

• 药剂 •

黄连解毒汤提取工艺及其滴丸制备的研究[△]

马云淑 阮志国 余 华* (云南中医学院中药系 650011)

摘要 通过采用柱层析纯化法测定小檗碱的含量,研究比较了黄连解毒汤的提取工艺流程;采用正交试验法研究了黄连解毒滴丸成型的较优工艺条件;提取物:PEG6000:水:甘油按 1:1.8:0.4:0.4 比例混匀,保温于(90±2)℃的滴制装置内,用滴口内径/外径为 2.5/3.5(mm)的滴管以(10±2)D/min 的滴速滴入温度为室温的冷却液中。

关键词 黄连解毒汤 小檗碱 滴丸 成型工艺

Studies on Extracting Process and Pilule Preparation of Huanglianjiedu Decoction

Ma Yunshu, Ruan Zhiguo, Yu Hua

(Yunnan College of TCM, Yunnan, 650011)

Abstract: The extracting processes of Huanglianjiedu decoction were studies by determining the content of berberine with the method of column chromatography purification. By orthogonal design test, the optimum preparation conditions for shaping the pilule were determined as: extract: PEG6000: water: glycerin=1:1.8:0.4:0.4, well mingled and kept in pilule-making device with temperature at (90±2)℃, then was dropped in a cooler (20±2)℃ through a dropper (internal/external diameter=2.5/3.5mm) at a speed of (10±2) drops/min.

Key words: Huanglianjiedu decoction, Berberine, pilule, preparation procedure

黄连解毒汤出自于《外台秘要》,具有清热、泻火、解热的功效,临床上广泛用于各种感染性疾病而表现为热毒炽盛者,目前对其药理及临床作用有较多研究^[1]。此方临床多以汤剂服用,成药制剂仅有丸剂,前者临时煎煮服用不便、杂质多且 4 药共煮有效成分会产生沉淀反应^[2];后者以药材粉末制成,体积大、吸收慢,且二者皆因该方味极苦、服用量大而不利于患者接受。将一些疗效确切的中药复方制成滴丸具有独特优点,^[3,4]为此选择设计了黄连解毒汤的 3 种提取工艺与传统煎煮法进行比较,以其主要有效成分小檗碱为指标,确定较佳工艺提取路线,并进行滴丸的试制。

1 药材、试剂与设备装置

1.1 药材 黄连、黄柏、黄芩、栀子均购于云南中医学院标准配方部,经中药鉴定教研室李志君教授鉴定均为正品。

1.2 试剂 层析用中性氧化铝(上海市五四农场化学试剂厂),小檗碱标准品(中国药品生物制品检验所),聚乙二醇 6000(广东石岐化工厂),二甲基硅油(汕滇药业有限公司),轻质液体石蜡,石油醚、95%乙醇、甲醇均为市售,分析纯。

1.3 设备 7250 型紫外分光光度计(上海分析仪器厂),温度指示控制仪(上海医用仪表厂),简易滴丸制备装置(自制)。

2 有效成分提取工艺比较

2.1 工艺流程 处方:黄连 9g、黄芩 6g、黄柏 6g、栀子 9g。

△ 本论文系云南省教委应用基础课题

* 本系 98 届中药本科毕业实习生

2.1.1 回流提取 黄连、黄芩、黄柏、栀子(共 30g), 70%EtOH 回流 3 次, 用量分别为药材量的 10, 8, 6 倍, 时间分别为 2, 1.5, 1h, 滤过, 合并滤液, 减压回收 EtOH, 浓缩得稠膏, 80℃干燥至恒重, 称重。

2.1.2 水煮 黄连、黄芩、黄柏、栀子(共 30g), 水煮 3 次, 加水量分别为药材的 8, 6, 5 倍, 时间分别为 2, 1.5, 1hr, 滤过, 滤液合并, 浓缩至稠膏, 80℃干燥至恒重, 称重。

2.1.3 回流 2+水煮酸沉 2 黄连、黄柏(15g), 回流方法同 2.1.1, 浓缩得稠膏。黄芩、栀子(15g), 水煮方法同 2.1.2, 滤液合并, 加 HCl 调 pH1~2, 80℃保温 30min, 冷藏 24h, 抽滤, 沉淀与上述稠膏合并, 于 80℃干燥至恒重, 称重。

2.1.4 回流 3+水煮酸沉 1 黄连、黄柏、栀子(24g), 回流; 黄芩(6g), 水煮酸沉, 方法同 2.1.3。

2.2 出膏率比较 上述流程依次编为 1, 2, 3, 4 号, 每个流程做 3 份, 计算平均膏重及平均出膏率, 结果见表 1。2 号提取方法的出膏最多, 3 号偏少。

表 1 4 种提取方法的出膏率比较

样品	1	2	3	4
平均膏量(g)	7.9946	8.3150	5.4458	7.9889
平均出膏率(%)	26.65	27.72	18.15	26.63

2.3 小檗碱含量测定结果 按药典^[5]方法测定各样品中小檗碱含量。

按下式计算小檗碱提取率(单位: g/100g 生药): $(c \times 25 \times 10 \times 50 \times \text{平均出膏率}) / (\text{浸膏重} \times 10^6)$ 。结果表明, 黄芩分煎的样品中, 小檗碱的含量较合煎的多(见表 2)。

表 2 不同提取方法小檗碱的提取率测定

样品号	A			$\bar{x}$ ($\mu\text{g/ml}$)	CV (%)	浸膏重 (g)	小檗碱提 取率(%)
1	0.362	0.368	0.376	6.30	3.86	0.5012	4.19
3	0.531	0.534	0.544	9.22	2.54	0.5057	4.14
4	0.446	0.443	0.465	7.74	4.94	0.5012	5.14
2	0.216	0.216	0.220	3.69	1.91	0.5013	2.55

2.4 结论 据实验表明, 黄连解毒汤的较佳提取工艺: 黄连、黄柏、栀子用 70% 的乙醇回流提取 3 次, 投料与溶媒为 1:6 的比例, 首次提取前浸泡 15min, 黄芩单独水煎, 提取 3 次, 干燥温度控制在 80℃。

3 黄连解毒汤滴丸的制备研究

3.1 药材提取工艺 按 2.1.4 方法, 提取物经粉碎过 100 目筛备用。

3.2 滴丸制备条件选择

3.2.1 正交实验设计^[6] 首先通过反复预试初步确定提取物与基质及附加剂配比的较合适范围, 并根据实验观察, 选出对滴丸成型影响较明显的 4 个因素: 提取物与基质的配比、料温、提取物与水和甘油的配比、滴头口径, 每个因素取 3 个水平, 选用 $L_9(3^4)$ 正交表进行试验, 因素水平安排见表 3, 每种实验进行两次(I、II 次)。实验结果以硬度由软至硬分为 1~5 级(手捏), 圆整度由不圆至圆分为 1~5 级, 拖尾情况由差至好分为 1~5 级作为试验指标。正交试验见表 4。

表 3 因素水平表

水	因 素			
平	A 提取物: 基质	B 料温	C 提取物: 水: 甘油	D 滴头口径
1	1:1.4	85	1:0.3:0.4	2.5mm/3.5mm
2	1:1.6	90	1:0.4:0.4	3.0mm/4.0mm
3	1:1.8	95	1:0.5:0.4	3.5mm/4.5mm

3.2.2 结果分析 根据方差分析(表 5), 因素 A 对滴丸成型影响具显著性, 其次为 D, 因素 B、C 对成型影响较小。根据正交表直观分析, 最佳的方案为 $A_3B_2C_2D_1$, 即滴丸成型的最佳工艺条件为: 提取物与基质配比为 1:1.8, 滴制温度 $(90 \pm 2)^\circ\text{C}$, 提取物与水与甘油的配比为 1:0.4:0.4, 滴头口径内径与外径之比为 2.5mm/3.5mm, 以 10D/min 的滴速滴入上层(20cm)为液体石蜡、下层(50cm)为甲基硅油的温度为室温(20℃左右)的冷却剂中, 取出以石油醚洗去冷却剂, 用滤纸吸除石油醚即可。

表 4 正交试验[L₉(3⁴)]

列号	因 素				试验指标								小计	合计
	A	B	C	D	拖尾		圆整度		硬度					
					I	Ⅱ	I	Ⅱ	I	Ⅱ				
1	1	1	1	1	3	4	3	3	3	3	9	10	19	
2	1	2	2	2	4	5	3	3	3	3	10	11	21	
3	1	3	3	3	3	4	2	2	2	2	7	8	15	
4	2	1	2	3	4	4	4	3	4	4	12	11	23	
5	2	2	3	1	5	5	5	4	3	3	13	12	25	
6	2	3	1	2	4	4	4	4	4	5	12	13	25	
7	3	1	3	2	4	4	5	4	4	3	13	11	24	
8	3	2	1	3	4	3	4	4	5	5	13	12	25	
9	3	3	2	1	5	4	4	4	5	5	14	13	27	
k_1	55	66	69	71	$G=204$									
k_2	73	71	71	70	$CT=G^2/18=2312$									
k_3	76	67	64	63	$Q=k_1^2+k_2^2+k_3^2$									
R	21	5	7	8	$s_i=Q/6-CT$ $s_{总}=\sum x^2-CT=62$ $s_{误}=s_{总}-s_A-s_B-s_C-s_D=6.01$									

表 5 方差分析表

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F 值	显著性 P
A	43.0	2	21.50	32.19	**
B	2.33	2	1.165	1.74	
C	4.33	2	2.165	3.24	
D	6.33	2	3.165	4.74	*
误差	6.01	9	0.668		

4 讨论

4.1 在提取工艺研究中,2 号提取方法小檗碱提取率低,同时因小檗碱与黄芩甙在水中形成不溶性沉淀^[2],导致提取处理时损失;而 1 号方法在回收乙醇后也存在小檗碱与黄芩甙产生不溶性沉淀的问题;3 号方法出膏率较低,其部分原因是水煮时,栀子中提出许多粘稠物,酸沉后过滤困难,抽滤后的沉淀粘结于滤纸上,难于刮尽,致使浸膏量下降,这可能会对黄芩甙的含量有影响,有待于实验证实。4 号方法相对最佳,既能保证小檗碱含量较高,又能使黄芩有效成分损失较小。

4.2 本实验所试制的滴丸工艺稳定,质量符合药典关于滴丸的一般要求。但由于中药复方浸膏的特殊性,与基质的混合物较难滴制;增大基质用量、加入少量水与甘油均能改善

滴制条件,但却相应增大了服用量,有待改进;实验发现液滴以液体石蜡冷却需用冰浴降温且对混合物加水配比要求高,滴丸成型较差,而仅以甲基硅油为冷却剂,因其粘度、比重较大,液滴在其表面与上层降落过缓不能收缩圆整,采用上段液体石蜡、下段甲基硅油效果较好,二者因比重、粘度的差异多次使用仅接触面略有混合。

参考文献

1 周本宏,罗顺德,蔡鸿生. 黄连解毒汤的药理及临床应用研究进展. 中成药, 1991,13(11):38

2 陈卫东,穆加兵. 黄连解毒汤有效成分浸出工艺的研究. 南京中医药大学学报,1996,12(4):30

3 黄体忠,黄泰康. 中药滴丸的制备与发展. 中药通报,1985,10(4):170

4 曾德惠. 滴丸的新进展. 药学通报,1987,22(4):198

5 中华人民共和国药典. 一部. 北京:人民卫生出版社,1990. 276

6 何群,邓清平. 麻杏石甘滴丸成型工艺的研究. 中草药,1996,27(3):150

(收稿:1998-10-26)