

关于中药评价性抽验中探索性研究的几点思考

冯有龙, 曹 玲, 史清水, 董小平

江苏省食品药品检验所, 江苏 南京 210008

摘 要: 从处方、制备工艺、质量标准、特殊类药材和外源性有害物质的控制、包装材料的相容性、现代分析技术及分析手段和数学方法的应用及针对中药注射剂的研究等几方面对国家中药评价性抽验中的探索性研究工作进行探讨, 提出一些想法供同行参考。

关键词: 中药; 评价性抽验; 探索性研究; 思考

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2011)05-0339-04

Considerations about exploratory study on evaluative tests of traditional Chinese medicine

FENG You-long, CAO Ling, SHI Qing-shui, DONG Xiao-ping

Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210008, China

Abstract: In this paper, some considerations about exploratory study on evaluative tests of traditional Chinese medicine (TCM) were put forward, which were based on nine aspects as follows: prescription, preparation technology, quality standard, control of special medicinal materials and exogenous harmful substance, compatibility of packaging materials, application of modern analysis technology and mathematical method, and studies aiming at TCM injections. On the basis of these studies, some individual opinions were put forward for reference of pharmaceutical colleagues.

Key words: traditional Chinese medicine (TCM); evaluative test; exploratory study; consideration

自2008年开始,国家食品药品监督管理局对国家药品评价性抽验模式进行改革,由原来的分散抽验改为现在的分散抽样、集中检验^[1],由“检验-合格率-药品质量公报”模式转变成“检验-探索性研究-综合评价”模式。这种转变的优势是显而易见的,以前的抽验模式存在设计和实施方式过于简单、抽验工作的程序尚待完善、获得的数据结果过于单一等问题,不能充分发挥其应有的作用^[2],也不能有效抑制某些企业在药品生产过程中的不规范行为。由于种种原因,中成药的质量标准大多比较简单,所设置的项目不足以全面控制药品质量。近年来,针对药品质量标准缺陷而进行的“高科技”造假行为,要堵住不法分子的造假之门,就必须完善药品质量标准,但这不是轻易能做到的。改革后的抽验模式能有效弥补这些不足,尤其是探索性研究计划的实施,可以针对药品质量标准的不足之处进行深入研究,发现存在的质量问题,从而充分、

深入、有效地反映和暴露出药品生产、流通、使用过程中的薄弱环节。现就中药评价性抽验中的探索性研究谈几点看法。

1 口服制剂

1.1 处方分析

处方分析是药物质量研究的第一步。首先,应关注中药材的多来源问题,因为投料药材的质量直接关系到中成药的质量,所以应固定处方药材的品种、来源和加工炮制方法,以保证中成药的质量均一性和临床有效性。某些多来源药材在《中国药典》2005年版开始分列,如麦冬与山麦冬、五味子与南五味子、黄柏与关黄柏、金银花与山银花、葛根与粉葛等,所以,若处方中出现麦冬、五味子、黄柏、金银花、葛根等药材时应认真加以分析。其次,受研发条件的限制,有些中成药处方书写很不规范,容易引起歧义,特别是处方中有提取物时,投料量书写不清楚,没明确是提取物的量还是原药材或以

收稿日期: 2011-08-15

作者简介: 冯有龙(1973—),男,博士,副主任药师,研究方向为中药质量控制与品质评价。

Tel: 13851496828 E-mail: youlongfenghan@yahoo.com.cn

某一化学成分标识的量,有的未对提取物做任何质量要求,造成从原料到成药的不可控性。最后,除了关注原药材外,还要关注辅料,有些辅料本身有一定的药理作用,且会对组方配伍带来影响,在探索性研究时应建立相关的分析方法来鉴定辅料(如蜂蜜)的优劣。

1.2 制备工艺分析

目前的中成药多是20世纪70年代至本世纪初的产物,受当时研发条件和水平的限制,多数品种的制备工艺比较简单,有些关键技术参数未细化。受经济利益驱使,不法分子会在中成药生产上“下功夫”,比较典型的有不投放某些药材(如贵细药)或减量投料、以次充好或以他种药材代替该种药材、以药材原粉代替提取物投料、中成药中非法添加化学药物等几种情况。这些都能通过设置相关的鉴别、检查或含量测定项目来进行分析判断,现详述如下。

首先,可通过显微鉴别结合浸出物测定来考察是否有以药材原粉替代提取物投料的情况。若为原粉投料则应检出相关药材的显微特征,其某一项浸出物应较高;若为提取物投料则不应检出相关药材的显微特征,而其某一项浸出物应较低。

其次,可针对某一药材或其所含化学成分建立专属性的鉴别、检查或含量测定方法来考察生产企业在生产过程中是否存在不规范行为。可通过显微特征、异性有机物显微鉴别、TLC或HPLC来判定是否有替代投料或以次充好的行为;例如可通过土大黄苷的HPLC鉴别来判断是否有以伪品大黄替代大黄投料的情况。也可通过测定含量来判断,以盐酸小檗碱为例,不同药材中所含生物碱的量的比值具有专属性,可根据这种差异来加以判定。

检查减量投料除上述方法之外,还可增加专属性的浸出物测定、大类化合物或单一成分的含量测定;必要时可采用指纹图谱来辅助判定。值得注意的是,某些中成药在制备过程中,其中的某些药材既有原粉入药,又有提取物投料,情况更复杂,此时应综合考虑、科学评价。

生产规范性的另一方面是中成药的非法添加问题。受利益驱使不法分子会在中成药中非法添加针对某一主治证的化学药物,其添加量是随意的,这给临床用药安全带来隐患,此时可运用HPLC-DAD或LC-MS等手段进行筛查或测定。

1.3 质量标准分析

由于种种原因,中药质量标准还处于一个相对

较低的水平,尤其是一些基础研究薄弱的药材或成药,其质量标准较为简单,有的根本不能起到控制药品质量的作用,对于这类中成药的评价性抽检工作,应加大探索性研究的力度,条件成熟时可建立补充检验项目或检验方法甚至提高标准。

对药品质量标准的分析研究应关注鉴别、检查及含量测定方法的设置是否客观合理,重点关注方法的专属性、准确性和耐用性,尤其是选择质量控制成分时应遵循有关原则。为了更全面地控制成药的质量,可采用多指标有效成分同时测定法代替单一有效成分测定法;也可测定单一有效成分后再测定其类别成分的总量,如总黄酮、总皂苷。若处方中含有化学药成分则应对其进行含量测定。

1.4 特殊类药材的控制研究

此处所讲的特殊类药材包括贵细药材、广义上的毒性药材、麻醉类药材、具有肾毒性的药材、具有肝毒性的药材等。

如何保证含上述诸类药材的中成药安全有效、质量可控,是值得关注的问题。对贵细药材应着重鉴别其有无,在此基础上进行检查和含量测定。对毒性药材应从依法炮制、规范用法用量、控制毒性成分的量等方面来保证临床用药安全。处方中含有标明剧毒或大毒的药味,内服制剂和外用制剂用于疮面、黏膜等易吸收的部位或制剂中添加了促进药物透皮吸收的促透剂时,应在制剂中建立相应的毒性成分的限量检测法或含量测定法,要有严格的限量或含量范围以确保制剂的安全;其中对毒性成分,应规定含量高限;若某些成分既是有毒成分又是有效成分则应规定其含量范围。对麻醉药材应注意用药剂量,考察是否有减量、超量、替代投料等行为。此外,含雄黄、朱砂等有毒矿物药的中药制剂应采用专属性方法对可溶性砷、汞进行检查并制定限度,严格控制在安全剂量以下。

近年来,国内外的研究证实马兜铃酸具有肾毒性,含马兜铃酸中药材及中成药的肾毒性作用与其马兜铃酸的量和用药时间长短有相关性。对含有马兜铃酸类成分的中药材或中成药进行探索性研究时,要从用药剂量、用药周期、配伍炮制减毒等方面着手。

除含马兜铃酸类成分的中药材外,诸如雷公藤、昆明山海棠等药材使用不当也有肾毒性。研究还证实,黄药子、广豆根、北豆根、苦楝子、苍耳子等药材若使用不当很容易造成肝毒性,所以若处方中

含有这些药材,也应加强其质量控制研究。

1.5 外源性有害物质的控制研究

植物来源药材的生长环境以及采收加工和贮存运输等环节均会有外源性有害物质的残留、污染甚至人为加入。中药材在种植过程中喷洒农药及土壤中的残留农药是中药材农药残留超标的主要原因;某些被污染的土壤中,重金属元素的量异常高,生长于该环境下的药材其重金属量有可能超标;中药制剂在提取过程中用到有机溶剂,在分离过程中有时会用到大孔树脂,这些都会带来有机溶剂残留;有些药材尤其是花类及一些富含淀粉的药材,在产地加工时,为防止霉变往往会使用硫磺熏蒸,这会造成二氧化硫等有害物质的超标;有些贵重药材会被人为地用重金属溶液浸泡或直接加入重金属粉末以增加药材的重量来牟取暴利;为使药材色泽鲜艳、表观更好,不法分子会用染色剂或人工色素对药材进行染色,这些都会给临床用药安全带来巨大隐患。此外,某些药材易滋生细菌、真菌等有害物,此时应制订诸如黄曲霉毒素检测等控制指标。因此,在进行中药评价性抽检的探索性研究中,要注重中药材安全性检测指标及方法的建立和完善,加强对重金属及有害元素、残留农药、残留溶剂、残留二氧化硫、染色剂、色素、微生物、真菌毒素等外源性有害物质的检测研究。

1.6 包装材料的相容性

药品的包装材料(内包材)对药品稳定性有重要作用,也直接影响药品的质量和其临床使用的安全性。因此要求企业在生产过程中一定要认真做好药物包装材料与药物的物理、化学及生物相容性试验,选择适宜的内包装材料。在评价性抽检时,可针对药包材可能对药品质量带来的影响(如对药品稳定性的影响)进行探索性研究。

1.7 现代分析技术及质量控制手段的应用

随着现代科技的高速发展以及联用技术和计算机技术的不断深入,中药质量研究的分析手段日新月异,其准确性、灵敏度与科学性不断提高,使中药质量的整体评价得以实施,对起药效作用的全成分进行控制成为可能。中药质量控制手段主要是仪器分析,包括薄层色谱、高效液相色谱、气相色谱、高效毛细管电泳、超临界流体色谱、红外光谱与拉曼光谱、原子光谱法、发光分析法、核磁共振波谱法、质谱及其联用技术(主要有GC-MS、LC-MS、ICP-MS)、X-射线衍射法、DNA分子诊断技术等。

尤其是近红外及拉曼光谱技术具有快速、无损的优点,为快速筛查提供了可能。

由于中药普遍具有药效成分复杂、作用多靶点性、活性成分及毒性成分不明确等特点,仅用理化方法来测定单一的指标性成分还有一定的局限性,对于某些品种,在条件成熟时可采用主要成分理化分析法与“生物活性测定法”相结合的质量控制模式、也可尝试“中药谱效学”的质量控制模式,这两种质控模式能够更全面地保证药品的安全性、有效性和质量可控性。

1.8 数学方法的应用

近年来,随着现代科技的持续发展及各相关学科间的相互渗透,数学方法在中药研究中的应用逐渐增多。中药研究是从实验研究中获取有关数据,通过数据分析而得出结论。现代计算机技术的发展使复杂数据的计算处理成为可能。在中药评价性抽检研究中,可考虑引入数学方法(如聚类分析、人工神经网络等),对试验数据进行深入挖掘和分析整理,使研究结果更加数学化、量化,或可取得意想不到的效果。

2 中药注射剂

中药注射剂因其特殊性,除了要考虑上述口服制剂的各项外,还应进行以下几方面的研究工作。

2.1 指纹图谱考察

中药指纹图谱技术已由理论探索阶段进入到实际应用阶段,对中药质量控制技术的发展和中药现代化起到了推动作用。目前化学指纹图谱技术在中药真伪鉴别方面已比较成熟,生物指纹图谱、代谢指纹图谱及谱效学由于与药效活性相关,在中药的有效性评价中已体现出巨大优势,色谱指纹图谱在中药安全性评价方面的应用也越来越多。为更全面评价注射液的质量,应该对中药注射剂进行指纹图谱研究。

2.2 中药注射剂有关物质检查

中药材经提取、纯化制成注射剂后,可能会残留蛋白质、鞣质、树脂等有关物质,这些残留物大多分子量较大,进行静脉滴注后往往会造成溶血、过敏等不良反应,危害性极大,因此在探索性研究中应增加蛋白质、鞣质、树脂、草酸盐及钾离子的检查。

2.3 5-羟甲基糠醛(5-HMF)检查

5-HMF是葡萄糖等单糖化合物在高温或弱酸等条件下脱水产生的醛类化合物。中药注射剂处方

中的某些药材本身含有糖类化合物, 这些药材在提取过程中很容易产生 5-HMF, 由于 5-HMF 对人体横纹肌和内脏有损害, 因此应将 5-HMF 作为中药注射剂中一个重要的有关物质加以控制。

2.4 聚山梨酯 80 筛查

聚山梨酯 80 在中药注射剂中常被用作助溶剂、乳化剂和稳定剂等。但近年来有研究发现, 聚山梨酯 80 除了具有助溶作用外, 还具有一定的药理和生理活性, 与临床上出现的一些不良反应有关联。为保证用药安全, 应对中药注射剂中的聚山梨酯 80 进行筛查, 检查是否有违规使用或超量使用。

2.5 其他助溶剂的控制研究

为了增加有效成分的溶解度同时也为了保证制剂的澄明度, 在制剂制备过程中常常会用到增溶剂或助溶剂, 但有些企业不完全按处方规定量使用, 出现违规使用或超量使用的现象, 因此应在探索性研究中增加增溶剂和助溶剂的筛查, 如可用 HPLC-UV/MS 法测定葡甲胺, 用 GC-FID/MS 法测定乙二醇、丙二醇、二甘醇、丙三醇等。

2.6 残留溶剂的测定

中药注射剂在生产过程中大都用到水提、醇提、过大孔树脂柱等操作, 若工艺参数控制不好, 就会残留有机溶剂而对人体带来伤害, 因此有必要对这些可能的残留溶剂进行控制。可参照有关方法对注射剂中可能残留的有机溶剂进行筛查, 在此基础上建立测定方法(多用顶空气相色谱法)。根据测定结果可评估注射剂的安全性, 同时也可考察企业制备工艺的合理性。

2.7 重金属及有害元素考察

可参照《中国药典》2010 年版附录的有关方法, 对中药注射剂中的铅、镉、砷、汞、铜等重金属有害元素进行测定, 根据测定结果来衡量注射剂的安全性。

2.8 生物安全性研究

参照《中国药典》2010 年版一部“中药注射剂

安全性检查法应用指导原则”, 可对中药注射剂的异常毒性、溶血与凝聚、降压物质和过敏反应等项目进行研究。也可对其方法进行改进(如采用分光光度法代替传统的目测法来进行体外溶血试验, 开展体内溶血试验研究; 进行被动皮肤过敏试验; 采用间接 ELISA 法检测注射液中的过敏性杂质等), 使测定结果更为客观。还可开展一些安全性检测项目的研究, 如刺激性试验(血管刺激性试验、肌肉刺激性试验、黏膜刺激性试验)、细胞毒性试验等。

若某样品无菌检查不合格, 不要轻易停止试验。应进一步分析研究, 对其菌种进行分离、培养、鉴定, 并据此分析, 找出不符合规定的原因, 是生产过程中灭菌不彻底或污染造成的, 还是在贮藏、运输过程中造成的, 并将分析结果与企业交流, 帮助企业解决实际问题。

3 结语

新的国家评价性抽验模式虽然才运行 3 年, 但已取得成效。中药评价性抽验研究工作不同于一般的中药检验工作, 它突破了传统模式, 不只为了一个合格率数据而检验、也不是按部就班、照本宣科, 而是与药品生产、药品监督等环节相结合。由于实现了品种的集中检验, 承检药检所有足够的样本对该品种进行系统而深入的研究, 所积累的品种信息可以指导药品的生产、促进生产企业不断改进工艺、提高产品的内在质量, 实现了对药品生产过程的间接性监督。同时, 通过探索性研究的实施, 可揭示涉及药品质量的各个环节所存在的问题, 找出药品质量存在的不足之处, 为药品的行政监管提供有力的技术支持。

参考文献

- [1] 王 敏. 浅析国家评价性抽验模式的改革 [J]. 海峡药学, 2009, 21(6): 238-239.
- [2] 朱嘉亮, 姜典才, 张 弛, 等. 药品评价抽验模式的改进和完善——对药品质量状况分析方法的初探 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(10): 1765-1767.