

浅谈中药复方制剂质量控制中定量指标的选择思路

金芳¹, 许浚²

(1. 国家药品审评中心, 北京 100038; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

由于中药具有成分复杂、有效成分不够清楚、所含成分量较低等特点, 加之处方中各药味处理方式不同, 中药复方制剂中如何选择合适的定量指标一直难以统一。现围绕中药新药注册中定量指标选择方面存在的一些问题提出如下建议, 仅供研制者参考。

1 定量指标应首选已明确的活性成分, 以确保制剂有效

现有研究基本证实水溶性的酚酸类化合物是丹参活血化瘀作用的主要活性成分。《中国药典》2005 年版一部已规定丹参药材中丹参酚酸 B 的量不少于 3%。因此以丹参活血化瘀为主药的制剂中, 应测定丹参酚酸的量, 以保证制剂的有效性。

定量指标的选择, 除了是以控制制剂的最终产品质量外, 还与制剂的剂型选择、工艺路线选择等有着极其重要的关系。如某一单位同时申报了一个含丹参的复方注射液和冻干粉(治疗冠心病), 在工艺研究中和质量标准定量测定项中只考察了丹参素的量。经临床试验发现, 注射液疗效不如冻干粉, 且不稳定。对注射液和冻干粉的工艺和质量进一步分析时发现, 冻干粉的制备过程和最终产品中均能检测到丹酚酸。因此, 在冻干粉质量标准中建立了丹酚酸的测定项, 稳定性考察证明制剂中丹酚酸基本稳定。注射液因丹酚酸量低或有的批号测不到, 则无法建立其测定项, 稳定性试验发现注射液中丹酚酸成分不稳定。这说明本品更适合制成冻干粉, 或者说注射液的制备工艺不太合理。如在研制阶段能以丹酚酸作为指标进行工艺和制剂质量、稳定性考察, 即可以发现并避免上述问题。可见, 选择一个活性成分作为制剂的质控指标, 能对剂型的选择、工艺路线的确定、制剂稳定性考察均有监控作用, 从而保证制剂的疗效。

2 定量指标应选择影响制剂安全性的毒性成分, 以保证制剂的安全

处方中含有标明剧毒或大毒的药味时, 内服制剂和外用制剂用于疮面、黏膜等易吸收的部位或其中添加了促进药物透皮吸收的促透剂的, 应建立相应的毒性成分的限量检测法或定量测定法, 且要求有严格的限量, 以确保制剂的安全。

对中毒剂量与致死量十分接近的毒剧成分, 如川乌、草乌、附子、雪上一枝蒿中的乌头碱、雄黄中的三氧化二砷、银朱中的游离汞等, 应建立限量测定法, 规定其量的上限, 以确保制剂的安全。对既是有毒成分又是活性成分的, 如雷公藤和昆明山海棠的雷公藤甲素、马钱子中的土的宁、八角枫中的毒藜

碱等生物碱、洋金花中的东莨菪碱等生物碱、秋水仙中的秋水仙碱、桃儿七中的鬼臼毒素、骆驼蓬子中的生物碱等, 应建立定量测定法, 在制剂中规定严格的量的范围, 同时严格控制投料药材中毒性成分的量, 保证制剂的安全和有效。

含有现代研究证明对机体具有毒性的马兜铃酸药材(如细辛)的制剂, 应建立马兜铃酸限量检测, 一般要求不得检出。

3 定量指标既要有一定的专属性, 还应有一定的代表性

由于中药成分复杂, 可测定的成分不多, 且许多药材共含相同成分的现象较普遍, 这就要求所选的定量指标有一定的专属性, 能对含有此成分的药味及与此药味以同一工艺制得的制剂有一定的监控作用。如许多药材中共含有芦丁、甾醇、绿原酸、橙皮苷等, 黄连和黄柏共含小檗碱, 威灵仙、女贞子和牛膝共含齐墩果酸等, 选择此类成分作为复方制剂定量指标时应注意是否有针对性。

由于中药复方制剂往往采取多种工艺处理药味, 因此, 在选择制剂定量指标时还应考虑所选指标是否能反映大部分药味的提取、纯化工艺情况。如某一胶囊剂, 含有三七和人参等 5 味药, 三七粉碎入药为方中君药, 人参与其他药味以 75% 乙醇提取, 质量标准中测定了人参皂苷 Rb 和 Rg₁。由于三七和人参中均含有 Rb 和 Rg₁, 测定人参皂苷 Rb 和 Rg₁ 总量既不能控制粉碎部分三七的质量, 也不能反映人参等药味的提取情况。如能建立三七皂苷 R₁ 的测定方法, 再选择 75% 乙醇提取部位的某一特征成分进行测定, 其质控意义大于以人参皂苷的 Rb 和 Rg₁ 为质控指标的质量标准。

4 定量测定指标应体现对制剂质量的可控性

当测得成分的量低于制剂量的万分之一时, 已基本没有质控意义。出现较多的有阿魏酸、柚皮苷、黄芪甲苷、五味子醇甲、绿原酸等, 由于它们在药材中的量较低、工艺提取不完全或本身不稳定等因素, 在制剂中的最终量一般均较低, 对制剂的质控性较差。

5 应重视大类成分和挥发性成分的测定

对于处方药味较少且所含大类成分如总黄酮、总皂苷、总生物碱等的量较高的制剂, 也可适当增加总类成分的定量测定。大类成分的检测中, 应特别注意排除制剂中背景的干扰。如采用分光光度法测定总黄酮时, 采用 5% 亚硝酸钠溶液、10% 硝酸铝溶液、氢氧化钠溶液显色后在可见光处测定; 标准曲线测定中采用相应的试剂作空白对照; 供试品溶液测定时应以未加显色剂的样品液作空白, 否则难以消除样品本

收稿日期: 2006-04-07

作者简介: 金芳(1965—), 江苏常熟市人, 获医学硕士学位, 主持和主要完成者获得了江苏省科研成果奖 3 项和南京市科研成果奖 2 项, 以第一作者发表科研论文 11 篇。

身对测定的干扰,造成测定结果偏高。

处方中如果含有挥发性成分,如冰片、樟脑、挥发油时,应对易挥发性成分建立定量测定方法,规定量的范围。控制易挥发性成分的量,有利于控制制剂质量,保证制剂的疗效。

6 结语

中药复方制剂在选择定量指标时应综合考虑所含的活性成分、君药的特征成分、毒性成分、处方中大多数药味的提取工艺等情况,必要时可建立多个指标测定法,并根据多批

样品和投料药材的实际情况制定合理的量的限度或范围,从而保证最终产品批次间的稳定,确保制剂的安全和有效。由于中药具有成分复杂、有效成分不够清楚、所含成分量较低等特点,仅靠1个或2个指标进行质量控制是有限的。因此,应建立的定量指标能从投料、制剂工艺、稳定性、有效性、安全性的某一个点上对制剂有监控意义。建议结合每个品种的处方药味、提取工艺等特点,有针对性地选择多个指标建立质控方法,以多方面对制剂质量进行监控。

没药的研究进展

宋凡波,朱元元,张京玲,刘 阳

(南开大学化学学院,天津 300071)

中药文化是中华民族古老文化中重要的一部分。生物技术在中药方面的应用(酶技术、蛋白技术等)为中药研究提供了新的方法,纳米中药、中药药理学等新兴研究领域的出现则使中药研究更加深入、更加系统化。没药为橄榄科植物没药树 *Commiphora myrrha* Engl. 或爱伦堡没药树 *Balsamodendron ehrenbergianum* Berg. 茎干皮部渗出的油胶树脂,性平,味苦,具有活血止痛、消肿生肌的功效,主要成分为树脂、树胶和挥发油^[1]。其作为一种重要的中药被广泛应用,人们也越来越关注没药的各方面性能,研究成果也很多,本文将从化学成分、药理作用等方面对其进行总结。

1 化学成分

没药含有树脂25%~35%,挥发油25%~65%,树脂胶57%~69%,其余为杂质及水分。研究人员对挥发油的研究比较多,而且其化学成分也主要在挥发油中,实验证明挥发油的主要成分是倍半萜和单萜。

1.1 单萜:孙亦群等^[2]用GC-MS法分析没药炮制前后挥发油化学成分及其量的变化,其中报道没药中含有罗勒烯、檀香烯等单萜类化合物。在胶质没药(为哈地树 *C. molnol* Engl. 产生的树脂)中也发现含有单萜类化合物罗勒烯、檀香烯和檀香醛^[3]。

1.2 倍半萜:王维等^[4]利用气相色谱-质谱和气相色谱-红外光谱联机分析技术对没药挥发油进行分离研究,共分离出26个成分,鉴定出16个化合物,样品用的是肯尼亚进口天然没药。发现含量较高的倍半萜类化合物有榄香烯、芹子烯、丁香烯和杜松烯。胡珊梅等^[5]对没药挥发油成分进行GC-MS分析,结果共分离出70种成分,鉴定出42种,发现其中含有倍半萜类化合物木勒烯、花柏烯。田金改等^[3]采用GC-MS联用方法分析了天然没药与胶质没药挥发油成分,分别鉴定了15种与33种化合物,其中在胶质没药挥发油中发现含有红没药烯。Zhu等^[6]也从没药中提取出了7种芳香族倍半萜烯,并做了结构表征(以核磁为主要依据),其中一种为

呋喃倍半萜烯,许多化合物是第一次被分离出。Deke等^[7]通过水蒸馏法提取,从没药中也得到一种新的呋喃倍半萜烯(1E)-8,12-epoxygermacra-1,7,10,11-tetraen-6-one。

1.3 其他主要成分:对不同产地没药的成分进行研究,发现他们所含成分并不完全相同,并发现了一些量较高的成分:1,2,3,4-四氢化萘^[5]、curzerenone、furanodienone、(1E)-3-methoxy-8,12-epoxygermacra-1,7,10,11-tetraen-6-one、[1(10)E, 2R*, 4R*]-2-methoxy-8,12-epoxygermacra-1(10),7,11-trien-6-one、dihydropyrocuzerenone^[2]、1-辛烯、醋酸辛酯^[8]、托酚酮、呋喃呋素二烯^[3,8]。

2 药理作用

2.1 止痛作用:据近代药理学分析,意大利佛罗伦萨大学研究人员从非洲没药中提取出的3种倍半萜烯成分的动物实验表明:其中至少有2种倍半萜烯类成分具有强烈镇痛作用。通过研究没药不同提取物的镇痛作用,表明没药的挥发油及醇提取物+挥发油对小鼠均有明显的镇痛作用,醇提取物+挥发油的镇痛作用比挥发油强,说明醇提取物尽管本身无镇痛作用,却可明显增强挥发油的镇痛作用^[9]。

2.2 降血脂作用:没药油树脂部分能降低血胆固醇量,防止动脉内膜粥样斑块的形成^[10]。而且实验表明没药的水煎剂(1:2)中油树脂部分也有降血脂的作用^[1]。

2.3 活血作用:各种剂型、各种炮制品的没药对外伤引起的小鼠足肿胀均有显著或非常显著的消肿作用,生品没药的化痰消肿作用更强,炮制后药效有所下降,这可能与炮制后挥发油的量降低有关,用气质联用法已证明炮制后挥发油量明显减少^[11]。

2.4 抗真菌、消炎作用:实验表明没药的水煎剂(1:2)在试管内对多种致病性皮肤真菌有不同程度的抑制作用,其抗真菌作用可能与其挥发油中所含的丁香油酚有关^[1]。英国研究人员在生长于非洲肯尼亚的没药树分泌的树脂中分离出若干种具有强力消炎作用的活性成分,其中有一种曼速宾酸