

## · 药剂 ·

## 药效—理化指标相结合筛选强肌健力饮的制备工艺

刘东辉 苏子仁 黄意甜 周莉玲(广州中医药大学 510407)

**摘要** 采用肌收缩力药效学指标和黄芪甲甙、总黄酮、总皂甙、总固形物量等理化指标,对强肌健力饮的提取工艺和澄清工艺进行对比研究。确定将方中芳香性药材采用蒸馏法收集挥发油,其药渣与方中非芳香性药材合并煎煮,提取液经75%醇沉,调pH,热处理冷藏,抽滤灌封,灭菌即得成品。

**关键词** 强肌健力饮 工艺筛选

### Selection of Processing Technology of Qiangji Jianli Oral Liquid with a Combination of Pharmacodynamics and Physicochemical Indexes

Liu Donghui, Su Ziren, Huang Yitian, Zhou Liling (Guangzhou University of TCM, 510407)

**Abstract:** The pharmacodynamic index and the contents of astragaloside IV, total flavones, total saponins, and total extractives as physicochemical indexes were used as end-points to develop an optimal processing technology and a clarify technology for Qiangji Jianli oral liquid. The following processing technology was selected: extracting the volatile oil of aromatic herbs by distillation, decocting the mixture of the residue of above aromatic herbs and nonaromatic herbs, precipitating the extractive with 75% alcohol, adjusting the pH value at 5.5~6.0, the filtrating and injecting liquid part into vials as a finished product.

**Key words:** Qiangji Jianli oral liquid, selection of processing technology

强肌健力饮是根据名老中医邓铁涛的经验方制成的口服液,临床治疗脾胃虚损所致的重症肌无力颇具疗效<sup>[1]</sup>。该方在补中益气汤基础上,重用黄芪为君,占46.5%,辅以当归、白术、陈皮、柴胡等7味中药。在制剂工艺研究中,我们用肌收缩力实验确定挥发油的去留和醇沉工艺,以黄芪甲甙、总黄酮、总皂甙、总固形物4个指标进行了工艺对比筛选研究,现将实验结果报告如下。

#### 1 方法与结果

**1.1 芳香水提取工艺研究** 取白术105g、当归85g、陈皮21g、加水10倍,浸泡0.5h,加热蒸馏,收集馏出液数份,每份100ml,直至蒸馏1.5h,测定馏出液挥发油含量。另取白术52.5g、当归42.5g、陈皮10.5g,测定挥发油含量,得油0.26ml。累积提油率按下式

计算,结果如表1。

$$\text{累积提油率}(\%) = \frac{\text{馏份含油量之和}}{0.26 \times 2} \times 100\%$$

表1 不同馏份的挥发油含量

馏份	1	2	3	4
外观	含油层较多 油呈金黄色	含油层最多 油呈黄绿色	含油层较少 油呈黄绿色	不含油层呈 乳白色浑浊
含油量(ml)	0.15	0.20	0.08	0.05
累积提油率	28.8%	67.3%	82.7%	92.3%

结果提示,挥发油采用水蒸汽蒸馏1.5h,已基本提取完全。所得芳香水的体积占所需配制的口服液体积的1/3,含白术、当归、陈皮药材浓度为100%较适合。即芳香水收率为100%。

#### 1.2 挥发油药效学实验

**1.2.1 药液的制备** 取当归、白术、陈皮共281g,加10倍量的水蒸馏1.5h,收集馏出液

约 280ml,冷藏备用。药渣再与黄芪等 5 味药材 923g,加 8 倍量水煎煮 3 次,每次 1.5h,过滤,合并 3 次煎液,浓缩至 600ml。取 300ml 稠膏加入 140ml 馏出液,混匀,为含挥发油药液 A。另取 300ml 稠膏加入 140ml 水,为不含挥发油药液 B。

**1.2.2 药效学实验** 按蛙腹直肌和坐骨神经腓肠肌实验法<sup>[2]</sup>进行,结果见表 2。药效学

表 2 挥发油对药效学的影响

组别	剂量 (ml)	腹直肌肌力 (mm)	腓肠肌收缩力 (mm)	Ach 致腓肠肌收缩力 (mm)
生理盐水	1.6	0±0	0±0	0±0
A 液	1.6	↑15.0±13.6**	↑15.3±13.6*	↑26.7±23.4*
B 液	1.6	↑9.9±7.3**	↑1.3±2.8	↑14.7±9.7*

注:与生理盐水比较 \* P<0.05, \*\* P<0.01; ↑表示肌收缩力“加强”; n=10

实验结果显示,含油强肌健力饮作用较无油药液强;与生理盐水对比,在腹直肌、腓肠肌及 Ach 致腓肠肌收缩肌力均有显著的增强作用。结果提示,含油药液比无油药液效果好。

**1.3 黄芪水煎、醇提的选择** 黄芪占全方药材的 46.5%,故单独进行研究。

**1.3.1** 取黄芪 6 剂量,加 8 倍量水,煎煮 2 次,每次 1.0h,过滤,合并滤液,浓缩成每 ml 相当于 1g 的药液。

**1.3.2** 取黄芪 6 剂量,加 7 倍 70%乙醇,回流提取 2 次,每次 1.0h,过滤,合并滤液,浓缩成每 ml 相当于 1g 的药液。

测定上述 2 种药液黄芪甲甙含量<sup>[3]</sup>,结果见表 3。结果表明,黄芪采用水提、醇提,

表 3 黄芪醇提、水提液中黄芪甲甙含量

样品	黄芪甲甙 (ml/剂*)			$\bar{x} \pm s$	提取率
药材(85g)	17.0	17.5	17.4	17.3±0.26	100%
黄芪水提液	14.6	14.9	15.2	14.9±0.37	86.1%
黄芪醇提液	15.9	14.6	15.1	15.2±0.66	87.9%

\*:每剂药按汤剂处方量计算,原料采用含黄芪甲甙 0.20mg/g 的黄芪

其黄芪甲甙提取量无显著性差异。鉴于醇提成本远远高于水提,故选用水提工艺。

**1.4 全方煎煮时间的选择** 取全方 200 剂

药材,加水量 8 倍,煎煮 2 次,每次 1.5h 或 1.0h,过滤,合并滤液,浓缩成每 ml 相当于 1.5g 药材的溶液,此时测定相对密度为 1.15 (80℃测量)。测定各项指标<sup>[3]</sup>,结果见表 4。

表 4 煎煮时间对各主要成分的影响

煎煮时间	1.0h	1.5h
总黄酮 (mg/100ml, n=3)	388.6±0.39	402.8±4.3
黄芪甲甙 (mg/剂)	14.69±0.39	14.62±0.26
总皂甙 (% W/V n=3)	0.911±0.020	0.996±0.017
总固物 (% W/V n=3)	46.60±0.32	46.65±0.64

结果表明:煎煮 1.5h 较 1.0h 总黄酮略高 3.6%,总皂甙高 9.4%,提示提取时宜采用煎煮 1.5h。黄芪采用单煎、共煎,其黄芪甲甙提取量无显著性差异。

**1.5 全方煎煮次数的选择** 取全方 5 剂,加水量 8 倍,先煎煮 2 次,每次 1.5h,过滤,合并滤液,浓缩成 900ml,备用。另将药渣第 3 次加水量 8 倍煎煮 1.5h,前 2 煎药液与第 3 煎药液分别测定各项指标,结果见表 5。结果表

表 5 煎煮次数对各主要成分的影响

煎煮次数	第 1、2 煎药液	第 3 煎药液
黄芪甲甙 (mg/剂)	12.09±0.86	2.79±0.01
总皂甙 (g/剂)	0.692	0.212
总黄酮 (mg/剂)	383.78±2.15	90.30±1.00
总固物 (%)	45.27	9.53

明,第 3 次煎液主要成分含量较少,约为前 2 次煎出量的 20%~30%。为了充分利用药材,宜煎煮 3 次。

**1.6 澄清工艺筛选**

**1.6.1 离心去沉淀法** 取同批药液 240ml,置离心机中,于 5000rpm 离心 5min。得上清液,洗涤沉淀,离心,合并上清液,浓缩,调整到 240ml,得强肌健原液。

**1.6.2 水提醇沉法** 取同批药液 240ml,加 95%乙醇 720ml,搅匀,放置 24h,过滤,洗涤残渣。滤液挥去乙醇,调整到 240ml,得强肌健醇沉液。

**1.6.3 吸附澄清法** 取同批药液 240ml,加 3%蛋清,搅匀,加热煮沸,离心过滤,洗涤,调整到 240ml,得强肌健 A 液。

**1.6.4 综合处理法** 取同批药液 240ml,加 95%乙醇 720ml,搅匀,放置 24h,过滤,洗涤残渣。滤液浓缩至 240ml,105 C 加热 1h,5 C 以下冷藏 15d,过滤,得强肌健 B 液。

上述 4 种药液,以多次高压加热(115 C

× 30min),静置观察性状。结果可见,5 次热压处理后,只有强肌健 B 液保持澄清透明。将上述 4 种药液,以 14000rpm 离心 3min,结果可见,只有强肌健 B 液无沉积物。测定各主要成分指标,结果如表 6。

表 6 不同澄清工艺对各主要成分的影响

工艺指标	强肌健原液	强肌健醇沉液	强肌健 A 液	强肌健 B 液
黄芪甲甙(mg/剂)	14.84±0.37	13.58±1.41	12.93±0.024	13.70±1.58
总皂甙(%)	0.715±0.009	0.757±0.010	0.673±0.033	0.692±0.028
总黄酮(mg/100ml)	352.4±3.4	370.3±9.0	374.3±13.44	365.2±8.5
总氮量(mg/100ml)	109.1±5.5	90.0±0	107.0±1.6	91.1±4.5
总固物(%)	42.11±1.17	41.30±0.12	44.69±0.24	41.05±0.25

**1.7 醇沉对主要药效学的影响** 取强肌健力饮水提液,水提 75%醇沉液及醇沉淀物,按蛙腹直肌实验法<sup>[2]</sup>和蛙坐骨神经腓肠肌法<sup>[2]</sup>进行实验,结果如表 7。结果显示,强肌

表 7 醇沉对主要药效学的影响

组别	蛙腹直肌收缩力(mm)	蛙腓肠肌收缩力(mm)
任氏液	↑ 0±0	↑ 0±0
强肌健水提液	↑ 7.90±4.30**	↑ 2.80±1.14**
强肌健醇沉液	↑ 7.40±4.72**	↑ 2.50±1.08**
强肌健醇沉淀物	↑ 0.20±0.63	↑ 0±0
Ach	↑ ±1.90**	↑ 7.60±1.58**

注:↑表示收缩力增加;与任氏液组比较\*\* $P<0.01$ ;n=10,剂量均为 1.6ml

健水提液和强肌健水提醇沉液均有显著增强离体青蛙腹直肌、腓肠肌的收缩力,且两者无显著差异。而醇沉淀物无显著性增强横纹肌的作用,提示醇沉不影响该方的主要药效。

**1.8 pH 值对物理稳定性的影响** 取澄清的药液 2 份,其中 1 份用 10%NaOH 调节 pH 至 5.5,静置 24h,离心过滤,得滤液。将调 pH 与未调 pH 的 2 份药液,热压(115 C × 30min)与冷藏 24h 相间处理 5 次,静置观察性状,结果显示,pH5.5 药液的热稳定性较好。当 pH>6 时,颜色加深。

**1.9 灭菌方法的选择** 取刚配好的强肌健力饮,分成 3 份,分别加 0.2%山梨酸钾,100 C × 30min,105 C × 30min 处理,分别放置 24h,10d 后观察,结果显示,灭菌方法以 100 C 灭菌 30min 为佳。

## 2 小结与讨论

**2.1 强肌健力饮是治疗重症肌无力的验方。** 临床运用汤剂容纳的成分较多,而口服液制备需要提取精制,对化学成分及药效均可能有影响。该方挥发油有无药效,以及醇沉去杂时是否影响药效,直接关系到汤剂向口服液剂型转变后的临床药效。通过观察肌收缩力主要药效指标,结合君药黄芪的有效成分黄芪甲甙、和方中的主要成分总皂甙、总黄酮的跟踪,确保口服液物理性状稳定,化学成分和主要药效接近汤剂的制备工艺。该口服液除调 pH 外,不需加其它调味剂。

**2.2 工艺研究结果确定** 将方中芳香性药材采用蒸馏法提取挥发油,药渣与方中非芳香性药材合并煎煮,提取液以 75%醇沉,热处理冷藏,调 pH5.5,抽滤灌封,100 C 灭菌 30min。每支 20ml,含药材 24g,含干膏(固形物)32.8%。

### 参考文献

- 1 邓铁涛. 强肌健力饮治疗重症肌无力的理论、临床与药理. 中药药理与临床研究进展. 第一册. 北京:军事医学科学出版社,1995. 121
- 2 徐叔云主编. 药理实验方法学. 北京:人民卫生出版社,1980. 571~594
- 3 苏子仁,黄意甜,刘东辉等. 薄层扫描法测定强肌健力饮中黄芪甲甙的含量. 中药新药与临床药理,1997,8(4):228~229

(收稿:1998-01-21)