

益气养阴口服液制备工艺研究

闫小平 丁会 匡颖 刘守民 (中国中医研究院西苑医院 北京 100091)

益气养阴口服液主要由黄芪、知母、泽泻、天花粉、牡丹皮、黄连、丹参等中药组成。具有益气养阴、清热化痰之功效。临床上适用于治疗气阴两虚、内热血瘀证及Ⅱ型糖尿病。为选择有效剂型,我们设计了3种不同的制备工艺,进行了主要活性成分的定性、定量分析、药效学比较和临床观察,选出了较佳工艺路线,从而保证用药安全、有效。

1 制备工艺

1.1 工艺₁ 处方中牡丹皮蒸馏提取,收集蒸馏液。水溶液部分与其余群药的煎煮液合并,乙醇沉淀,回收乙醇,配液,过滤,加牡丹皮蒸馏液,灌封,灭菌,即得。

1.2 工艺₂ 处方中牡丹皮蒸馏提取,收集蒸馏液。天花粉加水煎煮2次,煎液与牡丹皮水溶液合并、备用。其余中药加70%乙醇回流提取2次,合并乙醇液,回收乙醇,与上述水煎液合并,配液,过滤,加牡丹皮蒸馏液,灌封,灭菌,即得。

1.3 工艺₃ 处方中牡丹皮蒸馏提取,收集蒸馏液。黄芪、丹参、泽泻加80%乙醇提取2次,合并乙醇提取液,回收乙醇,另器保存。药渣与其余中药,加水煎煮2次,煎液与上述牡丹皮水溶液合并,浓缩,乙醇沉淀,回收乙醇,与上述乙醇提取物合并,配液,过滤,加牡丹皮蒸馏液,灌封,灭菌,即得。

2 工艺比较

2.1 一般检查 3个月内,外观检查,工艺₁澄明度较好,沉淀极少。工艺₃澄明度较好,但1周内出现少量沉淀物。工艺₂澄明度极差,2d后出现大量沉淀物,味道极差,患者不易接受。

2.2 成分分析

2.2.1 定性分析 处方中盐酸小檗碱,黄芪

甲甙3种工艺均可检出^[1]。丹参酮为脂溶性成分,在工艺₁中未检出;知母皂甙元在水煎煮工艺中未检出^[1],乙醇提取工艺中可检出。结果见表1。

表1 益气养阴口服液定性分析结果

工艺	黄芪甲甙 TLC	丹参酮ⅡA TLC	知母皂甙元 TLC	盐酸小檗碱 TLC
工艺 ₁	+	-	-	+
工艺 ₂	+	+	+	+
工艺 ₃	+	+	-	+

2.2.2 定量分析 处方中黄芪为本品君药,黄芪甲甙是其有效成分之一。用薄层扫描法测定含量^[1],扫描条件:λ_s = 510nm、λ_R = 610nm、反射法锯齿扫描, SX = 7、ΔY = 0.2mm, slit = 0.4 × 0.4mm 结果见表2。

表2 益气养阴口服液黄芪甲甙定量分析结果

工艺	测得值	$\bar{x} \pm s$	RSD
工艺 ₁	0.46 0.44 0.43	0.44 ± 0.02	3.38%
工艺 ₂	1.37 1.45 1.44	1.42 ± 0.04	3.02%
工艺 ₃	1.93 2.02 1.99	1.98 ± 0.04	2.27%

注:各组间比较 P < 0.001

2.3 药效比较 临床预试发现,工艺₁与工艺₃病人服用后,无不良反应。工艺₂病人服用后2例出现转氨酶偏高,味道也难闻,病人极不易接受,故工艺₂弃之,只做工艺₁与工艺₃的降血糖比较。试验方法:取小白鼠♀♂各半,每组12只,药液分大小剂量组,连续给药半个月后,禁食12h,再给药1次,2h后,静脉注射肾上腺素(0.2mg/g),30min后,从小鼠尾静脉采血,用酶法测定血糖含量,其结果见表3。与模型组比较,益气养阴口服液工艺₃对抗肾上腺素引起的小鼠血糖升高,比工艺₁强,尤以小剂量组为好,有显著性差异。

2.4 临床疗效评价 由我院糖尿病专科大夫对工艺₁与工艺₃进行临床观察。采用随机

表3 对肾上腺素性小鼠血糖的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量(g/kg)	血糖(mmol/L)
工艺 ₁ (大)	12	7.5	12.72±2.55
工艺 ₁ (小)	12	3.8	13.70±2.99
工艺 ₃ (大)	12	7.5	12.81±2.75
工艺 ₃ (小)	12	3.8	12.31±1.06*
模型组	12	/	15.14±3.49
空白对照组	12	/	8.85±1.57

与模型组比较 * $P < 0.05$

分组方法,工艺₁组20例,工艺₃组23例,每日3次,每次20ml,临床结果显示,经治疗后工艺₃FBG较治疗前平均下降14.6%,PBG平均下降17.1%。24h尿糖定量平均下降37.3%,显效35%,有效50%,总有效率为85%。工艺₁显效30%,有效48.9%,总有效率为78.9%。两种工艺比较疗效无显著性差异。但工艺₃组在降血糖,改善症状,体征方面较工艺₁组快、稳定。同时,急慢毒试验证明,工艺₃安全可靠,可应用于临床。

3 讨论

益气养阴口服液3种不同工艺,进行了成分分析,药效学比较和临床评价,结果工艺₃较佳。结果提示,(1)单纯传统的水煮醇沉法,

不利于活性成分的提取,特别选用乙醇沉淀的浓度很重要,醇浓度越高,沉掉的活性成分越多。所以,我们在工艺研究中,要根据药物活性成分的理化性质,临床疗效等几方面设计,优选出较佳工艺。(2)有些中药的活性成分既可用水提取,也可用低浓度的乙醇提取,而且醇提取活性成分含量较高,疗效也较好。但要注意药物的安全性,乙醇提取部分既提高了活性成分的含量,可能也提出了一些毒性成分,如工艺₂,病人服用益气养阴口服液后,治疗中突然2例出现转氨酶偏高,停药后,慢慢恢复正常。(3)药效试验比较中,出现小剂量组对抗肾上腺素引起的小白鼠血糖升高,比大剂量组效果显著,可能是试验设计大剂量组剂量太大,药物在小鼠体内吸收不完全所致。

参考文献

- 1 中华人民共和国药典.一部.广州:广东科学技术出版社,1995.273,272,62,184