

小儿健胃消食颗粒剂的处方优化

袁恒杰,姜红,沈瑞鹏,王淑蓓(天津医科大学总医院药剂科,天津 300052)

摘要:目的 筛选小儿健胃消食颗粒剂的最佳处方。方法 考察乳糖、淀粉、糊精及蔗糖对小儿健胃消食颗粒剂质量的影响。结果 最佳处方为乳糖:蔗糖:可溶性淀粉:稠膏比为 3:1:8:6。颗粒中熊果酸的含量为 0.2167 mg/g。结论 本法处方合理,工艺简单,所制备的小儿健胃消食颗粒质量稳定。

关键词:小儿健胃消食颗粒;处方优化

中图分类号:R975;R943.3

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2004)01-0043-03

Optimization of the formula of granule for improving appetite and promoting digestion in children

YUANG Heng-jie, JIANG Hong, SHEN Rui-peng, WANG Shu-bei(*Department of Pharmacy, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China*)

ABSTRACT:OBJECTIVE To optimize the formula of granule for improving appetite and promoting digestion in children.

METHOD The effects of lactose, starch, saccharose on quality of the granule were investigated. **RESULTS** In the optimum formula, the ratio of lactose:saccharose:starch:dense paste was 3:1:8:6. **CONCLUSION** The formula was reasonable and the preparation was simple. The quality of prepared granule was stable.

KEY WORDS:granule for improving appetite and promoting digestion in children; optimization of formula

小儿健胃消食颗粒剂主要由山楂(焦)、神曲(炒)、半夏用于食积内停。其中重用焦山楂能消一切饮食积滞,尤善(制)、茯苓、陈皮、连翘等中药。本方具有消食健胃的功效,肉食油腻之积,为君药。该制剂是由本院研制,由于其适合

作者简介:袁恒杰,女,29,于 2000 年 7 月毕业于沈阳药科大学药物制剂专业,获硕士学位,现从事药物研究工作,现职称为主管药师。

儿童服用且较丸剂作用迅速,为临床治疗小儿厌食症的有效药物。本实验建立了熊果酸的分析方法,对制剂质量进行控制。该制剂原料为处方中各味药经醇提和水提后浓缩而成的稠膏,黏度大、不易制成软材。笔者利用预试验,并根据经验和试验结果,对处方进行优化,以指导科学生产。

1 试剂与仪器

CS-9301型薄层扫描仪(日本岛津株式会社);钨灯(日本岛津株式会社);高效硅胶G薄层板(烟台化工研究所);熊果酸对照品(中国生物制品检定所);氯仿、丙酮、冰醋酸、硫酸、无水乙醇等试剂均为分析纯;小儿健胃消食颗粒(天津医科大学总医院制剂室,批号021209,030106,030111)。

2 方法与结果

2.1 颗粒剂制备

2.1.1 处方设计 由于小儿健胃消食颗粒稠膏黏度大,不易制成软材,根据一般规律及经验,共设计6个处方,各处方配比情况详见表1。

表1 各处方配比情况

Tab 1 Ratio of excipients in different formulations

辅料	处 方					
	1	2	3	4	5	6
稠膏(g)	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
乳糖(g)	4.0		3.0	2.0	2.0	
蔗糖(g)		2.0	1.0	2.0	2.0	4.0
糊精(g)				2.0		
淀粉(g)	8.0	10.0	8.0	8.0	10.0	12.0
90%乙醇	适量	适量	适量	适量	适量	适量

2.1.2 制备要点 按处方称取1/2倍量药材,将山楂、连翘、茯苓用4倍量的70%乙醇提取3h,药渣与其余药材一起用15倍量水煎煮两次,每次1h。合并提取液,浓缩至相对密度为1.30~1.35的稠膏,加入辅料制成软材,过12目筛制粒,颗粒放入烘箱中,逐渐升温至60℃,烘30min。过14目筛整粒。

2.1.3 评分标准及结果分析 测定用上述6种方案制出的颗粒的溶化性、细粉率,综合考虑制粒工艺的难易、辅料用量方面,进行评分。

取供试品10g,加热水20倍,搅拌,记录全部溶化时间,允许有轻微浑浊。以溶化时间的整数为溶化性的积分,不足1min以1min记。

取一定量的颗粒,称定重量,置药筛内过筛,过筛时,将筛保持水平状态,左右往返轻轻抖动3min,记录能通过60目筛的细粉的量。对6种颗粒进行排序,其序号为其此项下的积分。

制粒工艺的难易,是依据软材的手感和出粒的难易程度从易到难排序,其序号为其积分;辅料用量从少到多进行

排序,其序号为其积分。

积分数最低者,则为最佳制粒方案。6种颗粒的积分值见表2。分数最低的为3号方案,所以确定3号方案为最佳制粒方案。

表2 颗粒剂制备方案的积分表

Tab 2 Marks of different preparations of granules

考察因素	积 分 值					
	1	2	3	4	5	6
溶化性	1	1	1	1	1	1
细粉率	5	1	3	2	5	4
制备工艺	1	6	2	2	2	2
辅料量	1	1	1	4	4	6
得分	8	9	7	9	12	13

2.2 含量测定

2.2.1 薄层色谱条件和扫描条件 展开剂:氯仿-丙酮-冰醋酸(18:2:0.2);显色剂:10%硫酸乙醇溶液,110℃烘至斑点显色清楚为紫红色。反射式锯齿扫描,测定波长520nm,参比波长700nm, $S_x = 3$,狭缝约为0.4mm×0.4mm。

2.2.2 对照品溶液的配制 精密称取熊果酸对照品25mg,置于50mL量瓶中,用无水乙醇溶解,定容,混匀,配制成0.5mg/mL的对照品溶液。

2.2.3 样品溶液的配制 精密称取颗粒20g,至索氏提取器中加乙醚适量(200mL),加热回流提取4h,提取回收乙醚至干,残渣用石油醚(30~60℃)浸泡2次,每次2mL(约2min),倾去石油醚,挥干,加无水乙醇-氯仿(3:2)混合液,溶解,转移至5mL量瓶中,定容,摇匀,作为颗粒样品溶液。

2.2.4 标准曲线的制备 精密吸取4,8,12,16,20μL对照品溶液分别点于同一薄层板上,展开,显色,扫描,测定吸收峰面积积分值。以对照品点样量为横坐标,吸收峰面积积分值为纵坐标,绘制标准曲线,得回归方程 $Y = 2253 X + 3605.7$, $r = 0.9996$,熊果酸在2~10μg范围内线性关系良好。

2.2.5 精密度 分别精密吸取6,10,14μL对照品溶液作为样品及高于和低于样品量的对照品溶液于同一块薄层板上,点样5次,展开,显色,扫描,测定吸收峰面积积分值,利用两点法计算板内差,其RSD分别为2.1%,3.1%,3.3%;精密吸取6,10,14μL的对照品溶液作为样品及高于和低于样品量的对照品溶液分别点于5块不同薄层板上,展开,显色,扫描,测定吸收峰面积积分值,利用两点法计算板间差,其RSD分别为3.8%,4.1%,4.8%。两点法计算公式如下:

$$y = \frac{(y_1 - y_2)(x - x_1)}{x_1 - x_2} + y_1$$

式中,1为低于样品溶液的熊果酸对照品溶液,2为高于样品溶液的熊果酸对照品溶液; y 为吸收峰面积积分值, x 为对照品点样量)

结果见表3。
表3 精密度试验结果

样品量(μ L)	板内 RSD(%)	板间 RSD(%)
6	3.1	4.7
10	2.3	3.9
14	2.7	3.3

2.2.6 稳定性试验 精密吸取对照品溶液 6,10,14 μ L,按“精密度”项下方法点样,展开,显色,每隔 0.5h 扫描一次,测定吸收峰面积积分值,计算含量,其 RSD 分别为 1.7%,1.5%,2.0%($n=5$),表明熊果酸在 2h 内稳定。

2.2.7 空白试验 按处方及生产工艺模拟制备不含主成分的空白颗粒,按 2.2.3 项下操作,制成空白液,点板,测定,结果表明空白样品内不含熊果酸。

2.2.8 回收率 称取已知含量样品颗粒,精密称定,精密加入 2mL 对照品溶液,于索氏提取器中,用适量乙醚提取 4h,回收,用石油醚(30~60℃)洗涤,挥干,用无水乙醇-氯仿(3:2)混合液溶解,定容,摇匀。点样 6 μ L,按“精密度”项下两点法测定,计算熊果酸含量,结果见表4。

表4 颗粒中熊果酸的回收率实验结果($n=5$)

颗粒样品含 量(mg)	加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	平均回收 率(%)	RSD (%)
3.465	1.023	4.431	98.7		
3.453	0.995	4.425	99.5		
3.460	1.110	4.449	97.4	98.4	1.0
3.472	1.025	4.451	99.0		
3.469	0.976	4.320	97.2		

2.3 颗粒剂中熊果酸的含量测定

采用3号制粒工艺制粒,精密称取 20g,按 2.2.3 项下进行样品处理。精密吸取颗粒样品溶液 6 μ L,对照品溶液 4,8 μ L 分别点于同一块薄层板上,展开,显色,扫描,测定吸收峰面积积分值,两点法计算熊果酸含量。结果见表5。

表5 颗粒剂含量测定表

Tab 5 Determination of ursolic acid of granules

批号	熊果酸含量(mg/g)			平均含量 (mg/g)	RSD(%)
	1	2	3		
021209	0.2219	0.2256	0.2309	0.2261	2.0
030106	0.2289	0.2301	0.2245	0.2278	1.3
030111	0.2293	0.2257	0.2207	0.2252	1.9

3 讨论

在展开剂选择中曾按文献^[1]经验试用环己烷-氯仿-醋酸乙酯(20:5:8),发现斑点较大、分散。张晓丽等^[2]发现熊果酸在薄层色谱中易分散,若展开剂中有酸性溶剂,则斑点圆而集中,因此在展开剂中加入适量酸性溶剂,即为环己烷-氯仿-醋酸乙酯-冰醋酸(20:5:8:0.5),结果斑点变小。又试用甲苯-醋酸乙酯-醋酸(15:5:0.6)^[3],比较结果发现,使用的氯仿-丙酮-冰醋酸展开剂的斑点最集中,颜色最明显、较稳定,且与其他成分分离效果良好。

稠膏由中药提取物浓缩而成,黏度大,不易制成软材,在稠膏量相同的情况下,不断改变辅料的比例。在制粒过程中发现:(1)蔗糖虽味道较甜,但使软材的黏度增加,不易通过筛网,故蔗糖用量应以少为宜;乳糖甜味较差,但不增加软材黏度易于制粒,且制得的颗粒松散、流动性好,所以可适当多加些乳糖。(2)当糊精用量增加时,软材的黏性迅速增加,导致制粒失败。所以,糊精尽量少用;淀粉用量增加时,加入适量无水乙醇后,可使软材的手感非常好,可达到“捏之成团,松之即散”的要求,但由于药典对辅料用量的上限有规定,且淀粉过多会影响口味,所以淀粉量不应过大。

我们用预实验中的最佳处方稠膏:乳糖:蔗糖:淀粉(6:3:1:8)进行放大中试实验,所制得的颗粒松散、流动性好,溶化性和细粉率均符合要点规定^[4]。表明预实验的结果适用于实际生产,可以进行对实际生产进行科学指导。

参考文献

- [1] 赵春香,章贵杰,张莉.薄层扫描法测定心可舒片中熊果酸的含量[J].中国中药杂志.1999,24(7):415.
- [2] 张晓丽,曹爱明,沙明.薄层扫描法测定健儿宁冲剂中熊果酸的含量[J].时珍国医国药.1998,9(5):427.
- [3] 张立群,何文.薄层荧光光谱内标法测定湖北山楂中熊果酸的含量[J].药物分析杂志.1995,15(1):30.
- [4] 中国药典(2000版)一部[S].2000:附录7.

收稿日期:2002-08-16