

# 多指标综合评价法优化小儿止虚汗颗粒的制备工艺

许维桐, 刘丹, 郑陆梅, 高观兴, 姚婷, 周文龙, 时军\*

(广东药学院 中药学院, 广州 510006)

**[摘要]** **目的:** 优选小儿止虚汗颗粒的制备工艺, 为该制剂的临床应用提供参考。**方法:** 采用 UV 测定总皂苷含量, 检测波长 541 nm。利用挤出制粒法制备小儿止虚汗颗粒, 以总皂苷含量、溶散时间为综合评价指标, 通过正交试验考察水提时间、醇沉浓度、浸膏与糊精用量比对制备工艺的影响并评价该制剂的质量。**结果:** 最佳制备工艺条件为水提时间 5 h, 醇沉体积分数 60%, 清膏-糊精(1:1.5); 制备的 3 批颗粒大小均匀, 呈黄褐色, 略带甜味, 色泽一致, 无吸潮、结块、潮解现象, 溶化时间 194 s, 含水量 4.75%, 总皂苷质量分数 56.13 mg·g<sup>-1</sup>。**结论:** 小儿止虚汗颗粒的制备工艺稳定可行、重复性好。

**[关键词]** 小儿止虚汗颗粒; 汗证; 总皂苷; Z-综合评分法; 溶散时间

**[中图分类号]** R283.6; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)24-0021-03

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014240021

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20141106.1404.006.html>

**[网络出版时间]** 2014-11-06 14:04

## Optimization of Preparation Technology of Children Anti-sweating Granules by Multi-index Comprehensive Evaluation Method

XU Wei-tong, LIU Dan, ZHENG Lu-mei, GAO Guan-xing, YAO Ting, ZHOU Wen-long, SHI Jun\*

(School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize preparation process of children anti-sweating granules and provide a reference for clinical application of this preparation. **Method:** UV was adopted to determine the content of total saponins with detection wavelength of 541 nm. Children anti-sweating granules was prepared by extrusion granulation method, with total saponin content and dissolving time as comprehensive evaluation index, orthogonal test was adopted to optimize preparation process by taking water extraction time, alcohol precipitation concentration, ratio of dextrin-extract as factors, quality of this preparation was evaluated. **Result:** Optimal preparation process was as following: water extraction for 5 h, alcohol precipitation volume fraction of 60%, extract-dextrin (1:1.5); three batches of these granules had uniform particle size with brown, slightly sweet taste and consistent color, without moisture absorption, caking and deliquescence phenomenon. Dissolving time of these granules was 194 s, moisture content was 4.75%, the content of total saponins was 56.13 mg·g<sup>-1</sup>. **Conclusion:** This preparation process is stable, repeatable and feasible for children anti-sweating granules.

**[Key words]** children anti-sweating granules; sweating syndrome; total saponins; Z-comprehensive scoring method; dissolving time

小儿虚汗证是指以全身或局部出汗过多为主要症状的证候, 多发于婴幼儿和学龄前儿童, 以自汗、

盗汗最为常见。引起小儿虚汗证的原因很多, 主要系机体羸弱, 失于闭藏, 津液外泄所致, 包括表气虚

**[收稿日期]** 20140513(015)

**[基金项目]** 国家级大学生创新创业训练计划项目(201310573005); 广东省大学生创新创业训练计划项目(1057313005)

**[第一作者]** 许维桐, 2011 级中药学康美创新班在读学士, Tel:020-39352169, E-mail:756347291@qq.com

**[通讯作者]** \* 时军, 博士, 副教授, 从事中药新剂型及制剂新技术研究, Tel:020-39352169, E-mail:shijun8008@163.com

弱和脏腑阴阳气血亏虚<sup>[1-2]</sup>。小儿止虚汗颗粒根据宋代《太平惠民和剂局方》中牡蛎散加减,并运用现代制剂技术精制而成,处方由党参、煅牡蛎、浮小麦、糯稻根和大枣 5 味中药组成。方中党参补中益气、健脾益胃、生津除烦渴,为君药;煅牡蛎益阴潜阳、收敛止汗,浮小麦养心阴、益心气、止虚汗、二者共为臣药;糯稻根益胃津、退虚汗、止盗汗,大枣益气健脾、调和营卫及药性,二者同为佐使药<sup>[3]</sup>。全方合用能益气养阴、固表止汗,用于气虚、气阴两虚之盗汗、自汗,使气虚得补,气阴得复,阴阳协调而虚汗自止,起到标本兼治的疗效。

Z-综合评价法可避免不同指标衡量时互相矛盾的缺点和加权时的主观随意性,将多个指标转化为一个反映综合情况的指标<sup>[4]</sup>。溶化性能是水溶性颗粒非常重要的质量指标,小儿止虚汗颗粒中总皂苷含量较高,是该制剂的有效部位,故本实验选择溶散时间、总皂苷含量为综合评价指标,通过正交试验优选小儿止虚汗颗粒的制备工艺,为该制剂的临床应用提供参考。

## 1 材料

BSA124S 型 1/1 万电子天平(德国 Sartorius 公司),202-2AB 型电热恒温干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司),UV-2450 型紫外-可见分光光度计(日本岛津)。浮小麦、糯稻根购自安徽归然药业有限公司,批号分别为 20131018,20130927;党参、大枣、煅牡蛎购自广州至信中药饮片有限公司,批号分别为 20131001,20131001,20130701;均经广东药学院中药学院马鸿雁副教授检定,均符合 2010 年版《中国药典》规定。糊精(郑州弘益泰化工产品有限公司,批号 20130624),人参皂苷 Re 对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110754-201324),试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 溶化时间测定** 按《中国药典》2010 年版颗粒溶化性检查。取供试品 10 g,加热水 200 mL,搅拌,记录完全溶化所需时间。可溶性颗粒应在 5 min 内全部溶化,允许有轻微混浊<sup>[5]</sup>。结果符合规定。

**2.2 总皂苷的含量测定**<sup>[6]</sup> 精密称取人参皂苷 Re 对照品 8.5 mg,置于 10 mL 量瓶中,加甲醇定容至刻度,得对照品溶液。精密称取颗粒 0.1~0.2 g,置于锥形瓶中,加入石油醚(60~90℃)30 mL,超声(20 kHz)2 次,每次 20 min,滤过;滤渣加 50%乙醇 30 mL 超声提取 2 次,每次 30 min,滤过,滤液置于 100 mL 量瓶中,加 50%乙醇定容,摇匀,得供试品溶液。吸取上述溶液 1.0 mL,60℃水浴加热,挥干溶

剂,以空白试剂为对照,各加入新配制的 5% 香草醛-冰乙酸 0.2 mL 和高氯酸 0.8 mL,摇匀,60℃水浴锅中加热 20 min,取出,加入冰水中冷却,加入冰乙酸 5 mL,摇匀,于 541 nm 处测定吸光度(吸收池厚度 1 cm)。以人参皂苷 Re 对照品质量浓度( $C$ )为横坐标,吸光度( $A$ )为纵坐标,得回归方程  $A = 0.0042C - 0.0248$  ( $r = 0.9991$ ),线性范围 21.25~212.5  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。日内和日间精密度的 RSD 分别为 1.16%,2.11%,平均加样回收率( $n = 9$ )96.33%,重复性试验与稳定性试验 RSD 分别为 2.2%,1.9%。

取 3 批颗粒各 0.1~0.2 g,按 2.2 项下制备供试品溶液并测定总皂苷含量,计算 3 批样品中总皂苷质量分数( $\bar{x} \pm s$ )分别为 (55.1 ± 0.56), (57.8 ± 0.91), (55.6 ± 1.09)  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

**2.3 制备工艺优化** 在预试验基础上,选择水提时间、醇沉浓度、浸膏与糊精用量比为考察因素,采用  $L_9(3^4)$  正交试验优选小儿止虚汗颗粒的制备工艺。以颗粒溶化性能和总皂苷含量为综合评价指标,由于各因素对溶化时间和总皂苷含量的影响规律不同,故采用多指标综合评价法,将各项结果归一化处理后,采用多指标 Z-综合评价法进行评分,计算公式如下:

$$Z_i = X_i - \bar{X}_i / S_i$$

$$\Sigma Z_i = \Sigma Z_{i\text{高优}} - \Sigma Z_{i\text{低优}}$$

式中: $Z_i$  为指标归一化后的得分值, $X_i$  为指标值, $\bar{X}_i$  为指标值平均值, $S_i$  为指标值的标准方差, $\Sigma Z_i$  为高优指标(总皂苷含量)和低优指标(溶化时间)的差值。试验安排、结果及方差分析见表 1,2。

由直观分析可知,各因素对制备工艺的影响顺序为  $A > C > B$ 。方差分析表明因素 A 具有显著性影响,其他因素则均无显著性影响,确定最佳制备工艺为水提时间 5 h,醇沉体积分数 60%,浸膏-糊精(1:1.5)。根据优化的工艺条件进行验证试验,结果发现制备的小儿止虚汗颗粒大小均匀,色泽一致,溶化时间 194 s,总皂苷质量分数 54.80  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

**2.4 小儿止虚汗颗粒的制备** 取党参、大枣各 500 g,浮小麦、糯稻根各 750 g,加水煎煮 3 次(共 5 h),加水量分别为 10,10,8 倍。另取煅牡蛎 500 g,加水煎煮 3 次,每次 3 h。合并提取液,滤过后合并煎液,浓缩成清膏[相对密度 1.05(50~60℃)],加入 95%乙醇至醇浓度达 60%,充分混匀,静置冷藏 12 h。醇沉后取上清液,于 3 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 20 min,取上清液,减压回收乙醇,浓缩成稠膏[相对密度 1.30~1.35(50~60℃)],加入 1.5 倍量糊精混匀,拌成软

表1 小儿止虚汗颗粒制备工艺正交试验安排及直观分析

No.	A 水提时间 /h	B 醇沉体积 分数/%	C 浸膏-糊精 /g·g <sup>-1</sup>	D(空白)	溶化时间 /s	总皂苷 /mg·g <sup>-1</sup>	综合评分
1	4	50	1:1.5	1	257	46.55	-0.052
2	4	60	1:2	2	261	42.53	-1.656
3	4	70	1:2.5	3	248	41.32	-1.799
4	5	50	1:2	3	291	48.60	1.145
5	5	60	1:2.5	1	276	48.01	0.920
6	5	70	1:1.5	2	241	53.14	3.442
7	6	50	1:2.5	2	289	40.43	-2.865
8	6	60	1:1.5	3	312	49.96	1.665
9	6	70	1:2	1	304	44.82	-0.802
K <sub>1</sub>	-1.169	-0.591	1.685	0.022			
K <sub>2</sub>	1.836	0.310	-0.438	-0.360			
K <sub>3</sub>	-0.667	0.280	-1.248	0.337			
R	3.005	0.901	2.993	0.697			

表2 综合评分方差分析

方差来源	SS	MS	F	P
A	15.545	5.182	21.295	<0.05
B	1.570	0.523	2.151	>0.05
C	13.765	4.588	18.856	>0.05
D(误差)	0.730	0.243	1.000	

注:  $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。

材,挤压过筛(14目)制粒,于60~80℃干燥,整粒,按10g/袋分装。制得3批样品,批号分别为20140331,20140401,20140402。

### 3 讨论

水提醇沉法是中药制剂常用的精制方法。本方出膏率高达14%,水提液直接浓缩成稠浸膏,制得的颗粒剂量过大且易于吸湿。药液应适当浓缩,以减少乙醇用量,但应控制浓缩程度,若过浓,有效成分易包裹于沉淀中而造成损失。醇沉体积分数选择很重要,一般药液中含醇量达50%~60%可除去淀粉等杂质,而含醇量>75%时大部分杂质可除去。在醇沉过程中应慢加快搅,在快速搅动药液的同时,缓缓加入乙醇,避免由于局部乙醇体积分数过高而造成有效成分被包裹损失<sup>[7-8]</sup>。

党参、大枣、浮小麦中皂苷类成分含量较高,该成分具有免疫调节与抗缺氧、抗疲劳等作用,故小儿止虚汗颗粒选择总皂苷为评价指标。虚汗证为气虚不能敛汗所致,因此治则以补气为本,止汗为标<sup>[9-10]</sup>。小儿止虚汗方由5味中药组成,兼顾补气

敛汗,可提高小儿免疫力。

### [参考文献]

- [1] 李杰,唐静,常克. 浅谈小儿汗证[J]. 中国中西医结合儿科学,2013,5(3):215.
- [2] 章清华,吴深涛. 汗证治疗进展[J]. 长春中医药大学学报,2013,29(1):178.
- [3] 张亚,张卉,刘苗苗,等. 三甲复脉汤加减治疗小儿气阴亏虚型多汗症60例[J]. 陕西中医学院学报,2013,36(5):53.
- [4] 陈稚,陈家仪,贾薇,等. 多指标综合评价法正交试验优选枳芍散提取工艺[J]. 药物分析杂志,2013,33(2):193.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:附录I C.
- [6] 时军,马方励,王小燕,等. 党参药材中党参炔苷与总多糖、总皂苷含量的相关性研究[J]. 中华中医药学刊,2011,29(12):2779.
- [7] 潘英. 中药制粒工艺的发展状况[J]. 中医药学刊,2004,22(4):187.
- [8] 包汝泼,崔正华,宋宏骞. 养阴清肺片的水提醇沉工艺研究[J]. 海峡药学,2012,24(11):19.
- [9] 龚其海,谭丹枫,李菲,等. 党参总皂苷对大鼠局灶性脑缺血性损伤的保护作用[J]. 中国新药与临床杂志,2011,30(5):339.
- [10] 李晓宇,郝海平,王广基,等. 三七总皂苷多效应成分整合药代动力学研究[J]. 中国天然药物,2008,6(5):377.

[责任编辑 刘德文]