

# 降糖消脂片成型工艺考察及熊果酸的含量测定

任焯, 葛争艳, 金龙, 郭宇洁\*, 刘建勋\*

(中国中医科学院西苑医院基础医学研究所, 中药药理北京市重点实验室, 北京 100091)

**[摘要]** 目的: 优选降糖消脂片的成型工艺并建立熊果酸的含量测定方法, 为该制剂的工业化生产与质量控制提供参考。方法: 以外观、脆碎度、崩解时限等为指标, 采用单因素试验优选降糖消脂片的成型工艺。采用 HPLC 测定降糖消脂片中熊果酸含量, 流动相甲醇-0.05% 磷酸水 (90:10), 柱温 2 ℃, 检测波长 215 nm。结果: 以 15% 预胶化淀粉 + 5% 乳糖为填充剂, 92% 乙醇为润湿剂, 内外各加 3% 交联聚维酮为崩解剂, 0.3% 硬脂酸镁为润滑剂。熊果酸进样量在 0.398 ~ 3.980 μg 与峰面积呈良好线性关系, 平均回收率 96.96%; 样品中熊果酸质量分数 2.22 mg·g<sup>-1</sup>。结论: 优选的成型工艺稳定可行, 建立的含量测定方法操作简便、准确、灵敏、重复性好。

**[关键词]** 降糖消脂片; 成型工艺; 熊果酸; 包衣工艺; 崩解时限

**[中图分类号]** R283.6; R284.1; R944.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)08-0013-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015080013

**Investigation of Molding Process of Jiangtang Xiaozhi Tablets and Determination of Ursolic Acid in This Tablets** REN Ye, GE Zheng-yan, JIN Long, GUO Yu-jie\*, LIU Jian-xun\* (*Beijing Key Laboratory of Pharmacology of Chinese Materia Medica, Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To provide a reference for industrial production and quality control of Jiangtang Xiaozhi tablets by optimizing its molding process and establishing determination of ursolic acid in this preparation. **Method:** With appearance, friability, disintegration time and others as indexes, molding process of Jiangtang Xiaozhi tablets was optimized by single-factor tests. HPLC was employed to determine the content of ursolic acid in Jiangtang Xiaozhi tablets with mobile phase of methanol-0.05% phosphoric acid water (90:10), column temperature of 2 ℃ and detection wavelength at 215 nm. **Result:** With 15% pregelatinized starch and 5% lactose as filling agent, 92% ethanol as wetting agent, adding 3% crosslinking polyvinylpyrrolidone internally and externally as disintegrant, 0.3% magnesium stearate as lubricant. A good linearity of ursolic acid was in the range of 0.398-3.980 μg, the average recovery was 96.96%, the mass fraction of ursolic acid in samples was 2.22 mg·g<sup>-1</sup>. **Conclusion:** This optimized molding process is stable and feasible. This determination is simple, accurate, sensitive with a good reproducibility.

**[Key words]** Jiangtang Xiaozhi tablets; molding process; ursolic acid; coating process; disintegration

降糖消脂片为临床经验方, 由女贞子、黄芪、荔枝核等药味组成, 以扶正为主, 祛邪为辅, 具有益气养阴、行气通络的功效。方中君药女贞子主产于湖南、四川、江苏等地<sup>[1-2]</sup>, 具有滋补肝肾、明目乌发的功效<sup>[3]</sup>。目前关于女贞子分析方法的研究报道较

多, 选择的指标成分主要有齐墩果酸、熊果酸、女贞苷、红景天苷、特女贞苷等<sup>[4]</sup>。降糖消脂片已完成了新药申报所需临床、药学、药效毒理研究。本实验拟优选该制剂的成型工艺, 建立熊果酸的含量测定方法, 为降糖消脂片的生产 and 质量控制提供参考。

**[收稿日期]** 20140806(019)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2010ZX09102-213); 国家自然科学基金青年基金项目(81202950)

**[第一作者]** 任焯, 硕士, 主管药师, 从事中药制剂及其相关研究, Tel: 010-62835610, E-mail: 125161659@qq.com

**[通讯作者]** \* 郭宇洁, 博士, 研究员, 从事中药制剂及其相关研究, Tel: 010-62835615, E-mail: guoyujie121@sina.com;

\* 刘建勋, 博士, 研究员, 从事中药药理及其相关研究, Tel: 010-62835601, E-mail: liujx0324@sina.com

## 1 材料

HC97 型片剂压力仪(德国 Kraemer GmbH 公司), ZBS-6G 型智能崩解试验仪和 FT-2000A 型脆碎度检查仪(天津市天大天发科技有限公司), HP1100 系列高效液相色谱仪(美国安捷伦公司), AE240 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司)。女贞子、黄芪、荔枝核药材均购自河北安国市神农中药饮片有限公司,批号分别为 1208011, 1201011, 1203012, 经中国中医科学院西苑医院郭宇洁研究员鉴定,分别为木犀科植物女贞 *Ligustrum lucidum* 的干燥成熟果实,豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* 的干燥根,无患子科植物荔枝 *Litchi chinensis* 的干燥成熟种子;熊果酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110742-200415),预胶化淀粉、乳糖、聚维酮 K30 (PVP-K30)、硬脂酸镁、交联聚维酮(PVPP)、对低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、交联羧甲基纤维素钠(CCNa)均购自北京凤礼精求商贸有限责任公司,乙腈、甲醇为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 降糖消脂片的制备** 荔枝核中活性成分原儿茶酸水溶性较强,故采用水提法,提取液浓缩,醇沉过夜,滤液备用。女贞子和黄芪中有效成分皂苷类化合物醇溶性较好,故采用醇提法,醇提液与水提醇沉液合并,回收乙醇,减压真空干燥,得浸膏粉。浸膏粉与适量填充剂、崩解剂混匀,制粒,起始干燥温度 40 ℃,干燥一定时间后升温至 60 ℃干燥,过 20 目筛整粒,加入适量崩解剂和润滑剂,混匀,压力 6 kg,压片,备用。

### 2.2 单因素试验考察

**2.2.1 填充剂** 固定 92% 乙醇为润湿剂,内外各加 3% PVPP 为崩解剂,0.3% 硬脂酸镁为润滑剂,分别选择预胶化淀粉、乳糖及 PVP-K30 为填充剂,以片剂外观、脆碎度和崩解时限为评价指标,见表 1。结果表明预胶化淀粉为填充剂时片剂外观不佳,脆碎度不合格;乳糖和 PVP-K30 为填充剂时片剂美观,但崩解时限不合格。预胶化淀粉有助于片剂崩解,乳糖和 PVP-K30 可增加片剂硬度和可压性,故考虑预胶化淀粉、乳糖及 PVP-K30 作为混合填充剂,经筛选,最终选择 15% 预胶化淀粉 + 5% 乳糖作为填充剂。

**2.2.2 崩解剂** 固定 15% 预胶化淀粉 + 5% 乳糖为填充剂,92% 乙醇为润湿剂,0.3% 硬脂酸镁为润

表 1 降糖消脂片填充剂考察 (n = 6)

Table 1 Investigation of filling agents of Jiangtang Xiaozhi tablets (n = 6)

填充剂	片剂外观	脆碎度	崩解时间 ( $\bar{x} \pm s$ )/min
20% 预胶化淀粉	不光滑	不合格	38.3 ± 1.8
20% 乳糖	光滑	合格	> 60
20% PVP-K30	光滑	合格	> 60
15% 预胶化淀粉 + 5% 乳糖	光滑	合格	42.8 ± 1.5
15% 预胶化淀粉 + 5% PVP-K30	光滑	合格	55.3 ± 2.0

滑剂,分别选择 L-HPC, CMS-Na, CCNa, PVPP 为崩解剂,以崩解时间为考察指标,由于该制剂出膏量大,片重较重(每片 0.8 g),故崩解剂选择内外加法,内外各加 3% 崩解剂,结果脆碎度均合格,崩解时间分别为(51.1 ± 1.5), (56.2 ± 2.1), (48.2 ± 2.3), (41.0 ± 1.7) min。表明 PVPP 为崩解剂时崩解时间最短,且脆碎度合格,故选择内外各加 3% PVPP 为崩解剂。

**2.2.3 润湿剂** 固定 15% 预胶化淀粉 + 5% 乳糖为填充剂,内外各加 3% PVPP 为崩解剂,0.3% 硬脂酸镁为润滑剂,以制粒情况、颗粒硬度、压片情况、片剂外观为评价指标,分别选择体积分数 90%, 92%, 95% 的乙醇溶液为润湿剂,结果表明 95% 乙醇制粒时,易过筛制粒,但硬度略松,外观不光滑,且压片时易出现顶裂现象;90% 乙醇制粒时,易过筛制粒,但颗粒较硬。而选择 92% 乙醇为润湿剂时,各指标均能符合要求。

**2.2.4 润滑剂** 润滑剂能增加颗粒流动性,降低颗粒与冲模壁间摩擦力,减小片剂由模孔中推出所需之力。硬脂酸镁为疏水性润滑剂,质地很软,能起到填平颗粒表面坑凹的作用,使用后颗粒间的嵌合作用变弱,易与颗粒混匀,压片后面光滑美观,常用量 0.1% ~ 1%<sup>[5]</sup>。固定 15% 预胶化淀粉 + 5% 乳糖为填充剂,92% 乙醇为润湿剂,内外各加 3% PVPP 为崩解剂,以黏冲情况和片剂外观为指标,考察硬脂酸镁的用量(0.1%, 0.3%, 0.5%)。结果表明用量为 0.1% 时有黏冲现象,其他用量时无黏冲现象,且片剂外观光洁。但考虑到硬脂酸镁有较强的疏水性,又覆盖在颗粒表面,如果用量过大可能会影响水的浸润,造成片剂的崩解或溶出迟缓,故选择 0.3% 硬脂酸镁为润滑剂。

### 2.3 薄膜包衣工艺考察

**2.3.1 素片的制备** 取浸膏粉 590 g,与 15% 预胶

化淀粉,5%乳糖,3%PVPP混匀,以92%乙醇为润湿剂制粒,起始干燥温度40℃,干燥一定时间后升温至60℃干燥,经20目筛整粒,加入3%PVPP和0.3%硬脂酸镁,混匀,压力6kg,压片,备用。

**2.3.2 包衣液配制** 向包衣剂中加入95%乙醇,不断搅拌,加入一定量水,使乙醇体积分数达70%,包衣剂固体质量分数10%,搅拌45min,使之分散均匀,即得。

**2.3.3 包衣** 取素片放入旋转包衣锅中,蠕动泵转速50~70 r·min<sup>-1</sup>,包锅转速6~8 r·min<sup>-1</sup>,通入热风,进风转速500 r·min<sup>-1</sup>,片床温度约50℃,以较小速度喷入包衣液,待片子表面已经上了一层较为完整的衣料后,加大喷液速度,待到片重增加至3%时停止喷液,包衣锅保持转动,热风吹约20min,换吹冷风至片温降至常温,起锅包装,密封,即得。

#### 2.4 熊果酸的含量测定

**2.4.1 对照品溶液的制备** 精密称取熊果酸对照品适量,加甲醇制成0.20 g·L<sup>-1</sup>的溶液,摇匀,即得。

**2.4.2 供试品溶液的制备** 取本制剂20片,除去包衣,研细,精密称取1g,加入甲醇20mL,称定质量,加热回流45min,放冷,加甲醇补足减失的质量,转移至50mL量瓶中,用少量甲醇分次洗涤容器和残渣,洗液转移至同一量瓶中,摇匀,经0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

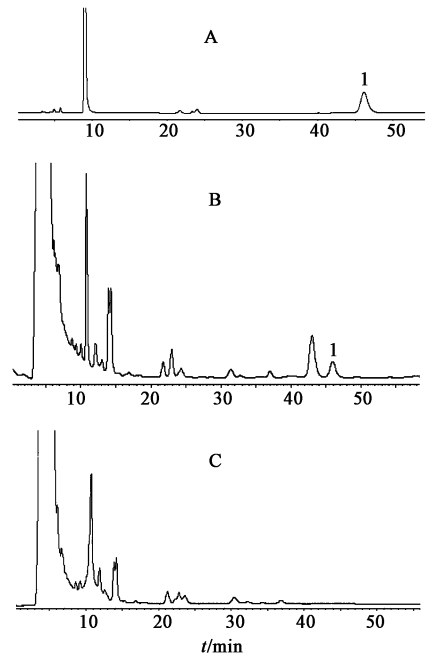
**2.4.3 阴性样品溶液的制备** 按处方比例,取缺少女贞子的其余药材,按优选的工艺制成阴性样品,按2.4.2项下方法制成阴性样品溶液。

**2.4.4 色谱条件**<sup>[6-10]</sup> 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,流动相甲醇-0.05%磷酸水(90:10),柱温2℃,检测波长215nm,进样量15 μL。理论塔板数按熊果酸计不低于3000,见图1。

**2.4.5 线性关系考察** 精密称取熊果酸1.99mg,置10mL量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,得0.199 g·L<sup>-1</sup>对照品溶液。精密量取该溶液2,4,6,10,14,18,20 μL,按2.4.4项下条件测定,以进样量为横坐标,峰面积为纵坐标,得回归方程 $Y = 733.435X - 2.625$ ( $r = 0.99997$ ),线性范围0.398~3.980 μg。

**2.4.6 精密度试验** 取同一供试品溶液,按2.4.4项下条件连续进样5次,计算熊果酸峰面积的RSD 1.9%,表明仪器精密度良好。

**2.4.7 稳定性试验** 取同一供试品溶液,分别在配制后0,1,2,4,6,8,10,18,20,24h按2.4.4项下条件进样,计算熊果酸峰面积的RSD 1.8%,表明供试



A. 对照品;B. 供试品;C. 阴性样品;1. 熊果酸

图1 降糖消脂片 HPLC

Fig.1 HPLC of Jiangtang Xiaozhi tablets

品溶液在24h内稳定性良好。

**2.4.8 重复性试验** 取同一批样品5份,按2.4.2项下方法制备供试品溶液,按2.4.4项下条件测定,计算熊果酸平均质量分数2.18 mg·g<sup>-1</sup>,RSD 1.3%,表明该方法重复性较好。

**2.4.9 回收率试验** 精密称取已知熊果酸含量的同一批样品共6份,各加入一定量熊果酸对照品,按2.4.2项下方法制备供试品溶液,按2.4.4项下条件测定,计算回收率,见表2。结果表明本方法准确度良好。

表2 降糖消脂片中熊果酸含量测定加样回收率试验

Table 2 Recovery test of determination of ursolic acid in Jiangtang Xiaozhi tablets

称样量 /g	样品中量 /mg	加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均值 /%	RSD /%
0.467 2	1.016 2	1.402 8	2.364 2	96.09		
0.488 7	1.062 9	1.402 8	2.423 1	96.96		
0.490 5	1.066 8	1.402 8	2.411 1	95.83	96.96	0.9
0.397 7	0.865 0	1.102 2	1.939 8	97.51		
0.379 3	0.825 0	1.102 2	1.895 1	97.09		
0.407 4	0.886 1	1.102 2	1.969 4	98.29		

**2.4.10 样品测定** 取3批降糖消脂片样品,按2.4.2项下方法制备供试品溶液,按2.4.4项下条件测定,计算样品中熊果酸质量分数分别为1.96,

2.20, 2.51 mg·g<sup>-1</sup>。

### 3 讨论

齐墩果酸和熊果酸均为五环三萜类有机酸,是同时存在于女贞子药材中的一对同分异构体,两者理化性质非常接近,分离相对较困难,HPLC测定时对流动相系统和柱温有较高的要求。齐墩果酸与熊果酸均为有机酸,在不同pH下,呈现的形式有所不同,pH较高时呈现离子状态,pH较低时呈现分子形式,一般采用pH较低的条件,测定以分子形式存在的齐墩果酸与熊果酸,较能真实反映出原料药中二者的含量。HPLC测定时,柱温的选择最关键,曾考察过25,17~18,5,2℃条件下色谱峰的分离效果,发现柱温2℃时分离度>1.5,其他柱温条件下分离度较差。

该制剂的浸膏吸湿性较强,对环境湿度要求较高,干燥后需注意控制含水量;若含水量过高则易黏结成黑色颗粒,压片时出现花斑。包衣液的配制未选用水为溶剂,全水包衣虽具有包衣液配制简单、节约成本、减少污染、包衣操作安全性高等优点,但全水包衣技术对中药片芯质量要求较高,目前大多数中药浸膏片不适合这种包衣方法<sup>[5]</sup>。同时水溶液包衣还会导致片剂水分含量偏高,影响制剂稳定性。

#### [参考文献]

[1] 江苏新医学院. 中药大辞典. 下册[M]. 上海:上海人

民出版社,1977:238.

- [2] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编. 上册[M]. 北京:人民卫生出版社,1976:37.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:43.
- [4] 高素强,周舒君,曹纪亮,等. 中药女贞子化学成分及质量控制方法的研究进展[J]. 中南药学,2012,10(11):835-838.
- [5] 侯世祥,徐莲英. 中药制剂工艺技术解析[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:425-426.
- [6] 丁晴,徐德然,王峥涛,等. HPLC法测定六味地黄丸及六味地黄胶囊中齐墩果酸、熊果酸的含量[J]. 中国中药杂志,2002,27(8):587-589.
- [7] 白雪梅,付煜荣,田嘉铭,等. 高效液相色谱法测定大山楂丸和山楂鲜果中齐墩果酸及熊果酸的含量[J]. 中国医院药学杂志,2006,26(8):981-982.
- [8] 谢莹,杭太俊,程赞,等. 高效液相色谱法测定中药中齐墩果酸和熊果酸含量[J]. 中国中药杂志,2001,26(9):615-616.
- [9] 李成网. 高效液相色谱法测定奥林胃肝胶囊中熊果酸和齐墩果酸的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(7):8-9.
- [10] 唐丽琴,刘圣,李鑫,等. 高效液相色谱法测定枇杷叶提取物中齐墩果酸与熊果酸的含量[J]. 中国医院药学杂志,2004,24(12):725-726.

[责任编辑 刘德文]