

赣南黄花倒水莲花颗粒的辅料筛选与评价

周莹^{1*}, 廖禹东¹, 刘作梅²

(1. 赣南卫生健康职业学院药学院, 赣州 341000; 2. 赣州市林业科学研究所, 赣州 341000)

摘要:目的 筛选出制备黄花倒水莲花颗粒的最佳辅料及配比, 并测定颗粒中总皂苷的含量。方法 回流法提取黄花倒水莲花, 结合超声辅助提取得到浸膏, 成品颗粒用湿法制粒制得。用颗粒成型性考察不同辅料的湿法制粒效果, 以颗粒成型性、堆密度、吸湿性、休止角、溶化率计算综合评分筛选出最佳处方配比; 用紫外-可见分光光度法测定颗粒中总皂苷的含量。结果 按照处方配比提取物: 乳糖: 甘露醇(1:1:2.6)混合后湿法制粒, 综合评分最高, 制粒效果最好。此处方下, 颗粒总皂苷含量为0.942 mg/g(以齐墩果酸计)。

结论 本研究筛选出的处方所制颗粒成型性好、工艺稳定合理, 总皂苷含量测定方法准确可靠。

关键词: 黄花倒水莲花颗粒; 辅料筛选; 质量评价; 含量测定

0 引言

黄花倒水莲(*Polygala fallax* Hemsl.)为远志科远志属植物, 野生药用植物资源主要分布在广西、广东、湖南、云南、江西、福建等地。在江西赣南地区多称之为黄金印、念健、黄花参等。在广西、广东、湖南地方中药材标准和中药饮片炮制规范中有收录, 尚未收录入《中华人民共和国药典》^[1-2]。黄花倒水莲味甘、微苦, 性平, 有健脾益气、理气祛湿、活血调经等功效^[3]。文献研究表明黄花倒水莲中含有大量皂苷类、口山酮类、糖类、酚类和有机酸类等化学成分^[4-6]。其中皂苷类被认为是其主要的活性成分之一^[7]。

黄花倒水莲可全植株入药, 最常见的药物部位是根部。在赣南客家民间主要以煎煮代茶饮的方式使用。吴卫等^[8]采用粉末直接压片的方法制备了黄花倒水莲口腔速崩片, 未见其他黄花倒水莲相关制剂的研究报道。颗粒剂作为一种既保留传统中药饮片煎煮工艺^[9-10], 又结合现代制剂使用方便、调剂灵活特点的剂型, 能够很好地满足当代人的用药需求, 若将黄花倒水莲花制备成颗粒剂的形式, 将具有广阔的市场前景。故本研究旨在筛选出制备黄花倒水莲花颗粒剂的最佳辅料种类及配比, 并用紫外-可见分光光度法对颗粒中有效成分总皂苷的含量进行测定。此方法广泛应用于中药材中总皂苷的测定, 灵敏度高、稳定性好。

1 材料与方法

1.1 材料

黄花倒水莲花(赣州市章贡区沙石镇铜锣谷组峰山国家森林公园客家百草缘黄花倒水莲仿野生种植基地); 可溶性淀粉、乳糖、甘露醇、羟甲基纤维素钠(AR, 天津市大茂化学试剂厂); 糊精(西陇科学股份有限公司); 微晶纤维素(AR, 湖南新绿方药业有限公司); 羧甲基淀粉钠(AR, 天津市光复精细化工研究所); 聚维酮K30(AR, 湖南九典宏阳制药有限公司); 齐墩果酸标准品(AR, 成都植化纯生物技术有限公司, 纯度>98%); 香草醛(AR, 上海麦克林生化科技股份有限公司); 高氯酸(AR, 成都市科隆化学品有限公司)。

1.2 仪器

DE-200g 万能高速粉碎机(武义华彩工具有限公司)、SHB-III 循环水真空泵(郑州长城科工贸有限公司)、KQ-100DE 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)、DHG 电热恒温干燥箱(上海新苗医疗器械制造有限公司)、UV-5500 型紫外可见分光光度计(上海元析仪器有限公司)、堆密度测定仪、MT-R-VF-30 超纯水机(上海砾鼎水处理设备有限公司)。

1.3 颗粒制备及辅料筛选

1.3.1 黄花倒水莲花提取物的制备

取黄花倒水莲花适量, 干燥粉碎得到粗粉, 加10倍

基金项目: 江西省教育厅科学技术研究项目——赣南黄花倒水莲花颗粒剂制备工艺研究(编号: GJJ217105); 江西省中医药科技计划项目——黄花倒水莲花颗粒质量评价及稳定性考察研究(编号: 2022B1090)。

* 通信作者: 周莹, 硕士, 讲师, 研究方向为药剂、中药药剂相关研究。E-mail: yzhou9226@163.com

量超纯水,浸泡 30 min 以上,回流提取 1 h,过滤。药渣加入 8 倍量超纯水,再重复提取 2 次,收集合并滤液,放冷。加入 75% 乙醇,冰箱中放置 12 h 以上,过滤。45℃ 超声处理至无醇味流浸膏,即得。测定流浸膏的相对密度在 1.25~1.35。

1.3.2 黄花倒水莲花颗粒的制备方法

将所选用的辅料和黄花倒水莲花提取物按照一定比例混合,根据所选用辅料的具体性质决定是否加入黏合剂,使之形成软材。14 目筛挤压制粒,湿颗粒 60℃ 干燥 1 h,10 目筛整粒,即得。

1.3.3 辅料筛选

从中药颗粒剂制备常用的辅料中挑选了淀粉、可溶性淀粉、糊精、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、羟甲基纤维素钠和羧甲基淀粉钠作为筛选的辅料品种。黄花倒水莲花提取物和以上辅料分别按照 1:1、1:2、1:3 和 1:4 的比例混合,考察软材的质量和颗粒的成型性。颗粒成型率计算公式为:成型率(%)=(过筛后颗粒重量/过筛前颗粒重量)×100%。筛选合适的辅料及比例备选,并在此基础上进行复合辅料配方的筛选,考察各类辅料的制粒情况。

1.3.4 颗粒剂质量评价

考察不同处方制备得到颗粒的成型率、堆密度、吸湿率、溶化率,并综合评分,筛选出最佳辅料和配比。计算公式如下:

$$\text{综合评分} = \frac{35a}{A} + \frac{15b}{B} + \frac{30c}{C} + \frac{10d}{D} + \frac{10e}{E}$$

式中: a 为成型率, A 为最大成型率, b 为堆密度, B 为最大堆密度, c 为最小吸湿率, C 为吸湿率, d 为溶化率, D 为最大溶化率, e 为最小休止角, E 为休止角。

1.4 总皂苷含量测定

黄花倒水莲总皂苷的含量测定多使用紫外-可见分光光度法^[11],方法简便可靠。本研究用齐墩果酸作为标准品,采用香草醛-冰醋酸-高氯酸显色反应体系,在最大吸收波长处测定供试品的吸光度值,计算颗粒中的总皂苷含量。

1.4.1 供试品溶液的配制

精密称取样品 0.2 g,溶解后置于 10 mL 容量瓶中,甲醇超声溶解 20 min,过滤得到滤液。

1.4.2 标准品溶液的配制

精密称取齐墩果酸标准品 1 mg,加甲醇定容至 5 mL,配成 0.2 mg/mL 的标准品溶液。

1.4.3 测定波长的确定

总皂苷含量测定基于皂苷和反应体系显色之后产生的紫外吸收来确定含量,不同的反应体系最大吸收波长不

同^[12]。将显色之后的标准品溶液置于 400~700 nm 波长下进行扫描,结果显示标准品在 546 nm 处有最大吸收,确定 546 nm 为检测波长。

2 结果与分析

2.1 单一辅料筛选

实验结果表明辅料和黄花倒水莲花提取物的比例在 1:2 以下时,软材不成型,比例大于 1:4 时无法制粒。制粒结果情况如表 1 所示,其中甘露醇比例为 1:3、乳糖比例为 1:3.5、羧甲基淀粉钠比例为 1:2 时,软材的质量和颗粒的成型性最好,分别记为处方 1、2、3 号。计算三种比例制成的颗粒成型率分别为 87.6%、93.5% 和 84.3%,以成型率大于 85% 为筛选标准,故优先考虑用乳糖、甘露醇作为复合辅料。

表 1 单一辅料制粒情况

辅料种类	辅料比例				
	1:1	1:2	1:3	1:3.5	1:4
淀粉	不成型	不成型	不成型	/	不成型
可溶性淀粉	不成型	不成型	细粉多	/	细粉多
糊精	黏稠	无法过筛	无法过筛	/	细粉多
乳糖	不成型	不成型	不成型	成型好	/
甘露醇	不成型	不成型	成型好	/	/
微晶纤维素	不成型	不成型	无法过筛	/	无法过筛
羧甲基纤维素钠	不成型	不成型	无法过筛	/	细粉多
羧甲基淀粉钠	不成型	成型好	细粉多	/	/

2.2 复合辅料筛选

微晶纤维素可大幅度降低颗粒的吸湿性,增加颗粒的稳定性^[13]。常用聚维酮 K30(polyvinylpyrrolidone K30, PVPK30)或乙醇溶液作为黏合剂,有良好的溶解性和稳定性,制粒效果较好。微晶纤维素的单一辅料筛选试验结果不理想,是因为其多孔结构导致的流动性降低、吸湿性强导致成型性差,表面过于光滑导致粘结力差,所以通常需要与其他辅料(如黏合剂、润滑剂等)结合使用,以优化制粒效果^[14]。故在复合辅料筛选时除了用单一辅料筛选出的最佳辅料乳糖和甘露醇配伍之外,还分别筛选了微晶纤维素和糊精、PVPK30、乳糖的配伍处方,具体如表 2 所示。

实验结果表明,乳糖和甘露醇配伍时,乳糖的用量不超过甘露醇的 2 倍时,软材的成型性较好。微晶纤维素和糊精或乳糖不可单独配伍,需要加入 8% 聚维酮 K30 乙醇溶液作为黏合剂,否则无法制软材,颗粒成型性不好。

通过辅料筛选试验,从中挑出单一辅料处方 1、2 和 3,复合辅料处方 6、9、14、15 和 17 进行综合评分。评分结果如表 3 所示,结果表明处方 6 得分最高,所以

最佳处方及配比为黄花倒水莲花提取物:乳糖:甘露醇=1:1:2.6。

表2 复合辅料处方及制粒情况

处方号	辅料	比例	制粒情况
1		1:1	软材成团
2	糊精+微晶纤维素	1:2	软材不成型
3		0.5:1.5	软材不成型
4		1:1	软材不成型
5	乳糖+甘露醇	1:2	无法制粒
6		1:2.6	成型好
7		1.5:1.5	无法制粒
8		2:1	软材不成型
9		2:1.5	成型好
10		2.5:1	无法制粒
11		3:1	无法制粒
12	微晶纤维素+PVPK30 (8%乙醇溶液)	1:1	软材不成型
13		1:2	软材不成型
14		2:0.8	成型好
15	2:0.5	成型好	
16	微晶纤维素+乳糖	1:2	无法制软材
17	微晶纤维素+乳糖+PVPK30 (8%乙醇溶液)	1:1:1	成型好

表3 综合评分结果

处方	成型率/%	堆密度/(g/mL)	吸湿率/%	溶化率/%	休止角	综合评分
1	93.50	0.4529	0.78	100	17.22	69.28
2	87.58	0.5277	3.02	100	25.17	71.04
3	84.35	0.3038	7.61	100	21.8	59.83
6	90.21	0.5071	1.65	100	26.56	77.46
9	95.71	0.4429	2.55	100	18.78	75.20
14	90.37	0.3596	5.88	25.25	21.8	57.04
15	90.71	0.4566	6.72	37.73	19.29	61.62
17	88.42	0.4018	6.78	5.94	15.94	57.75

2.3 验证试验

按照上述实验筛选出最佳处方配比,用同一批次黄花倒水莲花提取物,共制备3批颗粒,按要求进行颗粒质量评价。3批颗粒外观色泽、大小均匀一致,综合评分分

别为78.05、77.67和77.58(相对标准偏差RSD=2.49%, $n=3$)。结果表明按照实验所得最优处方制得的颗粒质量稳定,工艺处方重现性好。

2.4 方法学考察

2.4.1 线性关系

精密量取上述齐墩果酸标准品溶液0、40、80、120、160、200 μL ,分别置于10 mL具塞刻度管中,80°C水浴彻底挥发溶剂,冷却后,加入香草醛-冰醋酸溶液0.2 mL,再分别加入高氯酸0.8 mL,60°C水浴加热反应15 min后取出。冷却,加入冰醋酸5 mL,摇匀,静置10 min。以第一份标品作为空白对照,在波长546 nm处使用紫外-可见分光光度计测定吸光度值。以浓度($\mu\text{g/mL}$)为横坐标 X ,吸光度值为纵坐标 Y ,绘制标准曲线。结果显示在0~6.7 $\mu\text{g/mL}$ 范围内,回归方程为 $Y=0.0176X-0.0053$,相关系数 $r^2=0.9929$,呈良好线性关系。

2.4.2 精密度试验

吸取1.4.1项下制备的齐墩果酸供试品溶液,在546 nm波长处,重复测定吸光度值6次,测得RSD为1.76%($n=6$),表明试验所用仪器精密度良好。

2.4.3 稳定性试验

取1.4.1项下制备的齐墩果酸供试品溶液,分别在0、5、10、15、20、25、30和60 min时测定吸光度值,测得RSD为2.84%($n=8$),表明供试品溶液在60 min内基本保持稳定。

2.4.4 重复性试验

精密称取6份颗粒样品,按照1.4.1项下方法制备成供试品溶液,在546 nm波长下分别测定吸光度值,测得RSD为2.71%($n=6$),表明此方法重复性好。

2.4.5 加样回收率试验

精密称取一定量颗粒,用甲醇超声溶解,按照1:0.8、1:1和1:1.2的比例加入齐墩果酸标准品,按照1.4.1项下方法制备成供试品溶液。加样之后的供试品溶液在546 nm波长处检测吸光度值。试验结果如表4所示,平均回收率为100.13%,RSD为2.62%($n=9$)。

表4 加样回收率试验结果

编号	样品量/g	样品中总皂苷含量/mg	标准品加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
1	0.2011	0.1870	0.1496	0.3372	100.37	100.13	2.62
2	0.2004	0.1864	0.1491	0.3289	95.59		
3	0.2000	0.1860	0.1488	0.3357	100.60		
4	0.2003	0.1863	0.1863	0.3788	103.35		
5	0.2002	0.1862	0.1862	0.3769	102.43		
6	0.2005	0.1865	0.1865	0.3770	102.18		
7	0.2000	0.1860	0.2232	0.4087	99.78		
8	0.2010	0.1869	0.2243	0.4123	100.47		
9	0.2007	0.1866	0.2240	0.4025	96.37		

2.5 样品总皂苷含量测定

分别精密称取3批颗粒0.2 g, 每批3份, 用甲醇超声溶解后, 取滤液, 在546 nm波长处测定吸光度值, 计算

颗粒中总皂苷的含量, 试验结果如表5所示, 总皂苷含量平均值为0.942 mg/g(以齐墩果酸计)。

表5 总皂苷含量测定结果

编号	总皂苷含量/(mg/g)	平均值/(mg/g)
1	0.961	0.942
2	0.930	
3	0.961	
4	0.945	
5	0.914	
6	0.899	
7	0.938	
8	0.976	

3 讨论与结论

3.1 辅料及处方筛选

目前使用最广泛的黄花倒水莲花颗粒的制备工艺为湿法制粒, 此方法操作简单、易控制质量, 所制备的颗粒美观、成型性好。在此方法下筛选适宜的辅料及处方配比, 以颗粒成型率、堆密度、吸湿率、溶化率和休止角综合评分作为评价指标。本研究中, 实验结果表明乳糖、甘露醇作为辅料制备颗粒的成型性最好, 筛选出的最佳处方配比为黄花倒水莲花提取物: 乳糖: 甘露醇 = 1: 1: 2.6。乳糖和甘露醇具备水溶性好、用量少、成型性好的特点, 制备的颗粒成型性好、性质稳定可靠、剂量小、口感好、无蔗糖, 且适合特殊人群使用。

3.2 总皂苷含量测定

本研究采用紫外-可见分光光度法测定颗粒中总皂苷的含量, 具有较高的准确度。系统适应性实验结果表明线性相关性好, 相关系数 $r^2=0.9929$ 。重复性、精密度、稳定性、加样回收率试验的RSD均在3%以下, 均符合检测的要求。将此法作为黄花倒水莲花颗粒的含量检测方法, 显色灵敏度高、反应体系稳定、操作简便, 具有一定的推广性。

综上所述, 本研究以黄花倒水莲花颗粒剂的制备和质量评价为目的, 筛选了适宜的辅料和处方配比, 并初步探究了颗粒的质量评价方法和主要有效成分总皂苷的含量测定方法, 为后续黄花倒水莲花相关制剂产品及其食药同源食品的开发提供参考和思路。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

- [2] 农璐蔚, 陈松. 黄花倒水莲研究进展[J]. 亚太传统医药, 2022, 18(7): 227-231.
- [3] 余炳锦, 吴秋焯, 耿依珂, 等. 药用植物黄花倒水莲的研究进展[J]. 大众科技, 2021, 23(1): 40-43.
- [4] 万丽, 唐辉, 刘宝玉, 等. 民族植物黄花倒水莲研究进展[J]. 广西科学院学报, 2022, 38(4): 319-327.
- [5] 薛佳丽, 李连春, 潘争红, 等. 黄花倒水莲花的化学成分及体外降胆固醇活性研究[J]. 生物化工, 2024, 10(3): 40-44.
- [6] 李根, 潘争红, 宁德生, 等. 黄花倒水莲花中黄酮苷类成分及抗氧化活性研究[J]. 广西植物, 2021: 1-6.
- [7] 王林海, 卢健棋, 庞延, 等. 黄花倒水莲药学研究及临床应用概述[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(3): 648-651.
- [8] 吴卫, 刘业滢, 黄莹, 等. 黄花倒水莲口腔速崩片的制备及体外溶出行为考察[J]. 中国药房, 2017, 28(1): 57-60.
- [9] 曾瑾, 陈平, 尹竹君, 等. 中药配方颗粒质量保障关键技术及智能制造装备研究现状[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(3): 231-237.
- [10] 李远辉, 李慧婷, 李延年, 等. 高品质中药配方颗粒与关键制造要素[J]. 中草药, 2017, 48(16): 3259-3266.
- [11] 陈家宝, 潘为高, 罗彭, 等. 黄花倒水莲的研究进展[J]. 亚太传统医药, 2018, 5(14): 86-89.
- [12] 钟雨虹, 惠玉玉, 田文丽, 等. 经典名方中药复方颗粒剂制备技术的研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2024, 43(8): 745-751.
- [13] 蔡庆群, 向宁, 丘振文. 无糖中药制剂的研究进展[J]. 今日药学, 2024: 1-8.
- [14] ABU FARA D, RASHID I, AL-HMOUD L, *et al.* A new perspective of multiple roller compaction of microcrystalline cellulose for overcoming re-compression drawbacks in tableting processing[J]. Applied Sciences. 2020, 10(14): 4787.