

治郁颗粒的成型工艺及质量控制

李婷, 叶豆丹, 鲍慧玮, 高巍, 张炜煜*
(长春中医药大学, 长春 130117)

[摘要] 目的: 优选治郁颗粒的成型工艺并建立其质量标准。方法: 以成型性、溶化性为指标, 通过单因素试验优选治郁颗粒的成型工艺; 采用 TLC 对方中栀子、郁金和黄连进行定性鉴别; 运用 HPLC 测定栀子苷含量, 流动相乙腈-水 (10:90), 检测波长 238 nm。结果: 最佳成型工艺为药材提取物-甜菊糖苷-糊精 (10:1:1), 加入 65% 乙醇制软材, 干燥温度 55 ℃。栀子、郁金和黄连的 TLC 鉴别斑点清晰且阴性无干扰; 栀子苷在 3.28 ~ 16.40 mg·L⁻¹ 呈良好线性关系, 平均回收率 101.02% (RSD 1.67%), 栀子苷含量不得少于 24.0 mg·g⁻¹。结论: 优选的成型工艺简单、稳定、可行, 建立的质量控制方法专属性强、重复性好, 能用于控制治郁颗粒的质量。

[关键词] 治郁颗粒; 成型工艺; 质量标准; 辅料; 成型性; 单因素试验; 栀子; 郁金; 黄连

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)06-0019-04

[doi] 10.11653/syfj2014060019

Molding Process and Quality Control of Zhiyu Granules

LI Ting, YE Dou-dan, BAO Hui-wei, GAO Wei, ZHANG Wei-yu*
(Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize molding process of Zhiyu granules and establish its quality standards. **Method:** With formability and dissolubility as indexes, molding technology of Zhiyu granules was optimized by single factor tests; TLC was used for qualitative identification of Gardeniae Fructus, Curcumae Radix and Coptidis Rhizoma; HPLC was adopted to determine the content of gardenoside with mobile phase of acetonitrile-water (10:90) and detection wavelength of 238 nm. **Result:** Optimal molding process was as following: ratio of herbs extract-stevioside-dextrin (10:1:1), added 65% ethanol for made of soft materials, drying temperature at 55 ℃. Spots of Gardeniae Fructus, Curcumae Radix and Coptidis Rhizoma on TLC plates were clear without interference

[收稿日期] 20130708(012)

[基金项目] 吉林省中医药管理局中医药科技项目(2012-075)

[第一作者] 李婷, 硕士, 从事中药新剂型及新技术研究, Tel:13674310897, E-mail:1611687587@qq.com

[通讯作者] * 张炜煜, 教授, 博士生导师, 从事新剂型新技术研究与开发, Tel:0431-86172198, E-mail:wei yuzhang2003@126.com

- [8] Nissreen A, Brian M. Hydration kinetics of red kidney beans (*Phaseolus vulgaris* L.) [J]. J Food Sci, 1997, 62 (3):520.
- [9] Nanor H, Rima F, Imad T, et al. pH, temperature and hydration kinetics of faba beans (*Vicia Faba* L.) [J]. J Food Process Pres, 2003, 27(1):9.
- [10] Hung T V, Liu L H, Black R G, et al. Water absorption in chickpea (*C. arietinum*) and field pea (*P. sativum*) cultivars using the Peleg model [J]. J Food Sci, 1993, 58 (4):848.
- [11] Abu-Ghannam N, McKenna B. The application of Peleg's equation to model water absorption during the soaking of red kidney beans (*Phaseolus vulgaris* L.) [J]. J Food Eng, 1997, 32(4):391.
- [12] Turhan M, Sayar S, Gunasekaran S. Application of Peleg model to study water absorption in chickpea during soaking [J]. J Food Eng, 2002, 53(2):153.
- [13] Crank J, Park G S. In diffusion in polymers [M]. New York: Academic Press, 1968:1, 259.

[责任编辑 全燕]

by the blank reference; Gardenoside showed a good linear relationship at the range of 3.28-16.40 mg·L⁻¹, average recovery was 101.02% with RSD of 1.67%, the content of gardenoside should not less than 24.0 mg·g⁻¹.

Conclusion: Optimized process was simple, feasible and suitable for industrial production; This established quality control method was specific and reproducible, which could be adopted to quality control of Zhiyu granules.

[**Key words**] Zhiyu granules; molding process; quality standards; excipients; formability; single factor test; Gardeniae Fructus; Curcumae Radix; Coptidis Rhizoma

治郁方为长春中医药大学附属医院赵建军教授的经验处方,由栀子、郁金、黄连组成,具有疏肝解郁、清肝泻火之功效,经 20 多年临床证明其对抑郁症有良好的治疗效果。该方临床应用以汤剂为主,存在携带不便、不易贮存等问题,故拟将其开发为颗粒剂,以提高抑郁症患者的用药依从性,并通过加入矫味剂调节口感,方便患者服用。本实验通过单因素试验优选治郁颗粒的成型工艺并建立其质量标准。

1 材料

AR2140 型电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司),DHG-9140A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司),WFH-2003 型三用紫外分析仪(上海精科实业有限公司),1200 系列高效液相色谱仪(美国安捷伦公司)。硅胶 G(青岛海洋化工厂),栀子苷对照品和栀子、郁金、黄连对照药材(均购自中国食品药品检定研究院,批号分别为 110749,110185,110921,110928),栀子、郁金、黄连(均购于河南聚仁中药饮片有限公司,经长春中医药大学鉴定教研室姜大成教授鉴定,分别为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实,姜科植物温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 的干燥块根,毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎),提取物(自制,该方 3 味药材醇提,醇提后药渣水煎,将醇提物与水煎液合并,浓缩,减压干燥得干膏粉),糊精、可溶性淀粉、微晶纤维素(MCC)、微粉硅胶(SiO₂)、蔗糖、乳糖(均购于安徽山河药用辅料股份有限公司),甜菊糖苷(甜菊素或甜菊糖甙,北京凤礼精求商贸有限责任公司),甲醇、乙腈为色谱纯,水为娃哈哈纯净水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 治郁颗粒的制备 取药材提取物及辅料,过 80 目筛,混合均匀,加入适量乙醇制软材,过 14 目标准筛制粒,于 55℃ 鼓风干燥 1 h,过 16 目筛整粒,即得。

2.2 颗粒溶化性的测定 按照《中国药典》2010 年

版一部附录 IC“颗粒剂剂通则”项下要求,取供试品 10 g,加热水 200 mL,搅拌 5 min,立即观察。

2.3 矫味剂的选择^[1-2] 药材提取物味道极苦,需要加入一定量矫味剂,以增强患者的依从性和顺应性。选择甜菊糖苷作为矫味剂,根据不同人员口感进行试验,甜菊糖苷加入量 < 0.1 g·g⁻¹(提取物)时苦或微苦,当加至 0.1 g·g⁻¹时,达到矫味目的。

2.4 润湿剂的选择 选择乙醇作为润湿剂制备颗粒,考察不同体积分数乙醇对制粒情况的影响。取药材提取物 5 份,每份 5 g,各加入甜菊糖苷 0.5 g,分别加入体积分数为 75%,70%,65%,60%,55% 的乙醇溶液制软材,按 2.1 项下方法制备,结果发现 65% 乙醇为润湿剂制粒,成型性良好,溶化性亦符合 2010 年版《中国药典》规定;其他情况成型性较差或一般,且有实颗粒。

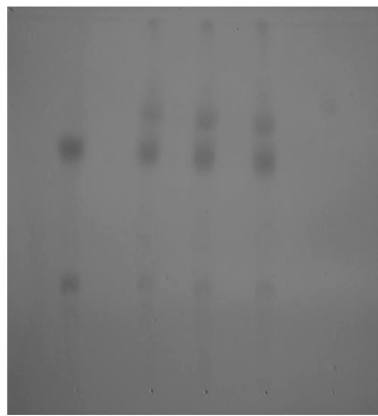
2.5 辅料用量考察 可溶性淀粉、微晶纤维素、微粉硅胶、糊精等均可作为颗粒剂的辅料,经过预试验选用成型性较好的糊精。取药材提取物 5 份,每份 5 g,各加入甜菊糖苷 0.5 g,分别加入糊精 0.1,0.2,0.3,0.4,0.5 g,按 2.1 项下方法制粒,以颗粒成型性和溶化性为考察指标,结果显示当糊精用量为 0.5 g 时(提取物与糊精用量比 10:1),制粒情况良好,溶化性符合 2010 年版《中国药典》规定。

2.6 验证试验 按优选的处方及成型工艺制备 3 批颗粒,结果成型率分别为 92.68%,92.21%,93.02%,溶化性等均符合 2010 年版《中国药典》附录颗粒剂项下的相关规定,故确定最佳成型工艺为药材提取物-甜菊糖苷-糊精(10:1:1),加入 65% 乙醇制软材。

2.7 TLC 薄层鉴别

2.7.1 栀子^[3] 取治郁颗粒约 0.2 g,研细,加 50% 甲醇 10 mL 超声处理 40 min,滤过,滤液挥干,残渣加甲醇 2 mL 使溶解,作为供试品溶液;另取栀子对照药材约 0.2 g,同法制成对照药材溶液。按处方比例称取除栀子外的其他药材,制备缺栀子的阴性治郁颗粒,按供试品溶液的制备方法制成阴性样品溶液。照 TLC(《中国药典》2010 年版一部附录 VIB)试

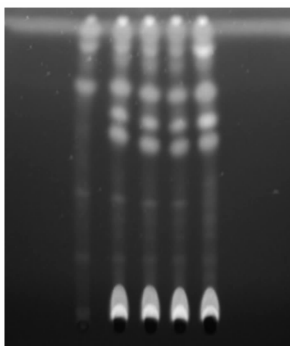
验,吸取上述3种溶液各5 μL ,分别点于同一硅胶G薄层板上,以乙酸乙酯-丙酮-甲酸-水(5:5:1:1)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以10%硫酸乙醇溶液,于105 $^{\circ}\text{C}$ 下加热至斑点显色清晰,置日光下检视,见图1。结果显示供试品色谱在与对照药材相应的位置上,显相同颜色斑点,且阴性无干扰。



1. 对照药材;2~4. 供试品;5. 阴性样品

图1 梔子 TLC

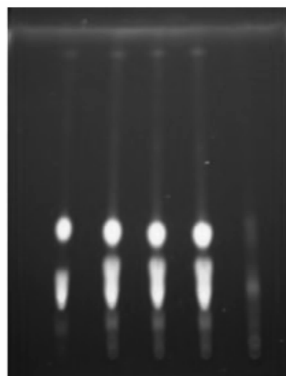
2.7.2 郁金^[3-4] 取治郁颗粒约0.2 g,研细,加无水乙醇20 mL,振摇,放置30 min,滤过,滤液挥干,残渣加无水乙醇2 mL使溶解,作为供试品溶液;另取郁金对照药材约0.2 g,同法制成对照药材溶液。按处方比例取除郁金以外的药材,制成缺郁金的阴性颗粒,按供试品溶液的制备方法制成阴性样品溶液。照TLC试验,吸取上述3种溶液各5 μL ,分别点于同一硅胶G薄层板上,以正己烷-乙酸乙酯(17:3)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以10%硫酸乙醇溶液,于105 $^{\circ}\text{C}$ 加热至斑点显色清晰,置紫外灯(365 nm)下检视,见图2。结果发现供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点,且阴性无干扰。



1. 对照药材;2~4. 供试品;5. 阴性样品

图2 郁金 TLC

2.7.3 黄连^[3] 取治郁颗粒约0.2 g,研细,加甲醇25 mL,超声处理30 min,滤过,取滤液作为供试品溶液;另取黄连对照药材约0.2 g,同法制成对照药材溶液。按处方比例取除黄连以外的药材,制成缺黄连的阴性颗粒,按供试品溶液的制备方法制成阴性样品溶液。照TLC试验,吸取上述3种溶液各5 μL ,分别点于同一硅胶G薄层板上,以环己烷-乙酸乙酯-异丙醇-甲醇-水-三乙胺(3:3.5:1:1.5:0.5:1)为展开剂,置用浓氨试液预饱和20 min的色谱缸内,展开,取出,晾干,置紫外光灯(365 nm)下检视,见图3。结果发现供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,显相同颜色斑点,且阴性无干扰。



1. 对照药材;2~4. 供试品;5. 阴性样品

图3 黄连 TLC

2.8 梔子苷的含量测定^[3]

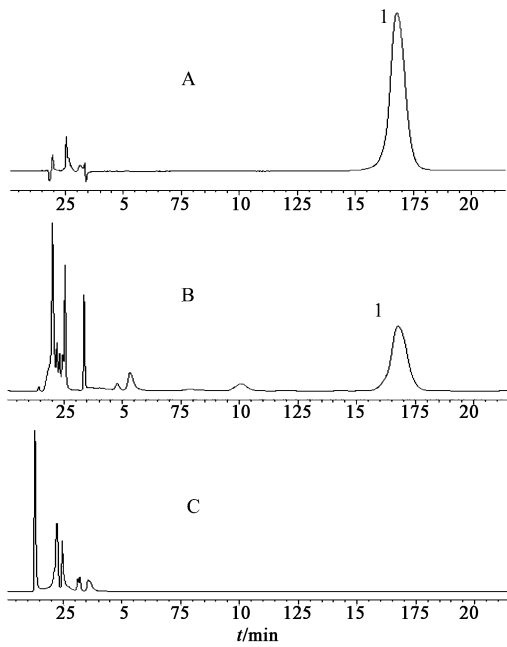
2.8.1 对照品溶液的制备 精密称取梔子苷对照品约1.0 mg,置25 mL量瓶中,加甲醇适量,超声处理20 min使溶解,放冷,用甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。

2.8.2 供试品溶液的制备 精密称取本品约0.02 g置10 mL量瓶中,加甲醇适量,超声处理20 min使溶解,放冷,加甲醇稀释至刻度,用0.22 μL 微孔滤膜滤过,即得。

2.8.3 阴性样品溶液的制备 按处方比例取缺梔子的其他药材,按优选的成型工艺制成阴性样品,按2.8.2项下方法制备,即得。

2.8.4 色谱条件 Agilent C_{18} 色谱柱(4.6 mm \times 250 mm, 5 μm),流动相乙腈-水(10:90),流速1 mL \cdot min⁻¹,检测波长238 nm,进样量10 μL 。理论塔板数按梔子苷计算不低于1 500,见图4。

2.8.5 线性关系考察 精密吸取梔子苷对照品溶液适量,制成质量浓度分别为3.28, 6.56, 9.84, 13.12, 16.40 mg \cdot L⁻¹的系列溶液,按2.8.4项下色谱条件测定,以峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐



A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性样品; 1. 栀子苷

图4 治郁颗粒中栀子苷 HPLC

标,得回归方程 $Y = 22.863X - 6.89$ ($r = 0.9999$),表明栀子苷质量浓度在 $3.28 \sim 16.40 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 与峰面积呈良好线性关系。

2.8.6 精密度试验 精密吸取对照品溶液,按 2.8.4 项下色谱条件连续进样 6 次,结果栀子苷峰面积的 RSD 1.25%,表明仪器精密度良好。

2.8.7 重复性试验 取同一批样品共 6 份,每份约 0.02 g,精密称定,按 2.8.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.8.4 项下色谱条件测定,结果栀子苷含量的 RSD 0.73%,表明该方法重复性良好。

2.8.8 稳定性试验 取供试品溶液分别在室温放置 0, 2, 4, 6, 8, 12 h,按 2.8.4 项下色谱条件测定,结果栀子苷含量的 RSD 0.52%,表明供试品溶液至少在 12 h 内稳定。

2.8.9 加样回收率试验 精密吸取已知含量的供试品溶液 6 份,各精密加入 $0.0204 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 栀子苷对照品溶液 1 mL,按 2.8.4 项下色谱条件测定,计算回收率,结果见表 1。

2.9 样品测定 取 3 批样品适量,按 2.8.2 项下方

表 1 栀子苷含量测定的加样回收率试验

样品中 质量/mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均回收率 /%	RSD /%
0.029 8	0.050 5	101.47	100.16	1.30
0.029 7	0.050 0	99.51		
0.030 1	0.050 2	98.53		
0.029 5	0.049 9	100.00		
0.029 5	0.050 3	101.96		
0.030 1	0.050 4	99.51		

法制备供试品溶液,按 2.8.4 项下色谱条件测得栀子苷质量分数分别为 $30.101, 29.875, 30.321 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,根据生产实际,在平均含量基础上下浮 20%,即规定治郁颗粒中栀子苷含量不得少于 $24.0 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

3 讨论

在辅料筛选试验中发现,辅料的种类及用量、乙醇体积分数及用量对颗粒成型性和溶化性有较大影响,故选择成型性和溶化性为考察指标,对辅料和润湿剂进行筛选。因处方中含有黄连,药材提取物味道极苦,故选择加入矫味剂,甜菊糖苷与乳糖、蔗糖等传统矫味剂相比,具有用量少、甜味纯正、服用后不被人体吸收、不产生热量、无毒等优势^[5]。栀子苷为治郁颗粒中指标性成分,建立的含量测定方法准确可靠,可有效地控制该制剂质量,故列入质量标准。

[参考文献]

- [1] 王妍,梁志强. 小儿百部止咳颗粒的成型工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(1): 21.
- [2] 王煦平,唐新,钟彩娜. 无糖型益气补血颗粒的工艺研究[J]. 广西中医学院学报, 2011, 14(4): 44.
- [3] 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: 193, 231, 285.
- [4] 朱晶晶,张清哲,王智民,等. 郁金质量标准研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(16): 2106.
- [5] 张光杰. 药用辅料应用技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991: 104.

[责任编辑 全燕]