

· 综述 ·

乳癖消现代制剂及其质量控制方法的研究进展

张 鹏¹, 赵 鑫², 范国荣^{1,2} (1. 安徽中医学院, 安徽 合肥 230000; 2. 第二军医大学药学院药物分析教研室, 上海市药物(中药)代谢产物研究重点实验室, 上海 200433)

[摘要] 目的 对目前国内销售的乳癖消现代剂型, 质量控制方法进行探讨。方法 查阅文献, 分类整理, 归纳总结。结果 乳癖消现代制剂多为片剂、胶囊剂、贴膏剂等, 质量控制方法研究多采用高效液相色谱法, 薄层扫描法和气相色谱法。结论 乳癖消现代制剂的研制需以质量稳定、安全、有效为原则, 采用现代分析方法, 不断完善制剂质量控制的研究。

[关键词] 乳癖消; 现代制剂; 质量研究; 高效液相色谱法

[中图分类号] R943.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)01-0016-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.01.004

Research progress in modern dosage forms and quality control methods of Rupixiao

ZHANG Peng^{1,2}, ZHAO Xin², FAN Guorong^{1,2} (1. Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230000, China; 2. Department of Pharmaceutical Analysis, Shanghai Key Laboratory for Pharmaceutical & Chinese Materia Medica Metabolite Research, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To summarize the new dosage forms and new ways to the quality research of Rupixiao in the modern dosage forms. **Methods** The literatures were reviewed, sorted, and summarized. **Results** Mostly modern dosage forms of Rupixiao were tablets, capsules, and ointment paste. The quality was studied by high performance liquid chromatography, thin layer scanning method, and gas chromatography. **Conclusion** The study on modern dosage forms of Rupixiao should be according to the principle of stable quality, safe and effective, by using new analytical methods and improving the quality of research related to new dosage forms.

[Key words] Rupixiao; modern dosage forms; quality research; high performance liquid chromatography

乳癖消是由鹿角、蒲公英、昆布、天花粉、鸡血藤、三七、赤芍、海藻、漏芦、木香、玄参、牡丹皮、夏枯草、连翘和红花等十五味中药组成, 具有软坚散结, 活血消痛, 清热解毒的功效^[1]。主要用于痰热互结所致的乳癖、乳痛、乳房结节(数目不等、大小形态不一、质地柔软), 或产后乳房结块(红热疼痛)、乳腺增生、乳腺炎等患者。原方多采用汤剂服用, 患者依从性差。本文对近年用乳癖消开发出的现代剂型及其质量控制技术进行综述, 为乳癖消进一步开发研究提供参考。

1 乳癖消片剂

片剂系指提取物、提取物加饮片细粉, 或饮片细粉与适宜辅料混匀压制的制剂, 抑或用其他适宜方

法制成的圆片状或异形片状的固体制剂^[2]。乳癖消片剂是目前市场上销售的主要剂型, 其疗效稳定, 服用方便, 经济效益好。文献报道乳癖消片质量研究多采用高效液相色谱法, 薄层扫描法, 碘量法等方法对乳癖消片剂中的丹皮酚、芍药苷、人参皂苷 Rg₁ 和碘等进行测定, 以检测乳癖消片的组成及质量。

许亚玲等^[3]采用高效液相色谱法, 对全国 31 省、市、自治区的 96 批不同剂型的乳癖消样品进行分析, 以 Waters C₁₈ 柱为分析柱, 乙腈-1% 乙酸为流动相(33:67), 流速 0.8 ml/min, 274 nm 为检测波长。结果表明, 丹皮酚在 0.008 528~0.076 752 μg 范围内线性关系良好, 平均回收率为 102.2%, RSD=1.63%。各批次间丹皮酚含量较低且差异较大, 丹皮酚在胶囊剂中含量较高, 在薄膜衣片中的含量大于糖衣片中的含量。表明不同剂型因为生产工艺不同, 对有效成分的含量影响较大。在测定丹皮酚的同时, 还对 96 批乳癖消样品中是否非法掺入甾体激素类药物进行了检测, 以 Diamaond C₁₈ 柱为分析柱, 乙腈-水为流动相(24:76), 醋酸泼尼松, 醋酸

[基金项目] 上海市药物(中药)代谢产物研究重点实验室(12DZ2272500)。

[作者简介] 张 鹏, 男, 硕士研究生。Tel: (021) 81871263, E-mail: newday430@163.com。

[通讯作者] 范国荣。Tel: (021) 81871260, E-mail: guofan@yahoo.com.cn。

可的松,醋酸地塞米松为对照品,在 254 nm 波长下进行测定。96 批样品中未发现甾体激素类药物。该方法采用 PDA 检测器进行定性鉴别,专属性强,操作方便,对检测中药剂型中是否掺杂了化学类药物提供了参考^[4]。

孙金元^[5]采用高效液相色谱法,以 Zorbax eclipse XDB C₁₈柱为分析柱,甲醇-水为流动相(42:58),甲醇为提取溶剂,对 3 批乳癖消样品中的丹皮酚进行测定,测得平均加样回收率为 96.4%,RSD=1.8%。测得三批样品中丹皮酚的含量均大于 0.14 mg/g,符合中国药典的相关规定,但并未进一步指出影响含量差异的因素。姜云云等^[6]采用高效液相色谱法测定乳癖消片中的芍药苷的含量,以 Diamonsil C₁₈柱为分析柱,乙腈-水为流动相(20:80),检测波长为 230 nm,N2000 工作站进行数据分析,结果表明芍药苷在 4.0~16 μg/ml 范围内线性关系良好,平均加样回收率为 99.75%,RSD=1.07%。不同批次样品中每片芍药苷的平均含量大于 0.38 mg,芍药苷出峰时间小于 10 min,方法简便、可靠。徐国兵等^[7]采用 RP-HPLC 测定三七皂苷 R₁ 和人参皂苷 R_{g₁} 的含量,以 Kromasil C₁₈柱为分析柱,乙腈-0.05%磷酸溶液为流动相(20:80),检测波长为 203 nm。5 批样品中每片三七皂苷 R₁ 平均含量均大于 0.24 mg,每片人参皂苷 R_{g₁} 平均含量均大于 1.38 mg。与常规薄层扫描法相比,该方法样品处理简单,样品出峰时间短,重复性好,更适合用于乳癖消片的质量控制指标。

刘汶^[8]采用高效液相色谱法对乳癖消片中的芍药苷含量测定则以 CapcellPak 柱为分析柱,乙腈-水为流动相(18:82),检测波长为 230 nm,样品采用 50%甲醇超声 30 min,过滤后直接进样分析。甲醇提取后样品中干扰峰较少,流动相比比例调整后与中国药典中提供的盐溶液相比更加简便,对色谱柱损害小,延长了使用寿命。李洪书等^[9]采用高效液相色谱法,以 AgilentEclipse XDB-C₁₈柱为分析柱,乙腈-0.05%磷酸溶液为流动相(20:80),在 203 nm 波长下测定乳癖消片中三七皂苷 R₁ 和人参皂苷 R_{g₁} 的含量。样品前处理简单,仅以水为提取溶剂,微波回流提取后离心取上清液,经微孔滤膜过滤后直接进样分析。该方法具有节省溶剂、成本低、效率高、环保等优点。

傅海珍等^[10]采用薄层扫描法测定 3 批乳癖消片中人参皂苷 R_{g₁} 的含量。样品经萃取,显色后在 525 nm,700 nm 波长下进行反射锯齿扫描。测得每片人参皂苷 R_{g₁} 的平均含量大于 0.79 mg,但是发现不同厂家的样品中人参皂苷 R_{g₁} 含量差异较大,考

虑药材质量是影响有效成分的主要因素之一。张振秋等^[11]采用薄层扫描法,测定了 6 批乳癖消片中人参皂苷 R_{g₁} 的含量。6 批乳癖消中人参皂苷 R_{g₁} 平均含量均大于 5.53 mg/g。曹爱民等^[12]采用薄层扫描法对 3 批乳癖消片中人参皂苷 R_{g₁} 含量进行测定。样品处理较复杂,索式提取后进行萃取,显色,在 525 nm,700 nm 波长下测定。样品中每片人参皂苷的平均含量大于 0.56 mg。虽然萃取法去除了干扰组分,使得显色斑圆整,测得结果准确,重现性好,但是与高效液相色谱法相比,其耗时长,溶剂消耗大,对环境友好程度低。随着高效液相色谱法的普及,薄层扫描法将被高效液相色谱法所取代,薄层扫描法更多的将用于化学成分的定性鉴别。

陈宁宁等^[13]采用碘量法测定乳癖消片中活性成分碘,测定方法中以组方中用量大的海藻和昆布的总碘为定量分析对象,样品经灰化,显色后,用 0.01 mol/L 硫代硫酸钠液滴定,淀粉为指示剂。测得 5 批乳癖消片中每片总碘量在 0.197 6~0.384 1 mg。该方法切入点独特,海藻、昆布用量大且为治疗乳房疾病的常用药物,此法为控制乳癖消中的质量提供了新的参考指标。

2 乳癖消颗粒剂

颗粒剂系指以提取物与适宜的辅料或饮片细粉制成具有一定粒度的颗粒状制剂。可分为可溶颗粒、混悬颗粒、泡腾颗粒^[14]。乳癖消颗粒剂的质量控制多采用高效液相色谱法,以芍药苷、三七皂苷 R₁、人参皂苷 R_{g₁}、连翘苷、哈巴俄苷、人参皂苷 R_{b₁}、去氢木香内酯等为含量测定对象,反映乳癖消颗粒剂的质量。

姜文红等^[15]采用高效液相色谱法测定乳癖消颗粒中的人参皂苷 R_{g₁},以 Diamonsil C₁₈柱为分析柱,乙腈(A)-水(B)进行线性梯度洗脱(0~35 min,A:19%~100%,B:81%~0%),结合 DAD 检测器扫描分析,确定在 203 nm 波长下进行测定。样品经甲醇超声提取后进样分析,测得 5 批样品中人参皂苷 R_{g₁} 的平均含量大于 1.88 g/袋。甲醇提取后样品杂质峰少,操作简单,分析时间短,但是所采用的分析柱需耐纯水相。

曹旦华等^[16]采用高效液相色谱法同时测定乳癖消颗粒中芍药苷、三七皂苷 R₁、人参皂苷 R_{g₁}、连翘苷、哈巴俄苷、人参皂苷 R_{b₁}、去氢木香内酯的含量,以 Alltima C₁₈柱为分析柱,乙腈(A)-水(B)为流动相,梯度洗脱(0~105 min,A:10%~95%,B:90%~5%),203 nm 为检测波长。样品经甲醇超声提取后萃取,最后经甲醇复溶后进样分析。混标溶

液中 7 种标准品的线性关系良好, R 值均大于 0.999, 平均回收率均大于 97.95%, 精密度、分离度、稳定性良好。但样品单针分析时间大于 100 min, 在实际测定中其条件还可以进行进一步优化, 缩短分析时间, 提高效率。

蒲艳春等^[17]采用高效液相色谱法测定了乳癖消颗粒中的三七皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_{g1} 和人参皂苷 R_{b1} 的含量。以 CAPCELL PAK C_{18} 柱为分析柱, 乙腈(A)-水(B)为流动相, 梯度洗脱(0~60 min, A: 19%~36%, B: 81%~64%), 检测波长为 203 nm。3 种标准品的回收率均大于 96%, RSD 均小于 2%。在分析皂苷的样品处理中采用甲醇进行提取, 已成为常见的提取方法, 其提取的样品中杂质峰少, 但颗粒剂中的辅料是否会对测定产生影响, 是否存在人为添加的可能仍需进一步考察。

3 乳癖消胶囊剂

胶囊剂系指将饮片用适宜方法加工后, 加入适宜辅料充于空心胶囊或密封于软质囊材中的制剂。可分为硬胶囊、软胶囊(胶丸)和肠溶胶囊等^[18]。乳癖消胶囊剂多为硬胶囊和软胶囊, 其中软胶囊产品还未上市。

乳癖消胶囊的质量控制多采用高效液相色谱法和薄层扫描法, 主要检测胶囊中的芍药苷和人参皂苷 R_{g1} 的含量。

谢艳丽等^[19]采用高效液相色谱法测定了不同批次乳癖消胶囊中的芍药苷的含量。采用 Hypersil BDS C_{18} 柱为分析柱, 乙腈-0.1% 磷酸溶液为流动相(13:87), 检测波长为 230 nm。样品经稀乙醇超声提取, 过滤后直接进样分析, 平均回收率为 98.7%, RSD = 0.7%, 测得 3 批样品中芍药苷的平均含量大于 1.62 mg/g。可为乳癖消胶囊的质量控制提供参考。样品经乙醇简单提取后直接进样, 虽然操作简化, 但是杂质峰的比例也可能增加, 分析中可能会对目标色谱峰产生干扰。许亚玲等^[4]则采用高效液相色谱法测定不同批次乳癖消胶囊中的类固醇激素类药物, 结果表明, 所测各批次中均不含类固醇激素类药物。该方法为鉴别胶囊剂中是否存在违规添加化学药物以增强疗效提供了参考。

张小茜等^[20]采用双波长薄层扫描法测定乳癖消胶囊中人参皂苷 R_{g1} 的含量, 样品经甲醇提取后, 用正丁醇萃取, 显色后在 535 nm、660 nm 波长下, 采用反射法锯齿扫描, 测得不同批次样品中每粒人参皂苷 R_{g1} 的平均含量大于 2.18 mg。薄层扫描法样品前处理尤为关键, 可减少杂质斑点, 排除背景干扰, 其重现性、准确性较好。

4 乳癖消贴膏

贴膏剂系指以提取物、饮片或化学药物与适宜的基质和基材制成的供皮肤贴敷、可产生局部或全身性作用的一类片状外用制剂, 包括橡胶膏剂、凝胶膏剂(原巴布膏剂)和贴剂^[21]。乳癖消贴剂的质量控制以高效液相色谱法和气相色谱法较为常用, 检测对象为芍药苷和丹皮酚。

那顺白乙拉等^[22]采用高效液相色谱法测定乳癖消贴膏中的丹皮酚的含量, 采用 Shim-Pack VP-ODS C_{18} 柱为分析柱, 甲醇-水为流动相(48:52), 检测波长为 274 nm。平均回收率为 96.26%, RSD = 1.39%。乳癖消贴膏中每片丹皮酚的平均含量大于 0.683 mg, 参考相关资料, 丹皮酚含量偏低, 可能与药材投料和生产工艺有关, 导致丹皮酚的流失。霍宁波^[23]以乳癖消浸膏为模型药物, 采用高效液相色谱法对贴片中的标示成分芍药苷进行测定, 以 ODS-2 Hypersil C_{18} 柱为分析柱, 乙腈-水为流动相(16:84, HAc 0.5%), 检测波长为 230 nm。测得平均含量为 0.435%, RSD = 1.09%。同时采用 GC 法对贴剂中的残留有机溶剂进行检测, 以弱极性的 FFAP 柱为分析柱, FID 检测器进行分析, 气相色谱法测得乙酸乙酯、异丙醇、乙醇 3 种残留溶剂, 未检测到正庚烷、苯, 且乳癖消贴片中残留溶剂总量为 2.1×10^{-4} (质量分数)^[24]。该方法操作简单, 可为乳癖消贴剂的质量评价提供参考依据。

另有文献报道, 乳癖消巴布剂^[25]和乳癖消橡胶膏在市场上有售, 多报道其在临床上的疗效, 有关其质量控制研究目前未见报道。

5 结论

乳癖消作为经典验方, 已经被收录于 2010 版药典, 但其现代剂型开发较少, 目前市场上使用的一些剂型并未收录于药典, 仅在民间或实验室小范围内使用与研究, 有关其质量控制尚未建立相关的标准, 仍需要进一步研究。乳癖消组方复杂, 新剂型的研发和临床使用都需要以质量稳定、安全、有效为基本原则, 同时在目前已经研究的基础上开辟新的质量控制指标, 完善乳癖消的研究资料, 为进一步开发奠定基础。

【参考文献】

- [1] 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: 840-841.
- [2] 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: 附录 7.

(下转第 22 页)

- [8] Almaya A, Aburub A. Effect of particle size on compaction of materials with different deformation mechanisms with and without lubricants[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2008, 9(2): 414-418.
- [9] Bos CE, Bolhuis GK, van Doorne H, *et al*. Native starch in tablet formulations: properties on compaction[J]. *Pharm Weekbl Sci*, 1987, 9: 274-282.
- [10] Kikuta J I, Kitamori N. Effect of mixing time on the lubricating properties of magnesium stearate and the final characteristics of the compressed tablets[J]. *Drug Devel Industr Pharm*, 1994, 20(3): 343-355.
- [11] 高春生, 王 玮, 黄 健, 等. 直接压片辅料 Cellulose 80 的粉体学性能评价[J]. *中国药理学杂志*, 2007, 42(2): 128-131.
- [12] 郑俊民. *药用辅料手册* [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 407.
- [13] Mehrotra A, Llusca M, Faqih AM, *et al*. Influence of shear intensity and total shear on properties of blends and tablets of lactose and cellulose lubricated with magnesium stearate [J]. *Int J Pharm*, 2007, 336: 284-291.
- [14] Matthew J, Mollan Jr, Celik M. The effects of lubrication on the compaction and post-compaction properties of directly compressible maltodextrins[J]. *Int J Pharm*, 1996, 144(1): 1-9.
- [15] 范晓文, 陈大为, 王洪光, 等. 硬脂酸镁对黄片颗粒可压性的影响[J]. *中成药*, 1997, 19(9): 6-8.
- [16] Ugurlu T, Halacoğlu MD, Türkoğlu M. Effects of lubricants on binary direct compression mixtures[J]. *Drug DiscTherap*, 2010, 4(2): 123-128.
- [17] Bolhuis GK, Lerk CF, Zijlstra HT, *et al*. Film formation by magnesium stearate during mixing and its effect on tableting[J]. *Pharm Weekbl Sci*, 1975, 110:317-325.
- [18] Yamamura T, Ohta T, Taira T, *et al*. Effects of automated external lubrication on tablet properties and the stability of eprazinone hydrochloride[J]. *Int J Pharm*, 2009, 370(1-2):1-7.
- [19] 胡大为, 胡小芳, 林丽莹. 粉体粒度分布分形维数与流动性及硬脂酸镁改进流动性关系[J]. *中国粉体技术*, 2007, 4:1-4.
- [20] 王 弘, 陈宜鸿, 马培琴. 粉体特性的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2006, 15(18): 1535-1539.
- [21] Rowe RC. Interaction of lubricants with microcrystalline cellulose and anhydrous lactose – a solubility parameter approach[J]. *Int J Pharm*, 1988, 41: 223-226.
- [22] 周 莉, 姜继运. 菲特压片机的优势及新应用[J]. *机电信息*, 2009, 29: 33-35.
- [23] 伍善根. 压片工艺中润滑剂技术的研究和进步[J]. *机电信息*, 2011, 2:16-19.
- [24] 张益兰, 田 超, 胡丹蓉, 等. 直接压片辅料 LubriTose AN 的粉体学评价[J]. *药科学报*, 2012, 47(5): 640-645.
- [收稿日期] 2013-06-28 [修回日期] 2013-11-06
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 18 页)

- [3] 许亚玲, 罗 曼, 周 兰, 等. HPLC 法测定乳癖消片(胶囊)中丹皮酚的含量[J]. *中国药房*, 2011, 22(8):755-757.
- [4] 许亚玲, 申 瑾, 罗 曼, 等. HPLC 法同时检测乳癖消片(胶囊)中是否非法掺入甾体激素类药[J]. *中国药房*, 2011, 22(36):3 440-3 442.
- [5] 孙金元. HPLC 法测定乳癖消片中丹皮酚的含量[J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(5):1 062-1 063.
- [6] 姜云云, 潘亚菊, 范国荣. HPLC 法测定乳癖消片中芍药苷含量[J]. *药学实践杂志*, 2007, 25(5):330-333.
- [7] 徐国兵, 王峰涛, 潘 泓, 等. RP-HPLC 测定乳癖消片中三七皂苷 R1 和人参皂苷 Rg1 的含量[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(13):1 067-1 069.
- [8] 刘 汶. 高效液相色谱法测定乳癖消片中芍药苷含量[J]. *中国药业*, 2007, 16(11):21.
- [9] 李洪书, 邓春晖, 陈 斌. 微波技术在乳癖消液相色谱分析中的应用[J]. *药物分析杂志*, 2010, 30(1):138-141.
- [10] 傅海珍, 杨 宁. 薄层扫描法测定乳癖消片中人参皂苷 R_{g1} 的含量[J]. *镇江医学院学报*, 2011, 11(6):749-751.
- [11] 张振秋, 翟铁宏, 刘桂梅. 乳癖消中人参皂甙 R_{g1} 的含量测定[J]. *辽宁中医杂志*, 1997, 24(11):523.
- [12] 曹爱民, 孟宪生, 沙 明. 双波长薄层扫描法测定乳癖消片中人参皂苷 R_{g1} 含量[J]. *辽宁化工*, 2004, 33(5):303-304.
- [13] 陈宁宁, 魏敏吉, 解健博. 乳癖消片中碘含量测定方法研究[J]. *沈阳药学院学报*, 1993, 10(4):291-292.
- [14] 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:附录 6.
- [15] 姜文红, 张清波. HPLC 测定乳癖消颗粒中人参皂苷 R_{g1} 的含量[J]. *中国药品标准*, 2006, 7(4):37-39.
- [16] 曹旦华, 张 剑, 朱丹妮. HPLC 同时测定乳癖消颗粒中 7 种成分的含量[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(6):74-76.
- [17] 蒲艳春, 徐艳丽, 崔静茹. HPLC 同时测定乳癖消颗粒中三七皂苷 R₁、人参皂苷 R_{g1} 和人参皂苷 R_{b1} 的含量[J]. *中国现代应用药学*, 2010, 11(27):1028-1030.
- [18] 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:附录 10.
- [19] 谢艳丽. 高效液相色谱法测定乳癖消胶囊中芍药苷的含量[J]. *中国医药导报*, 2009, 6(6):35-36.
- [20] 张小茜, 周富荣. 双波长薄层扫描法测定乳癖消胶囊中人参皂甙 R_{g1} 的含量[J]. *中国中药杂志*, 2009, 6(6):282-283.
- [21] 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:附录 8.
- [22] 那顺白乙拉, 陈红梅, 杨 辉. HPLC 法测定乳癖消贴膏中丹皮酚的含量[J]. *中国民族医药杂志*, 2008, 3(3):61-62.
- [23] 霍宁波. 乳癖消贴片基质构成及芍药苷释放性能的考察[J]. *广东化工*, 2010, 37(205):125-127.
- [24] 霍宁波. 乳癖消贴片中标示成分及残留溶剂的含量测定[J]. *当代化工*, 2010, 39(1):102-104.
- [25] 王秋菊, 吕 娟, 张予阳, 等. 乳癖消巴布膏的刺激性、过敏性及经皮毒性研究[J]. *药学实践杂志*, 2008, 26(1):31-34.
- [收稿日期] 2013-05-24 [修回日期] 2013-10-01
[本文编辑] 李睿旻