

健脾颗粒的制备工艺及质量比较

刘汝萍^{1,3}, 崔兵², 余启荣³, 张京娜³, 刘小妮³, 郭银汉^{3*}

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 百善(唐山)药业有限公司, 河北唐山 064400;
3. 北京创立科创医药技术开发有限公司, 北京 100029)

[摘要] **目的:**探索无糖型健脾颗粒的成型处方和制备工艺,确定其可行性和合理性。**方法:**对无糖型健脾颗粒与健脾颗粒的成型处方和制备工艺进行对比,采用 HPLC 和 TLC 对 2 种颗粒剂进行定量和定性研究。**结果:**采用乳糖、糊精制备的无糖型健脾颗粒完全符合 2010 年版《中国药典》要求;2 种颗粒均可检出白术、陈皮和枳实;无糖型健脾颗粒中橙皮苷质量分数 $10.15 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,健脾颗粒 $10.64 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。**结论:**无糖型健脾颗粒可完全替代健脾颗粒,且该制剂的质量稳定、服用剂量小、解除禁糖患者的用药限制,扩大了临床应用范围。

[关键词] 无糖型健脾颗粒;成型处方;制备工艺;薄层色谱法;高效液相色谱法

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)22-0059-03

Comparative Study of Preparation Technology and Quality of Jianpi Granule

LIU Ru-ping^{1,3}, CUI Bing², YU Qi-rong³, ZHANG Jing-na³, LIU Xiao-ni³, GUO Yin-han^{3*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100129, China;

2. Baishan (Tangshan) Pharmaceutical Co. Ltd, Tangshan 064400, China;

3. Beijing Chuangli Kechuang Medical Technology Development Co. Ltd, Beijing 100129, China)

[Abstract] **Objective:** To explore forming prescription and preparation technology of sugar-free Jianpi granule, and verify its rationality and feasibility. **Method:** Forming prescription and preparation technology of sugar-free Jianpi granule and Jianpi granule were compared, and this two kinds of granule were identified quantitatively and qualitatively by HPLC and TLC. **Result:** Prepared sugar-free Jianpi granule with lactose and dextrin complied with requirement of 2010 edition 'Chinese Pharmacopoeia'; *Atractylodes macrocephala*, *Citrus reticulata* and *Citrus aurantium* from two kinds of granule could be identified by TLC; The mass fraction of hesperidin from sugar-free Jianpi granule was $10.15 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, but hesperidin from Jianpi granule was $10.64 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$. **Conclusion:** Sugar-free Jianpi granule could completely replace Jianpi granule, because it had advantages of stable quality, low dosage and large scope of clinical application with removing medication restriction of ban sugar patients.

[Key words] sugar-free Jianpi granule; forming prescription; preparation technology; TLC; HPLC

健脾颗粒^[1]由党参、白术、陈皮、枳实、山楂、麦芽等 6 味药组成,具有健脾开胃的功效,主要用于治疗脾胃虚弱、脘腹胀满、食少便溏,疗效显著。该制剂以蔗糖为辅料,蔗糖具有较强的生物活性,能引发

胃炎、导致肥胖、诱发糖尿病和儿童龋齿,使得临床用药的存在局限性;同时药物制剂讲求三小(剂量小、体积小、不良反应小)、五效(高效、稳效、速效、专效、长效)、五方便(生产、储藏、运输、携带、服用)原则^[2-3],故本课题组拟研制无糖型健脾颗粒。本试验将无糖型健脾颗粒与健脾颗粒的制备工艺进行比较,通过 HPLC 和 TLC 对 2 种制剂进行定量、定性研究,为临床用药提供理论依据。

1 材料

YK-160 型摇摆式颗粒机(丹东市鸿泰制药设备

[收稿日期] 20120710(014)

[第一作者] 刘汝萍,硕士,从事医药研发, Tel:010-64285294,
E-mail: xinqingtitou@163.com

[通讯作者] * 郭银汉,博士,研究员,从事医药研发, Tel:010-64285294, E-mail: guoyinhan@163.com

有限公司),200 型多功能提取罐(武汉制药机械厂),500 型双效外循环蒸发机组(武汉制药机械厂),Sartorius CP225D 型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),LC-2010AHT 型高效液相色谱仪(日本岛津)。

橙皮苷对照品和白术对照药材(均购自中国药品生物制品检定所,批号分别为 110721-200211,120925-200708),硅胶 G 薄层板(青岛谱科分离材料有限公司),甲醇为色谱纯,水为娃哈哈纯净水,其他试剂均为分析纯,党参、白术、陈皮、枳实、山楂和麦芽等药材购自河北安国药材市场,经北京创立科创医药技术开发有限公司郭银汉研究员鉴定,均符合 2010 年版《中国药典》相关项下要求;糊精(辽宁奥达制药有限公司),乳糖(Foremost Farms USA 公司),阿斯巴甜(湖南尔康制药股份有限公司)。

2 方法和结果

2.1 处方的比较 无糖型健脾颗粒与健脾颗粒(WS3-B-0381-90)相比,两者处方和提取工艺一致,仅辅料不同。按处方量称取药物进行提取,得浸膏,取浸膏 1 份,加入乳糖、糊精各 1 份及 0.5% 阿斯巴甜(无糖型健脾颗粒);另取等量浸膏 1 份加蔗糖 7.5 份(健脾颗粒)。

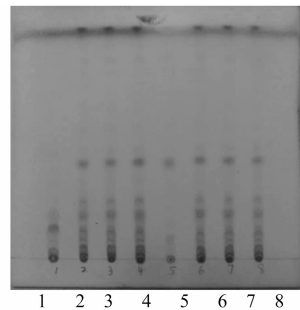
2.2 制备工艺的比较 考虑到无糖型健脾颗粒中辅料用量减少,在制备过程中可能会导致颗粒成型性和溶化性不佳。通过正交试验,优选出无糖型健脾颗粒的最佳成型工艺为浸膏 1 份,糊精和乳糖用量各 1 份,阿斯巴甜适量,乙醇适量,混合时间 10 min;健脾颗粒的最佳成型工艺为浸膏 1 份,蔗糖用量 7.5 份,乙醇适量,混合时间 8 min。

2.3 样品的制备 按处方量称取党参、白术、陈皮、枳实、山楂和麦芽等 6 味加水煎煮 2 次,第 1 次加 8 倍量水煎煮 2 h,第 2 次加 6 倍量水煎煮 1 h,合并煎液,滤过,滤液减压浓缩至相对密度 1.25 ~ 1.30 (55 ~ 60 °C)的稠膏,备用。取浸膏,加入糖粉及乙醇适量制成颗粒,干燥,整粒,分装成每袋 14 g(健脾颗粒)。另取浸膏,加入糊精-乳糖(1:1)及乙醇适量制成颗粒,干燥,整粒,分装成每袋 5 g(无糖型健脾颗粒)。

按最佳工艺条件,制备 3 批无糖型健脾颗粒与健脾颗粒样品,进行工艺验证。结果表明,2 种颗粒的成型性、水分、溶化性、装量差异和微生物限度均符合 2010 年版《中国药典》附录颗粒剂项下的各种规定。

2.4 鉴别

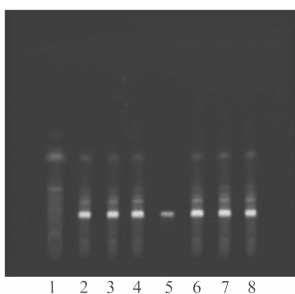
2.4.1 白术的薄层色谱鉴别 分别取 2 种颗粒 3 批样品适量,研细,取 5 g(无糖型)或 10 g(有糖型),加水 40 mL,煮沸 10 min,冷却,离心取其上清液,用乙酸乙酯萃取 2 次,每次 20 mL,乙酸乙酯液置水浴上蒸干,残渣加甲醇 1 mL 使溶解,作为供试品溶液。取白术对照药材 0.5 g 及阴性对照样品(缺白术)5 g,同法制成对照药材溶液和阴性对照溶液。照 TLC(《中国药典》2010 年版一部附录 VI B)安排试验,吸取上述 3 种溶液各 2 μ L,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以三氯甲烷-丙酮(10:1)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以 5% 磷钼酸乙醇溶液,加热至斑点显色清晰。结果供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,显示出相同颜色的斑点,说明阴性对照无干扰。见图 1。



1. 缺白术阴性样品;2~4. 无糖型健脾颗粒;
5. 白术对照药材;6~8. 健脾颗粒;

图 1 白术 TLC

2.4.2 陈皮、枳实的薄层色谱鉴别 分别取 2 种颗粒 3 批样品适量,研细,取 5 g(无糖型)或 10 g(有糖型),加甲醇 30 mL,超声处理 40 min,滤过,滤液蒸干,残渣加水 30 mL 使溶解,滤过,放冷,滤液用乙酸乙酯提取 3 次,每次 20 mL,弃去乙醚液,水液用乙酸乙酯提取 3 次,每次 20 mL,合并乙酸乙酯液,蒸干,残渣加甲醇 2 mL 使溶解,作为供试品溶液。取阴性对照样品(缺陈皮、枳实)5 g,同法制成阴性对照溶液。取橙皮苷对照品,加甲醇制成 0.5 g·L⁻¹的对照品溶液。进行 TLC 试验,吸取上述供试品溶液及阴性对照溶液 2 μ L,对照品溶液 4 μ L,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以乙酸乙酯-甲醇-水(10:1.7:1.3)为展开剂,展至约 3 cm,取出,晾干,以甲苯-乙酸乙酯-甲酸-水(20:10:1:1)的上层溶液为展开剂,展至约 8 cm,取出,晾干,喷以 5% 三氯化铝乙醇溶液,置紫外光灯(365 nm)下检视。结果在供试品色谱中,与对照品色谱相应的位置上,显现相同颜色的荧光斑点,说明阴性对照无干扰,见图 2。



1. 缺陈皮、枳实阴性样品;2-4. 无糖型健脾颗粒;
5. 橙皮苷对照品;6-8. 健脾颗粒

图2 陈皮、枳实 TLC

2.5 含量测定

2.5.1 色谱条件 Agilent TC-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-0.4% 磷酸溶液 (20:80), 流速 1.0 mL·min⁻¹, 柱温 25 ℃, 橙皮苷的紫外最大吸收值为 283 nm, 故选用 283 nm 为检测波长。

2.5.2 标准曲线 分别精密吸取不同质量浓度的橙皮苷对照品溶液 10 μL, 依次注入高效液相色谱仪, 按上述色谱条件测定峰面积, 以进样质量浓度对峰面积值作标准曲线, 得回归方程 $Y = 4.7 \times 10^7 X - 2.2 \times 10^4$ ($r = 0.9999$), 结果表明橙皮苷在 0.010 58 ~ 0.105 8 g·L⁻¹ 线性关系良好。

2.5.3 样品测定 分别取 2 种颗粒 3 批样品适量, 研细, 取约 0.6 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 25 mL, 密塞, 称定质量, 超声处理 (功率 250 W, 频率 40 kHz) 30 min, 放冷, 再称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 得供试品溶液。另取橙皮苷对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成 50 mg·L⁻¹ 的溶液, 摇匀, 得对照品溶液。分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μL, 注入液相色谱仪, 测定, 计算橙皮苷含量, 结果无糖型健脾颗粒中橙皮苷质量分数分别为 2.04, 2.02, 2.03 mg·g⁻¹; 健脾颗粒中分别为 0.75, 0.75, 0.77 mg·g⁻¹。

3 讨论

白术、陈皮和枳实均具有健脾益气的功效; 陈皮和枳实主要含黄酮类化合物, 且均含有橙皮苷, 为无糖型健脾颗粒与健脾颗粒的有效成分; 故以测定橙皮苷含量及白术、陈皮、枳实的定性鉴别作为 2 种制剂的质量控制指标。

在白术 TLC 中, 通过先将样品加水煮沸再萃取及调整展开剂, 解决了按文献 [4] 中方法进行鉴别

时出现的样品分离效果不好、背景颜色较深的问题。在陈皮和枳实的 TLC 中, 将文献 [4-5] 中方法进行结合和改进, 克服了样品分离效果差的问题。从薄层色谱鉴别结果可知, 无糖型健脾颗粒与健脾颗粒均可检出白术、橙皮苷, 且分离效果好, 阴性无干扰, 专属性强。

经查阅文献 [4,6] 及实际经验, 对橙皮苷的含量测定方法进行探索时, 考察不同流动相系统和样品处理方法, 结果用甲醇超声处理样品、乙腈-0.4% 磷酸溶液 (20:80) 为流动相, 样品中橙皮苷与其他成分的分离效果好。根据含量测定的结果和包装规格可知, 无糖型健脾颗粒的橙皮苷含量为 10.15 mg/袋, 健脾颗粒中则为 10.64 mg/袋, 说明 2 种颗粒剂的橙皮苷含量无统计学差异。

由制备工艺可知, 无糖型健脾颗粒采用乳糖和糊精替代了蔗糖, 所制备的颗粒完全符合《中国药典》2010 年版附录 IC 颗粒剂项下相关规定。该制剂中以阿斯巴甜为甜味剂, 其甜度是蔗糖 200 倍, 且不提供任何热量, 可作为蔗糖的安全替代品, 在药品生产中已被广泛应用 [7]。

无糖型健脾颗粒与健脾颗粒相比, 处方量不变, 提取工艺不变, 剂型不变, 服用方法不变, 规格从 14 g/袋变成 5 g/袋 (均相当于总药材 4g), 明显减少了服用量, 且无糖型健脾颗粒适合于禁糖患者, 扩大了临床应用范围, 使更多患者受益。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生部. 卫生部药品标准中药成方制剂. 第 2 册 [S]. 1990:211.
- [2] 刘源焕, 吴玉强, 蒋林, 等. 正交试验优选无糖外感风痧颗粒的成型工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3):11.
- [3] 马家骅, 杨明, 谭玉婷, 等. 中药无糖颗粒剂的研究概况 [J]. 中国药业, 2006, 15(5):47.
- [4] 中国药典. 一部 [S]. 2010:176, 1009, 1010.
- [5] 张彬, 李萍. 跌打活血散中的骨碎补薄层色谱测定 [J]. 山西医学院学报, 1996, 27(增刊):15.
- [6] 张金莲, 何敏, 谢一辉, 等. 高效液相色谱法测定枳壳饮片中柚皮苷、橙皮苷和新橙皮苷的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6):68.
- [7] 张伦. 阿斯巴甜的应用和市场趋势 [J]. 化工时代, 1996, 10(4):34.

[责任编辑 全燕]