

中图分类号: R941; R283.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)16-0058-06  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.16.010



## 茵陈蒿汤颗粒制备工艺研究\*

赵予楠<sup>1</sup>, 肖复耀<sup>1,2</sup>, 唐 灿<sup>2</sup>, 付雪梅<sup>1</sup>, 蔡林宏<sup>1</sup>, 潘 博<sup>1</sup>, 孔 艳<sup>1△</sup>

(1. 四川省南充市中医医院, 四川 南充 637000; 2. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000)

**摘要:**目的 优选茵陈蒿汤颗粒的制备工艺。方法 以药辅比、复合赋形剂(糊精:蔗糖粉)比例、润湿剂(乙醇)体积分数为考察因素, 颗粒成型率、吸湿率、溶化率、堆密度、休止角的综合评分为评价指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选制剂成型工艺, 并验证。考察制剂含水量; 采用薄层色谱(TLC)法进行定性鉴别; 采用高效液相色谱法测定有效成分含量。结果 最佳成型工艺为药辅比为1:3( $m/m$ ), 复合赋形剂(糊精:蔗糖粉)比例为1:1( $m/m$ ), 润湿剂为10%乙醇, 乙醇体积分数对综合得分影响显著( $P < 0.05$ )。成型工艺验证, 3批样品的颗粒成型率、吸湿率、溶化率、堆密度、休止角和综合评分的RSD均小于2.0%。制剂平均含水量为5.7857%, RSD为2.47%。TLC中茵陈、梔子和大黄的特征斑点显色清晰。绿原酸、梔子苷、大黄酸质量浓度分别在16.48~1055.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 65.78~4210.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 1.39~88.80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内与峰面积线性关系良好( $R^2 > 0.9998, n = 6$ ); 精密度、稳定性、重复性试验的RSD均小于3.0%, 平均加样回收率分别为100.52%, 97.16%, 97.71%, RSD分别为3.32%, 2.75%, 1.35% ( $n = 6$ ), 3批样品中绿原酸、梔子苷、大黄酸的平均含量分别为1.120, 13.048, 0.043  $\text{mg}/\text{g}$ , RSD分别为2.48%, 3.34%, 27.37% ( $n = 3$ )。结论 该工艺设计合理, 结果稳定, 可为茵陈蒿汤颗粒制剂的稳定生产提供参考。

**关键词:**茵陈蒿; 汤颗粒; 成型工艺; 绿原酸; 梔子苷; 大黄酸; 质量标准

### Preparation Process of Yinchenhao Decoction Granules

ZHAO Yunan<sup>1</sup>, XIAO Fuyao<sup>1,2</sup>, TANG Can<sup>2</sup>, FU Xuemei<sup>1</sup>, CAI Linhong<sup>1</sup>, PAN Bo<sup>1</sup>, KONG Yan<sup>1</sup>

(1. Nanchong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanchong, Sichuan, China 637000; 2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, China 646000)

**Abstract: Objective** To optimize the preparation process of Yinchenhao Decoction Granules. **Methods** The drug - excipient ratio, compound excipient ratio (dextrin : sucrose powder) and wetting agent (ethanol volume fraction) were taken as the investigation factors, and the comprehensive scores of particle forming rate, moisture absorption rate, dissolution rate, bulk density and angle of repose were taken as the evaluation indexes. The  $L_9(3^4)$  orthogonal test method was used to optimize the preparation forming process, and verified. The water content in the preparation was investigated. Qualitative identification was performed by thin layer chromatography (TLC). The effective components in the preparation were determined by high performance liquid chromatography. **Results** The optimum molding process was as follows: the drug - excipient ratio was 1:3 ( $m/m$ ), the compound excipient ratio (dextrin : sucrose powder) was 1 : 1 ( $m/m$ ), the wetting agent was 10% ethanol, and the volume fraction of ethanol had a significant effect on the comprehensive score ( $P < 0.05$ ). The RSDs of particle forming rate, moisture absorption rate, dissolution rate, bulk density, angle of repose and comprehensive score of three batches of samples were lower than 2.0%. The average water content in the preparation was 5.7857%, with RSD of 2.47%. The TLC spots of Artemisiae Scopariae Herba, Gardeniae Fructus and Rhei Radix Et Rhizoma were clear. The linear ranges of chlorogenic acid, geniposide and rhein were 16.48 - 1055.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 65.78 - 4210.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 1.39 - 88.80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectively ( $R^2 > 0.9998, n = 6$ ). The RSDs of precision, stability and repeatability tests results were all lower than 3.0%. The average recoveries of the above three components were 100.52%, 97.16% and 97.71%, with RSDs of 3.32%, 2.75% and 1.35% ( $n = 6$ ), respectively. The average contents of chlorogenic acid, geniposide and rhein in three batches of samples were 1.120, 13.048 and 0.043  $\text{mg}/\text{g}$ , with RSDs of 2.48%, 3.34% and 27.37% ( $n = 3$ ), respectively. **Conclusion** The design of this preparation process is reasonable and the results are stable, which can provide reference for the stable production of Yinchenhao Decoction Granules.

**Key words:** Yinchenhao Decoction Granules; molding process; chlorogenic acid; geniposide; rhein; quality standard

茵陈蒿汤是《伤寒论》<sup>[1]</sup>中的经典名方, 同时也是国家中医药管理局、国家药品监督管理局联合发布《古代经典名方目录(第二批)》中汉族医药的第一方<sup>[2]</sup>。由茵陈、梔子和大黄组方, 有清热除湿、保肝利胆之效, 临床

\*基金项目: 四川省科技计划项目[2020YFS0528]。

第一作者: 赵予楠, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为临床药学与药物警戒, (电子信箱)761892738@qq.com。

△通信作者: 孔艳, 女, 硕士, 副主任中药师, 研究方向为中药新制剂、新剂型, 新技术及医院药事管理, (电子信箱)523850156@qq.com。

主要用于湿热黄疸的治疗<sup>[3]</sup>。现代药理学研究表明,其还具有抗炎、镇痛、保护胰腺组织等作用<sup>[4-8]</sup>。传统茵陈蒿汤以汤剂为主要应用剂型,存在服用不便、贮存困难、携带受限等问题,2020年9月国家药品监督管理局发布的《中药注册分类及申报材料要求》<sup>[9]</sup>指出,以汤剂形式服用的古代经典名方可制成颗粒剂。为此,本研究中拟探讨茵陈蒿汤颗粒制备工艺,以提升该方剂的使用便捷性。现报道如下。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

ME204E / O2型电子天平(美国Mettler Toledo公司,精度为0.1 mg);KL-RO-20A型实验室纯水机(成都唐氏康宁科技发展有限公司);SHZ-D III型循环水真空泵、YRE-2000B型旋转蒸发器(巩义市予华仪器有限责任公司);C22-WT2202型多功能电磁炉(广东美的生活电器制造有限公司);Alpha 1-4 LSCbasic型冷冻干燥机(德国Marin Christ公司);GZX-9076MBE型电热鼓风干燥箱(上海博讯实业有限公司医疗设备厂);L500型医用离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);10目、12目、80目筛(绍兴市上虞华丰五金仪器有限公司);SB-5200DT型超声波清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司);LC-2030C 3D PLUS型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司)。

### 1.2 试药

对照药材茵陈(批号为120950-201608)、栀子(批号为120986-201610)、大黄(批号为120984-201202),均购自中国食品药品检定研究院;对照品绿原酸(批号为MUST-22111711,含量99.82%)、栀子苷(批号为MUST-22101813,含量99.87%)、大黄酸(批号为MUST-22111012,含量99.10%),均购自成都曼思特生物科技有限公司;硅胶G薄层板、硅胶GF<sub>254</sub>薄层板(青岛海洋化工有限公司);甲醇、乙腈、磷酸均为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为纯净水。饮片茵陈、栀子、大黄均购自泸州百草堂中药饮片有限公司,经西南医科大学张春教授鉴定为正品。

## 2 方法与结果

### 2.1 干膏粉制备

按茵陈蒿汤颗粒处方称取各药材样品,其中茵陈18 g,栀子12 g,大黄6 g。将茵陈加入720 mL水中,浸泡1 h后,武火(2 200 W)煮沸,文火(300 W)煎煮30 min,加入栀子、大黄,煎煮30 min,趁热抽滤,取滤液;药渣加水650 mL再煎煮30 min,趁热抽滤,合并2次滤液,50 °C条件下减压浓缩,全部转移至西林瓶中,于-20 °C冰箱中预冷冻12 h,置真空冷冻干燥机中(冻干温度-55 °C,

真空度为6 Pa)干燥60 h,即得药材干膏粉<sup>[10]</sup>。同法制得单味饮片干膏粉及阴性对照干膏粉。

### 2.2 样品制备

取2.1项下各干膏粉(过80目筛)适量,与辅料按比例混匀,加润湿剂制软材,挤压过12目筛制粒,干燥,整粒,即得样品、单味饮片对照品、阴性样品。

### 2.3 评价指标

成型率:取样品适量,精密称定( $m_{总}$ ),参照2020版《中国药典(四部)》通则0982第二法双筛分法<sup>[11]</sup>,收集能通过10目筛且不能通过80目筛的样品,称定质量( $m_{筛}$ ),计算成型率。成型率 =  $m_{筛} / m_{总} \times 100\%$ 。

吸湿率:取已干燥至恒重的具塞玻璃称量瓶,置25 °C恒温干燥器(下部放置硫酸铵饱和溶液)内,24 h后取出,称定质量( $m_1$ );取样品适量,平铺于称量瓶中,称定质量( $m_2$ );将称量瓶敞口,连同瓶盖一起在上述干燥器内放置24 h,盖好瓶盖,取出,称定质量( $m_3$ ),计算吸湿率。吸湿率 =  $(m_3 - m_2) / (m_2 - m_1) \times 100\%$ 。

溶化率:取样品0.4 g,精密称定( $m_{总}$ ),置10 mL离心管中,加入80 °C水8 mL,振荡5 min使溶解,3 000 r/min离心15 min,弃上清,残渣加水全部溶解后置已干燥至恒重的蒸发皿中,水浴蒸干,转移至105 °C烘箱中干燥3 h,取出,干燥器内放至室温,称定质量( $m_{筛}$ ),计算溶化率。溶化率 =  $m_{筛} / m_{总} \times 100\%$ 。

堆密度:取样品适量,精密称定( $m, g$ ),置10 mL干燥量筒中反复振荡,记录体积( $V, mL$ ),计算堆密度。堆密度 =  $m / V$ 。

休止角:采用固定漏斗法,将3个漏斗从上到下依次串联固定在铁架台上,调整最下端漏斗的管口下方距离坐标纸的距离( $H$ ),将样品沿着最上端漏斗的管壁倒入,直至坐标纸上的样品圆锥与漏斗下方管口接触为止,记录样品圆锥底部直径( $2R$ ),计算休止角。休止角 =  $\arctan(H / R)$ 。

综合评分:上述5个指标中,成型率、溶化率、堆密度取值越大越好,吸湿率和休止角取值越小越好。综合评分 = 成型率 / 最大成型率  $\times$  25% + 最小吸湿率 / 吸湿率  $\times$  25% + 溶化率 / 最大溶化率  $\times$  20% + 堆密度 / 最大堆密度  $\times$  15% + 最小休止角 / 休止角  $\times$  15%。

### 2.4 赋形剂筛选

取2.2项下干膏粉适量,分别用糊精、乳糖、蔗糖粉(过80目筛)、可溶性淀粉、甘露醇作为赋形剂,按药辅比1:1( $m / m$ )混匀,以70%乙醇为润湿剂制备软材,过12目筛挤出制粒,干燥,整粒,即得样品。计算综合评分,结果乳糖综合评分最高,吸湿率最低,但成型率较

表1 样品赋形剂类型筛选结果

Tab.1 Screening results of excipient types of samples

辅料	性状	评价指标					综合评分(分)
		成型率(%)	吸湿率(%)	溶化率(%)	堆密度(g/mL)	休止角(°)	
糊精	软材适宜,易过筛,颗粒颜色均匀	92.3383	13.7032	93.4988	0.5662	25.2424	89.3017
乳糖	软材稍黏,细粉较多,过筛略有黏性,颗粒颜色均匀	81.9211	9.4828	98.9769	0.5526	25.6433	94.4480
蔗糖粉	软材黏,细粉较多,过筛有黏性,颗粒颜色均匀	82.3735	13.9915	99.0266	0.5625	27.4625	86.0759
可溶性淀粉	软材黏,细粉多,过筛有黏性,颗粒颜色均匀	77.7846	13.0832	84.1017	0.5276	21.8059	85.0439
甘露醇	软材稍黏,不易过筛,颗粒颜色不均匀	87.1453	11.3591	99.6074	0.5321	30.7726	89.1903

表2 单因素试验设计

Tab.2 Design of the single factor test

因素	条件	固定条件
复合赋形剂(糊精:蔗糖粉)比例(m/m)	3:1,2:1,1:1,1:2,1:3	药辅比为1:1(m/m),润湿剂为70%乙醇
药辅比(m/m)	2:1,1:1,2:3,1:2,1:3	复合赋形剂比例(糊精:蔗糖粉)为3:1(m/m),润湿剂为70%乙醇
润湿剂体积分数(%)	0(水),10,30,50,70,90	复合赋形剂比例(糊精:蔗糖粉)为3:1(m/m),药辅比为1:2(m/m)

低,不易制粒;糊精综合评分较高,软材适宜,成型率最高,但溶化率较低;蔗糖粉溶化率高但吸湿率较高。详见表1。综合考虑,选择糊精为赋形剂,再加入蔗糖粉适量,以复合赋形剂制备样品。

### 2.5 制备工艺研究

单因素试验:称取2.2项下干膏粉适量,采用湿法制粒,以复合赋形剂(糊精:蔗糖粉,m/m)比例、药辅比(m/m)、润湿剂(乙醇)体积分数为考察因素,成型率、吸湿率、溶化率、堆密度、休止角的综合评分为评价指标,进行单因素试验。试验设计见表2。当复合赋形剂(糊精:蔗糖粉)比例为3:1时,综合评分最高,随着蔗糖粉占比逐渐升高,综合评分呈降低后缓慢上升的趋势(见图1A),综合考虑,选择复合赋形剂(糊精/蔗糖粉)比例为3:1,2:1,1:1进行考察;随着辅料比例的升高,综合评分呈逐渐升高的趋势,药辅比为1:2时,综合评分最高,之后趋于平稳(见图1B),故综合考虑,选择药辅比为2:3,1:2,1:3进行考察;当以水为润湿剂时,综合评分较低,当以90%乙醇为润湿剂时,软材疏松,无法制粒,当以10%乙醇为润湿剂时,综合得分最高(见图1C),故综合考虑,选择润湿剂为10%,30%,50%乙醇。

正交试验:选择药辅比(因素A)、复合赋形剂(糊精:

蔗糖粉)比例(因素B)、润湿剂(乙醇)体积分数(因素C)为考察因素,每个因素设计3个水平。详见表3。以综合评分为评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法进行优选。详见表4。方差分析结果见表5。结果表明,各因素对成型工艺的影响程度依次为因素C>因素B>因素A,因素C对综合评分有显著影响( $P < 0.05$ ),最佳成型工艺为 $A_3B_3C_1$ ,即药辅比为1:3(m/m),复合赋形剂(糊精/蔗糖粉)比例为1:1(m/m),润湿剂为10%乙醇。

表3 因素与水平

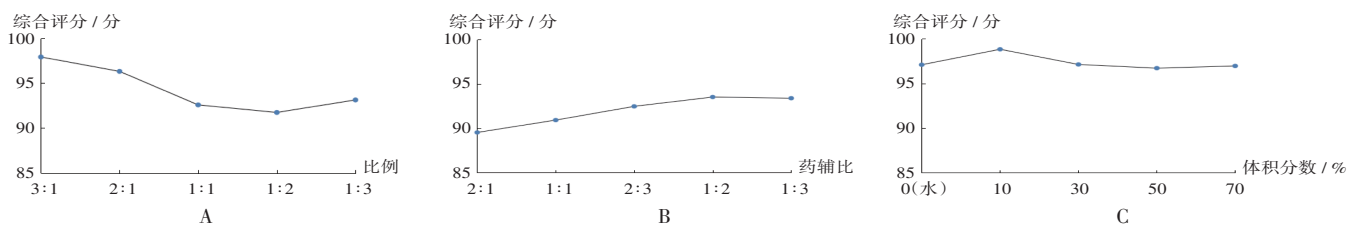
Tab.3 Factors and levels

水平	因素A	因素B	因素C(%)
1	2:3	3:1	10
2	1:2	2:1	30
3	1:3	1:1	50

验证试验:取2.2项下干膏粉适量,共3份,按照最佳成型工艺制备3批样品。结果各指标及综合评分的RSD均小于2%,表明优选制备工艺合理、稳定、可行。详见表6。

### 2.6 水分检查

取样品适量,共3批。按照2020版《中国药典(四部)》通则0832第二法(烘干法)测定水分,每批重复3次。



A. 复合赋形剂比例(糊精:蔗糖粉) B. 药辅比 C. 润湿剂(乙醇)体积分数

图1 单因素试验考察结果

A. Compound excipient ratio (dextrin : sucrose powder) B. Drug - excipient ratio C. Volume fraction of wetting agent (ethanol)

Fig.1 Results of the single factor test investigation

表4 正交试验设计与结果

Tab. 4 Design and results of orthogonal test

序号	因素				成型率 (%)	吸湿率 (%)	溶化率 (%)	堆密度 (g/mL)	休止角 (°)	综合评分(分)
	A	B	C	D(空白)						
1	1	1	1	1	95.5903	13.0312	89.7315	0.6507	25.3944	90.1668
2	1	2	2	2	89.5440	12.8660	94.1427	0.6321	27.4804	88.3924
3	1	3	3	3	89.0032	14.4314	94.1953	0.6154	25.3254	86.7815
4	2	1	3	2	83.1479	14.0622	91.7870	0.6141	25.6813	84.9866
5	2	2	1	3	91.9454	11.0954	94.6020	0.6531	23.4948	94.5920
6	2	3	2	1	95.6296	11.3592	94.2279	0.5984	27.5543	91.7306
7	3	1	2	3	89.3534	12.4823	91.3141	0.5499	26.4065	86.9099
8	3	2	3	1	79.0548	11.0972	93.7127	0.5354	20.9940	89.9238
9	3	3	1	2	95.0796	9.8313	93.9265	0.5971	27.7009	94.7955
$K_1$	88.4469	87.3544	93.1847	90.6071						
$K_2$	90.4364	90.9694	89.0109	89.3915						
$K_3$	90.5430	91.1025	87.2306	89.4278						
$R$	2.0962	3.7481	5.9541	1.2156						

表5 正交试验方差分析结果

Tab. 5 Results of orthogonal test variance analysis

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F值	P值
A	8.3636	2	4.1818	2.9144	0.2555
B	27.1342	2	13.5671	9.4554	0.0956
C	54.0416	2	28.0208	19.5287	0.0487
D	2.8697	2	1.4349		

注:  $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ ;  $F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

Note:  $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ ;  $F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

表6 验证试验结果(n=3)

Tab. 6 Results of the verification test(n=3)

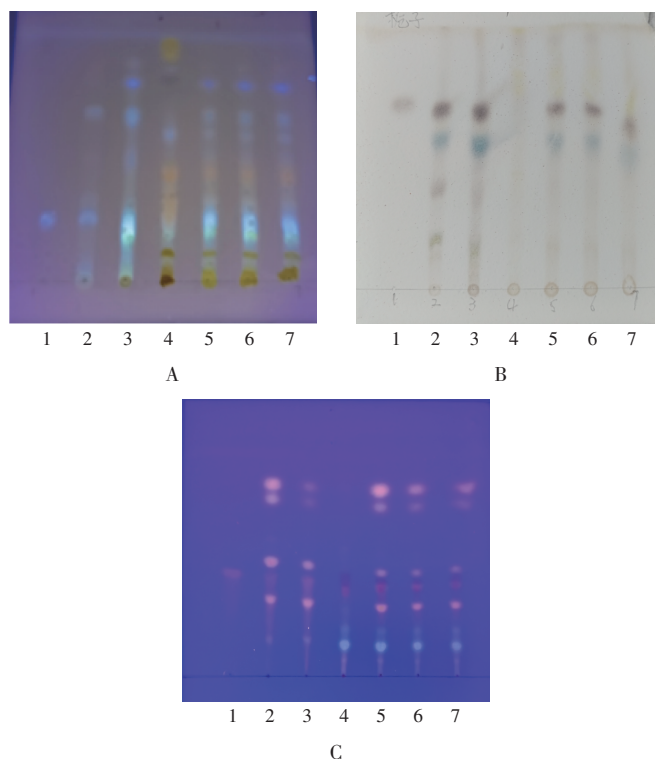
序号	成型率 (%)	吸湿率 (%)	溶化率 (%)	堆密度 (g/mL)	休止角 (°)	综合评分(分)
1	96.0384	9.0977	93.5452	0.6178	26.4019	98.0161
2	95.8564	9.2333	94.0160	0.6311	26.5651	97.9035
3	94.7740	9.4047	94.5655	0.6380	27.2245	97.1230
$\bar{X}$	95.5563	9.2452	94.0422	0.6290	26.7035	97.6809
RSD (%)	0.7153	1.6641	0.5430	1.6325	1.6293	0.4980

结果平均含水量为5.7857%, RSD为2.47%,符合中药颗粒剂水分检查要求( $\leq 8.0\%$ )。

## 2.7 定性鉴别

茵陈<sup>[12]24</sup>:取样品粉末1.0g,加50%甲醇10mL,超声(功率240W、频率40kHz,下同)处理30min,3000r/min离心3min,取上清液,即得供试品溶液。取绿原酸对照品,加甲醇制成0.1mg/mL的对照品溶液。取茵陈对照药材0.5g,加50%甲醇20mL,超声处理30min,3000r/min离心5min,取上清液,即得对照药材溶液。取茵陈饮片阴性样品以及按茵陈蒿汤处方和制备工艺制成缺茵陈的阴性样品,各1.0g,按供试品溶液制备方法分别制得

茵陈药材饮片干膏粉溶液和缺茵陈的阴性对照品溶液。吸取上述5种溶液各2~5 $\mu$ L,分别点于同一硅胶板上,以乙酸丁酯-甲酸-水(7:2.5:2.5,V/V/V)的上层溶液为展开剂,展开,取出,晾干,置紫外光灯(365nm)下检视。结果供试品溶液色谱中在与对照品溶液、茵陈药材饮片干膏粉溶液、对照药材溶液色谱相应的位置上,均显相同颜色的荧光斑点;阴性对照品溶液在与对照品溶液相应位置也出现较浅荧光斑点,原因为栀子中含有少量绿原酸,煎煮后部分转移至缺茵陈的阴性对照品溶液中。详见图2A。



1. 对照品溶液 2. 对照药材溶液 3. 药材饮片干膏粉溶液  
4. 阴性对照品溶液 5-7. 供试品溶液  
A. 茵陈 B. 栀子 C. 大黄

图2 薄层色谱图

1. Reference solution 2. Reference medicinal material solution  
3. Dried herbal medicinal material pieces solution 4. Negative reference solution 5-7. Test solution

A. Artemisiae Scopariae Herba B. Gardeniae Fructus  
C. Rhei Radix Et Rhizoma

Fig. 2 TLC chromatograms

栀子<sup>[12]250</sup>:取样品粉末1.0g,加50%甲醇10mL,超声处理40min,3000r/min离心5min,取上清液,即得供试品溶液。取栀子苷对照品适量,加甲醇制成4mg/mL的对照品溶液。取栀子对照药材、栀子药材饮片干膏粉以及按茵陈蒿汤处方和制备工艺制成缺栀子的阴性样品,各1.0g,按供试品溶液制备方法分别制得对照药材溶液、栀子药材饮片干膏粉溶液、缺栀子的阴性对照品

溶液。吸取上述5种溶液各2~5 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, V/V/V/V)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以10%硫酸乙醇溶液,在110 °C下加热至斑点显色清晰。结果供试品溶液色谱中在与对照品溶液、栀子药材溶液和对照药材溶液色谱相应的位置上,均显相同颜色的斑点,且阴性对照无干扰。详见图2 B。

大黄<sup>[12]259</sup>:取样品粉末1.0 g,加甲醇20 mL,浸泡1 h,滤过,取滤液5 mL,蒸干,残渣加水10 mL使溶解,再加盐酸1 mL,加热回流30 min,立即冷却,用乙醚分2次振荡提取,每次20 mL,合并乙醚液,蒸干,残渣加三氯甲烷1 mL使溶解,即得供试品溶液。取大黄对照品,加甲醇制成1 mg/mL的对照品溶液。取大黄对照药材、大黄药材饮片干膏粉以及按茵陈蒿汤处方和制备方法制成缺大黄的干膏粉各适量,按供试品溶液制备方法分别制得对照药材溶液、大黄药材饮片干膏粉溶液、缺大黄的阴性对照品溶液。吸取上述5种溶液各4~8 μL,分别点于同一硅胶板上,以石油醚-甲酸乙酯-甲酸(15:5:1, V/V/V)的上层溶液为展开剂,展开,取出,晾干,置紫外光灯(365 nm)下检视。结果供试品溶液色谱在与对照品溶液、大黄药材饮片干膏粉溶液、对照药材溶液色谱相应的位置上,均显相同颜色的荧光斑点,且阴性对照无干扰。详见图2 C。

## 2.8 含量测定

### 2.8.1 色谱条件

色谱柱:Shimadzu Shim-pack Gist C<sub>18</sub>柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈(A)-0.1%磷酸水溶液(B),梯度洗脱(0~10 min时5%A, 10~18 min时5%A → 9%A, 18~45 min时9%A → 10%A, 45~55 min时10%A → 20%A, 55~85 min时20%A → 30%A, 85~95 min时30%A → 40%A, 95A → 115 min时40%A, 115~120 min时40%A → 55%A, 120~135 min时55%A → 70%A,

135~145 min时70%A → 85%A);流速:1.0 mL/min;检测波长:327 nm(绿原酸), 254 nm(大黄酸), 238 nm(栀子苷);柱温:30 °C;进样量:10 μL。

### 2.8.2 溶液制备

混合对照品溶液<sup>[11]</sup>:取绿原酸、栀子苷、大黄酸各适量,加50%甲醇制成质量浓度分别为2 110.00, 8 420.00, 177.60 μg/mL的混合对照品溶液。

供试品溶液:取样品粉末0.5 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,加入50%甲醇10 mL,称定质量,超声处理30 min,放冷,再次称定质量,用50%甲醇补足减失的质量,摇匀,10 000 r/min离心5 min后,取上清液,经0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

空白对照溶液:以50%甲醇为空白溶剂。

### 2.8.3 方法学考察<sup>[10]</sup>

按相关要求方法进行方法学考察。结果供试品溶液中各待测成分色谱峰分离度均大于1.5,其他杂质峰及空白对照溶液对待测成分均无干扰(见图3)。各成分在各自质量浓度范围内与峰面积线性关系均良好( $R^2 > 0.9998, n = 6$ );精密密度、稳定性、重复性试验结果的RSD均小于3.0%。详见表7。绿原酸、栀子苷、大黄酸的平均加样回收率分别为100.52%、97.16%、97.71%, RSD分别为3.32%、2.75%、1.35%( $n = 6$ )。

表7 方法学考察结果( $n = 6$ )

Tab. 7 Results of methodological investigation ( $n = 6$ )

待测成分	回归方程	$R^2$	线性范围 (μg/mL)	RSD(%)		
				精密密度	稳定性	重复性
绿原酸	$Y_1 = 30762.6077X_1 - 44547.8448$	0.9999	16.48~1055.00	0.26	0.37	1.31
栀子苷	$Y_2 = 14435.4737X_2 - 120815.5747$	1.0000	65.78~4210.00	0.05	0.06	2.03
大黄酸	$Y_3 = 42859.7630X_3 + 4336.1437$	1.0000	1.39~88.80	0.14	0.24	0.40

### 2.8.4 样品含量测定

取3批样品各适量,按2.8.2项下方法制备供试品溶液,按2.8.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算样品含量。结果见表8。

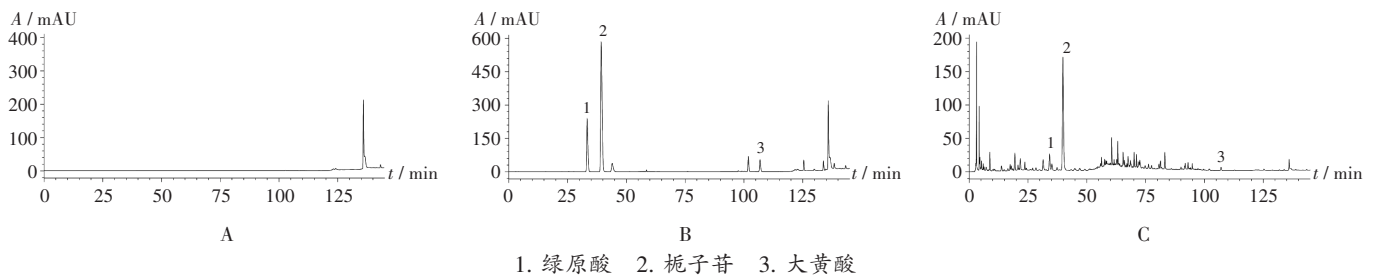


图3 高效液相色谱图

1. Chlorogenic acid 2. Geniposide 3. Rhein

A. Blank reference solution B. Mixed reference solution C. Test solution

Fig. 3 HPLC chromatograms

表8 样品含量测定结果(mg/g, n=3)

Tab. 8 Results of the content determination in samples (mg/g, n=3)

批次	绿原酸	栀子苷	大黄酸
1	1.152	13.557	0.054
2	1.110	12.900	0.045
3	1.097	12.686	0.031
$\bar{X}$	1.120	13.048	0.043
RSD(%)	2.48	3.34	27.37

### 3 讨论

经典名方茵陈蒿汤临床应用广泛,目前临床医师多以汤剂煎煮为主,少以其单味配方颗粒组合使用。刘斯琪<sup>[13]</sup>利用其合煎浓缩清膏探索茵陈蒿汤配方颗粒成型工艺。曲楠楠<sup>[14]</sup>采用水提醇沉法提取茵陈蒿汤有效成分,并利用提取物细粉探索滴丸制备工艺。虽然以上对改良剂型有一定促进作用,但也存在一些问题,如利用清膏制粒,因其密度存在一定差异,或清膏转移不完全,可能导致辅料用量差异,进而影响制剂成分含量;中药组方成分复杂多样,对于不同疾病的治疗可能是不同药效成分发挥作用,水提醇沉工艺是否会影响药效成分的含量有待进一步研究<sup>[15]</sup>。本研究中以传统煎煮工艺获得茵陈蒿汤水煎液,经减压浓缩后,考虑到浓缩浸膏不易保存且大黄部分化学成分热稳定性差<sup>[16]</sup>,因此采用冷冻干燥技术制备较稳定的干膏粉,再加辅料混合制粒,探索更稳定可靠的复方颗粒剂成型工艺。

茵陈蒿汤干膏粉黏性大,久置后易吸湿,以适宜的稀释剂来改善其特征。颗粒成型率是颗粒工艺的关键因素,吸湿性决定了颗粒的贮存,溶化性是颗粒质量的外在体现,堆密度可用于评估和控制生产工艺的效率,休止角可用于解释颗粒的流动性<sup>[17]</sup>,本研究中将以上5个指标作为颗粒成型工艺的关键质量属性<sup>[18]</sup>。通过赋形剂种类筛选发现,糊精为赋形剂易制粒,成型率高,成本低,再加入适量可矫味且溶化性好的蔗糖粉,以复合赋形剂探索茵陈蒿汤颗粒成型工艺。

本研究中以药辅比、复合赋形剂(糊精:蔗糖粉)比例、润湿剂(乙醇)体积分数3个因素为关键工艺参数,通过正交试验获得最佳成型工艺。各因素对评价指标的影响次序依次为润湿剂(乙醇)体积分数>复合赋形剂(糊精/蔗糖)比例>药辅比,其中润湿剂(乙醇)体积分数对评价指标的具有显著影响。最佳工艺为药辅比为1:3,复合赋形剂(糊精/蔗糖粉)比例为1:1,润湿剂为10%乙醇,并对此展开验证试验,工艺可行且稳定,所获颗粒颜色均匀,无板结现象,符合2020年版《中国

药典(四部)》中颗粒剂项下要求且TLC鉴别茵陈、栀子、大黄斑点清晰,结果客观。

综上所述,本研究中建立的茵陈蒿汤颗粒剂的制备方法科学合理,质量标准有效可控。可用于茵陈蒿汤颗粒的规模化生产,同时也为其他名方的颗粒剂开发提供了参考。

### 参考文献

- [1] 张仲景. 伤寒论[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:13.
- [2] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局国家药品监督管理局关于印发《古代经典名方目录(第二批)》的通知[A/OL]. (2023-09-01)[2024-10-20]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/gongzuodongtai/2023-09-01/31743.html>.
- [3] 李冀, 连建伟. 方剂学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2016:244.
- [4] 袁颢宸, 劳秋荣, 王宁. 茵陈蒿汤的药理作用及临床应用[J]. 河南中医, 2023, 43(7):984-991.
- [5] 孙帅玲, 马晓北. 基于网络药理学探讨茵陈蒿汤治疗高脂血症作用机制[J]. 陕西中医, 2021, 42(12):1793-1797.
- [6] 李慢, 贾颖. 清热利湿法配合外治法治疗寻常型痤疮临床体会[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(16):17-18.
- [7] 程欢欢. 应用茵陈蒿汤治疗Ⅱ型糖尿病的临床效果分析[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(19):30-31.
- [8] 曹宽. 基于网络药理学探讨茵陈蒿汤治疗肝癌的作用机制研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2023.
- [9] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告[A/OL]. (2020-09-28)[2024-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20200928164311143.html>.
- [10] 肖复耀, 桂郎, 曾红玉, 等. 经典名方茵陈蒿汤基准样品HPLC指纹图谱及多指标量值传递研究[J]. 中草药, 2024, 55(2):446-459.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:145.
- [12] 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.
- [13] 刘斯琪. 茵陈蒿汤配方颗粒规范化研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2017.
- [14] 曲楠楠. 茵陈蒿汤滴丸的制备工艺及其质量评价[D]. 哈尔滨:哈尔滨商业大学, 2020.
- [15] 徐思宁. 膜分离技术替代中药醇沉工艺适宜性的初步研究[D]. 西安:陕西中医药大学, 2020.
- [16] 刘明松, 邓亚伟, 忻晓东, 等. 经典名方三化汤基准样品量值传递研究[J]. 中草药, 2023, 54(11):3501-3511.
- [17] 吴佳骏, 崔宏艳, 练海应, 等. 黄芩滑石颗粒成型工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46(9):3088-3092.
- [18] 马天翔, 马转霞, 许爱霞, 等. 消风止痒颗粒成型工艺的优化[J]. 中成药, 2021, 43(8):2161-2164.

(收稿日期:2024-11-15;修回日期:2025-04-03)