

乌贞颗粒的制备工艺与质量标准在药学中的研究

乔园园 牛宇萌 张欣欣 雷田震

陕西服装工程学院, 陕西西咸新区, 712046;

摘要: 目的: 是建立乌贞颗粒的制备工艺与质量标准。方法: 采用 HPLC 法测定特女贞苷含量, 以特女贞苷和乌药醚内酯为指标, 通过正交试验优选提取工艺, 并进行薄层鉴别与制剂学研究。结果: 最佳提取工艺为 70%乙醇回流提取 3 次, 每次 10 倍量 1.5h; 三批样品特女贞苷含量为 12.37~12.92mg/袋, 薄层斑点清晰。结论: 该工艺合理可行, 质量标准可控性强。

关键词: 乌贞颗粒; 制备工艺; 质量标准; 多指标成分

DOI: 10.69979/3029-2808.26.03.015

引言

中医药作为中华民族的瑰宝, 在慢性病防治及整体调节方面具有独特的优势。乌贞方源于临床经验方, 由乌药、女贞子等多味中药材精制而成, 具有补益肝肾、行气散寒之功效, 临床用于调理因肝肾不足所致的一系列病症疗效显著^[1-2]。目前, 该方仍以汤剂形式应用, 缺乏系统的制剂工艺参数及可控的质量标准, 极大地限制了其进一步的临床推广与产业化开发, 为有效控制产品质量, 本研究将建立包括薄层色谱鉴别、多指标成分含量测定在内的质量标准体系, 以保障乌贞颗粒临床用药的安全性、有效性与批次间的一致性, 为其最终转化为医院制剂或新药研发奠定实验基础。

1 乌贞颗粒的处方分析

1.1 处方确立

乌贞颗粒的处方由乌药、女贞子为君, 配伍枸杞子、山药及甘草等药味组成^[3]。在临床实践初期, 本方以汤剂形式应用于因肝肾不足、寒凝气滞所致的脘腹冷痛及腰膝酸软患者, 疗效显著, 但存在煎煮费时、携带不便、口感苦涩及易霉变等问题。随着现代中药制剂技术的发展, 为了满足临床用药方便、稳定、可控的需求, 决定将其开发为颗粒剂。充分考虑到了提取工艺对有效成分的影响, 通过预试验验证了全方水提醇沉工艺能够最大程度地保留指标成分, 最终确立了由六味药材组成的、君臣佐使分明且适合工业化大生产的乌贞颗粒处方。

1.2 功能主治

乌贞颗粒依据其处方组成及中医药理论指导, 具有

补益肝肾、行气散寒和中止痛的功能^[4]。本方针对的核心病机为肝肾不足, 兼夹寒凝气滞。女贞子甘苦而凉, 善补肝肾之阴, 填精益髓。二者一温一凉, 一散一补, 寒热并调, 共奏燮理阴阳之功。

1.3 中医方解

(1) 君药。乌药与女贞子。乌药味辛性温, 入肺、脾、肾、膀胱经, 辛开温通, 走窜行散, 既能疏通气机, 又能散寒止痛, 尤擅治疗下元虚冷、膀胱冷气所致的小腹疼痛;

(2) 臣药。枸杞子、山药。枸杞子甘平, 质润, 助女贞子滋补肝肾、益精明目; 山药甘平, 入脾、肺、肾经, 既能补气健脾以固后天之本, 又能益肾涩精以助先天之不足, 二药共为臣药, 辅助君药加强补益之功^[5];

(3) 佐药。方中可佐以少量的陈皮或砂仁, 取其芳香醒脾、理气和中之功, 以防君臣药物滋腻碍胃, 使补而不滞;

(4) 使药。甘草。甘草甘平, 调和诸药, 且能缓急止痛, 引诸药直达病所。

2 乌贞颗粒的制备工艺

2.1 仪器与试药

2.1.1 仪器

实验主要采用 Agilent 1260 型高效液相色谱仪, 用于指标成分的含量测定; METTLER TOLEDO MS105DU 型十万分之一分析天平, 用于精密称定; KQ-500DE 型数控超声波清洗器, 用于样品提取; RE-52AA 型旋转蒸发器, 用于提取液的浓缩; SHZ-D (III) 型循环水式真空泵, 用于减压抽滤; DZF-6050 型真空干燥箱, 用于浸膏

干燥；JL-A3型粉体综合特性测试仪，用于颗粒流动性测定；YPJ-200B型片剂硬度计改装装置，用于颗粒休止角测定；LHS-150HC型恒温恒湿箱，用于临界相对湿度考察。

2.1.2 试药

乌药、女贞子、枸杞子、山药、甘草等药材购自安徽亳州中药材市场，经鉴定均符合《中国药典》2020年版一部相关规定；特女贞苷对照品（批号：111926-202205，纯度≥98%）、乌药醚内酯对照品（批号：111917-202104，纯度≥98%）均购自中国食品药品检定研究院；乙腈为色谱纯（德国Merck公司），甲醇为色谱纯（美国Tedia公司），水为屈臣氏蒸馏水；其余试剂如乙醇、磷酸等均为分析纯；糊精、乳糖、甘露醇、微晶纤维素等辅料均符合药用辅料标准。

2.2 提取工艺研究

2.2.1 指标成分的选择与含量测定方法建立

为科学评价提取工艺的优劣，必须选取具有代表性的指标成分进行定量追踪^[6]。选定特女贞苷和乌药醚内酯作为提取工艺评价的双指标成分，并以两者的综合评分作为最终评价依据。

含量测定方法采用高效液相色谱法。

色谱条件为：Agilent ZORBAX SB-C18柱（4.6 mm × 250 mm，5 μm）；流动相为乙腈（A）-0.1%磷酸水溶液（B），梯度洗脱（0-10 min，15%A；10-20 min，15%-30%A；20-30 min，30%A）；检测波长为224 nm（特女贞苷最大吸收）和235 nm（乌药醚内酯最大吸收）。流速1.0 mL/min；柱温30℃；进样量10 μL。在此条件下，供试品色谱中特女贞苷与乌药醚内酯峰分离度均大于1.5，理论塔板数均不低于5000，阴性样品无干扰。

2.2.2 提取方式的选择

针对处方中既含有水溶性苷类（特女贞苷），又含有脂溶性内酯类（乌药醚内酯）的特点，同时考虑传统汤剂的用药习惯及工业化生产成本，本实验比较了水煎煮法、70%乙醇回流提取法和95%乙醇回流提取法对两种指标成分提取率的影响。称取同一批处方药材3份，每份100g，分别加入10倍量溶剂，提取2次，每次1.5小时，测定提取液中指标成分含量及干膏得率，结果见表1。

70%乙醇回流提取对两种指标成分的综合提取效果最佳，乌药醚内酯的提取量显著高于水提，而特女贞苷提取量也与水提相当。考虑到乌药醚内酯在醇中溶解度更好，且70%乙醇可以沉淀部分多糖、蛋白质，有利于后续制剂，故确定提取方式为70%乙醇回流提取。

表1 试剂信息

提取方式	特女贞苷提取量 (mg/g 生药)	乌药醚内酯提取量 (mg/g 生药)	干膏得率(%)	综合评分
水提	8.56	1.12	24.5	92.5
70%乙醇回流	8.72	1.58	21.8	98.7
95%乙醇回流	5.43	1.61	16.3	80.3

2.2.3 正交试验设计与优化

表2 正交试验因素水平表

水平	A 乙醇体积分数 (%)	B 溶剂倍数 (倍)	C 提取时间 (h)	D 提取次数 (次)
1	60	8	1.0	1
2	70	10	1.5	2
3	80	12	2.0	3

在单因素试验基础上，选取乙醇体积分数（A）、溶剂倍数（B）、提取时间（C）和提取次数（D）为考查因素，每个因素设3个水平，以特女贞苷提取量、乌药醚内酯提取量和干膏得率的综合评分为指标，权重系数分别为0.4、0.4、0.2，采用L9（34）正交表进行试验。因素水平见表2，结果表明，各因素对提取效果影响的主次顺序为提取次数>乙醇浓度>溶剂量>提取时间。

2.3 浓缩与干燥工艺研究

提取液需经浓缩制成浸膏，但高温长时间浓缩易导致热敏性成分的降解^[7]。本实验采用旋转蒸发器模拟减压浓缩，考察在不同温度60℃、70℃、80℃下，将提取液浓缩至相对密度1.20时指标成分的保留率。结果显示，60℃与70℃浓缩时，特女贞苷保留率均在95%以上，但80℃时保留率下降至88%，表明温度过高对成分有破坏。因此，确定浓缩温度为60±5℃，真空度为-0.08~-0.06 MPa。

表3 不同干燥方式对浸膏粉质量的影响

干燥方式	含水量(%)	特女贞苷含量 (mg/g 干膏)	乌药醚内酯含量 (mg/g 干膏)	外观性状
常压干燥	6.8	32.5	5.1	深褐色硬块, 难粉碎
真空干燥	4.2	38.7	6.0	棕褐色疏松块, 易粉碎
喷雾干燥	3.5	37.9	5.8	黄褐色细粉, 流动性好

在干燥工艺方面, 比较了常压干燥 (80℃)、真空干燥 (60℃, -0.08 MPa) 和喷雾干燥对浸膏粉含水量及指标成分含量的影响, 结果见表3。真空干燥和喷雾干燥在保留成分及降低含水量方面均优于常压干燥。喷雾干燥所得粉末流动性好, 但设备要求高; 真空干燥操作简单, 适合中小试。综合考虑, 选择真空干燥作为本品的干燥方式, 干燥温度 60℃, 真空度-0.08 MPa, 干燥至含水量低于 5%。

表4 不同辅料对颗粒成型性的影响

辅料种类	与浸膏比例	成型率 (%)	吸湿率 (%)	颗粒外观
糊精	1:1	82.5	12.5	颗粒均匀, 硬度适中
乳糖	1:1	88.3	9.8	颗粒较硬, 色泽浅
甘露醇	1:1	79.6	8.2	颗粒疏松, 有甜味
MCC	1:1	85.1	10.3	颗粒均匀, 稍有细粉

2.4.2 润湿剂的选择

干法制粒虽无需润湿剂, 但考虑到设备普及性, 本实验同时考察湿法制粒中润湿剂的影响。以混合粉末 (浸膏粉+混合辅料) 为底物, 采用不同浓度的乙醇作为润湿剂制软材, 过 14 目筛制粒, 60℃干燥。结果表明, 80%乙醇作为润湿剂时, 软材软硬度适中, 制得的颗粒均匀, 细粉少, 成型率最高。

2.4.3 颗粒流动性

按优选工艺制备三批颗粒, 采用固定漏斗法测定休止角, 采用量筒法测定堆密度。结果显示, 三批颗粒的休止角分别为 32.5°、33.1°、31.8°, 平均值为 32.5°, 表明颗粒流动性良好, 可满足分装要求。

2.4.4 临界相对湿度考察

在临界相对湿度 (CRH) 考察中, 取颗粒适量, 精密称定, 置于不同相对湿度 (RH%) 的密闭干燥器中, 恒重后计算吸湿率, 以吸湿率为纵坐标, RH%为横坐标绘制吸湿平衡曲线, 通过曲线两端切线交点对应的 RH 即为 CRH。结果显示, 该颗粒在 RH 65%以下吸湿较慢, 超过 65%后吸湿率急剧增加。因此, 建议生产车间及贮存环境的相对湿度应严格控制在 65%以下, 以确保颗粒的稳定性。

3 乌贞颗粒质量标准研究

2.4 成型工艺研究

2.4.1 辅料筛选

中药浸膏粉通常吸湿性强^[8], 需加入适宜辅料以改善其物理性质。以干法制粒为制粒方式, 考察糊精、乳糖、甘露醇及微晶纤维素与浸膏粉比例 1:1 混合后的制粒情况, 以成型率和吸湿率为指标, 结果见表4。综合考虑成本、口感及成型率, 乳糖虽成型率高但价格较贵; 糊精成本低且成型率尚可, 但吸湿性略高。

3.1 药品原料来源与鉴定

乌药采自浙江天台, 女贞子采自江苏镇江, 枸杞子、山药等购自安徽亳州。经鉴定, 乌药为樟科植物乌药的干燥块根, 女贞子为木犀科植物女贞的干燥成熟果实, 所有药材均符合《中国药典》2020年版一部相关项下规定。

3.2 薄层色谱鉴别

3.2.1 乌药的薄层鉴别

取本品粉末加甲醇超声处理, 制备供试品溶液。以乌药醚内酯为对照品, 采用硅胶 G 薄层板, 以甲苯-乙酸乙酯-甲酸, 按照 10:5:0.5 为展开剂, 喷以 1%香草醛硫酸溶液显色。供试品色谱中, 在与对照品相应位置显相同蓝色斑点, 阴性无干扰。

3.2.2 女贞子的薄层鉴别

取本品粉末加三氯甲烷回流提取, 制备供试品溶液。以齐墩果酸为对照品, 采用硅胶 G 薄层板, 以环己烷-乙酸乙酯-冰醋酸按照 8:2:0.1 为展开剂, 喷以 10%硫酸乙醇溶液显色。供试品色谱中, 在与对照品相应位置显相同紫红色斑点, 阴性无干扰。

3.4 含量测定

采用 HPLC 法测定特女贞苷含量。色谱柱为 C18 柱,

流动相乙腈-0.1%磷酸水梯度洗脱,检测波长224nm。方法学验证结果显示,特女贞苷在0.102~2.040 μg范围内线性良好($r=0.9998$),平均加样回收率为99.2%,RSD为1.3%,精密度、稳定性、重复性均符合要求。

3.5 样品含量测定与限度

对三批中试样品进行含量测定,结果每袋含特女贞苷分别为12.58mg、12.92mg、12.37mg。根据测定结果,暂定本品每袋含特女贞苷以特女贞苷计不得少于10.0mg,以保证产品质量稳定可控。

4 结论

本研究通过对乌贞颗粒制备工艺与质量标准的系统探索,建立了科学合理的制剂工艺与质控体系。在提取工艺优化方面,以特女贞苷和乌药醚内酯为评价指标,采用正交试验设计确定了最佳提取条件:70%乙醇回流提取3次,每次加10倍量溶剂提取1.5小时,该工艺能最大程度地保留有效成分,且稳定可行。在成型工艺研究中,针对中药浸膏吸湿性强的问题,筛选出糊精-乳糖2:1混合辅料,药辅比1:1,以80%乙醇为润湿剂制粒,所得颗粒成型率高、流动性良好,并明确了生产环境相对湿度应控制在65%以下,为工业化生产提供了关键参数,可为其后续新药研发与产业化转化提供依据。

参考文献

[1]李彦灵,龚曼,曾凡一,等.HPLC法测定不同产地女贞子中红景天苷、女贞苷、特女贞苷的含量[J].中医

药学报,2019,47(2):54-57,4.

[2]郭培果.HPLC测定参茸珍宝片中特女贞苷的含量[J].中国现代应用药学,2014,31(10):1231-1234.

[3]汤明辉,段金殿,谢颖,等.复方玉驹胶囊的质量标准研究[J].华西药学杂志,2001(6):473-475.

[4]中国标准物质网.乌药醚内酯[EB/OL].(2020-10-09)[2026-03-07].<https://www.gbwh114.com/news/n54502.html>.

[5]鲁方奇,余灵静,陈诺,等.基于混料设计的经典名方易黄汤颗粒成型工艺及质量标准研究[J].中国新药杂志,2025,34(5):522-530.

[6]吴薇,刘华兰,王悦,等.基于D-最优混料设计的婷柳制剂工艺及特征图谱研究[J].中国新药杂志,2025,34(10):1101-1109.

[7]毕映燕,李俊江,李季文,等.基于QbD理念的祛寒逐风颗粒制备工艺及其物理指纹图谱研究[J].中草药,2021,52(19):5891-5898.

[8]高笛,王雅静,王艳雯,等.基于FMEA的中药干法制粒贝叶斯故障诊断模型研究[J].中国中药杂志,2020,45(24):5982-5987.

作者简介:乔园园,女,陕西榆林人,本科在读,研究方向为制药工程。

基金课题:2025-2026年度陕西服装工程学院创新训练项目“乌贞颗粒的制备工艺与质量标准在药学中的研究”(编号:202504002X)