

大黄配方颗粒两种制备工艺的比较研究

涂瑶生, 崔景朝, 陈长洲, 孙冬梅, 周瑞玲, 陈玉兴
(广东省中医研究所, 广州 510095)

摘要: 目的: 比较超细粉碎与醇渗漉工艺制备大黄配方颗粒。方法: 两种工艺制备生大黄及酒大黄配方颗粒, 采用高效液相色谱法测定总蒽醌、游离蒽醌及结合蒽醌的含量, 并采用紫外分光光度法测定芦荟大黄素相对累积溶出率。结果: 超细粉碎工艺制备生大黄及酒大黄配方颗粒中总蒽醌、结合蒽醌、游离蒽醌的含量与相应饮片的含量相近, 而醇渗漉工艺制备生大黄及酒大黄配方颗粒中结合蒽醌的相对含量, 生大黄配方颗粒下降到 43.0%, 酒大黄配方颗粒下降到 55.52%。两种制备工艺芦荟大黄素相对累积溶出率无显著性差异 ($P > 0.05$)。结论: 超细粉碎工艺在保留结合蒽醌方面优于醇渗漉工艺。

关键词: 生大黄; 酒大黄; 配方颗粒; 超细粉碎

中图分类号: R284.2 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2004)05-0007-02

大黄是应用历史悠久, 临床上治疗多种疾病的重要中药, 在国际上是较为有影响和应用较多的传统药物之一。随着国内外对大黄深入的研究, 临床各科使用日见增多, 尤其是用于一些现代疑难病。因此, 大黄配方颗粒备受临床医生的关注。大黄配方颗粒生产工艺也在不断改进中, 目前认为较好的生产工艺是酒提或酒渗漉。近几年来在中药行业中兴起的超细粉体技术与之比较, 工艺较简单, 流程较短。因此, 我们采用超细粉碎工艺制备生大黄及酒大黄配方颗粒, 与醇渗漉工艺从主要有效成分含量及溶出性能方面进行比较, 以供中药配方颗粒生产及中药行业参考。

1 实验材料、试剂及仪器

生大黄饮片购自广州市药材公司, 经鉴定符合中国药典 2000 年版一部(下称药典)大黄项下各项规定。甲醇为色谱纯, 水为注射用水, 其它试剂均为分析纯, 标准品购自中国药品生物制品检定所。HP-1100 高效液相色谱仪、UV-2501PC 紫外分光光度仪、ZRS-8G 智能溶出试验仪、振荡式微粉机。

2 样品制备

生大黄饮片去杂, 80℃烘干, 约取一半依照药典规定炮制方法炮制成酒大黄。两种大黄粗粉碎(下称粗粉), 各约取一半粗粉, 参考药典规定渗漉方法用 60% 乙醇渗漉, 水浴浓缩, 真空 80℃干燥, 研碎, 加干膏 70% 量的糊精, 用 70% 乙醇常法制粒, 得生大黄渗漉颗粒(样品 1)及酒大黄渗漉颗粒(样品 3)。

另各余下的约一半粗粉进一步超细粉碎至全部通过 300 目筛, 用 70% 乙醇常法制粒, 得生大黄超细粉颗粒(样品 2)及酒大黄超细粉颗粒(样品 4)。

3 样品含量测定

生大黄及酒大黄饮片, 样品 1、2、3、4, 参考药典大黄含量测定方法, 测定总蒽醌、游离蒽醌、结合蒽醌含量。结果见表 1。

表 1 两种制备工艺颗粒蒽醌类化合物含量的比较($\bar{x} \pm s, n = 3, \%$)

品种	成分	饮片	超细粉碎		酒渗漉	
			颗粒	相对含量 ¹⁾	颗粒 ²⁾	相对含量 ¹⁾
生大黄	总蒽醌	1.781	1.787	100.34	1.774	99.60
	游离蒽醌	1.197	1.109	92.65	1.485	124.08
	结合蒽醌	0.667	0.678	101.65	0.288	43.00
酒大黄	总蒽醌	1.621	1.594	98.33	1.268	78.19
	游离蒽醌	1.107	1.104	99.73	1.003	90.66
	结合蒽醌	0.514	0.490	95.33	0.265	55.52

注: 1) 以饮片含量为 100%; 2) 颗粒含量换算成饮片含量

4 溶出度测定

按药典规定测定样品 1、2、3、4 溶出度, 大杯, 浆式搅拌, 800mL 60% 乙醇为溶媒, 转速 100 转/分, 水温 37℃。依规定时间用带微型滤器(0.8μm 滤膜)注射器取样 5mL, 同时补加 5mL 同温度 60% 乙醇。参照文献[1], 以芦荟大黄素为标示物, 在 $\lambda = 430\text{nm}$ 测定吸收度(A_i)。比较吸收度(A)的测定: 精密称取样品 1、2、3、4(W), 加 60% 乙醇 100mL, 称重, 超声提取 30min, 放至室温, 称重, 用 60% 乙醇补足减失的重量, 在 $\lambda = 430\text{nm}$, 测定吸收度, 平行进行两次实验, 取平均值。按计算公式: $A_i \times W / A \times W_i \times 100\%$

计算相对累积百分率。计算结果参照文献^[2]进行统计学处理,结果见表 2。

表 2 两种制备工艺颗粒累积溶出度的比较($\bar{x} \pm s$, $n=2$, %)

样品	工艺	累积取样时间(min)							$R^{2)}$
		5	15	30	60	90	120	180	
生大黄	醇渗漉	88.44±4.35	95.63±1.55	97.81±1.11	99.12±0.80	98.70±0.65	98.60±1.02	99.33±1.05	0.4471
	超细粉	93.16±1.62	97.77±0.86 ¹⁾	98.58±1.31	98.71±1.76	99.24±0.60	99.04±0.60	99.29±0.46	0.6236
酒大黄	醇渗漉	97.41±1.76	98.94±1.12	97.83±1.75	98.93±1.11	97.82±1.71	97.08±1.97	96.83±2.32	-0.6085
	超细粉	95.73±2.86	98.46±1.12	98.42±1.02	98.93±0.91	99.38±0.97	98.90±0.97	99.16±0.54	0.6225

注:两工艺比较, t 检验, ¹⁾ $P < 0.05$; 2) 相对累积溶出度与累积取样时间的相关系数

5 浸泡液含量测定

中药配方颗粒临床上是用开水冲服使用,为此测定两种工艺颗粒浸泡液中总蒽醌、结合蒽醌含量进行比较。

浸泡液制备:精密称取两种工艺样品,醇渗漉工艺样品约 1.5g(相当于饮片 2.5g),超细粉碎工艺样品约 2.5g,精密加入沸水 25mL,摇散,静置,分别于 5、15、25min 后用普通滤纸滤过,滤液供含量测定用,测定方法参照文献^[3]。测定结果见表 3。

表 3 两种制备工艺颗粒浸泡液蒽醌类化合物含量的比较($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

品种	工艺	成分	浸泡时间(min)			浸出率* (%)
			5	15	25	
生大黄	醇渗漉	总蒽醌	0.3313	0.3474	0.3052	18.68
		结合蒽醌	0.1028	0.1519	0.1146	35.69
	超细粉碎	总蒽醌	0.6325	0.6556	0.4906	35.39
		结合蒽醌	0.4563	0.4887	0.3413	67.30
酒大黄	醇渗漉	总蒽醌	0.3918	0.3984	0.3800	30.90
		结合蒽醌	0.1866	0.1911	0.2002	70.42
	超细粉碎	总蒽醌	0.6425	0.6075	0.6010	40.31
		结合蒽醌	0.4565	0.4287	0.4268	93.16

注: * 以 5 min 浸泡液含量与表 1 相对应颗粒含量为 100% 计算。

6 小结及讨论

6.1 生大黄及酒大黄超细粉碎并制成颗粒,其总蒽醌、游离蒽醌、结合蒽醌的含量与相应饮片的含量相近,未发生明显变化;而采用醇渗漉工艺制成颗粒,其结合蒽醌含量与相应饮片比较,生大黄下降到 43.00%,酒大黄下降到 55.52%。就此点而言,超细粉碎工艺优于醇渗漉工艺,这可能是由于醇渗漉工

艺过程工序较多,受热时间较长,导致结合蒽醌的分解。这一影响大于炮制工艺,生大黄炮制成酒大黄结合蒽醌含量才下降 22.94%,由此提示生大黄采用醇渗漉工艺是否类似炮制工艺,把“生”炮成“熟”,影响到功效,值得思考。结合临床考虑,当需要利用大黄所含结合蒽醌发挥疗效时,采用超微粉碎工艺较好,而当需要大黄所含游离蒽醌发挥疗效时,醇渗工艺则优。

6.2 表 3 结果表明超细粉碎工艺制备生大黄或酒大黄配方颗粒浸泡液中总蒽醌、结合蒽醌的含量及浸出率均较醇渗漉工艺高。浸泡时间对总蒽醌、结合蒽醌的含量及浸出率无明显影响。

6.3 超细粉碎工艺与醇渗漉工艺比较,具有生产周期短,不用酒精,蒸汽耗量低,废水少,无废渣等优点。若按药典规定大黄素及大黄酚为定量指标进行测算,在大黄素及大黄酚相同量时,超细粉碎制备颗粒服用量约高于醇渗漉工艺制备颗粒一倍,是其不足。

6.4 溶出度实验结果,累积溶出度与累积取样时间相关系数较低($R < 0.7$)。其原因有待进一步研究。

参考文献:

[1] 赵瑞生, 欧润妹, 袁小红. 大黄控释片的研制及其体外溶出特性的研究[J]. 中国药学杂志, 2001, 36(2): 101.
[2] 李竹, 郑俊池. 新编实用医学统计方法与技能[M]. 中国医药科技出版社, 1998. 66.
[3] 郝守祝, 张虹, 刘丽, 等. 微波技术在大黄游离蒽醌浸提中的应用[J]. 中草药, 2002, 33(1): 23.