

离心联合精滤板过滤技术用于提高藿香正气合剂的稳定性

单海东, 王子敏*

华润三九医药股份有限公司生产运营中心, 广东 深圳

收稿日期: 2025年11月10日; 录用日期: 2025年12月3日; 发布日期: 2025年12月11日

摘要

目的: 优化藿香正气合剂的生产工艺, 提高药物的稳定性。方法: 以药液浊度、橙皮苷含量作为评价指标, 通过考察滤膜过滤、滤芯过滤、纸板过滤、高速离心等不同方式处理药液的性状及稳定性, 进行比较分析, 筛选出最佳的制剂工艺。结果: 将藿香正气合剂药液通过管式离心机高速离心处理后, 经精滤板过滤可制备出药液澄清度佳、稳定性良好的藿香正气合剂药液。结论: 新工艺稳定可行。该结果可指导口服液体制剂提高产品稳定性。

关键词

藿香正气合剂, 橙皮苷, 澄清度, 稳定性, 精滤板过滤

Centrifugation Combined with Fine Filter Plate Filtration Technology Is Used to Improve the Stability of Huoxiang Zhengqi Mixture

Haidong Shan, Zimin Wang*

Production and Operation Center, China Resources Sanjiu Pharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen Guangdong

Received: November 10, 2025; accepted: December 3, 2025; published: December 11, 2025

*通讯作者。

文章引用: 单海东, 王子敏. 离心联合精滤板过滤技术用于提高藿香正气合剂的稳定性[J]. 生物过程, 2025, 15(4): 291-299. DOI: 10.12677/bp.2025.154037

Abstract

Objective: To optimize the production technology of Huoxiang Zhengqi mixture and improve the stability of the drug. **Methods:** Taking the turbidity and hesperidin content of the liquid medicine as evaluation indices, the properties and stability of the liquid medicine treated by different methods, such as membrane filtration, filter element filtration, cardboard filtration and high-speed centrifugation, were compared and analyzed, and the best preparation technology was selected. **Results:** The Huoxiang Zhengqi mixture liquid medicine with good clarity and stability can be prepared by high-speed centrifugal treatment with a tube centrifuge and filtration with a fine filter plate. **Conclusion:** The new technology is stable and feasible. The results can guide oral liquid preparation to improve product stability.

Keywords

Huoxiang Zhengqi Mixture, Hesperidin, Clarity, Stability, Fine Filter Plate Filtration

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

与世界各国相比,中国在抗击新型冠状病毒肺炎疫情的战斗取得了显著性胜利,在尚未发现特效药和研制出疫苗之时,中医针对表现为发热,乏力,胸闷,干咳,大便稀溏,耗气伤阴的新冠疫情病症[1],推出抗疫古方藿香正气类方药辅以治疗,取得了较好的辅助治疗效果[2]。

藿香正气合剂,具有解表化湿,理气和中的作用,被广泛用于治疗暑湿感冒,头痛身重胸闷,或恶寒发热,脘腹胀痛,呕吐泄泻等病症,是国家推荐的抗疫用药之一。但由于其由13味药材制成,组方复杂,涉及乙醇渗漉提取和水提取两个工艺路线,导致藿香正气合剂成品药液出现久置沉淀过多,药液澄明度不高的现象,黄丽芬等人通过增加适量聚山梨酯80作为增溶剂,解决了藿香正气合剂在生产后,短期内出现挥发油浮在液面,倾倒时油迹附在瓶壁上的现象,并在底部有少量摇之易散的沉淀的问题[3],本文拟通过细化生产过程工艺参数来改善药液澄明度问题。

2. 仪器与材料

GQ105型管式离心机(辽阳天兴离心机有限公司,15,050×g),L-2130高效液相色谱仪(日本日立公司),浊度仪(上海雷磁仪器厂,WZS-188),板框过滤机(上药科技技术有限公司借用),滤芯过滤机(上海格氏流体设备科技有限公司),滤芯(上海格氏流体设备科技有限公司1um、0.45um、0.22um),滤膜(浙江长兴求是膜技术有限公司1um、0.45um、0.22um),精滤板(沈阳市长城过滤纸板,1um、0.45um、0.22um),小型高速离心机(艾本德中国有限公司,规格5424,20238×g)。

橙皮苷(中国食品药品检定研究院)。藿香正气合剂浸膏及样品(吉林金复康药业有限公司,批号200601)。

3. 方法与结果

藿香正气合剂执行部颁标准,仅有性状指标,参考药典藿香系列药品定量指标成分分析方法[4][5],

所以选择开发藿香正气合剂橙皮苷的含量检测方法来辅助分析细化生产工艺是否对指标成分有影响。

3.1. 橙皮苷含量检测方法的开发与验证

3.1.1. 色谱条件的确定与系统适用性实验

以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 以乙腈 - 水(25:75)为流动相, 检测波长为 283 nm; 柱温 25°C; 流速 1 ml/min。理论板数按橙皮苷峰计算应不低于 2000。

3.1.2. 对照品溶液和供试品溶液的制备

对照品溶液的制备: 取橙皮苷对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成每 1 ml 含 40 μ g 的溶液, 即得。

供试品溶液的制备: 精密量取藿香正气合剂溶液 5 ml, 置 10 ml 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摆匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

测定法分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l, 注入液相色谱仪, 测定, 即得。

3.1.3. 系统适用性试验

1. 色谱柱的理论板数、分离度、拖尾因子

取供试品溶液 10 μ l, 按选定色谱条件进样测定, 记录色谱图, 结果见图 1。

从上述试验结果可知, 橙皮苷峰理论塔板数为 6901, 拖尾因子为 1.046, 分离度为 $2.921 > 1.5$, 符合高效液相色谱系统适用性试验要求。

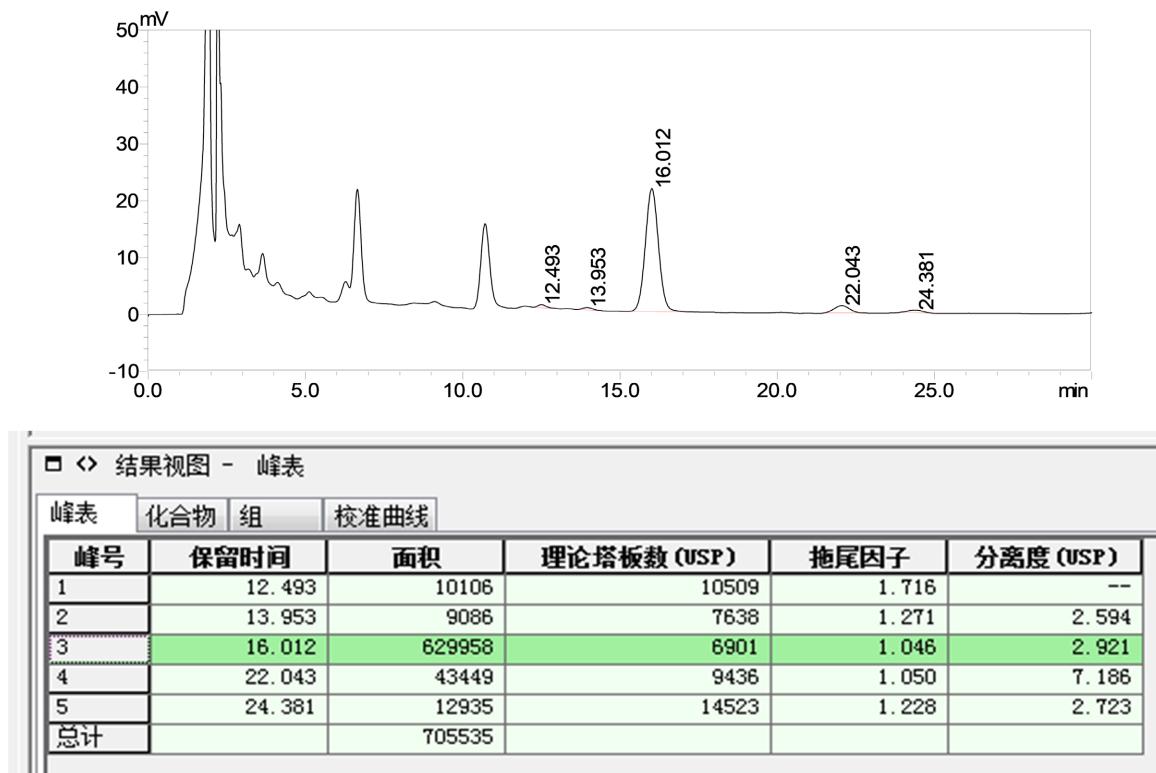


Figure 1. Chromatogram of test sample solution for hesperidin content determination

图 1. 橙皮苷含量测定供试品溶液图谱

2. 灵敏度试验

按中国药典 2020 年版四部通则 0512 项下方法, 测定一系列不同浓度的橙皮苷对照品溶液来测定信

噪比, 结果见表 1。

Table 1. Results table of sensitivity determination in system suitability test (for hesperidin content determination)
表 1. 系统适用性试验 - 灵敏度测定结果表(橙皮苷含量测定)

对照品溶液浓度(μg/ml)	40.9386	0.8188	0.4094	0.2047
S/N	1325	35.77	18.83	10.11

根据上述测定结果可知, 信噪比约为 10 时橙皮苷对照品溶液的浓度为 0.2047 μg/ml, 要求定量测定时, 信噪比应不小于 10, 即此方法进行含量测定对照品溶液浓度应不小于 0.21 μg/ml。

3. 重复性试验

按中国药典 2020 年版四部通则 0512 项下方法, 取同一对照品溶液, 连续进样 6 次, 每次 10 μl, 记录峰面积, 结果见表 2。

Table 2. Results table of repeatability determination in system suitability test (for hesperidin content determination)
表 2. 系统适用性试验 - 重复性测定结果表(橙皮苷含量测定)

序号	1	2	3	4	5	6	RSD (%)
峰面积积分值	645,210	643,453	643,693	644,025	650,251	644,957	0.39

根据上述测定结果可知, 同一对照品溶液连续进样 6 次, 峰面积积分值的 RSD 小于 2%, 故认为系统重复性良好。

3.1.4. 方法学考察

1. 线性关系的考察

精密称取橙皮苷对照品 5.75 mg, 置 25 ml 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摆匀, 作为对照品溶液。

精密吸取对照品溶液 0.05 ml、0.1 ml、0.2 ml、0.4 ml、0.8 ml、1.2 ml、1.6 ml, 分别置 2 ml 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摆匀, 作为系列对照品溶液。分别吸取上述七份对照品溶液各 10 μl, 按选定色谱条件进样测定。以进样量(μg)为横坐标, 峰面积积分值为纵坐标绘制标准曲线, 回归方程为 $Y = -12500 + 1,868,722X$, $r = 0.9999$, 线性范围在 0.0548~1.7536 μg 之间, 测定数据见表 3 和图 2。

Table 3. Results table of hesperidin standard curve determination
表 3. 橙皮苷标准曲线测定结果表

进样量(μg)	0.0548	0.1096	0.2192	0.4384	0.8768	1.3152	1.7536
峰面积积分值	92,024	195,168	399,044	800,977	1,634,589	2,419,728	3,280,288

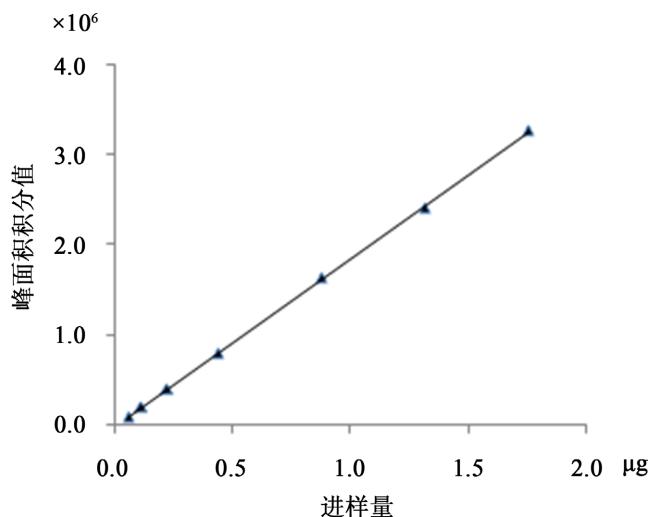
2. 精密度试验

取藿香正气合剂样品 1 ml, 按供试品制备方法制得同一份样品供试液, 依选定方法在较短的间隔时间内进样测定 6 次, 以测定结果的相对标准偏差(RSD)来反映测定仪器的精密度, 测定结果见表 4。

根据上述测定结果可知, 仪器精密度良好。

3. 重复性试验

取藿香正气合剂样品 1 ml, 依选定测定方法制备 6 份供试液, 在相同操作条件下, 由同一分析人员在较短的间隔时间内进行 6 次独立测定, 以测定结果的相对标准偏差(RSD)反映测定方法的重复性, 测定结果见表 5。

**Figure 2.** Standard curve of hesperidin**图 2.** 橙皮苷标准曲线图**Table 4.** Determination results of precision test for hesperidin content determination
表 4. 橙皮苷含量测定精密度试验测定结果

试验次数	1	2	3	4	5	6	平均值	RSD (%)
含量(mg/ml)	0.793	0.799	0.798	0.803	0.812	0.823	0.805	1.37

Table 5. Determination results of repeatability experiment for hesperidin content determination
表 5. 橙皮苷含量测定重复性实验测定结果

试验次数	1	2	3	4	5	6	平均值	RSD (%)
含量(mg/ml)	0.799	0.796	0.796	0.802	0.804	0.798	0.799	0.41

根据上述测定结果可知, 该方法重复性良好。

4. 准确度实验

在已知含量的藿香正气合剂样品中, 定量加入橙皮苷对照品溶液(0.856 mg/ml) 1 ml, 依选定测定方法操作, 进样测定, 测定结果见表 6。

Table 6. Determination results of accuracy for hesperidin content determination
表 6. 橙皮苷含量测定准确度测定结果

编号	样品种体积(ml)	样品原有量(mg)	加入对照品量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	\bar{X}	RSD (%)
1	1	0.799	0.856	1.663	101.0		
2	1	0.799	0.856	1.674	102.2		
3	1	0.799	0.856	1.636	97.8	100.9	1.60
4	1	0.799	0.856	1.662	100.8		
5	1	0.799	0.856	1.664	101.1		
6	1	0.799	0.856	1.674	102.2		

根据上述测定结果可知, 该方法平均回收率达 100.9%, 且 RSD 小于 3%, 故认为用此方法测定藿香正气合剂中橙皮苷含量完全可行。

5. 中间精密度实验

取藿香正气合剂样品, 依选定测定方法制备供试品溶液, 在同一实验室不同时间内, 由不同分析人员在不同设备上进行 6 次独立测定, 以测定结果的相对标准偏差反映测定方法的中间精密度, 测定结果见表 7。

Table 7. Determination results table of intermediate precision test for hesperidin content determination
表 7. 橙皮苷含量测定中间精密度试验测定结果表

试验次数	1	2	3	4	5	6	平均值	RSD (%)
含量(mg/ml)	0.800	0.802	0.810	0.803	0.815	0.796	0.804	0.86

根据上述测定结果可知, 该方法中间精密度良好。

3.1.5. 耐用性实验

1. 供试液稳定性试验

取藿香正气合剂样品, 按供试品制备方法制得同一份样品供试液, 依选定方法于不同时间重复进样测定 6 次, 以测定结果的相对标准偏差(RSD)来反映测定供试品溶液的稳定性, 测定结果见表 8。

Table 8. Determination results of test solution stability test for hesperidin content determination
表 8. 橙皮苷含量测定供试液稳定性试验测定结果

序号	含量(mg/ml)	供试液放置时间(小时)
1	0.812	0
2	0.818	2
3	0.820	4
4	0.821	6
5	0.829	8
6	0.832	24
平均值	0.822	
RSD (%)	0.89	

根据上述测定结果可知, 供试品溶液在 24 h 内稳定。

2. 不同柱温的考察

取同一供试品溶液, 按选定色谱条件分别于柱温 25°C、30°C、35°C、40°C 进样测定, 结果表明, 虽然不同柱温对色谱分离和保留时间有影响, 但柱温在 25°C~40°C 范围内, 橙皮苷均能被较好地分离, 且含量无明显差异。

3. 不同流速的考察

取同一供试品溶液, 按选定色谱条件分别采用不同流速进样测定(0.8 ml/min、1.0 ml/min、1.2 ml/min), 结果表明, 虽不同流速对色谱分离和保留时间有影响, 但流速在 0.8~1.2 ml/min 范围内, 橙皮苷均能被较好地分离, 且含量无明显差异, 考虑仪器及柱子的耐用性, 最终选择流速为 1.0 ml/min。

3.2. 离心联合精滤板过滤工艺

过滤方法的筛选

取藿香正气合剂浸膏, 分别使用滤膜[6][7], 精滤板[8], 滤芯[9], 管式离心机[10]处理药液, 再使用

小型高速离心机离心处理以上药液快速观察沉淀情况。

1. 滤芯过滤

- (1) 取 3 L 成品药液, 使用液体过滤器过聚丙烯 1 英寸 1 um 滤芯, 取样离心, 观察沉淀量。
- (2) 将(1)中过滤后药液使用液体过滤器过聚丙烯 1 英寸 0.45 um 滤芯, 取样离心, 观察沉淀量。
- (3) 将(2)中过滤后药液使用液体过滤器过聚丙烯 1 英寸 0.22 um 滤芯, 取样离心, 观察沉淀量。

2. 支撑板过滤

- (1) 取 4.5 L 成品药液, 使用板框过滤机过 1 um 精滤板, 取样离心, 观察沉淀量。
- (2) 将(1)中过滤后药液, 使用板框过滤机过 0.45 um 精滤板, 取样离心, 观察沉淀量。
- (3) 将(2)中过滤后药液, 使用板框过滤机过 0.22 um 精滤板, 取样离心, 观察沉淀量。

3. 滤膜过滤

- (1) 取 4.5 L 成品药液, 使用板框过滤机过 1 um 滤膜, 取样离心, 观察沉淀量。
- (2) 将(1)中过滤后药液, 使用板框过滤机过 0.45 um 滤膜, 取样离心, 观察沉淀量。
- (3) 将(2)中过滤后药液, 使用板框过滤机过 0.22 um 滤膜, 取样离心, 观察沉淀量。

4. 管式离心机过滤

取 10 L 药液, 使用管式离心机离心, 取过滤后药液离心, 观察沉淀量。

4. 结果

如表 9 所示, 滤芯过滤和滤膜过滤的过滤孔径大小属于平均孔径, 逐步提高过滤精度依然会有一部分不溶性颗粒残留在药液当中, 久置产生沉淀, 影响药液性状。管式离心机离心药液可以除去药液中的大部分沉淀, 且用时较短, 操作方便, 但是处理药液精度不够, 导致仍有部分沉淀产生。精滤板材质特殊, 在截留的功能基础上还有吸附小分子颗粒的作用, 使最后一部分不溶性小颗粒物质吸附在精滤板上, 达到进一步除尘的目的。

Table 9. Turbidity of liquid medicine after treatment with different filtration methods

表 9. 不同过滤方式处理药液后药液浊度

滤芯过滤	药液浊度(NTU)	精滤板过滤	药液浊度(NTU)	滤膜过滤	药液浊度(NTU)	管式离心机离心
1 um	645	1 um	394	1 um	875	
0.45 um	115	0.45 um	98	0.45 um	524	200 NTU
0.22 um	56	0.22 um	40	0.22 um	325	
常温保存 7 天有沉淀 药液浊度 > 100 NTU		常温保存 7 天无沉淀 药液浊度 < 100 NTU		常温保存 7 天有沉淀 药液浊度 > 100 NTU		常温保存 7 天有沉淀 药液浊度 > 100 NTU

4.1. 精滤板过滤优化

1. 对藿香正气合剂浸膏进行逐级过滤考察

以药液浊度为评价指标, 对藿香正气合剂浸膏进行逐级过滤, 使用精滤板精度 0.22 um, 并测定一定过滤量下的过滤时间、流量、浊度、过滤压力。

2. 结果

如表 10 所示, 藿香正气合剂浸膏浊度较高, 数字不可测, 不透明。使用 0.45 um 精度的精滤板即可使药液透明, 且随着精滤板精度的提高, 药液浊度下降, 透明效果递增。考虑到直接使用最高精度的精滤板会造成滤板更换频率过高, 耗时长, 实用性降低, 所以先用管式离心机处理药液, 使大部分不容许颗粒沉淀, 再对药液进行使用精滤板过滤, 过滤效果如图 3 所示。



Figure 3. Huoxiang Zhengqi mixture liquid, Huoxiang Zhengqi mixture filtered by 0.45 μm fine filter plate, Huoxiang Zhengqi mixture filtered by 0.22 μm fine filter plate

图 3. 蕁香正气合剂药液、0.45 μm 精滤板过滤藿香正气合剂、0.22 μm 精滤板过滤藿香正气合剂

Table 10. Filtration status of Huoxiang Zhengqi mixture extracted by fine filter plates of different models
表 10. 不同型号精滤板过滤藿香正气合剂浸膏情况

精滤板精度 μm	过滤量 ml	过滤时间 s	流量 L/ $\text{m}^2 \text{ min}$	浊度 NTU	过滤压力 Mpa
10	1000	266	12.19	—	0.1
3	400	400	3.24	782	0.1
1	400	447	2.91	394	0.1
0.6	400	429	3.02	388	0.1
0.45	410	410	3.16	100	0.1
0.22	400	817	1.58	40	0.1

4.2. 离心联合精滤板过滤方法验证

进行 3 批生产验证, 每批 900 L 规模, 以药液中橙皮苷含量为指标, 按照 2.1 项下开发的橙皮苷检测方法, 检验藿香正气合剂指标成分因过滤处理产生的流失情况, 如表 11 所示发现使用精滤板三级过滤可使药液透明度良好, 久置无沉淀产生, 指标成分基本无损失, 符合预期。使用管式离心机处理药液后, 再进行精滤板过滤, 可大幅度减少耗材使用量及减少工作时长。

Table 11. Comparison table of hesperidin content in Huoxiang Zhengqi mixture liquid of 3 batches

表 11. 3 批藿香正气合剂药液橙皮苷含量对比情况表

编号	批次(每批 300 L)	橙皮苷含量 (mg/ml)	耗时	精滤板使用量 (直径 32 cm)	药液情况
1	200801 批样品(离心 + 精滤板过滤处理)	0.802	7 h	100 张	浊度 40 NTU, 无沉淀
2	200802 批样品(离心 + 精滤板过滤处理)	0.788	7 h	100 张	浊度 36 NTU, 无沉淀
3	200803 批样品(离心 + 精滤板过滤处理)	0.797	7 h	100 张	浊度 39 NTU, 无沉淀

5. 讨论与结论

本研究依据药典指导原则, 开发了藿香正气合剂中橙皮苷的 HPLC 检测方法, 经系统适用性、精密度、准确度等多维度验证, 该方法稳定可靠, 为药品质量量化控制奠定基础; 同时建立的离心联合精滤

板过滤工艺, 有效解决了中药口服液体制剂稳定性不足的问题。与文献中添加聚山梨酯 80 等化学增溶剂法相比, 本工艺优势显著: 效果上, 物理方法通过“高速离心 + 精滤板过滤”, 可去除药液中大部分不溶性颗粒, 使药液常温保存短期内无沉淀, 浊度最低达 40 NTU, 稳定性更持久, 而化学方法虽能快速改善溶解性, 长期却易出现二次沉淀; 安全性与合规性上, 物理方法不引入外源化学物质, 规避了增溶剂可能引发的过敏风险, 工艺变更审批流程简便, 化学方法则需严格控制增溶剂残留, 配方调整审批周期长;

综上, 该工艺精准解决了藿香正气合剂因组方复杂、提取工艺特殊导致的澄明度差、久置沉淀问题, 在保证活性成分保留率的同时, 兼顾安全性与风味完整性, 完全适用于其规模化生产。推广至其他中药口服液体制剂时, 需满足三大前提: 一是制剂以水提为主, 核心问题为不溶性颗粒沉淀; 二是提前验证工艺对活性成分的保留效果, 针对特殊成分调整参数; 三是推广对象需具备设备与分级过滤控制能力。未来可通过开发一体化设备、联合其他纯化技术进一步优化, 推动中药口服液体制剂生产向高效化、标准化发展。

参考文献

- [1] 凌励峰. 藿香正气水与藿香正气口服液的临证选用[J]. 广西中医药, 1998(5): 39.
- [2] 黄秋云, 王惠颖. 抗疫古方藿香正气散[J]. 福建中医药, 2020, 51(5): 12-13.
- [3] 黄丽芬. 藿香正气合剂[Z]. 石药集团江西金芙蓉药业股份有限公司. 2020-07-31.
- [4] 陈金凤, 郭大乐, 董自亮, 禹奇男, 彭涛, 李张宇, 余佳文, 卢庆, 姚辰, 邓赟, 秦少容. HPLC 法同时测定藿香正气口服液中 9 种成分的含量[J]. 中国药房, 2019, 30(21): 2957-2962.
- [5] 曹团武, 罗浩, 肖礼娥, 余佳文, 马骏钊. 对《中国药典》中藿香正气口服液含量测定方法的改进[J]. 华西药学杂志, 2019, 34(5): 505-511.
- [6] 陈晓青, 梁家豪, 谢文玉, 李好义, 黄敏, 李志海, 杨卫民. 多级结构聚乙烯醇/聚乳酸空气滤膜的制备及其过滤性能[J]. 高分子材料科学与工程, 2022, 38(4): 111-118.
- [7] 苏海波, 滕先珍, 赵丽, 戴育云. 复方大青叶注射液膜过滤技术工艺研究[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(11): 31-34.
- [8] 唐波. 新型板框压滤机[Z]. 重庆市: 重庆华彩化工有限责任公司. 2017-10-13.
- [9] 陈晨. 注射用血塞通与滤芯相容性研究[J]. 科学中国人, 2017(20): 66.
- [10] 逢发. 多管式离心过滤机优化设计研究[D]: [硕士学位论文]. 东营: 中国石油大学(华东), 2016.