

复方丹参制剂的剂型改进和质量控制 方法研究进展

中国人民解放军第254医院(天津 300142)、郭海平* 张国民 张 力

摘要 复方丹参片是中国药典一部收录的传统制剂品种,临床应用近20年。鉴于片剂服用量大,溶解度差,无完善的质量控制标准,在工艺质量上也存在问题,许多生产厂家,科研单位将片剂改进成功为滴丸剂、软胶囊剂、冲剂,颗粒剂、硬胶囊、口服液,喷雾剂等多种剂型。各种剂型均采用新辅料及新工艺制备,同时还建立了相应的质量控制标准。提高了质量,增加了疗效,为临床应用开辟了更为广阔的前景。

复方丹参片是由丹参浸膏、三七、冰片组成。主要用于冠心病、胸闷、心绞痛的治疗。鉴于片剂服用量大,崩解度差,无完善的质量标准,在工艺质量上也存在问题,许多生产厂家、科研单位、医院制剂室纷纷对片剂进行多种剂型改革。复方丹参新剂型的研制成功,不仅提高了产品的质量,增加了稳定性,提高了疗效,而且为临床应用开辟了更为广阔的前景。

1 剂型改进的研究

1.1 复方丹参滴丸:经药效学实验研究表明,复方丹参滴丸具有增加冠脉流量的作用,与同剂量的复方丹参片比较有明显差异($P < 0.05$),对血管平滑肌有很强的舒张作用,并有抗心肌缺血及抗血小板聚集等作用,而且使用剂量小,作用迅速,可用于心绞痛的急性发作^[1]。

1.2 复方丹参胶囊:采用制药新工艺制备的复方丹参胶囊,可以克服片剂中冰片含量受损的缺点。崩解时限比较试验结果表明,软胶囊优于片剂。采用薄层层析法鉴别处方中的三七药材,可提高鉴别试验的专属性,临床观察表明:对心绞痛总有效率为90%,对心电图总有效率为70%^[2]。

1.3 复方丹参冲剂:为提高产品质量、稳定性及疗效,改制冲剂时,除丹参仍保持原工艺外,三七采取乙醇回流提取,为防止冰片的挥发损失,采用制备冰片- β -环糊精包结物的方法,提高了产品的稳定性。生物利用度也较原片剂为高^[3]。

1.4 复方丹参颗粒剂:复方丹参颗粒是通过采用新型辅料及新工艺而制成的颗粒剂型,较片剂具有溶散时间短,释放速度快,防湿性能强,质量稳定服用方便等优点^[4]。

1.5 复方丹参胶囊剂:为加快药物释放,提高生物利用度,将片剂改为胶囊剂,通过定性鉴别,崩解时限和释放度的比较,其中片剂的平均崩解时限为45min,胶囊剂为20min,以总丹参酮为指标,片剂的 T_{50} 平均为36.7min, T_d 为43.0min,胶囊 T_{50} 分别为19.3min与24.5min,证明剂型改进是可行的^[5]。

1.6 复方丹参口服液:复方丹参片改进剂型制成口服液后,具有吸收快疗效迅速,生物利用度高等优点,并采用紫外光光度法测定丹参中总丹参酮的含量,采用气相色谱法测定冰片的含量,可有效地控制制剂质量^[6]。

此外,还有丹参多相脂质体等剂型也相继问世,并应用于临床。

*Address: Guo Haiping, The No 254 Hospital Of PLA, Tianjin

1.7 复方丹参气雾剂

由吉林省中医中药研究院研制的复方丹参气雾剂对急性心肌缺血有立刻缓解病痛的效果。经临床研究对比：治疗组对心绞痛、心电图速效作用显著，总有效率为94.12%，片剂组仅8%，对心绞痛平均起效时间 3.461 ± 1.352 (min)，片剂基本无速效作用^[7]。

2 有效成分含量测定方法的研究

2.1 张淑芳等^[8]采用薄层层析、双波长锯齿形扫描测定复方丹参片有效成分丹参酮 I、丹参酮 II_A、隐丹参酮、原儿茶醛、丹参素在片中的含量。认为双波长锯齿形扫描可完全消除薄层板厚度局部不均匀引起的基线波动，消除了由于展开斑点形状不规则所引起的误差。以石油醚-四氢呋喃-甲醇 (50:5:2) 和苯-醋酸乙酯-甲酸 (80:50:8) 分别作为脂溶性和水溶性成分的展开剂，分离效果好，其中丹参酮 II_A回收率为103.4%，原儿茶醛为99.2%

2.2 粟晓黎等^[9]取三七和复方丹参片分别用甲醇提取后，再用乙醚萃取，然后在大孔吸附树脂上纯化，以三七皂甙 R₁、人参皂甙 Rg₁为标准品，用高压液相色谱法进行含量测定，实验表明该法灵敏度高，结果准确，平均回收率分为99.65%和101.48%，样品上大孔树脂吸附纯化后用水洗脱，可除去糖类杂质；流动相选用58%甲醇，其它杂质对测定无干扰。

2.3 吴乃峰等^[10]应用反相液相色谱法测定复方丹参滴丸中水溶性成分丹参素的含量。样品直接溶解，通过 C₁₈ 预处理小柱后进行测定流动相采用甲醇-水-冰醋酸 (25:75:10)，流速：0.8ml/min，纸速：0.25cm/min，检测器：M49 OE，可调波长紫外 180nm，0.1 a.u.。该方法操作简便，灵敏度高，平均回收率为98.89%。

2.4 王淑香等^[11]采用纸层析、紫外分光光度法测定丹参素的含量。用经典法测定复方丹参片中所含3种中药总黄酮甙含量，亦可有效控制质量。

2.5 冰片是治疗冠心病的有效成分之一，不同厂家冰片含量相差很大。仇洁等^[2]采用气相色谱法控制复方丹参胶丸中冰片含量。聚乙二醇20M为固定相，涂布浓度为20%。柱温200℃，检测器：F器；载气：N₂；内标物薄荷脑；塔板数按龙脑峰计算应不低于2500；异龙脑峰与内标峰的分离度应不大于2。结果冰片含量均在7.3mg以上。

参 考 文 献

- 1 吴乃峰，等。中国药房，1994，4(4)：37
- 2 仇洁，等。中成药，1992，14(11)：4
- 3 周亚球，等。中国中药杂志，1992，17(9)：540
- 4 窦秀明。中成药，1994，16(7)：4
- 5 王宜祥，等。中成药，1993，15(5)：8
- 6 周亚球，等。中草药，1992，23(6)：292
- 7 王隶书，等。中成药，1995，17(1)：5
- 8 张淑芳，等。中国医院药学杂志，1988，8(5)：196
- 9 粟晓黎，等。中成药，1990，12(3)：1
- 10 吴乃峰，等。中国药房，1992，3(6)：3
- 11 王淑香。哈尔滨医科大学学报，1989(4)：254

(1994-11-21收稿)

(上接第383页)

- 11 李学斌，等。中成药，1992，14(8)：16
- 12 于世春，等。中草药，1992，23(5)：239
- 13 蓝琪田，等。中国药科大学学报，1988，20(2)：106
- 14 徐凯建，等。中草药，1991，22(2)：53
- 15 陈定一，等。中成药，1992，14(6)：11
- 16 Wan K C, et al. J Chromatogr, 1993, 631, 241
- 17 周原，等。中成药，1993，15(10)：14
- 18 富森毅，他。生药学杂志(日)，1986，40(4)：381
- 19 姜顺善译。国外医药一植物药分册，1991，6(2)：71
- 20 相乐和彦，他。生药学杂志(日)，1986，40(1)：84
- 21 张秀琴，等。药物分析杂志，1986，5(5)：288
- 22 石淑琴，等。中成药，1992，14(5)：10
- 23 冯今明，等。分析化学，1991，19(8)：904

(1994-11-21收稿)