

小半夏加茯苓汤口服液制备工艺的研究*

李江, 冯泳, 邱德文, 陈洪权(贵阳中医学院药学系, 贵阳 550002)

摘要: 小半夏加茯苓汤是东汉张仲景的止吐经典方。该方服用方法仍停留在传统水煎剂方法上, 不方便患者服用。本文以药理验证来探讨小半夏加茯苓汤口服液的制备工艺、质量控制等问题。通过药效评价, 认为离心方法是一种简便可行的制备方法。使用该方法制备制剂具有成本低廉, 质量良好, 疗效稳定, 澄明度好等优点。

关键词: 小半夏加茯苓汤; 口服液; 止吐; 离心法; 制备工艺

中图分类号: R283.6 **文献标识码:** D **文章编号:** 1005-9903(2000)04-0019-03

小半夏加茯苓汤出自张仲景《金匱要略·痰饮篇》。原文云:“卒呕吐, 心下痞, 膈间有水, 眩悸者, 小半夏加茯苓汤主之”;“先渴后呕, 为水停心下, 此属饮家, 小半夏加茯苓汤主之。”^[1]

小半夏加茯苓汤有和胃散饮, 降逆止呕之功效, 临床上常用于各种原因所致呕吐, 如一般性饮食呕吐, 妊娠呕吐, 运动病, 脘腹冷痛等呕吐症。此外还用于化疗药物治疗肿瘤所致的呕吐及一些非呕吐症, 如心悸, 咳喘等。药理实验表明小半夏加茯苓汤能对抗硫酸铜所致家鸽的呕吐和使小鼠小肠蠕动减慢

及中枢镇静作用加强。同时发现小半夏加茯苓汤能对抗顺铂兴奋胃肠平滑肌, 使胃肠平滑肌强直收缩次数及呕吐次数明显减少^[2]。综上所述, 小半夏加茯苓汤是一疗效卓著的经典方。该方作用机理研究已相应展开, 且取得不少成绩。本文在这些研究基础上, 考虑将其研制成口服液并通过药效来优选制备工艺。

1 实验材料

药品: 小半夏加茯苓汤各种剂型均自制。

试剂: 硫酸铜(成都第三制药厂 批号: 980802); 明胶(北京化学试剂公司, 批号: 950510); 丹宁酸(重庆市璧山再制试剂研究所, 批号: 930331); 吐温-80(重庆化学试剂总厂, 批号: 960306)。

收稿日期: 1999-10-27

* 基金项目: 贵州省教委重点课题

仪器:离心机(北京医用离心机厂产);CO₂超临界萃取装置(中科院贵阳地球化学研究所提供)。

动物:家鸽,健康,雌雄不等。体重330.4±25.6g。

2 方法与结果

2.1 提取工艺的筛选 本方在提取问题上,生姜挥发油的处理是关键。但所有研究尚未明确生姜挥发油在本方止呕作用中是否发挥主要作用,本方千百年来一直沿用传统水煎剂,且疗效未受到怀疑。我们考虑用药理方法解决此问题;先将生姜挥发油提取出来,药渣再与其他两味药按传统方法煎煮得药液,然后将挥发油酌加进去,得一新制剂(以下简称提油剂),将之与原方进行药理验证,筛选出最佳提取方法。

2.2 不同提取液的制备 原方严格传统制备方法得原方水煎剂(1g/ml)。提油剂:将生姜洗净,切片,于40℃下烘干粉碎,利用CO₂超临界萃取装置将干姜粉提取得挥发油,药渣与半夏和茯苓按传统煎煮条件煎煮,浓缩至一定浓度,将挥发油按比例加入其中,再加适量吐温-80,搅匀,调整浓度至(1g/ml),备用。

2.3 药效比较 仿文献^[3]取健康家鸽30只,随机分成生理盐水(NS)对照组;原方煎剂组;提油剂组。每组10只。实验前禁食4h(不禁水)。观察标准为家鸽两翼稍抬,头部向前,吐或不吐食,继后抬头,恢复平静,记为一次呕吐。观察指标为:呕吐潜伏期(min),呕吐次数(次/h)。各组动物先按140mg/kg灌以2%的硫酸铜溶液,接着按表中的要求灌以相应的药液20g/kg,立即观察1h内各组家鸽上述指标。结果见表1^[3]。

实验结果表明,提油剂与NS组的作用无显著差异,而原方煎剂与NS组的作用相比有显著差异($P < 0.01$)。挥发油在本方中不起止呕作用,因此可以认为,按原方条件煎煮提取,不影响药液质量,关键在于下一步口

服液澄明度的处理和控制在。

表1 两种方法制备药液对硫酸铜所致家鸽呕吐的影响($n=10; \bar{x} \pm s$)

组别	呕吐潜伏期 (min)	呕吐次数 (次/h)
NS	19.56±5.79	11.56±4.72
原方煎剂	59.57±9.85**	2.86±2.94**
提油剂	23.00±13.70	6.20±3.66

与NS组相比 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (下同)

2.4 精制工艺的筛选 口服液常用的精制方法有水醇法,澄清剂法,离心法,超滤法等。一般说来,各种方法有自己的优缺点,使用时应根据药物成分及其性质等具体问题选用合适的方法。综合考虑各方面的可行性,我们选用水醇法、离心法及澄清剂法三种,以澄明度和药效为考察指标筛选出最佳制备方法^[4]。

2.5 供试样品的制备 水醇法:称取三份药,按原方条件煎煮的三份药液分别加入95%乙醇使合醇量分别为50%,60%,70%,进行醇沉,静置一夜,分别滤过,其中70%醇沉液的保留并另装,加蒸馏水稀释至42ml。三份醇沉液水浴挥掉乙醇加蒸馏水至42ml,冷藏备用。

澄清剂法:称取药物,按原方条件煎得药液。将明胶、丹宁分别配成2%溶液。在18~25℃下分别加入明胶、丹宁液各21ml同时不断搅拌使反应完全,静置一夜,滤过,收集滤液浓缩至一定程度,再酌加明胶、丹宁沉淀一次。两次沉淀合并,用蒸馏水稀释至42ml混悬液。滤液调整体积至42ml,冷藏备用^[5]。

离心法:称取药物,按原方条件煎得药液,于25℃下离心,转速4000r/min,时间15min。所得离心液,沉淀分别用蒸馏水稀释至42ml,冷藏备用^[6]。

2.6 药效评价 取健康家鸽90只,按表2随机分成9组,每组10只。操作方法和观察指标同上。结果见表2。

2.7 澄明度考查(加速实验法) 将50%、60%、70%醇沉液、离心液及澄清剂液加热至

40℃并保持30min,然后于5℃下冷藏48h,再与原来状态相比,通过性状观察,结果见表3^[7]。

结果表明:醇沉与澄清剂法易使口服液有效成分损失,唯离心方法保持原有疗效,而且药液的澄明度较好。因此离心方法是制备小半夏加茯苓汤口服液的最佳方法。

表2 不同精制方法制备口服液对硫酸铜所致家鸽呕吐的影响($n=10; \bar{x} \pm s$)

组别	呕吐潜伏期 (min)	呕吐次数 (次/h)
NS	17.40±6.87	9.00±2.90
原方煎剂	59.57±9.85	2.86±2.94
50%醇沉液	23.75±3.67 ^{##}	5.50±1.80 [#]
60%醇沉液	22.90±14.31 ^{##}	4.10±2.07 [#]
70%醇沉液	26.88±8.87 ^{***}	4.25±1.20 ^{*#}
70%醇沉沉淀	46.13±9.80 ^{**}	3.75±2.38 ^{**}
离心液	53.16±17.18 ^{**}	5.83±2.48 ^{**}
离心沉淀	37.67±14.66 ^{***}	8.78±6.39 ^{##}
澄清液	25.60±14.69 ^{##}	12.30±3.58 ^{##}
澄清沉淀	26.10±11.48 ^{##}	10.10±3.59 ^{##}

与原方相比[#] $P < 0.05$; ^{##} $P < 0.01$;

表3 加热对口服液澄明度的影响

口服液	50%醇沉液	60%醇沉液	70%醇沉液	离心液	澄清液
澄明度	实验前 5+	5+	5+	5+	5+
	实验后 2+	3+	3+	5+	3+
色泽	实验前 棕黄色	淡棕黄色	淡棕黄色	鲜姜黄色	鲜姜黄色
	实验后 淡棕黄色	淡棕黄色	淡棕黄色	鲜姜黄色	灰黄色

注:5+表示相对最澄明;3+表示振摇有悬浮颗粒;2+表示易察出,可见沉淀

3 小结与讨论

小半夏加茯苓汤为一疗效卓著的经典方,不仅经受了千百年来临床考验,而且有

现代研究也证明了这点。本文通过实验证实了小半夏加茯苓汤按原方水煎剂方法进行提取,疗效优于提油剂,生姜挥发油不是止呕成分,可能因其持有刺激性引起呕吐,故提取工艺以原方水煎剂为佳。使用醇沉等方法对本制剂有效成分易造成损失,且成本很高。而使用离心方法,不仅成本低廉,工艺简单,对有效成分不造成破坏和损失,除掉杂质效率也很高,疗效也能得到保证。因此,离心法是小半夏加茯苓汤口服液提取精制的良好工艺。

参考文献:

- [1] 冯泳,邱德文.小半夏加茯苓汤止呕作用的文献研究[J].贵阳中医学院学报,1998,20(1):52~54.
- [2] 隋艳华,邱德文,李江,等.小半夏加茯苓汤止吐作用的实验研究[J].中国中医基础医学杂志,1998,4(3):26~29.
- [3] 陈奇主编.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1993.433~434.
- [4] 许小军,冯洪江.提高中药口服液澄明度的工艺进展[J].时珍国药研究,1997,8(4):363~364.
- [5] 黄兰珍,张嘉珍,苏美凤.中成药口服液制剂澄清与过滤的工艺研究[J].中成药,1993,15(11):6~7.
- [6] 孙红月,苏彦珍,胡奇芬.低温离心法制备生脉口服液的工艺优选[J].中国中药杂志,1999,24(3):156~157.
- [7] 杜成安,严襄陵,方剑文,等.吸附澄清法在中药水提液澄清中的应用研究[J].中成药,1993,15(11):2~6.