

常用精制方法在纯化中药制剂中的应用

陈燕军, 冯青然

(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

摘要: 目的: 对近年来在中药制剂中常用的精制方法进行综述。方法: 查阅文献。结果: 水醇法、膜分离法、超速离心法、澄清剂吸附法、大孔吸附树脂法等各有其优越性, 同时亦存在问题。结论: 应根据临床治疗的需要、处方中各药物的化学性质及所制备的剂型的要求, 选择比较不同的分离和纯化方法, 可考虑采用两种或两种以上的分离技术。

关键词: 水醇法; 膜分离法; 超速离心法; 澄清剂吸附法; 大孔吸附树脂法; 中药制剂

中图分类号: R283.6 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2003)03-0056-05

Application of Several Refining Methods on Purifying Traditional Chinese Medicine Preparation

CHEN Yanjun, FENG Qing-ran

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100070, China)

Abstract Objective: To summarize the application of several refining methods in purifying Traditional Chinese Medicine preparation in recent years. Method: By consulting literatures. Result: Alcohol sedimentation, membrane separation technique, overspeed centrifugal, clarifier sorption and macroporous resin have their own advantage, while there are some problems in each method. Conclusion: You should choose and compare different refining methods according to the need of clinical treatment, the chemical character of each medicine in prescription and the request of preparation, and you can apply two kinds or several kinds of refining methods.

Key words: Alcohol sedimentation; Membrane separation technique; Overspeed centrifugal; Clarifier sorption; Macroporous resin; Traditional Chinese Medicine preparation

中药水提液中常含有淀粉、蛋白质、粘液质、色素、树胶、果胶等杂质, 使制成的制剂服用量较大, 并且影响液体制剂的澄明度, 因此, 在制备工艺中常采用一些精制方法来纯化中药制剂。传统方法一般采用水醇法。近几年来, 随着一些新材料和新技术的产生, 一些全新的精制手段在中药制剂中得以应用, 如膜分离法、超速离心法、澄清剂吸附法、大孔吸附树脂法等。本文就近年来几种常用精制方法在纯化中药制剂中的应用概括如下。

1 水醇法

本法是指用水作溶媒经提取获得中药提取液, 再用不同浓度的乙醇沉淀, 保留既溶于水又溶于醇的生物碱盐、苷类、有机酸等, 除去大部分的蛋白质、粘液质、糊化淀粉, 以及油脂、脂溶性色素、树脂等。水醇法是目前中药制剂精制最常用的方法, 如《中国药典》2000年版中收录的玉屏风口服液、益母草口服液、断血流片等, 都是用本法精制。其优点主要是能

有效去除杂质, 获得较好的澄明度。但应用中发现, 本法在去除杂质的同时, 可造成药物成分如生物碱、苷类、有机酸等有效成分的不同程度的流失^[1], 而某些水中难溶的成分如多种苷元、香豆精、内酯、黄酮、芳香酸等在水提液中的含量本来就不高, 经醇处理后, 极大部分会被沉淀而滤除^[2]。如黄芪生脉口服液的不同浓度乙醇沉淀物的含量测定结果表明, 粗蛋白、总多糖的含量随醇沉浓度的升高而呈递减的趋势, 当含醇量达80%时, 粗蛋白损失50%以上, 而多糖则损失殆尽^[3]。另有报道, 水醇法还可造成微量元素的损失^[4], 影响制剂的临床疗效^[5,6], 影响制剂的稳定性^[7], 所得干浸膏粘度较大, 易吸潮, 给后期工艺操作带来不便^[6]等。此外还有耗醇量大, 成本高, 工艺流程长, 对设备要求高等不足^[5]。

2 澄清剂吸附法

澄清剂吸附法是指在中药的提取液中加入絮凝剂(澄清剂), 通过电中和、吸附及网捕和卷扫作用, 将体系中的悬浮物及胶体粒子进行去除, 使体系的澄明度得以提高, 减少服用剂量^[8]。目前常用的澄

清剂有蛋清、101果汁澄清剂、明胶-丹宁、ZTC-1+1澄清剂、壳聚糖(甲壳素)等。

101果汁澄清剂主要成分是变性淀粉,来源于食用级原料,为水溶性胶状物质,能除去中药提取液中的淀粉、蛋白质、粘液质、鞣质、色素、树胶、果胶等混悬杂质。由于其本身可随沉淀一同沉降而被弃去,故不会在药液中引入新的物质^[9]。李巧如等^[10]采用101果汁澄清剂精制大黄、山楂、黄芪、甘草、川芎等水提液,并与醇沉工艺进行比较,结果各提取物的干浸膏得率、主要成分含量均优于醇沉法。另有报道,101果汁澄清剂用于复方板蓝根口服液^[11]、玉屏风口服液^[12]等复方制剂的精制,既能起到纯化的作用,更完整的保留药液的原有成分及口味,又能保证制剂稳定,缩短生产周期,降低成本。

目前ZTC1+1天然澄清剂有ZTC-I型、ZTC-II型、ZTC-III型、ZTC-IV型四种型号,I型主要用于去除蛋白质、鞣质等,II型为固体制剂和颗粒剂型,去除蛋白质、鞣质、树胶等大分子物质,使溶液易于滤过,保留氨基酸、多苷、多糖成分,为制粒提供方便,II型除去胶体等不稳定成分,用于各种营养液、口服液、酒剂、洗液的澄清,IV型应用范围同II型,可在浓缩液中使用,液体制剂的稳定性比II型高。徐维芬等^[13]采用ZTC1+1天然澄清剂对退热IV号合剂的澄清工艺进行改进,以盐酸麻黄碱、钙含量及可溶性总固体量为指标,与醇沉工艺比较,结果ZTC1+1天然澄清剂法明显优于醇沉法。戴军平等^[14]应用ZTC1+1天然澄清剂于黄芪精口服液除杂,与醇沉工艺比较,黄芪甲苷的含量提高30%。本法用于化积膜提取液的纯化,经TLC检识当归、黄柏,表明能保留其中的有效成分,大黄酸的含量较醇沉法显著提高。另有报道,采用ZTC1+1天然澄清剂法制备扶正解毒口服液和克喘口服液^[15],与水醇法相比,能较好的保留有效成分。

壳聚糖亦称可溶性甲壳素,它是通过甲壳素脱去分子中的乙酐基后得到的一种含谷氨酸和羟基的天然高分子螯合物,是一种新生型的天然的阴离子絮凝澄清剂,它对蛋白质、粘液质、鞣质、核酸等物质均有吸附能力,除杂完全,能有效地保留药液中的有效成分,制得的成品澄明度好、稳定。潘育方等^[16]应用壳聚糖精制三七茎叶水煮液,用量为0.075g/100ml,可保留有效成分,且周期短,操作方便。张彤等^[17]考察了80味不同成分、不同药用部位药材的澄清范围,对其中22味中药经薄层色谱法鉴别,对黄

柏等8味中药根据需要进行HPLC-UV等方法,对其指标成分进行含量测定,并将絮凝液与水煎液、醇沉液作比较,结果表明,壳聚糖用于大部分单味中药浸提液均能起到一定澄清作用,保留其中大部分有效成分,并能明显提高多糖和有机酸的转移率。

虽然吸附澄清剂能除菌^[18],除去大部分杂质,达到澄清的效果,但它们对有效成分仍有一定的吸附作用,特别是对一些水溶性较小的生物碱影响较大^[17],同时浓缩比例越大,絮凝剂添加量越多,有效成分损失也越多^[19]。另外,澄清剂没有法定的药用标准,在使用过程中还有可能经提取物带入其它成分,因此澄清剂法能否完全取代其它方法,尚待进一步研究。

3 大孔吸附树脂法

大孔吸附树脂是70年代发展起来的品种,它是一种具有大孔结构的球形聚合物,可以通过物理吸附从水溶液中有选择的吸附有机物质,达到分离的目的,由于具有相当的表面积,其性质与传统吸附剂相比,具有选择性好、解吸容易、机械强度高、可反复使用和流体阻力较小等优点,尤其量其孔隙大小、骨架结构和极性可按照需要选择不同的原料和合成条件而改变,因此可适用各种有机化合物。大孔树脂按其极性大小和所选用的单体分子结构不同,可分为非极性、中等极性、极性和强极性吸附剂4种。

大孔树脂作为一种有机高聚吸附剂,具有选择性吸附有机化合物的能力,可应用于皂苷、黄酮、蒽醌、生物碱、水溶性酚性成分及中药提取、分离及纯化。陈延清^[20]采用大孔树脂法精制乐脉胶囊,以丹参素、芍药苷为考察指标,对7种型号大孔树脂进行筛选,结果应用不同型号大孔树脂精制后,其固含量均大幅下降,同时丹参素含量亦有不同程度下降,而AB-8 X-5及WDL3种型号树脂对芍药苷的保留率大于80%。晏亦林等^[21]应用D101大孔树脂精制四逆汤提取物,并从化学与药效学角度进行实验研究,结果,精制前后其TLC-HPLC图谱基本一致,并能显著升高间羟胺处理小鼠的氧化氮含量。以含生物碱、黄酮、水溶性酚性化合物和无机矿物质的4种中药有效部位的单味药材(黄连、葛根、丹参、石膏)水提液为样本,在LD605型树脂上进行动态吸附研究,结果除无机矿物质外,其它中药有效部位均可不同程度的被树脂吸附纯化^[22]。用D1300大孔树脂精制“右归煎液”,其干浸膏得率在4%~5%之间,吸附回收率以5-羟甲基糖醛计,为83.3%^[23]。用大孔吸附

树脂分离出的川芎总提取物中川芎嗪和阿魏酸的含量约为25%~29%，收率为0.6%^[24]。

大孔吸附树脂法因其效率高、消耗少、有效成分可大大富集，提取物不太容易吸潮等优点，目前已成功应用于多类成分的精制与纯化，但本法技术要求较高，其吸附效果易受流速和液质浓度的影响，树脂种类和型号需优选，一般仅适用于单味药提取与精制，复方特别是大复方不宜采用，因为一种树脂纯化条件难以同时满足多种化学成分的需要。因本法除杂量大，在应用中除了化学手段之外还应采用药效学指标来考察精制工艺的合理性与可行性。因大孔吸附树脂是以苯乙烯、二乙烯苯为原料，在0.5%的明胶水混悬液中加入一定比例的致孔剂聚合而成，所以苯乙烯骨架型大孔吸附树脂在应用中还应检查苯、甲苯、二甲苯、苯乙烯、烷烃、二烷基苯类(二乙烯基)等化合物在溶液中的残留。

4 膜分离法

膜分离技术(Membrane Separation Technique)是一项新兴的高效分离技术，膜分离法是以选择性透过膜(即超滤膜)为分离介质，以膜两侧压力差为推动力，将溶液中的混合物分成保留液与通过液两部分，从而使之组分被分离。由于其过程不发生相变，能耗低，有效膜面积大，分离效率高，操作条件温和不必添加化学试剂，对分离热敏性的、化学不稳定的药物尤为适合。刘洪谦等^[25]用膜分离法(聚砜膜，截分子量60000~75000)精制生脉饮口服液，对采用传统工艺与膜分离技术制备的成品进行质量比较，结果表明，膜分离法不仅能更好地去除杂质，并能有效地保留原方配伍成分，且有效成分损失较少，成品稳定性优于传统工艺产品。李淑莉等^[26]分别应用膜分离法(聚砜膜，截分子量20000)和醇沉法对黄连解毒汤的水提取液进行纯化，并通过测定其主要成分小檗碱的回收率及残渣去除率，对两种方法进行了定量比较。结果表明，当膜分离液体积达到原体积的1.25倍时，小檗碱回收率达95%，而醇沉法回收率为73%；膜分离法去渣率为48%，而醇沉法为38%。结果提示，膜分离法比醇沉法能更多地去除杂质，保留有效成分，同时膜分离法不耗用有机溶剂，简化了工序，缩短了生产周期。王文祥等^[27]分别采用膜分离法与醇沉法精制血府胶囊，以方中主要有效成分的含量作为考察指标，结果膜分离法优于醇沉法。

膜分离技术应用于中药制剂的生产虽有其独特

的优点，但其推广应用远未达到应有的程度，原因主要在于：膜材料的品种少，膜孔径分布宽，性能不稳定。在中药制剂生产中使用的膜分离膜材料有醋酸纤维素(Cellulose Acetate, CA)、聚丙烯腈(Polyacrylonitrile, PAN)、聚砜(Polysulfone, PS)、磺化聚砜(Sulfonated Polysulfone, SPS)、聚砜酰胺(Polysulfoneamide, PSA)等。其中CA、PNA等亲水性膜材料对溶质吸附少，截留分子较小，但热稳定性差，机械强度、抗化学物质性、抗细菌侵蚀能力通常不高；PS等疏水性膜材，机械强度高，耐高温、耐溶剂、耐生物降解，但因分子链中含有大量疏水性基团或链节，并带有较多静电荷，因而膜透水速度低，抗污染能力低^[28]。另外，膜的污染问题是另一个阻碍膜分离技术由实验室走向工业应用阶段的障碍。在中药制剂的膜分离过程中，若药液预处理效果不佳时，膜面易污染，膜孔堵塞，使渗透通量下降，生产效率降低，成本上升，膜的使用寿命缩短。

针对膜分离法在应用中出现的問題，刘陶世等^[29]应用无机陶瓷膜微滤技术精制部分单味中药及复方水提液，对金银花、白芍、黄连、甘草、大黄、陈皮、麻杏石甘汤、十味解毒颗粒及补阳还五汤水提液微滤前后的性状、总固体、指标成分等进行比较，结果，微滤后药液澄明，水提液中总固体去除率为15%~38%，总固体物中有效成分含量提高率为2%~30%。金万勤等^[30]考察Al₂O₃陶瓷膜微滤技术对枳实水提液和苦参水提液的澄清效果，与传统的水醇法比较，Al₂O₃陶瓷膜微滤法处理的两种水提液的除杂率及有效成分得率相近，该滤膜经过一定处理后可以再生。与有机膜微滤相比，无机膜材料具有化学性质稳定、耐高温、抗污染性强、易清洗、机械强度高优点。目前应用的无机膜材料有金属膜材料和陶瓷膜材料，陶瓷膜材料又有Al₂O₃、ZrO₂、TiO₂、SiO₂等氧化物以及氮化硅等非氧化物。

5 超速离心法

高速离心法是通过离心机的高速运转，使离心加速度超过重力加速度，沉降速度增加，以加速药液中杂质沉淀并除去的一种方法。沉降式离心机分离液具有省时、省力、药液回收完全，有效成分含量高、澄明度高的特点，更适用于分离含难于沉降过滤的细微粒或絮状物的悬浮液。如高速离心法制备的清热解毒口服液避免了药液反复浓缩、转溶使有效成分受热而造成的含量降低，产品稳定，黄酮含量显著高于水醇法^[7]。但超速离心法无法除去糖类等杂

质, 提取物易吸潮, 因其除杂不完全, 在应用中本法常作为膜分离法的前处理工艺。

6 结语

6.1 不同的精制方法具有不同的特点, 在中药提取液的精制过程中的使用也不应盲目, 因为中药配方各异, 成分复杂, 不同的精制方法对不同药物有效成分的影响也不同, 其用法用量、精制工艺条件对成品质量的影响也很大, 所以应根据临床治疗的需要、处方中各药物的化学性质及所制备的剂型的要求, 选择比较不同的分离和纯化方法。冯青然等^[31]用醇沉法、膜分离法、澄清剂法、大孔树脂法分别对淫羊藿、黄芩汤等单味和复方的水提液进行分离、纯化, 并用 HPLC 及其它方法对单味和复方中的指标成分及多糖、蛋白质进行定量测定和定性鉴别, 结果表明, 四种分离纯化技术各有其优点。程卫强等^[32]对小儿喜食糖浆方煎液的澄清工艺进行研究, 结果, 总固体量、橙皮苷含量、澄清度等指标醇沉法优于壳聚糖絮凝澄清法。袁小红等^[33]比较了用膜分离法、水醇法、滑石粉法、离心法等不同精制方法制备通脉口服液, 结果除杂率、澄明度及总皂苷含量水醇法优于其它方法。

6.2 为取得更好的分离纯化效果, 可考虑采用两种或两种以上的分离技术, 陈冲等^[34]将 65% 的银杏叶醇提取液经 ZTC 澄清剂沉降处理, 再用大孔树脂吸附洗脱, 最后得到了质量稳定的银杏叶提取物且其黄酮和内酯分别达 26% 和 6% 以上。郭立伟等^[35]用大孔吸附树脂与膜分离法对六味地黄丸进行精制, 结果, 丹皮酚与马钱子碱保留率分别为 98% 和 86%。崔元璐等^[36]采用吸附澄清-高速离心-微滤法精制菖蒲益智口服液, 实现了中药口服液的连续无醇化生产。

6.3 中成药工艺的现代化, 除了按照中医药理论合理组方外, 十分重要的一环是提取稳定的有效成分, 保证处方的量效关系的均一性和稳定性, 为此, 必须采用先进的提取分离技术, 将药材中的有效成分或有效部位尽量提取完全, 在分离纯化时, 既能尽量减少有效成分的损失, 又能降低单服剂量体积, 从而达到“三小”、“三效”、“去粗取精”的目的。

参考文献:

[1] 韩桂如, 徐韧柳. 水提醇沉对各类有效成分的影响[J]. 中国中药杂志, 1993, 18(5): 286.
[2] 彭平建. 水醇法应用的若干问题[J]. 基层中药杂志, 1998, 12(4): 46.

[3] 许小军, 冯洪江. 提高中药口服液澄明度的工艺进展[J]. 时珍国药研究, 1997, 8(4): 363.
[4] 奉建芳, 罗杰英. 高速离心法制备归脾口服液工作条件的选择[J]. 中成药, 1996, 18(1): 1.
[5] 陈红梅. 黄芪生脉口服液水提醇沉工艺探讨[J]. 中成药, 1992, 14(11): 6.
[6] 袁明德. 论离心沉降式离心机在中药提取中的应用[J]. 中成药, 1996, 18(7): 44.
[7] 谢秀娟, 张定佳. 高速离心法与水醇法制备清热口服液的比较研究[J]. 中成药, 1997, 19(8): 41.
[8] 常津, 任晓文, 魏民. 天然絮凝剂对生脉饮提取液的精制研究[J]. 中国医药学报, 1998, 13(2): 22.
[9] 王蕊晖. 101 澄清剂及助剂对助脑液澄清工艺的比较试验[J]. 基层中药杂志, 1999, 13(1): 32.
[10] 李巧如, 郝武常, 蒋宏伟. 中药制药工艺中 101 澄清剂应用的研究[J]. 中成药, 2002, 24(1): 18.
[11] 宋仕亮, 于锡理. 101 果汁澄清剂用于复方板蓝根口服液的制备[J]. 山东医药工业, 1997, 16(5): 8.
[12] 吕武清, 郑海华, 葛新. 101 果汁澄清剂用于玉屏风口服液澄清的工艺探讨[J]. 中成药, 1996, 18(7): 1.
[13] 徐维芬, 钟丽红, 宋毅斐. 退热 IV 号合剂澄清工艺改进的实验研究[J]. 山东中医杂志, 2001, 20(9): 553.
[14] 戴军平, 朱建华, 刘秀霞. ZTC1+ 1 天然澄清剂与乙醇用于黄芪精口服液除杂的对比研究[J]. 中草药, 2001, 32(3): 224.
[15] 崔翰明, 张岩, 王晶. 采用 ZTC1+ 1 澄清剂法、水醇法制备扶正解毒口服液和克喘口服液的研究[J]. 首都医药, 2001, 8(4): 41.
[16] 潘育方, 陈丽兰, 刘庆堂. 壳聚糖对三七茎叶水煮液的絮凝效果考察[J]. 广东药学, 2001, 11(6): 27.
[17] 张彤, 徐莲英, 陶建生, 等. 壳聚糖澄清法用于单味中药浸提液澄清效果的研究[J]. 中草药, 1999, 30(10): 744.
[18] 周昕, 徐莲英. 抗感颗粒剂澄清工艺的研究[J]. 中成药, 1999, 21(4): 167.
[19] 曾祖平, 何薇, 穆树仁. ZTC1+ 1 天然澄清剂在化积膜制备工艺中的应用[J]. 中草药, 2000, 31(7): 514.
[20] 陈延清. 不同大孔吸附树脂精制乐脉胶囊的研究[J]. 中草药, 2001, 32(增刊): 57.
[21] 晏亦林, 周莉玲, 李锐. 四逆汤大孔树脂精制物的实验研究[J]. 中成药, 2001, 23(7): 478.
[22] 朱浩, 侯世祥, 孙毅毅, 等. 大孔吸附树脂吸附纯化不同中药有效部位特性研究[J]. 中国中药杂志, 1998, 23(10): 601.
[23] 饶品昌, 罗文化. 右归煎液用大孔树脂 D1300 精制的工艺研究[J]. 中成药, 1999, 21(8): 388.
[24] 邓少伟, 冯双成. 用大孔吸附树脂分离川芎总提取物[J]. 中草药, 1999, 30(1): 23.

- [25] 刘洪谦, 屈凌波. 生脉饮口服液超滤技术研究[J]. 中草药, 1996, 27(4): 209.
- [26] 李淑莉, 鸥兴长, 毛德法, 等. 超滤法与传统的醇沉法对黄连解毒汤纯化效果的比较研究[J]. 水处理技术, 2001, 26(1): 21.
- [27] 王文祥, 蒋小岗, 顾明, 等. 超滤和醇沉制备精制血府胶囊的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(8): 543.
- [28] S. Mok, D. J. Worsfold, A. Fouda and T. Matsuura. Surface Modification of Polyethersulfone Hollow-Fiber Membranes by γ -Ray Irradiation[J]. J. Appl. Polym. Sci., 1994, 51(1): 193.
- [29] 刘陶世, 郭立玮, 金万勤. 无机陶瓷膜微滤技术精制部分单味中药及复方水提液的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2001, 17(5): 301.
- [30] 金万勤, 高红宁, 郭立玮. 陶瓷微滤膜微滤法与醇沉法澄清2种中药水介液比较研究[J]. 中草药, 2002, 33(4): 309.
- [31] 冯青然, 王元瑜, 马振山, 等. 中药水煎煮液分离、纯化工艺的比较研究[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(1): 28.
- [32] 程卫强, 陆伟根, 潘天华. 小儿喜食糖浆方煎液澄清工艺的研究[J]. 中成药, 2002, 24(1): 15.
- [33] 袁小红, 周艳. 不同工艺制备通脉口服液的实验研究[J]. 中成药, 2001, 23(12): 867.
- [34] 陈冲, 罗思齐. 银杏叶提取物的生产工艺条件研究[J]. 中草药, 1997, 28(7): 402.
- [35] 郭立伟, 彭国平, 王天山, 等. 大孔吸附树脂与超滤联用对六味地黄丸中丹皮酚与马钱子素含量的影响[J]. 南京中医药大学学报, 1999, 15(2): 86.
- [36] 崔元璐, 沈锋, 姚康德, 等. 吸附澄清-高速离心-微滤法制备菖蒲益智口服液[J]. 中草药, 1999, 30(10): 742.