

解郁舒心颗粒制备工艺与质量分析

秦雪, 杨金荣, 靳美娜, 周慧, 杨旭, 乔卫*

(天津医科大学药学院, 天津市临床药物关键技术重点实验室, 天津 300070)

[摘要] **目的:** 优选解郁舒心颗粒的制备工艺, 并考察其质量, 为该制剂的质量标准制订提供参考。**方法:** 根据颗粒剂的特性, 采用湿法造粒, 以颗粒剂的溶化性、澄明度及细粉率为考察指标, 优选颗粒剂的辅料种类及用量; 以粒度合格率为评价指标, 通过正交试验考察木糖醇用量、糊精用量、乙醇体积分数对颗粒剂成型效果的影响。应用 HPLC-ELSD 检测解郁舒心颗粒中酸枣仁皂苷 A 和酸枣仁皂苷 B 的含量, 流动相乙腈-水 (35:65), 柱温 35 ℃。**结果:** 木糖醇辅料澄明度最好, 细粉率最小。最佳处方配比为干膏粉-木糖醇-糊精 (0.5:15:7), 50% 乙醇为黏合剂。解郁舒心颗粒中酸枣仁皂苷 A 和酸枣仁皂苷 B 平均质量分数分别为 0.683, 1.369 mg·g⁻¹。**结论:** 制备的解郁舒心颗粒符合《中国药典》2010 年版的质量要求, 质控方法简便、准确、可行。

[关键词] 解郁舒心颗粒; 粒度合格率; 休止角; 酸枣仁; 总皂苷

[中图分类号] R283.6; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)02-0006-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016020006

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151210.1444.022.html>

[网络出版时间] 2015-12-10 14:44

Preparation Process and Quality Analysis of Jieyu Shuxin Granules

QIN Xue, YANG Jin-rong, JIN Mei-na, ZHOU Hui, YANG Xu, QIAO Wei*

(Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics, School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize preparation process of Jieyu Shuxin granules and set up its quality standard. **Method:** According to characteristics of granules, wet granulation was employed, kinds and amounts of excipients in granules were optimized with indexes of solubility, clarity and powder ratio. With qualified rate of particle size as index, orthogonal test was adopted to optimize formulation process by taking ethanol concentration, amounts of dextrin and xylitol as factors. HPLC-ELSD was employed to determine contents of jujuboside A and B in this granules with acetonitrile-water (35:65) as mobile phase and column temperature at 35 ℃. **Result:** Xylitol had the best clarity with minimum powder ratio. Optimum recipe ratio was dry extract-xylitol-dextrin (0.5:15:7), 50% ethanol as a adhesive. Contents of jujuboside A and B in Jieyu Shuxin granules were 0.683, 1.369 mg·g⁻¹, respectively. **Conclusion:** These methods are proved to be reliable, sensitive and specific, which can be used in quality control of Jieyu Shuxin granules.

[Key words] Jieyu Shuxin granules; qualified rate of particle size; angle of repose; Ziziphi Spinosae Semen; total saponins

世界卫生组织研究表明, 抑郁症的终生患病率 6.1% ~ 9.5%, 目前在世界致残性疾病中排名第四,

[收稿日期] 20150529(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173530); 天津市自然科学基金重点项目(12YFJZJC08100)

[第一作者] 秦雪, 在读硕士, 从事中药分析与药物化学研究, Tel:13682121107, E-mail:qinxuemelody@163.com

[通讯作者] * 乔卫, 博士, 教授, 从事天然药物化学与中药药理研究, Tel:022-83336659, E-mail:qiaowei@tmu.edu.cn

预计到 2020 年将排名第二,仅次于缺血性心脏病^[1-2],故而深入研究有效治疗抑郁症的药物是目前相当迫切的课题。国内外治疗抑郁症主要以合成药物为主,虽有肯定的临床疗效,但大部分西药存在抗抑郁谱窄、毒副作用较大、病人依从性差、易复发和费用高等缺点^[3],使其临床应用受到极大限制。因此,寻找新型、低毒、有效的抗抑郁剂十分必要。现代临床研究表明中药治疗抑郁症不仅疗效好,而且毒副作用小,适合长期服用。

解郁舒心颗粒是在酸枣仁合欢方的基础上进一步优化制得。酸枣仁合欢方最早记载于《神农本草经》,后简化为由酸枣仁 24 g,合欢皮 13 g,白芍 6 g 和柏子仁 10 g 共 4 味中药组成^[4],能治疗心烦不安失眠等症^[5]。前期研究已确定酸枣仁合欢方中皂苷类成分为其抗抑郁有效部位^[6],并优选了该部位的提取工艺。本实验拟优选酸枣仁合欢方总皂苷部位颗粒剂(解郁舒心颗粒)的制备工艺,采用 HPLC-ELSD 测定其指标成分,建立该制剂的质量控制方法。

1 材料

U-3300 型紫外-可见分光光度计(日本日立),LC-10A 型高效液相色谱仪(日本岛津),1100 系列高效液相色谱仪(美国安捷伦公司,配 Chemstation 工作站),BP211D 型 1/10 万电子分析天平(德国赛多利斯公司),SZ-52A 型自动双重纯水蒸馏水器(上海强运科技有限公司)。酸枣仁、合欢皮、白芍和柏子仁均购自天津世纪广仁大药房,经天津医科大学药学教研室周晔教授鉴定,均符合 2010 年版《中国药典》一部要求;称取处方量药材,按文献^[6]方法制备成酸枣仁合欢方总皂苷部位粉末,产率 7.94%。木糖醇(山东省福田药业有限公司),蔗糖(天津市北方天医化学试剂厂),甘露醇、糊精(天津市福晨化学试剂厂),酸枣仁皂苷 A 和酸枣仁皂苷 B 对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110734-200509,110814-200505),甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 解郁舒心颗粒剂的处方筛选

2.1.1 辅料筛选 按表 1 设计的处方取定量总皂苷干膏粉与辅料(过 80 目筛)过 40 目筛混合均匀,用 70% 乙醇作黏合剂制软材,过 20 目筛制粒,60 °C 鼓风干燥 20 min,过 18 目筛整粒,于 60 °C 烘干 10 min,计算细粉率,见表 1。

2.1.2 溶化性的测定 精密称取 2.1.1 项下 3 种

表 1 解郁舒心颗粒的辅料筛选

Table 1 Screening of excipients in Jieyu Shuxin granules

处方	蔗糖 /g	甘露醇 /g	木糖醇 /g	细粉率 /%	澄明度
1	3.3	-	-	5.6	最差
2	-	3.3	-	9.1	中等
3	-	-	3.3	4.9	最好

注:总皂苷干膏粉加入量 0.1 g,糊精加入量 6.6 g。

颗粒剂各 1.0 g,分别加入约 60 °C 的水 200 mL,振摇,测定其完全溶解所需要的时间。《中国药典》2010 年版一部中附录规定,颗粒剂应在 5 min 内全部溶化,允许有轻微浑浊。结果 3 种颗粒剂均在 2 min 内全溶。

2.1.3 溶液澄明度 在光线充足处肉眼观察溶液的澄清透明度,结果见表 1。

由表 1 可知,木糖醇与糊精作为辅料制得的颗粒剂细粉率最低,溶液澄明度也最佳,故选择木糖醇与糊精作为混合辅料制粒;木糖醇有甜味,还可作为矫味剂,并且其代谢不需胰岛素参与^[7]。

2.1.4 正交试验优选 根据预试验结果,辅料的配比、黏合剂的种类是影响颗粒成型的主要因素。以木糖醇用量、糊精用量、乙醇体积分数为考察因素,干膏粉用量均为 0.1 g,共 9 份,选择 L₉(3⁴) 正交表设计试验,以颗粒剂粒度合格率为成型效果的评价指标,试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。

表 2 解郁舒心颗粒制备工艺正交试验分析

Table 2 Orthogonal experimental analysis of preparation process of Jieyu Shuxin granules

No.	A 木糖醇 用量 /g	B 糊精 用量 /g	C 乙醇 体积分数 /%	粒度 合格率 /%	休止角 /度 (n=6)
	1	3.0	1.4	50	95.5
2	3.0	1.9	60	92.3	35.9 ± 0.99
3	3.0	2.4	70	92.1	35.0 ± 0.88
4	3.8	1.4	60	93.8	36.2 ± 0.57
5	3.8	1.9	70	88.7	36.2 ± 0.23
6	3.8	2.4	50	93.1	35.9 ± 0.49
7	4.4	1.4	70	90.7	35.5 ± 0.27
8	4.4	1.9	50	94.9	35.9 ± 0.40
9	4.4	2.4	60	93.2	36.3 ± 0.53

直观分析表明各因素影响成型效果的作用主次为 C > A > B。方差分析表明各因素均无显著性差异,故选择最佳工艺 A₁B₁C₁,即干膏粉 0.1 g,木糖

表 3 粒度合格率方差分析

Table 3 Variance analysis for qualified rate of particle size

方差来源	SS	MS	F	P
A	3.327	1.663	0.847	>0.05
B	2.847	1.423	0.725	>0.05
C	24.720	12.360	6.295	>0.05
D(误差)	3.927	1.963		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。

醇 3.0 g, 糊精 1.4 g, 50% 乙醇为黏合剂, 干膏粉-木糖醇-糊精 (0.5:15:7)。将制备好的颗粒过 80 目筛, 筛下物称定质量, 未过筛物再过 60 目筛, 称定质量, 继续过 40 目筛, 同样方法过 30 目和 20 目筛, 记录各目数筛下物质量。

采用固定漏斗法^[8]将 3 只漏斗串联并固定于水平放置的坐标纸上 1 cm 的高度处, 小心地将颗粒沿漏斗壁倒入最上的漏斗中直到坐标纸上形成的颗粒圆锥体尖端接触到漏斗口为止, 由坐标纸测出圆锥底部的直径 (2R), 按 $\text{tg}\alpha = H/R$ 计算休止角 ($n = 6$), 见表 2。结果发现各组颗粒剂的粒径分布及休止角均无显著差异, 因此不作为正交试验筛选最优处方的指标。各组颗粒剂休止角均在 35.0 ~ 36.5 度, 一般认为休止角 ≤ 30 度时流动性好, ≤ 40 度时可满足生产过程中的流动性需求, 故本制剂的流动性是符合生产要求的。

2.2 颗粒剂的质量检查 称取干膏粉 0.1 g, 按优选的工艺条件制备 3 批颗粒剂, 进行质量检查。

2.2.1 性状 本品为颗粒剂。经多批样品的自然属性检查, 均为浅黄白色至浅黄色颗粒, 气清香, 味苦、微甜, 颗粒均匀, 色泽一致, 无吸潮、软化、结块现象。

2.2.2 合格颗粒收率的测定 按《中国药典》2010 年版附录 I C 方法进行测定。能通过 1 号筛而不能通过 5 号筛的颗粒为合格颗粒, 计算合格颗粒的收率 93.09%, 符合要求。

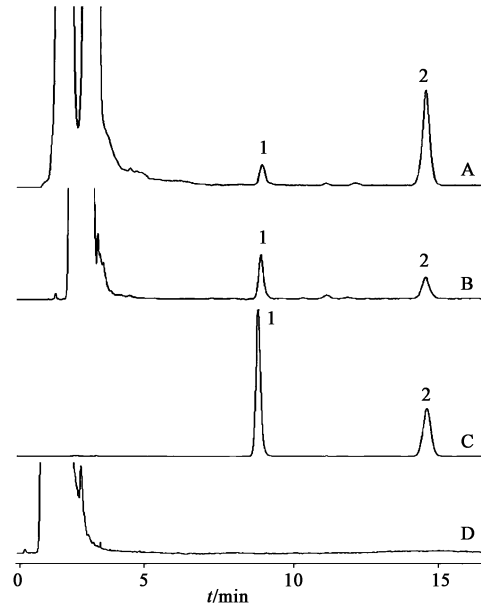
2.2.3 溶化性的测定 按 2.1.2 项下方法测定。颗粒剂在 30 s 内全溶, 溶液略呈乳白色, 透光性良好, 符合《中国药典》2010 年版的要求。

2.2.4 流动性的测定 按 2.1.4 项下方法测得休止角 35.6 度, 说明本制剂流动性符合生产要求。

2.3 HPLC-ELSD 测定有效成分的含量

2.3.1 色谱条件 Hypersil ODS C_{18} 色谱柱 (4.6 mm \times 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-水 (35:65), 流速 1.0 mL \cdot min⁻¹, 柱温 35 $^{\circ}\text{C}$, 检测器漂移管温度 102 $^{\circ}\text{C}$, 载气为空气, 载气流速 2.8 L \cdot min⁻¹, 进

样量 10 μL 。见图 1。



A. 总皂苷粉末; B. 供试品; C. 对照品; D. 阴性样品; 1. 酸枣仁皂苷 A; 2. 酸枣仁皂苷 B

图 1 解郁舒心颗粒 HPLC

Fig. 1 HPLC chromatograms of Jieyu Shuxin granules

2.3.2 对照品溶液的制备 精密称取酸枣仁皂苷 A 对照品 2.5 mg, 置 5 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释到刻度, 摇匀, 即得。精密称取酸枣仁皂苷 B 对照品 5.0 mg, 置 5 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释到刻度, 摇匀, 即得。

2.3.3 阴性溶液的制备 取空白颗粒剂适量, 研细, 精密称取 2.0 g, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 10 mL, 密塞, 称定质量, 超声处理 15 min, 取出, 放冷至室温, 加甲醇补足损失的质量, 摇匀, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 即得。

2.3.4 供试品溶液的制备 取解郁舒心颗粒适量, 研细, 按 2.3.3 项下方法制备, 得供试品溶液。

2.3.5 线性关系考察 精密吸取酸枣仁皂苷 A 对照品溶液 0.04, 0.08, 0.2, 0.4, 0.8 mL 及酸枣仁皂苷 B 对照品溶液 0.08, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 mL, 分别置于 1 mL 棕色量瓶中, 用甲醇稀释到刻度, 摇匀。按 2.3.1 项下色谱条件测定, 以进样量为横坐标, 峰面积为纵坐标, 得回归方程分别为 $Y = 20\ 055X - 439.9 (r = 0.999\ 0)$, $Y = 5\ 447X - 342.4 (r = 0.999\ 0)$, 线性范围分别为 0.02 ~ 0.4, 0.08 ~ 0.8 g \cdot L⁻¹。

2.3.6 精密度试验 精密吸取各对照品溶液适量, 按 2.3.1 项下色谱条件连续进样 6 次, 计算酸枣仁皂苷 A 和酸枣仁皂苷 B 峰面积的 RSD 分别为 1.9%, 0.8%, 表明仪器精密度良好。

2.3.7 重复性试验 精密称取同批解郁舒心颗粒样品,按 2.3.4 项下方法平行制备供试液 6 份,按 2.3.1 项下色谱条件测定,结果酸枣仁皂苷 A 和酸枣仁皂苷 B 平均质量分数分别为 0.659 7,1.389 6 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$,RSD 依次为 2.0%,1.8%,表明该方法重复性良好。

2.3.8 稳定性试验 精密吸取同一解郁舒心颗粒剂供试品溶液 10 μL ,分别于 0,30,60,90 min 按 2.3.1 项下色谱条件测定,计算酸枣仁皂苷 A 和酸枣仁皂苷 B 峰面积的 RSD 分别为 2.0%,1.9%,表明供试品溶液在 90 min 内基本稳定。

2.3.9 加样回收率试验 精密吸取同一批次已知指标成分含量的解郁舒心颗粒适量,分别加入等量酸枣仁皂苷 A 和酸枣仁皂苷 B 对照品,按 2.3.4 项下方法制备供试液 6 份,按 2.3.1 项下色谱条件测定,结果平均加样回收率分别为 100.6%,99.3%,RSD 依次为 1.5%,0.8%。

2.4 样品测定 取 3 批解郁舒心颗粒,按 2.3.4 项下方法制备供试液,按 2.3.1 项下色谱条件测定,计算酸枣仁皂苷 A 和酸枣仁皂苷 B 平均质量分数分别为 0.683,1.369 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$,RSD 分别为 1.2%,1.0%。

3 讨论

糊精、蔗糖、甘露醇、木糖醇是颗粒剂常用的辅料。木糖醇因其味质好、安全性好、代谢不需胰岛素参与,是糖尿病人可以安全使用的甜味剂。本方选择糊精与其他辅料配比制粒。结果显示用糊精与木糖醇作为辅料制备的颗粒成型性较好,不易吸湿软化,且易溶解,溶解后无沉淀产生。

正交试验拟以选择颗粒合格率、粒径分布、休止角为综合评价指标筛选最佳处方,但结果显示后两者无显著差异,对筛选结果影响不大,而颗粒合格率差异较明显,故选择颗粒合格率为指标。酸枣仁含有的酸枣仁皂苷 A,B 为三萜皂苷类成分^[9],这类成分紫外吸收差,因此不宜采用紫外检测法测定。蒸

发光散射检测器为质量型通用检测器,可检测任何挥发性低于流动相的化合物^[10-11]。故本文采用 HPLC-ELSD 进行含量测定。前期研究结果表明酸枣仁合欢方总皂苷部位为解郁安神的有效部位,解郁舒心颗粒剂即由该有效部位组成,其制备工艺稳定可靠,并对其进行了质量控制研究,为开发质量可控、有效的抗抑郁剂奠定了基础。

[参考文献]

- [1] 岳莉莉,柏光泽.抗抑郁与焦虑障碍的研究现状[J].医学综述,2013,19(6):1069-1072.
- [2] 周东丰.抑郁“假想”——抑郁症的神经生物学基础[J].中国处方药,2003,4(4):12-16.
- [3] 石翠格,李慧,王丽丽,等.丹参素钠的抗抑郁作用[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(7):170-173.
- [4] 胡占嵩,乔卫,金桂红,等.均匀设计法优选酸枣仁合欢方抗抑郁作用的最佳配伍[J].中药材,2010,33(4):603-606.
- [5] 乔卫,周晶,段宏泉,等.治疗抑郁症的中药组合物及其制备方法:中国,CN 101347524[P].2009-01-21.
- [6] 任利妍,乔卫,刘婧妹,等.酸枣仁合欢方抗抑郁有效部位的研究[J].中药新药与临床药理学,2011,22(6):602-605.
- [7] 王宏顺,熊学敏.中药颗粒剂辅料筛选的研究[J].江西中医药,2010,41(7):65-67.
- [8] 梁超,谭漪,余洁.两种不同辅料的抗病毒颗粒治疗病毒性感冒的临床观察(附:124 例病例报告)[J].中药药理与临床,2000,16(3):40-42.
- [9] 曾碧映,李嘉滢,李新才,等.中药酸枣仁研究现状[J].湖南中医药大学学报,2012,32(12):74-75.
- [10] 纪祥娟,王军,杨新光,等.蒸发光散射检测器的应用概况及检定方法研究进展[J].计量与测试技术,2014,41(5):50-53.
- [11] Zhang M C, Zhang Y Q, Xie J B. Simultaneous determination of jujuboside A, B and betulinic acid in semen Ziziphi spinosae by high performance liquid chromatography-evaporative light scattering detection [J]. J Pharmaceut Biomed,2008,48(5):1467-1470.

[责任编辑 刘德文]