

## 西洋参提取物固体制剂的基本处方开发

陈新<sup>1</sup>, 祝洪宇<sup>1</sup>, 李杨<sup>1</sup>, 宋宁<sup>1</sup>, 隋莹<sup>1</sup>, 白璐<sup>1</sup>, 邱智东<sup>1\*</sup>, 徐刚<sup>2</sup>, 胡朝奇<sup>2</sup>, 徐会丹<sup>3</sup>

(1. 长春中医药大学, 长春 130117; 2. 芜湖先声中人药业有限公司, 安徽 芜湖 241080;

3. 芜湖绿叶制药有限公司, 安徽 芜湖 241000)

**[摘要]** 目的:考察西洋参提取物与药用辅料的相容性,为西洋参提取物固体制剂的基本处方设计提供参考。方法:采用HPLC测定指标成分的含量,流动相乙腈(A)-水(B)梯度洗脱(0~40 min,18% A;40~50 min,18%~22% A;50~70 min,22%~28% A;70~100 min,28%~38% A;100~110 min,38%~18% A),检测波长203 nm。以外观性状及人参皂苷Rg<sub>1</sub>,Re,Rb<sub>1</sub>,Rc,Rb<sub>2</sub>,Rb<sub>3</sub>,Rd总量为评价指标,通过影响因素试验考察西洋参提取物与辅料(乳糖、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠)的相容性。结果:西洋参提取物及其辅料混合物在高温和光照条件下性质相对稳定,而在高湿条件下各组样品中指标性成分含量下降。高湿条件下各处方总皂苷含量均明显下降,且性状发生改变。结论:乳糖、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁可作为西洋参提取物固体制剂的适宜辅料。高湿会影响西洋参提取物制剂的稳定性,需密闭保存,防止吸潮。

**[关键词]** 西洋参提取物; 辅料; 相容性; 影响因素试验; 人参皂苷类; 微晶纤维素

**[中图分类号]** R283.6;R945;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)01-0010-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016010010

## Development of Basic Formulation of Solid Preparations of Panacis Quinquefolii Radix Extract

CHEN Xin<sup>1</sup>, ZHU Hong-yu<sup>1</sup>, LI Yang<sup>1</sup>, SONG Ning<sup>1</sup>, SUI Ying<sup>1</sup>,

BAI Jun<sup>1</sup>, QIU Zhi-dong<sup>1\*</sup>, XU Gang<sup>2</sup>, HU Chao-qi<sup>2</sup>, XU Hui-dan<sup>3</sup>

(1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China;

2. Wuhu Simcere Sino-implant Pharmaceutical Co. Ltd., Wuhu 241080, China;

3. Wuhu Lyuye Pharmaceutical Co. Ltd., Wuhu 241000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate compatibility between Panacis Quinquefolii Radix extract and different pharmaceutical excipient, in order to provide a reference for basic formulation design of solid preparations of Panacis Quinquefolii Radix extract. **Method:** HPLC was employed to determine contents of ginsenoside Rg<sub>1</sub>, Re, Rb<sub>1</sub>, Rc, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rd with mobile phase of acetonitrile-water for gradient elution and detection wavelength at 203 nm. Taking appearance and total content of index components as indexes, single factor tests were used to investigate compatibility of extract and different pharmaceutical excipient. **Result:** Contents of ginsenosides decreased significantly under high humidity condition and appearance changed, in other conditions, these indexes relatively stable. **Conclusion:** Lactose, microcrystalline cellulose, sodium carboxymethyl starch sodium and magnesium stearate can be used as suitable material for solid preparation of Panacis Quinquefolii Radix extract. High humidity condition will affect stability of preparation of Panacis Quinquefolii Radix extract, so it should be kept closed in order to prevent moisture absorption.

**[收稿日期]** 20150601(008)

**[基金项目]** 吉林省医药产业发展专项(20130727078YY);吉林省产业技术创新战略联盟项目(科技创新类)(20140309002YY)

**[第一作者]** 陈新,教授,从事中药有效成分开发、应用研究,Tel:0431-86172153,E-mail:chenxinjl@126.com

**[通讯作者]** \*邱智东,博士,教授,从事中药新制剂、新剂型研究,Tel:0431-86172786,E-mail:qzdczy@163.com

[Key words] Panacis Quinquefolii Radix extract; excipient; compatibility; influence factor experiment; ginsenosides; microcrystalline cellulose

西洋参可以促进血清蛋白、骨髓蛋白、器官蛋白的合成<sup>[1]</sup>,提高机体免疫力,抑制癌细胞生长,有效抵抗癌症,保护心血管系统等生物活性<sup>[2]</sup>。研究发现西洋参提取物中主要活性成分(人参皂苷 Rg<sub>1</sub>, Re, Rb<sub>1</sub>, Rc, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rd)对于增强体力、抑制癌细胞生长、增加免疫功能有较强的疗效。目前市售的西洋参提取物固体制剂基本以胶囊剂为主,制剂品种较为单一,难以满足市场日益增长的多样化需求,因此利用现代制剂工艺,开发多样化的西洋参提取物固体制剂具有巨大的市场潜力。科学、合理的选择药用辅料是制剂研究的前提条件,为了制备性质稳定、质量可靠的西洋参提取物固体制剂,本实验采用影响因素试验和主要活性成分含量测定等方法对西洋参提取物与不同辅料的配伍进行相容性研究,为西洋参提取物固体制剂的处方设计提供参考。

## 1 材料

FA1204B 型电子天平(上海棱光技术有限公司),AB265-S 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司),HX-400A 型高速粉碎机(浙江省永康市溪岸五金药具厂),LC-15C 型岛津高效液相色谱仪(日本岛津公司)。

人参皂苷 Rg<sub>1</sub>, Re, Rb<sub>1</sub>, Rc, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rd 对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110703-200726, 110754-201324, 110704-201223, 110704-200720, 111715-201203, 111686-201203, 111818-201302);西洋参提取物(长春中医药大学制剂中心),乳糖、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠(湖北省菱湖新望化学有限公司),乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 处方设计** 依据制剂过程中,主药和辅料的常用比例关系,将西洋参提取物与供筛选辅料按一定比例以等量递增法混合均匀。稀释剂用量较大,按照主药-辅料(1:5)混合。崩解剂、黏合剂、润滑剂等用量较小的,按照主药-辅料(20:1)混合。具体处方见表 1。

### 2.2 指标成分的含量测定

**2.2.1 供试品溶液的制备** 精密称取各处方项下混合细粉约 1.0 g,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 50 mL,称定质量,超声处理(250 W, 50 kHz)20 min,放至室温,用甲醇补足减失的质量,滤过,精密吸取

表 1 原辅料相容性试验处方设计

Table 1 Formulation design of compatibility test of raw materials

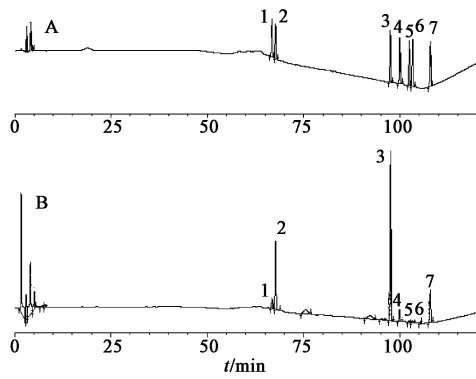
处方	处方组成	混合比例
I	西洋参提取物	1
II	西洋参提取物-乳糖	1:5
III	西洋参提取物-微晶纤维素	1:5
IV	西洋参提取物-羧甲基淀粉钠	20:1
V	西洋参提取物-硬脂酸镁	20:1
VI	西洋参提取物-十二烷基硫酸钠	20:1

续滤液 25 mL,蒸干,残渣加水 20 mL 使溶解,置分液漏斗中,用水饱和正丁醇提取 3 次,每次 20 mL,合并正丁醇液,用氨试液 40 mL 洗涤,放置分层,分取正丁醇液,蒸干,残渣加甲醇溶解并定容至 25 mL 量瓶中,摇匀,即得。

**2.2.2 对照品溶液的制备** 依次精密称取人参皂苷 Rg<sub>1</sub>, Re, Rb<sub>1</sub>, Rc, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rd 对照品各 10 mg,置于 25 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,精密量取上述溶液 5 mL,置于 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。

**2.2.3 色谱条件** Inertsil C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),检测波长 203 nm,柱温 35 °C,流动相乙腈(A)-水(B)梯度洗脱(0 ~ 40 min, 18% A; 40 ~ 50 min, 18% ~ 22% A; 50 ~ 70 min, 22% ~ 28% A; 70 ~ 100 min, 28% ~ 38% A; 100 ~ 110 min, 38% ~ 18% A),进样量 10 μL。各色谱峰的分离度均 > 1.5,见图 1。

**2.2.4 线性关系考察** 精密称取人参皂苷 Rg<sub>1</sub>, Re, Rb<sub>1</sub>, Rc, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rd 对照品各 10 mg,分别置于 20 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,得各对照品储备液。精密量取上述储备液适量,分别置于 5 mL 量瓶中,得质量浓度分别为 0.12, 0.16, 0.20, 0.24, 0.28 g·L<sup>-1</sup> 的混合对照品溶液,按 2.2.3 项下条件测定,以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得回归方程分别为  $Y = 56\ 712X + 4\ 584$  ( $r = 0.999\ 7$ ),  $Y = 50\ 854X + 3\ 516$  ( $r = 0.999\ 7$ ),  $Y = 65\ 932X + 3\ 744$  ( $r = 0.999\ 5$ ),  $Y = 68\ 052X + 2\ 451$  ( $r = 0.999\ 6$ ),  $Y = 57\ 984X + 3\ 372$  ( $r = 0.999\ 7$ ),  $Y = 62\ 876X + 6\ 072$  ( $r = 0.999\ 5$ ),  $Y = 97\ 412X + 6\ 374$  ( $r = 0.999\ 8$ ), 线性范围均为 0.12 ~ 0.28 g·L<sup>-1</sup>。



A. 混合对照品; B. 供试品; 1. 人参皂苷  $R_{g_1}$ ; 2. 人参皂苷  $R_e$ ; 3. 人参皂苷  $R_{b_1}$ ; 4. 人参皂苷  $R_c$ ; 5. 人参皂苷  $R_{b_2}$ ; 6. 人参皂苷  $R_{b_3}$ ; 7. 人参皂苷  $R_d$

图 1 西洋参提取物固体制剂 HPLC

Fig. 2 HPLC chromatograms of solid preparations of Panacis Quinquifolii Radix extract

**2.2.5 精密度试验** 精密量取混合对照品溶液适量,按 2.2.3 项下条件连续进样 6 次,计算人参皂苷  $R_{g_1}$ ,  $R_e$ ,  $R_{b_1}$ ,  $R_c$ ,  $R_{b_2}$ ,  $R_{b_3}$ ,  $R_d$  峰面积的 RSD 分别为 1.7%, 1.5%, 1.3%, 1.3%, 1.0%, 1.2%, 1.2%, 说明仪器精密度良好。

**2.2.6 稳定性试验** 分别于供试品溶液制备后 0, 4, 8, 16, 24 h 按 2.2.3 项下条件测定,计算人参皂苷  $R_{g_1}$ ,  $R_e$ ,  $R_{b_1}$ ,  $R_c$ ,  $R_{b_2}$ ,  $R_{b_3}$ ,  $R_d$  峰面积的 RSD 均 < 1.0%, 说明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

**2.2.7 重复性试验** 精密称取 6 份样品,分别按 2.2.1 项下方法制备供试品溶液,按 2.2.3 项下条件测定,计算人参皂苷  $R_{g_1}$ ,  $R_e$ ,  $R_{b_1}$ ,  $R_c$ ,  $R_{b_2}$ ,  $R_{b_3}$ ,  $R_d$  的平均质量分数分别为 6.15, 40.72, 71.18, 4.96, 0.82, 0.82, 15.09  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ , RSD 分别为 1.5%, 1.4%, 0.8%, 1.4%, 1.7%, 1.6%, 1.2%, 说明该方法重复性良好。

**2.2.8 加样回收率试验** 依次精密称取西洋参提取物 0.4, 0.5, 0.6 g, 置于锥形瓶中,精密量取混合对照品溶液 4, 5, 6 mL, 按 2.2.1 项下方法制备供试品溶液 ( $n=3$ ), 按 2.2.3 项下条件测定, 计算人参皂苷  $R_{g_1}$ ,  $R_e$ ,  $R_{b_1}$ ,  $R_c$ ,  $R_{b_2}$ ,  $R_{b_3}$ ,  $R_d$  的平均加样回收率分别为 99.16%, 97.26%, 96.82%, 95.63%, 95.08%, 95.20%, 97.28%, RSD 依次为 0.8%, 1.8%, 1.6%, 1.8%, 1.8%, 1.6%, 1.7%, 说明该方法准确性良好。

### 2.3 原辅料相容性试验

**2.3.1 高温** 将各组样品粉末置于适宜洁净干燥的容器中,摊成约 5 mm 厚的薄层,于 60 °C 条件下开口放置 10 d,分别于第 0, 5, 10 天取样<sup>[3]</sup>, 检测外

观性状及各处方样品中人参皂苷类成分的总质量分数,见表 2。结果发现处方 I, II, III, IV, V 组样品在高温条件下放置 0, 5, 10 d 时,性状和人参皂苷类成分总量变化无显著性差异;处方 VI 组样品的外观性状未变,但 5, 10 d 时人参皂苷类成分总量明显低于 0 d。

表 2 西洋参提取物固体制剂在高温条件下原辅料相容性试验  
Table 2 Compatibility of raw materials in solid preparations of Panacis Quinquifolii Radix extract under high temperature

处方	外观性状	人参皂苷类成分质量分数/ $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$		
		0 d	5 d	10 d
I	棕褐色粉末	139.23	144.55	144.32
II	浅黄色粉末	132.21	126.67	123.88
III	浅黄色粉末	131.08	132.24	128.46
IV	棕褐色粉末	135.54	131.50	127.29
V	棕褐色粉末	129.11	132.89	131.85
VI	棕褐色粉末	127.51	114.59	117.47

**2.3.2 高湿** 将各组样品粉末置于适宜洁净干燥的容器中,摊成约 5 mm 厚的薄层,于 25 °C,相对湿度 75%  $\pm$  5% 的恒湿密闭容器中放置 10 d,分别于第 0, 5, 10 天取样,检测外观性状、吸湿性和各样品中人参皂苷类成分的总量,见表 3。结果发现各样品在高湿条件下,性状均发生了改变,且人参皂苷类成分总量均明显降低,说明各组样品在高湿条件下不稳定。

表 3 西洋参提取物固体制剂在高湿条件下原辅料相容性试验  
Table 3 Compatibility of raw materials in solid preparations of Panacis Quinquifolii Radix extract under high humidity

处方	外观性状	5 d		10 d	
		外观性状	人参皂苷类成分质量分数/ $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$	外观性状	人参皂苷类成分质量分数/ $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$
I	结块	结块	120.46	稠膏状	128.13
II	粉末	粉末	118.15	结块	113.66
III	粉末	粉末	126.93	结块	121.49
IV	结块	结块	116.09	稠膏状	114.89
V	结块	结块	114.10	稠膏状	113.13
VI	结块	结块	117.53	稠膏状	97.04

注:0 d 时样品的外观性状和人参皂苷类成分质量分数同表 2 (表 4 同)。

**2.3.3 光照** 将各组样品粉末置于适宜洁净干燥的容器中,摊成约 5 mm 厚的薄层,放在装有日光灯的光照箱内,于光照强度 (4 500  $\pm$  500) lx 的条件下放置 10 d<sup>[4]</sup>,分别于第 0, 5, 10 天取样,检测外观性

状及各样品中人参皂苷类成分的总量,见表 4。结果发现处方 I, II, III, IV, V 组样品在光照条件下,性状和人参皂苷类成分总量变化无显著性差异;处方 VI 组样品的外观性状未发生改变,但样品中人参皂苷类成分总量明显降低。

表 4 西洋参提取物固体制剂在光照条件下原辅料相容性试验  
Table 4 Compatibility of raw materials in solid preparations of *Panaxis Quinquefolii Radix* extract under illumination

处方	人参皂苷类成分质量分数/ $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$	
	5 d	10 d
I	140.58	142.87
II	125.33	121.89
III	137.81	132.33
IV	132.53	134.14
V	128.51	125.61
VI	117.16	118.77

### 3 讨论

西洋参功效补气养阴、益气生津<sup>[5]</sup>。现代药理学研究发现西洋参中含有多种生物活性物质,具有提高免疫力、促进血清蛋白合成及抗癌作用<sup>[6]</sup>。传统中药存在服药量较大、不易携带等问题<sup>[7]</sup>,随着现代中药技术的发展,以中药提取物替代传统中药材,并制成易于携带、易于口服的剂型,已成为传统中药开发应用的主流方向<sup>[8]</sup>。本文使用的西洋参提取物,是由西洋参干燥根粗粉经提取、分离、纯化制备而成,是主要有效成分为人参皂苷  $\text{Rg}_1$ ,  $\text{Re}$ ,  $\text{Rb}_1$ ,  $\text{Rc}$ ,  $\text{Rb}_2$ ,  $\text{Rb}_3$ ,  $\text{Rd}$ , 故选择上述 7 种人参皂苷类成分的总量作为原辅料相容性试验的评价指标。

本文研究发现西洋参提取物及其辅料混合物在高温和光照条件下性质相对稳定,而在高湿条件下各组样品中指标性成分含量下降,这主要是由于西洋参提取物的吸湿性所引起的。吸湿性是在中药提取物及其制剂储存过程中普遍存在的现象,中药提取物粉体吸湿后水分在粉末之间形成液体桥,进而造成中药提取物及其制剂中有效物质含量下降。故西洋参提取物制剂需密闭保存,防止吸潮。处方 VI 组样品(西洋参提取物 + 十二烷基硫酸钠)中指标成分的含量变化较为显著,说明十二烷基硫酸钠不适宜作为西洋参提取物固体制剂的润滑剂。可能是由于十二烷基硫酸钠为亲水性表面活性剂,西洋参提取物具备一定的吸湿性,从而导致十二烷基硫酸钠会增加西洋参提取物中有效成分的水溶性,进一

步增加有效成分因吸湿性而产生的损失,处方 V 组样品(西洋参提取物 + 硬脂酸镁)的含量测定结果较为稳定,说明硬脂酸镁适宜作为西洋参提取物固体制剂的润滑剂;乳糖和微晶纤维素均是固体制剂常用的填充剂,研究发现乳糖和微晶纤维素均不会对西洋参提取物中有效成分的含量产生显著影响;且由于微晶纤维素具有多孔结构,可对西洋参提取物中有效成分起到一定的保护作用,故而微晶纤维素组样品的总皂苷含量略高于乳糖组,同时微晶纤维素具备一定的黏合和崩解作用,较之乳糖,其更适宜作为西洋参提取物固体制剂的填充剂;羧甲基淀粉钠是片剂常用的崩解剂,研究发现羧甲基淀粉钠不会对西洋参提取物的稳定性产生影响。

本文选取了几种常用的具有代表性药用辅料作为西洋参提取物固体制剂的辅料,但实验具有一定的局限性,后续研究中会扩大辅料的筛查范围,并依据辅料的功能进行分类筛选,以优选出适宜西洋参提取物制剂的药用辅料,为该药材的处方开发提供参考。

#### [参考文献]

- [1] 张建逵,高睿,康廷国,等. 西洋参鲜品与干品蛋白质、维生素 C、维生素 E、挥发油成分及超氧化物歧化酶活性的比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 102-106.
- [2] 张庆翔,刘剑刚,张蕾,等. 西洋参茎叶总皂苷对双联抗致心梗后大鼠胃黏膜损伤的修复作用[J]. 科学通报, 2014, 59(12): 1133-1139.
- [3] 张磊,程雪梅,玄振玉,等. 骆驼蓬总生物碱提取物与常用药剂辅料相容性研究[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(1): 43-48.
- [4] 张梁,蒋海松,周建平. 长春胺胃滞留缓释片的辅料相容性研究[J]. 药学与临床研究, 2013, 21(2): 109-113.
- [5] 韩婧,冯丽君,闫磊,等. 西洋参总皂苷的分离纯化工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10): 66-68.
- [6] 王琛,刘蜜,孙胜,等. 西洋参茎叶总皂苷通过抑制过度内质网应激减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(1): 20-27.
- [7] 张伯礼,范骁辉,刘洋,等. 中成药二次开发战略及其核心技术体系[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3797-3800.
- [8] 成旭东,贾晓斌,封亮,等. 基于系统论的中药大品种二次开发研究思路[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24): 4369-4374.

[责任编辑 刘德文]