

# 番荔枝内酯滴丸制剂工艺及其含量测定

徐莎莎, 李祥\*, 陈建伟, 陈勇, 谢辉  
(南京中医药大学药学院, 南京 210046)

**[摘要]** 目的: 研究影响番荔枝内酯滴丸制剂工艺的各种因素, 确立最佳制剂工艺。方法: 以滴丸成型情况、硬度、溶散时限及丸重差异等为指标, 对滴丸处方工艺及滴制条件等方面进行优选; 采用紫外分光光度法对番荔枝内酯滴丸中的番荔枝总内酯进行含量测定。结果: 最佳工艺条件为冷却剂二甲硅油, PEG4000与PEG6000比4:1, 药物与基质比例1:4, 料液温度70℃, 冷却剂温度5~15℃, 滴距2cm, 滴头内径/外径2/2.5mm; 滴丸中番荔枝总内酯含量分别为2.53, 2.54, 2.66mg/滴丸。结论: 该工艺简单、可行、重现性好; 紫外分光光度法简便、准确, 可作为番荔枝内酯滴丸的质量控制方法。

**[关键词]** 番荔枝内酯; 滴丸; 制剂工艺; 含量测定

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)01-0016-04

## Preparation Technology and Determination of Annonaceous Acetogenin Dripping Pill

XU Sha-sha, LI Xiang\*, CHEN Jian-wei, CHEN Yong, XIE Hui

(School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

**[Abstract]** **Objective:** To determine optimum preparation technology of annonaceous acetogenin dripping pill (AADP) by researching various factors on it. **Method:** Shape of dripping pill, hardness, dissolution time and pill weight as parameters to select formulation technology and dripping conditions of pill. The content of annonaceous total acetogenin was determined by UV spectrophotometry. **Result:** Optimum technology was: methyl-silicon oil as refrigerant, proportion of PEG4000-PEG6000 was 4:1, annonaceous acetogenin to matrix was 1:4, processing temperature was at 70℃, and cooling temperature was 5-15℃, dripping distance was 2cm and ID/OD of emitter was 2/2.5mm; The content of annonaceous total acetogenin was 2.53, 2.54, 2.66mg. **Conclusion:** This process was simple, feasible and reproducible; Ultraviolet spectrophotometry method was simple, accurate and could be used to control quality of this dripping pill.

**[Key words]** annonaceous acetogenin; dripping pill; preparation technology; content determination

番荔枝 *Annona squamosa* Linn. 系番荔枝科番荔枝属植物, 在我国广东、广西、云南及海南等南方地

区有大范围栽培。番荔枝种子中由于含有一类抗肿瘤作用较强的长碳链内酯类化合物(番荔枝内酯)而备受关注<sup>[1]</sup>。本课题组对番荔枝种子药材中的番荔枝内酯类有效成分进行提取并富集, 制备成滴丸, 同时对制备过程中影响滴丸成型的多种因素进行考察, 优化工艺条件。

### 1 仪器与试剂

番荔枝内酯提取物(自制, 分光光度法测得总内酯含量为55.58%), 聚乙二醇(PEG)4000(广东汕头西陇化工厂), PEG 6000(广东汕头西陇化工厂), 二甲硅油(浙江武仪博阳实业有限公司), 液体石蜡(上海凌峰化学试剂有限公司), SHIMADZU

**[收稿日期]** 20110906(005)

**[基金项目]** 江苏省中药药局科技项目(LZ09001); 江苏省中药药效与安全评价重点实验室开放课题(P09018); 江苏省高校优势学科建设工程资助项目(YSXK-2010); 江苏省普通高校研究生科研创新计划项目(2011-790)

**[第一作者]** 徐莎莎, 硕士生, 从事中药活性成分的基础研究及应用, Tel: 13770762334, E-mail: xs-301@163.com

**[通讯作者]** \*李祥, 博士, 教授, 从事中药活性成分的基础研究及应用, Tel: 025-51998182, E-mail: lixiang\_8182@163.com

AY220型电子天平(日本岛津),滴丸机及冷却装置(自制),752型紫外-可见分光光度仪(上海光谱仪器有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 滴丸制剂工艺

表1 番荔枝内酯滴丸硬度、成型情况评分标准

指标	1分	2分	3分	4分	5分
硬度	轻压变形	轻压略有变形	重压变形	重压略有变形	较好
成型情况	不规则	扁圆或椭圆形	类椭圆形	圆球形有空洞	较好

**2.1.2 冷却剂的选择** 分别以液体石蜡及二甲基硅油做冷却剂,以滴丸沉降速度、粘连及成型情况为考察指标,选择冷却剂。结果二甲基硅油沉降速度慢、下落后不粘结、滴丸丸形圆整;液体石蜡沉降速度快、下落后粘结、滴丸成形差。因此确定冷却剂为二甲基硅油。

**2.1.3 基质种类的选择** 根据文献[2-6]及预试验,分别选用PEG4000,PEG6000及两者混合物为基质,以滴丸的硬度、成型情况及溶散时限为考察指标,结果见表2。由结果初步选定基质比在1:1~4:1。

表2 番荔枝内酯滴丸基质的选择

PEG4000:PEG6000	硬度	成型情况	溶散时限	综合评分
10:0	2	4	8.60	7.30
8:2	3	5	10.00	9.00
6:4	3	5	8.80	8.40
5:5	3	5	6.80	7.40
4:6	4	3	5.30	6.15
2:8	4	2	5.30	5.65
0:10	4	1	4.50	4.75

**2.1.4 基质与药物比例范围的筛选** 采用单因素

表5 番荔枝内酯滴丸处方优选工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D	成型情况	硬度	溶散时限评分	综合评分
1	1	1	1	1	5	2	7.90	7.45
2	1	2	2	2	5	2	8.50	7.75
3	1	3	3	3	5	3	6.90	7.45
4	2	1	2	3	5	2	7.80	7.40
5	2	2	3	1	5	3	8.00	8.00
6	2	3	1	2	5	4	8.30	8.65
7	3	1	3	2	5	2	10.00	8.50
8	3	2	1	3	5	2	8.60	7.80
9	3	3	2	1	5	4	9.20	9.10
I <sub>j</sub>	7.550	7.783	7.967	8.183				
II <sub>j</sub>	8.017	7.850	8.083	8.300				
III <sub>j</sub>	8.467	8.400	7.983	7.550				
R	0.917	0.617	0.116	0.750				

**2.1.1 评分标准** 综合评分  $Y = A \times 0.5 + B \times 0.5$ ,其中A外观评分,以硬度与成型情况加权,见表1。B为溶散时限评分,以最小溶散时限  $t_{\min}$  为10分,  $B = 10 \times t_{\min} / t$ 。丸重差异评分  $C = 10 \times RSD_{\min} / RSD$ ,以丸重变异系数  $RSD_{\min}$  为10分。

试验法,以滴丸的硬度、成型情况及溶散时限为考察指标进行试验,试验结果见表3,结果初步选定药物与基质比为1:2~1:4。

表3 番荔枝内酯滴丸药物与基质比例的筛选

药物:基质	成型情况	硬度	溶散时限	综合评分
1:1	4	2	10.00	8.00
1:2	5	3	9.20	8.60
1:3	5	4	8.50	8.75
1:4	5	4	8.50	8.75
1:5	5	4	7.80	8.40
1:6	5	4	6.90	7.95

**2.1.5 处方构成比例及药液温度的确定** 根据上述试验结果拟定了  $L_9(3^4)$  正交试验筛选处方工艺,见表4。结果见表5,6。

表4 番荔枝内酯滴丸处方优选工艺正交试验因素水平

水平	A PEG4000:PEG6000	B 药物:基质	C 料液温度/℃
1	1:1	1:2	65
2	2:1	1:3	70
3	4:1	1:4	75

表 6 番荔枝内酯滴丸处方优选方差分析

方差来源	SS	f	F	P
A	1.261	2	52.542	<0.05
B	0.687	2	28.625	<0.05
C	0.024	2	1.000	
D(误差)	0.02	2		

注:  $F_{0.05}(2,2) = 19.000$  (表 9 同)。

正交试验结果表明,因素 A 与 B 对滴丸成型均具有显著性影响,各因素影响程度依次为  $A > B > C$ ,结果显示滴丸成型的最佳条件为 PEG4000 与 PEG6000 比 4:1,药物与基质比例 1:4,料液温度 70 °C,即  $A_3B_3C_2$ 。

**2.1.6 滴制条件的筛选** 滴丸质量除了受上述因素影响外还易受冷却剂温度、滴距等因素影响,因此采用正交试验法考察各因素对滴丸的影响,正交试验方法与结果见表 7~9。

表 7 番荔枝内酯滴丸滴制条件正交试验因素水平 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

水平	A 冷却剂温度/°C	B 滴距/cm	C 滴头内径/ 外径/mm
1	0~5	2	2/2.5
2	5~15	4	2.5/3
3	15~20	6	3/3.5

表 8 番荔枝内酯滴丸滴制条件正交试验安排

No.	A	B	C	D	丸重差异评分
1	1	1	1	1	10.00
2	1	2	2	2	5.37
3	1	3	3	3	5.36
4	2	1	2	3	8.05
5	2	2	3	1	5.21
6	2	3	1	2	8.52
7	3	1	3	2	5.12
8	3	2	1	3	8.23
9	3	3	2	1	8.30
Ij	6.910	7.723	8.917	7.837	
IIj	7.260	6.270	7.240	6.337	
IIIj	7.217	7.393	5.230	7.213	
R	0.350	1.453	3.687	1.500	

表 9 番荔枝内酯滴丸滴制条件正交试验方差分析

方差来源	SS	f	F	P
A	0.218	2	0.06	
B	3.483	2	1.02	
C	20.443	2	6.00	
D(误差)	3.407	2		

正交试验结果表明,各因素对滴丸成型均无显著性影响,影响程度依次为  $C > B > A$ ,结果显示滴丸成型的最佳条件为冷却剂温度 5~15 °C,滴距 2 cm,滴头内径/外径 2/2.5 mm,即  $A_2B_1C_1$ 。

**2.1.7 验证试验** 按选出的最佳工艺条件,即冷却剂为二甲硅油,PEG4000 与 PEG6000 比为 4:1,药物与基质比例 1:4,料液温度 70 °C,冷却剂温度为 5~15 °C,滴距为 2 cm,滴头内径/外径 2/2.5 mm,重复做 3 批滴丸。结果 3 批滴丸质量均符合 2010 年版《中国药典》的规定,表明该工艺稳定可行。

## 2.2 番荔枝总内酯含量测定

**2.2.1 对照品溶液制备** 精密称取 AnnosquatinB 对照品适量,加无水乙醇制成质量浓度为  $0.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的溶液,备用。

**2.2.2 供试品溶液制备** 取 3 个批次滴丸,每批次 8 粒,研细,分别置 10 mL 量瓶中,加无水乙醇适量超声至澄清,放冷,加无水乙醇至刻度,摇匀,即得。

**2.2.3 线性关系考察** 精密吸取对照品溶液 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 mL 置 10 mL 量瓶中,各加入 3 mL 碱性苦味酸溶液,无水乙醇定容至刻度,摇匀,放置 20 min,于 490 nm 测定吸光度(A)。以质量浓度为横坐标,A 为纵坐标绘制标准曲线,得线性回归方程为  $A = 16.94C + 0.0278$  ( $r = 0.9983$ ),线性范围为  $0.01 \sim 0.03 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

**2.2.4 样品含量测定** 精密取供试品溶液 0.1 mL,置 10 mL 量瓶中,按 2.2.3 方法显色,于 490 nm 处测定 A,计算滴丸中番荔枝总内酯的平均含量为 2.58 mg/滴丸,RSD 2.81%。

## 3 讨论

番荔枝内酯是一类长碳链内酯类化合物,具有很强的抗癌活性,其中 Bullatacin 抗癌活性最强<sup>[6]</sup>。基于番荔枝内酯类化合物较强的脂溶性,本实验采用固体分散技术将其制成滴丸,不仅能增大脂溶性成分的溶出速度,提高生物利用度,同时也起到了减毒的作用。

试验过程中发现药物与基质混合时容易产生气泡,导致滴丸表面不光滑有空洞,影响滴丸外观。因此,料液在滴制前可静置一段时间或超声脱气以除去气泡。此外番荔枝内酯提取物非固体状,制得的滴丸的硬度不如其他滴丸,因此不能以其他滴丸的硬度标准来评价番荔枝内酯滴丸。本文采用分光光度法测定滴丸中番荔枝总内酯含量,重现性好,准确度高,可作为番荔枝总内酯滴丸的质量控制方法。

# 星点设计-效应面法优化超高压提取红景天中红景天苷

陈健, 廖国平, 张忠义\*

(南方医科大学珠江医院药学部, 广州 510282)

**[摘要]** 目的: 优选超高压提取法提取红景天中红景天苷的最佳工艺。方法: 采用星点设计结合效应面法对红景天中红景天苷的超高压提取的工艺参数进行优选, 并与回流提取、超声提取和微波提取进行比较。结果: 超高压提取红景天中红景天苷的最佳工艺条件为 73.3% 乙醇, 压力 255.5 MPa, 液固比 29.5 (mL: g), 提取时间 2 min, 提取 1 次; 此提取条件下红景天苷的提取率为 9.29 mg·g<sup>-1</sup>, 分别高出回流提取 31.6%、超声提取 20.3% 和微波提取 9.7%。结论: 超高压提取作为一种新兴的中药提取技术, 具有提取率高、提取温度低、耗时短、能耗少等优点, 为红景天苷提取提供一个全新的方法。

**[关键词]** 超高压提取; 红景天; 星点设计-效应面法

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)01-0019-05

## Optimization of Ultrahigh Pressure Extraction for Salidroside From *Rhodiola crenulata* by Central Composite Design/Response Surface Methodology

CHEN Jian, LIAO Guo-ping, ZHANG Zhong-yi\*

(Department of Pharmacy, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize ultrahigh pressure extraction (UPE) technology of salidroside from *Rhodiola crenulata* by central composite design/response surface methodology. **Method:** Central composite design was adopted for getting optimal ultrahigh pressure technique parameters, and compared with conventional extraction's (reflux extraction, ultrasonic extraction, microwave extraction). **Result:** Optimal technology conditions of UPE for salidroside from *R. crenulata* were: solvent was 73.3% ethanol, ratio of solvent to material (mL: g) was 29.5, extraction pressure was 255.5 mPa, extracted 1 time with 2 min. Using this extracting process, extraction yield of salidroside was 9.29 mg·g<sup>-1</sup>. It was 31.6% higher than reflux extraction, 20.3% to ultrasonic extraction and 9.7% to microwave extraction. **Conclusion:** As a novel extraction technology of Chinese herbal medicine, UPE procedure had higher extraction yield, lower extracting temperature, required a shorter time and was less power

**[收稿日期]** 20110808(002)

**[基金项目]** 广东省自然科学基金项目(8151051501000054)

**[第一作者]** 陈健, 在读硕士研究生, 从事中药新制剂与新技术研究, Tel: 15521281227, E-mail: 645230065@qq.com

**[通讯作者]** \* 张忠义, 主任药师, 从事中药有效成分提取和中药新剂型研究, Tel: 020-61643499, E-mail: zhang43499@sohu.com

### [参考文献]

- [1] 中国科学院华南植物研究所. 广东植物志. 第2卷 [M]. 广州: 广东科技出版社, 1980: 387.
- [2] 刘华亮, 袁珂, 朱建鑫, 等. 枸杞子滴丸成型工艺的研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 601.
- [3] 柳伟, 王宏洁, 司南, 等. 莲子心总生物碱滴丸的制备工艺及含量测定 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32

(7): 581.

- [4] 胡立志, 文雅萍, 桂卉. 吴藿降压滴丸的成型工艺研究 [J]. 中成药, 2011, 33(3): 527.
- [5] 邓家刚, 王志萍, 李学坚, 等. 芒果苷滴丸成型工艺的研究 [J]. 中成药, 2008, 30(7): 1071.
- [6] 符立梧, 杨安奎. 番荔枝内酯克服肿瘤多药抗药性作用及机理 [J]. 中国新药杂志, 1999, 8(5): 311.

[责任编辑 仝燕]