

浅析大黄通便片大黄连续逆流提取工艺改进

王建涛¹ 高斌² 张文标³ 王爱贵^{4*}

1. 河南医药健康技师学院; 2. 上海雷允上药业有限公司; 3. 河南天浩机械设备有限公司; 4. 杭州端本医药科技有限公司

摘要: 本文为解决中药材大黄罐式提取、间隔式生产当中存在的药液过滤网堵塞、能源用量大、生产效率低, 不适合连续生产等问题, 采用中药连续逆流提取机组, 以大黄通便片每片含大黄素、大黄酚总量作为论证指标, 对大黄提取工艺进行改进。结果显示大黄切片厚度 1 cm、润药 20 min、加料速度 3 rpm、75% 乙醇流量 90 L/h、提取速度 5 rpm、沸腾提取 2 h, 浸膏含量、大黄通便薄膜衣片含量均符合标准要求。大黄连续逆流提取工艺, 具有生产费用低、效率高, 可连续生产的优势, 为中药材提取连续生产新模式在生产当中的应用提供了参考依据。

关键词: 大黄; 连续逆流提取; 工艺改进; 大黄鉴别; 大黄素和大黄酚总量含量

大黄通便片是一种主要成分为中药材大黄的中成药, 具有清热通便之功效。临床主要用于治疗实热食滞, 便秘以及湿热型食欲不振。目前, 中药材提取工艺多采用提取罐间歇式提取为主^[1-5], 而连续生产因其具有周期短、智能化操作简便、工艺更加可控、质量均一等特点, 正逐步成为全球未来药品生产的发展趋势。我国药品监管部门也出台了连续制造技术的指导原则, 为该技术在理论研究、监管规范和实际应用等学术研究方面提供了重要的理论支持和参考依据^[6-10]。为充分发挥连续制造的技术优势, 有效解决中药罐式提取间隔式生产存在生产效率低、能源用量大、生产效率

低等弊端, 本研究对大黄通便片大黄连续逆流提取工艺进行了改进。

1 实验材料

1.1 实验设备

QYX-400 往复式刨片机、ND-

100 型连续逆流提取机组、300L 真空减压球形低温浓缩器、CH-50 槽混机、YK-90 摇摆颗粒机、CT-C-11 热风循环烘箱、ZP-5-7-9 压片机、密闭包衣机。

1.2 物料

中药材大黄, 辅料药用乙醇经检



图1 多功能提取罐

作者简介: 第一作者王建涛, 河南医药健康技师学院现代中药学院院长, 研究方向为制药工程技术与药物制剂研发; 第二作者高斌, 项目管理工程师, 研究方向为制药工程; 第三作者张文标, 制药工程师, 研究方向为中药提取与精制; 第四作者兼通讯作者王爱贵, 执业药师, 高级工程师, 研究方向为药品生产质量管理。



图 2 连续逆流提取机组

验均符合质量标准要求。

2 大黄提取方法对比

2.1 原大黄提取工艺

原提取工艺:取大黄 4kg 置提取罐,加 75% 乙醇 5 倍量回流提取 2 次,每次 1 h,合并提取液,滤过,滤液回收乙醇并浓缩至稠膏。加入淀粉混合、干燥、粉碎,制粒、干燥,加入硬脂酸镁混合,压片,包薄膜衣,即得。

2.2 改进后大黄连续逆流提取工艺

改进后提取工艺:取大黄 4 kg 切片厚度 1 cm,经连续逆流提取润药 20 min → 定量加料速度 3 rpm → 75% 乙醇流量 90 L/h → 提取推进速度 5 rpm → 沸腾提取 2 h → 提取温度 100℃,脱醇收膏。加入淀粉混合、干燥、粉碎,制粒、混合,压片,包薄膜衣,即得。

2.3 浸膏检查

2.3.1 合格标准

浸膏密度:1.30~1.35 (50℃~60℃)。
出膏率:出膏率范围 33%±5%。

浸膏含量:含大黄素 (C₁₅H₁₀O₅)

和大黄酚 (C₁₅ H₁₀O₄) 总量> 0.8%。

2.3.2 检查结果对比

分别连续实验 3 次,浸膏检查结果对比见表 1。

结论:经过连续实验 3 次分别对大

黄连续逆流提取工艺与罐式提取工艺的浸膏进行测定,浸膏密度符合标准要求;浸膏含量均大于标准要求。连续逆流提取工艺比罐式提取工艺的出膏率高。

3 大黄连续逆流提取工艺改进后制剂制备工艺考察

3.1 制法

浸膏粉制备:取浸膏加玉米淀粉 200g 混合干燥过 100 目粉碎。制粒:浸膏混合粉混合,加入 80% 乙醇适量制软材,16 目制粒,50~60℃干燥;16 目整粒。总混:颗粒加入硬脂酸镁 8g 混合,混合转速:10 r/min、混合时间:30 min。压片:采用圆型平面冲模压片,转速:26 r/min,片重:0.48 g/片;

包薄膜衣:取胃溶薄膜包衣预混剂置配制罐加 5 倍量纯化水搅拌约 45 min 至完全溶解,被引蠕动泵调节喷浆流量:120~140 g/min;干燥温度:80±5℃;包衣转速:5~6 r/min;控制包衣雾化压力为 0.3 mpa~0.35 mpa,片床温度控制为 50±5℃进行包衣。每次制备 2 000 片,连续制备 3 次进行制剂工艺考察。

3.1 颗粒检查

3.1.1 颗粒合格标准

性状:为黄褐色颗粒,气香,味苦。

含量:以每片含大黄素 (C₁₅H₁₀O₅) 和大黄酚 (C₁₅ H₁₀O₄) 的总量计不得少于 4.5 mg。

3.1.2 颗粒检查结果见表 2。

3.2 素片检查

3.2.1 合格标准

外观:片面完整光洁、色泽均匀。

崩解时限:应不得过 30 min。

重量差异:应不得过 ±4.0%。

3.2.2 素片检查结果见表 2。

结论:大黄连续逆流提取工艺改进后,经过连续 3 次对制粒、压片进行制备工艺考察,颗粒性状、含量,素片外观、崩解时限、重量差异等均符合标准要求。

3.3 薄膜衣片检查

3.3.1 合格标准

外观:片面完整光洁、色泽均匀。

表 1 浸膏密度、出膏率、含量检查结果对比

大黄罐式提取工艺浸膏检查				大黄连续逆流提取工艺浸膏检查			
实验次数	浸膏密度	出膏率 %	浸膏含量 %	实验次数	浸膏密度	出膏率 %	浸膏含量 %
1	1.32	29.8	0.95	1	1.32	34.2	0.99
2	1.34	29.6	0.93	2	1.34	35.2	0.98
3	1.33	29.5	0.92	3	1.33	35.6	0.99

表 2 颗粒、素片检查结果

制备次数	颗粒检查		制备次数	素片检查		
	颗粒性状	颗粒含量 mg/片		外观	崩解时限 min	重量差异
1	黄褐色颗粒,气香,味苦	0.95	1	片面完整光洁、色泽均匀	18	符合规定
2	黄褐色颗粒,气香,味苦	0.93	2	片面完整光洁、色泽均匀	20	符合规定
3	黄褐色颗粒,气香,味苦	0.92	3	片面完整光洁、色泽均匀	19	符合规定

表3 薄膜衣片检查结果

制备次数	外观	性状	薄层鉴别		士大黄苷检查	崩解时限 min	重量差异	含量 mg/片
			日光	紫外光	紫外光			
1	片面完整光洁 色泽均匀	黄褐色颗粒气 香,味苦	显相同淡 黄色斑点	显相同五个橙 黄色荧光斑点	未显持久的亮紫 色荧光	38	符合规定	6.3
2	片面完整光洁 色泽均匀	黄褐色颗粒气 香,味苦	显相同淡 黄色斑点	显相同五个橙 黄色荧光斑点	未显持久的亮紫 色荧光	38	符合规定	6.3
3	片面完整光洁 色泽均匀	黄褐色颗粒气 香,味苦	显相同淡 黄色斑点	显相同五个橙 黄色荧光斑点	未显持久的亮紫 色荧光	38	符合规定	6.3

性状:为薄膜衣片,除去包衣后显黄褐色,气香,味苦。

鉴别:供试品色谱中,在与对照药材色谱相应的位置上,日光下检视,显相同的淡黄色斑点,置紫外光灯(365 nm)下检视,显相的五个橙黄色荧光斑点。

士大黄苷检查:置紫外光灯(365 mm)下检视,不得显持久的亮紫色荧光。

崩解时限:应不得过 50 min。

重量差异:应不得过 ±5%。

含量:每片含大黄素(C₁₅H₁₀O₅)和大黄酚(C₁₅H₁₀O₄)的总量不得少于4.5 mg。

3.3.2 薄膜衣片检查结果见表3。

结论:大黄连续逆流提取工艺改进后,经过连续3次对薄膜包衣进行制备工艺考察,薄膜衣片外观、性状、薄层鉴别、士大黄苷检查,崩解时限、重量差异、含量等均符合标准要求。

4 结论

大黄连续逆流提取工艺改进后,本研究对大黄通便片进一步进行了制备工艺的考察,制粒、压片、薄膜包衣等工艺步骤的各项检查均符合质量标准要求,制备工艺重现性好。连续逆流提取具有生产费用低、效率高,可连续生产等多种优势^[11-14],可用于中药制剂的连续生产。

参考文献:

[1] 邓风云,冯丽珍,韦贤等.正交试验法优选十三味逐瘀合

剂的提取工艺[J].中国处方药,2024,22(3):66-71.

[2] 苏秦,包强,李喜香等.中心组合设计-响应面法优选当归-川芎饮片苯酚、酚酸类成分提取工艺[J].中国中医药信息杂志,2024,31(4):146-152.

[3] 王博,王瑞,王佳等.基于层次分析-嫡权法优选温肺平喘汤的提取工艺[J].中国现代中药,2024,26(2):364-369.

[4] 吴作敏,李恒,王韵旨,宁萌,郭丽,李宜涵,金少举,王瑞.基于质量源于设计理念的降脂护肝方提取工艺研究[J].中南药学,2024,22(4):984-990.

[5] 尚海宾,宋国清.丹参提取液浓缩工艺技术改进[J].化工与医药工程,2015,36(5):41-43.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心.《化药口服固体制剂连续制造技术指导原则(试行)》的通告(2023年第19号).[EB/OL].发布日期:2023年3月20日.

[7] 尚海宾,陶海涛,乔晓芳.中药高温瞬时灭菌设备的智能化设计与性能确认[J].流程工业,2022,(07):58-61.

[8] 王子千,王学成,钟志坚等.中药口服固体制剂连续制造技术应用现状、趋势与挑战[J].中国中药杂志,2023,48(16):4536-4544.

[9] 孙钟毓,李浩源,陈丽芳,林泊然,臧恒昌,毛振宾.国内外药品连续制造监管实践与发展的思考[J].中

国食品药品监管,2022(7):26-37.

[10] 上海医药行业协会举办“应用连续制造技术促进医药制造业转型发展研究”开题会[J].上海医药,2021,42(7):34-34.

[11] 梁子辰,唐雪芳,杨平,宋菊,林兆洲,徐翔,秦彦林,包彦宇,张志强,张欣,曲建博,乔延江,徐冰.中药连续制造研究进展和成熟度评估[J].中国中药杂志,2023,48(12):3162-3168.

[12] 尚海宾,陈小平.中药连续逆流提取智能化设计与性能确认[J].流程工业,2023(6):40-43.

[13] 尚海宾,陈小平,张文标,张永乘.基于正交试验优选炙淫羊藿动态逆流提取连续生产工艺[J].化工与医药工程,2024,45(1):53-57.

[14] 唐艺菲,吴闻哲,王健.连续制造在口服固体制剂中的研究与应用[J].中国医药工业杂志,2022,53(9):1227-1239.