材公司); ZTC1+ 1天然澄清剂(天津正天成澄清技术有限公司); 胆酸、猪去氧胆酸、栀子苷对照品(中国药品生物制品检定所); 甲醇为色谱纯, 其它试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 澄清剂的处理 取 ZTC1+ 1天然澄清剂 A 组分 0.5 g 加纯化水 20 mL 搅成糊状, 然后再加入 80 mL 纯化水, 溶胀 24 h 搅拌, 配制成 0.5% 溶液; 取 B 组分 1 g 加 1% 醋酸溶液 20 mL 搅成糊状, 然后再加入 80 mL 的 1% 醋酸溶液, 溶胀 24 h 搅拌, 配制成 1% 溶液。

2.2 药液的制备 栀子、板蓝根、金银花加水煎煮, 滤过, 浓缩, 加乙醇适量, 静置, 滤过, 回收乙醇, 得 3 种药的混合浸膏; 将水牛角粉、珍珠母粉加硫酸适量水解, 滤过, 加乙醇适量, 静置, 滤过, 回收乙醇, 得水溶液; 胆酸、猪去氧胆酸加乙醇适量, 溶解, 静置, 滤过, 回收乙醇, 得混合胆酸浸膏, 备用^[6]。

2.3 含氮量的测定方法 精密量取本品适量(约相当于含氮量 25~30 mg), 置 250 mL 凯氏烧瓶中, 加硫酸钾-硫酸铜(10:1) 0.5 g 硫酸 5 mL, 加热至溶液近无色, 放冷, 转移至 25 mL 量瓶中, 加水至刻度, 摇匀, 精密量取 5 mL, 照氮测定法(中国药典 2005年版一部附录 IX L 第二法)测定^[6]。

2.4 测定黄芩苷的色谱条件与系统适用性试验

以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以甲醇-四氢呋喃-0.05%磷酸溶液(40:10:60)为流动相;检测波长为 278 nm。分别精密吸取黄芩苷对照品溶液(30 μg/mL)、供试品溶液[精密量取清开灵口服液 1 mL,置离心管中滴加 6 mol/L 盐酸溶液 1 滴,摇匀,离心(4 000 r/min)至澄清,弃去上清液,沉淀加 70%乙醇适量,置水浴(70 ℃)中振摇使溶解,转移至 50 mL 量瓶中,放冷;用 70%乙醇稀释至刻度,摇匀,精密量取 1 mL,置 5 mL 量瓶中用 70%乙醇稀释至刻度,摇匀]各 10 μL 注入液相色谱仪,按上述色谱条件,记录色谱图。理论板数按黄芩苷峰计算应不低于 4 500。

2.5 工艺

2.5.1 试验因素与因素水平的确定 根据 ZTC1+1 天然澄清剂的特点及实际应用的情况,确定影响澄清效果的相关因素^[1,2]。澄清剂的加入量,直接影响药液形成沉淀的形状,通过预试验知,当澄清剂的加入量超过总药液的 0.4% 时,在药液中可形成丝状的沉淀。加入澄清剂占总药液的 0.01% ~ 0.03% 时,结果较为理想^[3]。利用 L₄(2³) 正交表进行试验,其设计如表 1。

表 1 ZTC1+1 澄清剂加入清开灵口服液的正交设计因素水平表

	加入澄清剂		温度(℃) C
	加入的次序 A	加入量 (g/mL,%) B	
1	分别在各药液中加入澄清剂	0.02	室温
2	各药液合并后,加入澄清剂	0.04	80

2.5.2 工艺确定 取 2.2 项下的 3 药的混合浸膏,按 L₄(2³) 正交表所设定的工艺条件试验,经直观分析试验号 3 的结果最理想。加入 ZTC1+1 天然澄清剂产生絮状沉淀,同时导致将药液中含有氮元素的有效成分除去,通过澄清剂加入前后药液的含氮量变化值作极差分析^[4],以确定合适的处方工艺和澄清剂的用量。结果见表 2。

表 2 L₄(2³) 正交试验结果及极差分析

试验号	试验条件			沉淀形状	澄清度	含氮量变化值 (%)
	A	B	C			
1	1	1	1	沉淀细小	较澄清	9.7
2	1	2	2	沉淀细小	澄清	6.9
3	2	1	2	沉淀较小	澄清	0.5
4	2	2	1	沉淀较大	澄清	3.5
I	16.6	10.2	13.2			
II	4.0	10.4	7.4			
I j	8.3	5.1	6.6			
II j	2.0	5.2	3.7			
R	6.3	0.1	2.9			

根据试验结果,选择最佳工艺 A₂B₁C₂。

2.6 含量测定 按选定的最佳工艺操作,把 2.2 项下的 3 种药液合并,调节 pH 值至 8,将药液加热至 80 ℃,加入澄清剂组分 B,静置,隔 30 min 加入澄清剂组分 A,静置,高速离心,加入黄芩苷,调节 pH 值使溶解,加入矫味剂适量并加水至定量,调节 pH 值至 7.2~7.5 灌装,灭菌,做成清开灵口服液。按中国药典 2005 版一部的质量标准,分别作澄清度检查,性状检查,胆酸、猪去氧胆酸的鉴别(鉴别 1),栀子苷的鉴别(鉴别 2),pH 值测定,黄芩苷含量测定,总氮量测量。按药物制剂稳定性试验指导原则,进行加速试验(40 ℃,6 个月,中国药典 2005 版二部附录 XI XC)。检测结果见表 3 结果符合规定。

表 3 清开灵口服液质量检验结果

时间	澄清度	性状	鉴别 1	鉴别 2	pH 值	黄芩苷 (mg/支)	总氮量 (mg/支)
0	澄清	红棕色	+	+	7.4	39.7	28.2
1	澄清	红棕色	+	+	7.2	39.2	28.9
2	澄清	红棕色	+	+	7.2	37.9	27.9
3	澄清	红棕色	+	+	7.1	37.7	26.3
6	澄清	红棕色	+	+	6.8	37.1	25.6

3 澄清剂的残留量研究

ZTC1+1 天然澄清剂是一种天然高分子化合物,含有氮元素。分别采用半微量法(中国药典 2005 年版一部附录 IX L 第二法)对 A 组分和 B 组分进行含氮测定。检测结果见表 4。

表 4 ZTC1+1 天然澄清剂的含氮量(%, n=6)

组分	1	2	3	4	5	6	$\bar{x} \pm s$
A	0.18	0.23	0.22	0.19	0.20	0.20	0.20 ± 0.02
B	6.67	7.03	7.32	6.95	7.11	6.89	7.00 ± 0.22

ZTC1+1 天然澄清剂 A 组分 0.5 g B 组分 1 g 可为药液带入 71 mg 氮,如果有残留,必然会影响到产品的总氮量测定。而 ZTC1+1 天然澄清剂是食品添加剂,使用后虽然经过过滤可除去绝大部分,但可能还有极小部分带入药液中,所以有必要研究其残留量。资料表明,ZTC1+1 天然澄清剂可按表 5 所示的方法鉴别。

取经 ZTC1+1 天然澄清剂处理后的药液 1 mL,加入 5% 铬酸溶液 3 滴,产生褐色沉淀,沉淀加 5% 氢氧化钠 1 mL,完全溶解。与表 5 比较,可认为此沉淀不是由 ZTC1+1 天然澄清剂生成。

为检测清开灵口服液中 ZTC1+1 天然澄清剂 (下转第 304 页)

不良反应的仅占 16.60%，消费者的认识日趋成熟。
【注意事项】应简单明了的交待清楚。对于像感冒药、单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁剂等专业术语最好提醒消费者咨询医师或药师。

3.3 职业、文化程度等对于消费者的理解具有显著影响，说明书应突出实用性。职业、文化程度是影响消费者理解程度的最重要因素。文化程度越低，对于说明书的理解也越低。职业为医疗卫生工作者、科教文工作者等对于说明书的理解较好，这与其专业知识有关。这要求药品说明书在科学规范表述的同时，更要突出其实用性、指导性，尤其对于非处方药说明书。提高消费者对药品说明书的理解程度和用药依从性，根据消费者的性别、年龄、文化程度、职业等特点有针对性的普及医药知识，提高大众合理用药水平。

致谢：本研究得到得到复旦大学大学生学术研究资助基金的资助，上海华氏大药房有限公司及其各连锁门店的大力支持。

参考文献：

- [1] 杨训,魏芳,王国惠.消费者对药品说明书知晓度的调查[J].中国药房,2006,17(21):1668.
- [2] 国家药品监督管理局.处方药与非处方药分类管理办法(试行)[Z].1999-06-18/2000-01-01.
- [3] 蔡戈.中药说明书之痛[N].北京青年报,2004-06-03.
- [4] 靳婷,高军.药品说明书漏洞百出危及患者生命健康[J].首都医药,2007,6:13.
- [5] 赵建华,任进云.药品说明书首先是说明白[J].中国食品药品监管,2006,3:60.
- [6] 艾西丁.药品说明书要保证患者服药安全[J].中国食品药品监管,2006,3:60.
- [7] 段世文.中药列药品不良反应三大祸首——说明书为何不明示[EB/OL].http://www.people.com.cn/GB/14739/14740/22121/2101041.htm/2003-09-22/2006-03-20.
- [8] 张文彤,闫洁.SPSS统计分析基础教程[M].北京:高等教育出版社,2004.

收稿日期:2009-01-15

(上接第275页)

残留量,取2.6项下的溶液100mL(相当于10支清开灵口服液),浓缩至10mL,加入5%铬酸溶液6滴,离心,弃去上清液,沉淀用0.2N盐酸洗涤2次,每次1mL,再加3%氢氧化钠1mL,不得有沉淀。可认为每mL药液含有ZTC1+1天然澄清剂B组分子少于0.05mg,A组分子少于0.025mg。

表5 ZTC1+1天然澄清剂的鉴别方法与结果

鉴别方法	结果
①取0.1%的B组分溶液1mL(0.5mg/mL),用溶剂稀释至20mL,加入5%铬酸溶液3滴	黄色胶状沉淀,不溶于3%氢氧化钠
②取0.2%的A组分溶液1mL(0.25mg/mL),用溶剂稀释至20mL,加入5%铬酸溶液3滴	棕黄色沉淀,不溶于5%氢氧化钠

取6批次2.6项下的清开灵口服液,按以上方法进行检验,沉淀可以完全溶于5%氢氧化钠,结果符合预期。

4 讨论

4.1 通过正交试验,加入ZTC1+1天然澄清剂药液前后的含氮量变化值进行极差分析确定最佳工艺,其结果与结合直观分析一致。3个因素中,澄清剂加入药液的次序为显著因素,澄清剂加入量没有

显著差异。应用ZTC1+1天然澄清剂除去杂质,与醇沉除杂比较^[5],成本只是后者的50%,达到研究的目的。

4.2 ZTC1+1天然澄清剂是从食品中提取的高分子物质,其作用原理是本身的“架桥”和电荷吸附作用,去除药液中的杂质。应用ZTC1+1天然澄清剂制成的清开灵口服液,经过高温加速试验,6个月后仍然合格。

4.3 ZTC1+1天然澄清剂B组分的含氮量比A组分大很多,且测量值变化比较大,可能与其本身不均匀有关。

参考文献：

- [1] 段晓颖,王又红.ZTC1+1天然澄清剂与乙醇用于清热口服液除杂的对比研究[J].中草药,1999,30(5):346.
- [2] 卞益民,徐晓梅,赖水招.ZTC1+1天然澄清剂在中草药制剂中的应用研究[J].中草药,1998,29(8):523.
- [3] 贺蕊,刘葆琴.ZTC1+1天然澄清剂法与水醇法制备荆防口服液的比较研究[J].中草药,1998,29(11):734.
- [4] 陶君彦,徐绍新,李志雄,等.黄芪水提及除杂工艺条件的筛选研究[J].湖北中医学院学报,2003,5(3):27.
- [5] 狄留庆,范欣生,赵晓莉.复方辛夷口服液的制备工艺研究[J].南京中医药大学学报,2003,19(14):222.
- [6] 中国药典.2005年版[S].609.

收稿日期:2008-10-22