

# 南五味子总木脂素软胶囊制备工艺优选

胡正芳\*, 柳燕, 李除夕, 刘萌, 丁菲, 贾树田  
(南京海陵中药制药工艺技术研究有限公司, 南京 210049)

**[摘要]** **目的:** 优选南五味子总木脂素软胶囊的制备工艺。**方法:** 采用紫外分光光度法测定总木脂素含量。选择玉米油和聚乙二醇 600(PEG600)为分散剂, 氢化植物油和羧甲基纤维素钠(CMC-Na)为稳定剂, 聚山梨酯 80(Tween80)为助溶剂, 筛选内容物最佳处方。以胶囊收率和轧囊现象为综合评价指标, 通过正交试验考察进料口温度、胶囊出口温度和转篮干燥时间对制备工艺的影响。**结果:** 内容物最佳处方为主药-玉米油-PEG600-1, 2-丙二醇-CMC-Na-氢化植物油-Tween80-水(44:10:15:1:8:9:3:10), 最佳制备工艺为进料口温度 50 ℃, 胶囊出口温度 20 ℃, 转篮干燥时间 24 h。**结论:** 优选的制备工艺稳定可行。

**[关键词]** 南五味子软胶囊; 制备工艺; 正交设计; 总木脂素

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)17-0008-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013170008

## Optimization of Preparation Technology for Total Lignans from Schisandrae Sphenantherae Fructus Softcapsules

HU Zheng-fang\*, LIU Yan, LI Chu-xi, LIU Meng, DING Fei, JIA Shu-tian  
(Nanjing Hailing Research and Development for Pharmaceutical Technology  
of Chinese Materia Medica Co. Ltd, Nanjing 210049, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize preparation technology of total lignans from Schisandrae Sphenantherae Fructus softcapsules. **Method:** The content of total lignans was determined by UV spectrophotometry. With corn oil and polyethylene glycol 600 (PEG600) as dispersant, hydrogenated vegetable oil and sodium carboxymethyl cellulose (CMC-Na) as stabilizer, polysorbate80 (Tween80) as co-solvent, optimum prescription of capsules content was screened. With capsules yield and rolling phenomenon as comprehensive evaluation index, orthogonal test was adopted to investigate effects of inlet temperature, outlet temperature and rotating basket drying time on preparation technology. **Result:** The best prescription of capsules content was main medicine-corn oil-PEG600-1, 2-propanediol-CMC-Na-hydrogenated vegetable oil-Tween80-water (44:10:15:1:8:9:3:10). Optimum preparation process was as following: dried by basket method at room temperature for 24 h with inlet temperature of 50 ℃ and outlet temperature at 20 ℃. **Conclusion:** This optimized process was feasible, stable and reasonable.

**[Key words]** Schisandrae Sphenantherae Fructus softcapsules; preparation process; orthogonal design; total lignans

南五味子主产地为河南、山西、甘肃、四川等, 具有收敛固涩、益气生津、补肾宁心之功效, 用于久嗽虚喘、梦遗滑精、遗尿尿频、久泻不止等症<sup>[1]</sup>。其化学成分包括五味子甲素, 五味子酯甲、乙、丙、丁、戊等木脂素类成分及三萜类、多糖类等成分<sup>[2]</sup>, 其中总木脂素是南五味子主要有效部位, 具有显著的镇

**[收稿日期]** 20130403(011)

**[基金项目]** 南京市 2010 年第二批科技发展计划项目  
(201002018)

**[通讯作者]** \* 胡正芳, 博士, 工程师, 从事中药新药研究与开发, Tel:025-85305999, E-mail:njhlyy@163.com

静、催眠作用<sup>[3-4]</sup>。本实验拟将南五味子总木脂素制成软胶囊,在确定内容物处方的基础上,通过正交试验优选该制剂的制备工艺。

## 1 材料

HSR-100型轧囊机(北京东方慧神科技有限公司),JM50型胶体磨(上海环龙实业公司),UV-1240型紫外-可见分光光度计(日本岛津)。五味子酯甲、五味子甲素对照品(中国药品生物制品检定所,批号分别为1529-200001,0764-200107),明胶(罗赛洛明胶有限公司),甘油(上海剑诚化工有限公司),聚乙二醇(PEG)600(湖南尔康制药有限公司),山梨醇(郑州诚祥化工科技有限公司),玉米油(山东鲁花集团),1,2-丙二醇(华锋化工有限公司),氢化植物油(上海广裕食品有限公司),羧甲基纤维素钠(CMC-Na,安徽山河药用辅料股份有限公司),聚山梨酯80(Tween80,上海申宇医药化工有限公司),LSA-7型大孔吸附树脂(西安蓝深公司),氧化铝(上海信科试剂公司),南五味子总木脂素提取物(自制),南五味子(购自亳州药材市场,经南京中医药大学中药鉴定教研室吴启南教授鉴定为木兰科植物华中五味子 *Schisandra sphenanthera* Rehd. et Wils. 的干燥成熟果实),水为纯化水,试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 南五味子总木脂素提取物的制备** 南五味子药材经水蒸汽蒸馏及水煎煮除去挥发油后,用10,8倍量80%乙醇提取2次,每次2h,合并提取液,滤过,得粗提样品溶液<sup>[5]</sup>。粗提样品溶液经2/3~4/3倍药材量的LSA-7型大孔树脂吸附,用6倍药材量的85%乙醇洗脱,洗脱液过1倍药材量的中性氧化铝吸附柱除杂、精制,回收溶剂后干燥,即得,木脂素质量分数>70%<sup>[6]</sup>。

**2.2 总木脂素含量测定** 采用紫外分光光度法测定。

**2.2.1 标准曲线的绘制** 称取五味子酯甲和五味子甲素对照品适量,精密称定,分别置于10 mL量瓶中,加甲醇各制成0.06 g·L<sup>-1</sup>的对照品溶液,按1:1体积比混合,即得0.06 g·L<sup>-1</sup>木脂素的对照品溶液。以质量浓度为横坐标,吸光度(A)为纵坐标,得回归方程 $Y=7.372X+0.0106$ ( $r=0.99995$ ),线性范围0.0125~0.2 g·L<sup>-1</sup>。

**2.2.2 供试品溶液的制备** 取软胶囊20粒,挤出内容物,碾匀,取1 g精密称定,置250 mL锥形瓶中,加甲醇100 mL,于(35±5)% Hz超声处理10

min使溶解,放冷,滤过,滤液过10 g的LSA-7型树脂小柱(直径约1 cm,径高比10:1,流速≤8 mL·min<sup>-1</sup>),用甲醇100 mL洗柱床,收集合并流出液和洗脱液,加甲醇定容于250 mL量瓶中,用0.45 μm微孔滤膜滤过,精密量取续滤液5 mL,用甲醇定容于100 mL量瓶中,摇匀,即得。

**2.2.3 精密度试验** 精密量取供试品溶液2.0 mL,按上述方法重复测定5次,结果A的RSD 0.37%,表明仪器精密度良好。

**2.2.4 稳定性试验** 精密量取供试品溶液2.0 mL,于配制后0,2,4,8,24,36 h依法测定,结果A的RSD 0.36%,表明供试品溶液在36 h内稳定。

**2.2.5 重复性试验** 精密称取同一批号供试品6份,按2.2.2项下方法制备供试品溶液,测定,结果A的RSD 1.11%,表明本方法重复性良好。

**2.2.6 加样回收率试验** 精密称取已知含量的供试品适量,共6份,分别精密加入对照品溶液适量,依法制备成100%质量浓度水平的供试品溶液,测定,结果平均回收率100.67%,RSD 2.04%,表明本方法准确可靠。

**2.3 内容物处方筛选** 为使南五味子总木脂素软胶囊内容物能较长时间保持稳定、均一,同时溶散迅速。选择玉米油和PEG600为分散剂,氢化植物油和CMC-Na为稳定剂,Tween80为助溶剂,加入1,2-丙二醇和水可缓解囊皮老化。按试验设计的12个处方进行制备,考察制备的内容物在5 d内的稳定性、均一性以及溶散性,结果见表1,说明处方12制备的软胶囊内容物稳定性好,50℃时为均一性很好的流体,室温下为均一性很好的半流体,且稳定时间较长,软胶囊崩解后内容物溶散性好。

**2.4 制备工艺优选** 选择进料口温度、胶囊出口温度和转篮干燥时间为考察因素,每个因素考察3个水平,依照L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交表安排试验<sup>[7-9]</sup>,以软胶囊收率和轧囊现象的综合评分为考察指标,权重系数分别为0.7,0.3,每组1 kg南五味子总木脂素软胶囊内容物(3 000粒),因素水平见表2,试验安排及结果见表3,方差分析见表4。

由正交试验结果可知,3个因素中对制备工艺影响最大的是进料口温度,且具有显著性;胶囊出口温度和转篮干燥时间在正交水平内对制备工艺的影响较小,且无显著性差异,故确定最佳制备工艺为胶囊出口温度20℃,转篮干燥时间24 h,进料口温度50℃。

**2.5 内容物药液的制备** 确定软胶囊内容物处方

表 1 南五味子总木脂素软胶囊内容物处方筛选

No.	提取物/%	玉米油/%	PEG600/%	1,2-丙二醇/%	CMC-Na/%	氢化植物油/%	Tween80/%	水/%	稳定性	均一性	溶解性
1	50	40	0	0	0	0	0	10	析出	沉淀	差
2	50	29	10	1	0	0	0	10	析出	沉淀	
3	50	21	15	1	3	0	0	10	分层	分层	差
4	50	17	15	1	3	4	0	10	分层	分层	差
5	50	15	15	1	4	5	0	10	分层	沉淀	差
6	50	12	15	1	6	6	0	10	流动好	较均一	差
7	50	10	15	1	6	8	0	10	流动好	均一	差
8	50	5	20	1	6	8	0	10	较稠	流动差	差
9	49	10	15	1	6	8	1	10	流动好	均一	稍好
10	48	10	15	1	7	8	1	10	流动好	均一	较好
11	46	10	15	1	7	8	3	10	流动好	均一	好
12	44	10	15	1	8	9	3	10	流动好	更均一	好

为南五味子总木脂素提取物 132 g, 玉米油 30 g, PEG600 45 g, 1,2-丙二醇 3 g, CMC-Na 24 g, 氢化植物油 27 g, Tween80 9 g, 水 30 mL。取南五味子总木脂素提取物, 加植物油和氢化植物油在 70 ℃ 水浴混合熔融, 加入 PEG600 和 1,2 丙二醇混合熔融, 另取水和 Tween80 在 70 ℃ 水浴混合溶解。将两项溶液混合, 加入 CMC-Na, 混合均匀, 于 50 ℃ 过胶体磨, 即得, 备用。

表 2 南五味子总木脂素软胶囊制备工艺优选正交试验因素水平

水平	A 进料口温度/℃	B 胶囊出口温度/℃	C 转篮干燥时间/h
1	60	18	8
2	50	20	16
3	40	25	24

表 3 南五味子总木脂素软胶囊制备工艺优选正交试验安排

No.	A	B	C	D (空白)	胶囊收率/%	轧囊打分	综合评分
1	60	18	8	50.01	60	53.01	
2	60	20	16	65.79	65	65.55	
3	60	25	24	62.01	70	64.41	
4	50	18	24	80.40	80	80.28	
5	50	20	8	80.19	85	81.63	
6	50	25	16	77.01	85	79.41	
7	40	18	16	46.68	65	52.18	
8	40	20	24	56.01	65	58.71	
9	40	25	8	45.32	70	52.73	
K <sub>1</sub>	60.990	61.823	63.710	62.457			
K <sub>2</sub>	80.440	68.630	66.187	65.713			
K <sub>3</sub>	54.540	65.517	66.073	67.800			
R	25.900	6.807	2.477	5.343			

表 4 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	F	P
A	1 091	2	25.068	<0.05
B	70	2	1.601	>0.05
C	12	2	0.270	>0.05
D(误差)	43.51	2		

注:  $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ 。

2.6 轧制软胶囊的制备 囊皮处方为明胶-甘油-水(1:0.4:1), 其中含明胶量 15% 的山梨醇和 5% 的 PEG600, 加入明胶量 1.5% 的二氧化钛为遮蔽剂及 0.2% 的可可壳色素。取水、明胶、甘油、PEG600、山梨醇、二氧化钛和色素, 加入溶胶罐, 均匀搅拌使溶解, 70 ℃ 恒温减压脱气至明胶溶液无气泡, 50 ℃ 保温备用。

2.7 验证试验 取胶液和内容物药液, 进入轧囊机轧制软胶囊, 按优选的工艺制备南五味子总木脂素软胶囊, 进行 3 批放大试验, 每批投料量 10 000 粒, 结果成品率分别为 76.7%, 77.6%, 75.9%, 每粒含南五味子总木脂素以五味子酯甲和五味子甲素混标计分别为 34.38%, 32.26%, 33.16%, 表明优选的制备工艺稳定可靠。

### 3 讨论

南五味子总木脂素提取物为油脂状, 具有特殊气味且油腻, 如制成硬胶囊需加入大量的辅料制粒。因此选择制备成软胶囊, 药物服用量少, 同时可掩盖其特殊气味, 便于服用和携带。软胶囊的囊皮易老化, 储存不当会出现漏油或难崩解现象, 为增强软胶囊的稳定性, 本品在内容物的处方中加入氢化植物油和 CMC-Na。另外囊皮处方中除传统比例的水和

# 乌头汤不同配伍对单酯型乌头生物碱含量的影响

张言, 桂蜀华\*, 谢友良, 谭庆龙, 卢瑞琦, 李国卫, 邱继远  
(广州中医药大学, 广州 510006)

**[摘要]** 目的: 考察乌头汤不同配伍对制川乌中 3 种单酯型乌头生物碱(苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱)含量的影响。方法: 采用 HPLC 考察乌头汤不同配伍中 3 种单酯型乌头生物碱含量的变化。结果: 与制川乌单煎相比, 配伍黑豆、防风的乌头汤与原乌头汤中单酯型乌头生物碱含量由 1 338.86  $\mu\text{g}$  分别降至 349.26, 402.18  $\mu\text{g}$ , 制川乌配伍防风则降低至 680.01  $\mu\text{g}$ , 制川乌配伍黑豆则降至 667.59  $\mu\text{g}$ 。结论: 乌头汤配伍防风、黑豆能很大程度地降低制川乌中 3 种单酯型乌头碱含量, 为揭示制川乌减毒配伍机制提供指导。

**[关键词]** 乌头汤; 配伍; 高效液相色谱; 单酯型乌头生物碱

**[中图分类号]** R283.6; R289.1; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)17-0011-04

**[doi]** 10.11653/syfj2013170011

## Effects of Different Compatibility on Contents of Monoester-Alkaloids from Aconiti Radix Cocta in Aconitum Decoction

ZHANG Yan, GUI Shu-hua\*, XIE You-liang, TAN Qing-long, LU Rui-qi, LI Guo-wei, QIU Ji-yuan  
(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate influence of different compatibility to the contents of three kinds of monoester-alkaloids (benzoylmesaconine, benzoylaconine, benzoylhypaconine) from Aconiti Radix Cocta in

**[收稿日期]** 20130218(004)

**[基金项目]** 广东省科技计划项目(2011B050500008)

**[第一作者]** 张言, 硕士, 从事中药新药研究与开发, Tel: 13760790029, E-mail: zhangyan0779@163.com

**[通讯作者]** \* 桂蜀华, 副研究员, 从事中药新药研究与开发, E-mail: guiguihuahua@163.com

甘油外, 还加入了 PEG600 以防止囊皮脱水老化<sup>[10]</sup>。

### [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: 227.
- [2] 李晓光, 罗焕敏. 南五味子属植物化学成分及活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(12): 1120.
- [3] 张朝波, 柳燕, 李林燕, 等. 南五味子总木脂素有效部位镇静、催眠作用研究[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(1): 29.
- [4] 徐丽华, 黄芳, 孙萌, 等. 南北五味子镇静催眠活性部位共有成分的分析[J]. 分析化学研究报告, 2009, 37(6): 828.
- [5] 柳燕, 林勇, 李林燕, 等. 南五味子有效部位前处理及

提取的工艺研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(7): 40.

- [6] 胡正芳, 柳燕, 贾树田, 等. 大孔树脂与氧化铝联用纯化南五味子总木脂素的工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 36.
- [7] 王洛临, 宁德山, 陈路林, 等. 益妇宁软胶囊的制备工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(4): 17.
- [8] 杨金颖, 陈虎虎, 龚苏晓, 等. 正交试验法优选头痛滴丸的提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 59.
- [9] 许良葵, 聂阳, 曾永玉, 等. 正交试验法优选中风活心软胶囊提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 40.
- [10] 石绍福, 韩豪, 刘新, 等. 软胶囊制备工艺研究现状[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(1): 76.

[责任编辑 全燕]