

丹参制剂的研究现状及其开发的几点思考

张 军¹, 刘 璐², 赖小平¹, 刘 良³

(1. 广州中医药大学 新药开发研究中心, 广东 广州 510405; 2. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100050; 3. 香港浸会大学, 香港)

摘要: 总结丹参药材中两类有效部位——脂溶性丹参酮类和水溶性丹参酚酸类的药理作用; 分析丹参制剂的工艺现状, 归纳现有丹参制剂存在的局限性; 提出运用新辅料、新工艺解决丹参制剂局限性的思路, 为开发新制剂, 提高中药制剂技术含量提供借鉴。

关键词: 丹参制剂; 大孔树脂; 固体分散体; 缓释制剂

中图分类号: R283.3 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)10-0954-02

Current status and suggested methods of manufacturing in *RADIX SALVIAE MILTIORRHIZAE* PREPARATION

ZHANG Jun¹, LIU Lu², LAI Xiao-ping¹, LIU Liang³

(1. New Drug Research and Develop Center of Guangzhou University of TCM, Guangzhou Guangdong 510405, China; 2. Center for Drug Evaluation, SDA, Beijing 100050, China; 3. Hong Kong Baptist University, Hong Kong, China)

Key words *RADIX SALVIAE MILTIORRHIZAE* PREPARATION; macroporous resin; solid dispersion preparation; sustained release medication

丹参是活血化瘀的常用中药, 广泛应用于心血管等中药复方中, 以丹参为主药的中药制剂开发也相当活跃, 本文总结现有制剂开发现状, 归纳存在问题, 提出了改进丹参制剂提取、精制、成型工艺的几点思路。

1 丹参药材中有效成分的药理研究

丹参中具有活血化瘀活性的有效部位有两类: 脂溶性丹参酮类和水溶性丹参酚酸类。

1.1 脂溶性丹参酮类: 包括丹参酮Ⅱ_A、隐丹参酮、丹参酮Ⅰ、去氢丹参酮Ⅱ等成分。药理研究表明丹参酮Ⅱ_A具有抗血小板聚集作用^[1]、抗血栓作用^[2]和对实验性心肌缺血和再灌注损伤具有保护作用。丹参酮Ⅱ_A磺酸钠能通过钙拮抗作用减少或抑制异丙基肾上腺素引起的心肌线粒体钙超载, 从而起到保护线粒体和心肌细胞因遭受高钙冲击而致细胞坏死作用, 并能促进缺血心肌 ATP 的合成^[3]。体内药代动力学实验表明静注隐丹参酮在猪体内分布较快、较广, 消除较快, 并可迅速代谢为丹参酮Ⅱ_A^[4]。

1.2 水溶性丹参酚酸类: 包括丹酚酸 A~G、迷迭香酸及其甲酯、丹参素、原儿茶醛、原儿茶酸等成分。药理研究表明丹参酚酸类成分具有抗血小板聚集作用^[5]、抗血栓形成作用^[6]、改善微循环作用^[7]、抗氧化损伤作用^[8,9]和多途径发挥心肌保护作用^[10]。丹参素在家兔体内药代动力学实验表明经耳快速静注丹参素, 药代动力学为单室模型, 其消除速率常数和生物半衰期各为 $K_d = (0.0456 \pm 0.0141) \text{ min}^{-1}$, $T_{1/2\beta} = (16.58 \pm 5.768) \text{ min}$, 表明体内消除较快^[11]。

2 丹参制剂的工艺现状

2.2 提取工艺

2.2.1 水提工艺路线: 如精制冠心颗粒(片)由丹参、赤芍、川芎、红花、降香等药材组成, 丹参等药材采用水提 3 次, 第一次 2 h, 第二次 1.5 h, 第三次 1 h, 浓缩后成型^[12]。精制冠心颗粒载药量为 1 g 生药/g, 精制冠心片载药量为 0.96 克生药/片。

2.1.2 先醇提后水提工艺路线: 冠心丹参片由丹参、三七、降香油等组成, 丹参粉碎为中粉后采用 90% 乙醇渗漉, 药渣以水提取两次, 每次 1 h, 浓缩后制粒压片^[12]。复方丹参片由丹参、三七、冰片等组成, 丹参粉碎为中粉后, 提取 3 次, 第一次以乙醇提取 1.5 h, 单独回收乙醇浓缩, 第二次以 50% 乙醇提取 1.5 h, 第三次以水提取 2 h, 第二次与第三次合并浓缩后与第一次浓缩液合并制粒压片^[12]。冠心丹参片载药量为 0.4 克生药/片。复方丹参片载药量为 0.6 克生药/片。

2.1.3 醇提工艺路线: 如丹参酮胶囊。

2.1.4 水提醇沉工艺路线: 如丹参注射液。

基于对丹参药材中有效部位和有效成分认识的差异, 丹参制剂的提取工艺路线相差较大。上述路线 1、4 着重提取水溶性酚酸类, 路线 3 着重提取脂溶性丹参酮类, 路线 2 提取脂溶性丹参酮和水溶性酚酸类两部分。

2.2 现有工艺路线的局限性

2.2.1 丹参酮类醇提工艺: 在提取阶段丹参酮类得率较高, 但在回收乙醇浓缩、干燥阶段丹参酮类损失较多, 导致在制

(20) 收稿日期: 2001-06-20

作者简介: 张 军 (1971-), 山东人, 广州中医药大学中药学硕士, 主管中药师。研究方向: 新辅料在中药制剂中的应用探讨。

Tel (020) 86591233-2362

剂中的保留率较低和含量重现性差。文献^[13]报道丹参乙醇浸膏中的丹参酮Ⅱ_A在烘干过程中的损失随温度升高和时间延长而增加; 80℃和 100℃烘干 5 h其损失达 50% 以上。

2.2.2 酚酸类提取工艺: 由于水溶性酚酸类成分的理化性质有所不同, 稳定性有较大差异, 因而提取工艺的研究应多指标综合考虑, 尤其要注意丹参药材中含量较高、活性较强的丹酚酸 B等缩合酚酸。文献研究比较了水提对丹参中丹酚酸 A~ G 迷迭香酸、原儿茶醛提取率的影响, 显示丹参药材热提 0.5 h后, 丹酚酸 A~ G 迷迭香酸及其甲酯在提取液中的含量随提取时间的延长不断降低, 推测由于成分的聚合分解所致^[14]。

2.2.3 水提醇沉精制工艺: 由于丹参药材水提得膏率高, 若水提物直接用于制剂则制剂生药含量低, 如上述列举制剂中的生药含量。目前多采用醇沉精制方法对丹参药材水提液进行精制处理, 研究表明醇沉会引起丹参素的损失, 在丹参注射液生产过程第 1次、第 2次醇沉淀物中提出的丹参素约为原药液的 40%^[15]。

3 运用新工艺、新辅料提高丹参制剂的质量

3.1 运用超临界萃取技术提取富集丹参酮类有效部位: 超临界萃取技术对于脂溶性成分的提取具有提取得率高、提取物有效成分含量富集等优势, 如我们通过对丹参超临界萃取物的 HPLC分析, 实验表明其中解析Ⅱ产物中丹参酮Ⅱ_A含量为 11.38%, 隐丹参酮为 5.22%, 丹参酮Ⅰ为 4.57%, 解析Ⅰ产物中丹参酮Ⅱ_A含量为 43.55%, 隐丹参酮为 3.29%, 丹参酮Ⅰ为 7.60%, 总丹参酮类成分得到富集, 并且已验证该工艺在工业化大生产中具有可行性。

3.2 丹参药材中水溶性酚酸类的提取精制方式: 综合考虑丹酚酸 B丹参素、原儿茶醛等的提取率, 确定提取丹酚酸类的提取路线和提取条件, 根据制剂需要和生产可行性, 选择组合适宜的精制技术如絮凝剂、醇沉、大孔树脂、超滤精制丹参药材水提物, 富集丹参酚酸类有效部位, 提高制剂中生药含量。通过我们对上述常用精制方式的初步比较研究, 结果表明适宜的大孔树脂精制可在保留提取液中酚酸类成分的同时, 大大降低总固形物得率, 从而提高制剂载药量。

3.3 运用固体分散剂技术, 提高丹参酮类成分的溶出度: 丹参酮类几乎不溶于水, 制剂的体外溶出差。经测定某批复方丹参片在人工胃液中隐丹参酮最大溶出度为 25%, 丹参酮Ⅱ_A溶出未测到; 某批丹参酮胶囊在人工胃液中隐丹参酮最大溶出度为 1.26%, 丹参酮Ⅱ_A溶出未测到。药代动力学实验也证明丹参酮类口服吸收差。因此丹参酮类属于口服给药溶出差、生物利用度低的成分。能否运用固体分散剂技术, 筛选合适的辅料种类和工艺条件, 改善丹参酮类的体外溶出, 从而提高丹参酮类成分的临床疗效提供途径值得探讨。

4 运用缓释技术, 研究丹参酚酸类新制剂

西药制剂缓释的研究较为成熟, HPM C(羟丙基甲基纤

维素)、EC(乙基纤维素)等缓释辅料已广泛运用于西药缓释制剂中。而丹参心血管活性的水溶性有效部位已较明确为水溶性酚酸类, 其制剂的临床应用为需要较长时间维持血药浓度和药效的心血管领域, 在此前提下, 借鉴西药研究基础, 制备丹参提取物的缓释制剂以供药理和临床筛选具有一定的意义。

丹参素在家兔体内药代动力学实验表明其体内消除过程较快, 为较长时间维持丹参素等有效成分的浓度, 避免血药浓度的波动, 丹参制剂中有效成分呈缓释过程, 对提高临床疗效具有一定的理论优势。

我们选用 HPM C制备丹参提取物的缓释制剂, 实验结果显示其中丹参素在缓释制剂中的溶出符合 Higuchi 方程, 初步探讨了影响释药速度的因素, 实验结果另文发表。

5 结语

丹参制剂的开发应不断借鉴、吸收本学科和相关学科的新进展, 合理运用新技术, 不断创新, 以真实的临床疗效作为评价创新合理性的标准, 才能走出低水平重复的研究层次, 从而推陈出新, 提高中药制剂的技术含量。

参考文献:

- [1] 施永德. 丹参及其三种化学提取物的抗凝血作用研究 [J]. 中药通报, 1986, 11(7): 48-50.
- [2] 王中枢, 杨洪得, 李惠珍, 等. 丹参酮Ⅱ_A磺酸钠的促纤溶作用 [J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(10): 608-610.
- [3] 陈恩鸿. 丹参酮Ⅱ_A磺酸钠对异丙基肾上腺素引起的心肌线粒体积蓄 Ca^{2+} 的保护作用 [J]. 生物药理学杂志, 1988, 4(2): 88-92.
- [4] 薛明, 崔颖, 汪汉卿, 等. 隐丹参酮及其代谢物在猪体内药代动力学的研究 [J]. 药学报, 1999, 34(2): 81-84.
- [5] 徐理纳. 丹参多种水溶性成分抗血小板聚集和微循环改善作用 [A]. 中国中西医结合学会活血化瘀研究会. 血瘀证与活血化瘀 [C]. 北京: 学苑出版社, 1990.
- [6] 邹正午, 徐理纳, 田金英. 迷迭香酸抗血栓和抗血小板聚集的作用 [J]. 药学报, 1993, 28(4): 241-245.
- [7] 程彰华, 楼亚平, 戴华娟, 等. 丹参素对微循环障碍和血浆乳酸含量影响的研究 [J]. 上海医科大学学报, 1987, (1): 25-29.
- [8] 徐理纳. 丹参多种水溶性成分抗氧化作用 [A]. 中国中西医结合学会活血化瘀研究会. 血瘀证与活血化瘀 [C]. 北京: 学苑出版社, 1990.
- [9] 唐立辉, 王孝铭, 梁殿权. 丹参素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国病理生理杂志, 1989, 5(2): 65-69.
- [10] 江文德, 陈玉华, 王迎平, 等. 丹参素及另外三种水溶性成分抗心肌缺血和冠状动脉作用的影响 [J]. 上海第一医学院学报, 1982, 9(1): 13-20.
- [11] 何怀冰, 王蓓, 陈云, 等. 荧光光谱法测定家兔中丹参素血药浓度及其药物动力学参数 [J]. 上海第一医学院学报, 1983, 10(4): 295-300.
- [12] 中国药典 [S]. 2000年版. 一部.
- [13] 曾元儿, 徐晖. 烘干温度和时间对丹参乙醇浸膏中丹参酮Ⅱ_A含量的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 1997, 8(1): 38-39.
- [14] 李静, 何丽一, 宋万志. 丹参中水溶性酚酸成分的薄层扫描测定法 [J]. 药理学报, 1993, 28(7): 543-547.
- [15] 崔吉卫, 赵学崑. 丹参注射液工艺改革的初步探讨 [J]. 中成药, 1990, 12(10): 6-7.