

试论中药剂型改进的思路

屠梅芳¹, 施顺清²

(1. 浙江省温岭市第一人民医院, 浙江 温岭 317500; 2. 浙江中医学院, 浙江 杭州 310053)

摘要: 讨论中药剂型改进的思路: 认为必须遵循中医理论, 努力提高疗效, 引进新剂型, 并采用高新技术, 研制新型辅料, 加强质量检测工作。

关键词: 中药; 剂型; 辅料; 质量检测

中图分类号: R 282

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)10-0956-03

Discussion on thought for improving dosage form of TCM

TU Mei-fang¹, SHI Shun-qing²

(1. Wenling First People's Hospital in Zhejiang Province, Wenling Zhejiang 317500, China; 2. Zhejiang College of TCM, Hangzhou Zhejiang 310053, China)

Key words: traditional Chinese medicine (TCM); dosage form; adjuvant; quality determination

凡药物用于治疗、预防或诊断疾病都必须制成一定形式的制剂, 也就是说将药物制成某一种剂型方能用于临床。选择剂型的基本依据是:^[1] 满足医生临床用药的要求; ④参照药物本身的理化性质; ④适应生产、贮藏、运输、携带与应用等方面的需要。药物剂型与制备工艺、生产流程、给药途径、给药剂量、给药间隔、血药浓度、生物利用度, 直至临床疗效都有密切关系。只有剂型选用得正确、合理, 药物才能被机体充分吸收、利用, 最大限度地发挥药效, 这就说明药物本身的药理效应固然重要, 然而剂型因素对药效的发挥也不可忽视, 有时甚至起决定性作用。总而言之, 剂型决定着制剂的有效性、安全性、适用性和精密性等。可以说, 剂型是药物应用于临床的桥梁。

“回归自然”的思潮正席卷全球, 天然药物倍受重视, 为中药新药的开发研究带来机遇。1996-1999 年 4 年间申请生产的中药新药共计 443 个, 包括 28 种剂型, 其中: 胶囊剂 156 个 (35.2%), 颗粒剂 76 个 (17.2%), 合剂 70 个 (15.8%), 片剂 49 个 (11.1%), 洗剂 11 个 (2.5%), 丸剂 11 个 (2.5%), 注射剂 9 个 (2%), 软膏剂 9 个 (2%), 贴膏剂 8 个 (1.8%), 滴丸剂 7 个 (1.6%), 散剂 6 个 (1.4%) 等。中药传统剂型仅有散剂、丸剂、茶剂和膏药 4 种, 其余均为现代普通剂型。较新的剂型有凝胶剂、湿敷剂和灌肠剂^[1], 说明现代剂型取代传统剂型是大势所趋。中药新药的研制开发可以通过多种途径, 其中, 将至今仍以汤剂或其它传统剂型应用的经典名方、古方、经验方等进行剂型改进, 使之成为一种中药新药是一条重要途径。

现就中药剂型改进问题提出几点思路, 供大家讨论。

1 保持中医药特点

中药复方制剂是中医临床治疗用药的基本形式, 也是中

医辩证论治、理法方药等理论的具体体现。中药复方制剂的应用, 既不是药物作用在数量上的简单相加, 也不是毒副反应相互间机械地抵销, 而是通过药物合理配伍产生出整体综合效应。例如: 葛根汤由七味药组成, 其中任何一味在原剂量单用时均无解热作用, 然而葛根汤却具有良好的解热效应。八珍汤是由四物汤(补血)加四君子汤(补气)组成, 在对急性贫血状态动物的促红细胞增生实验中证明八珍汤比四物汤作用更显著, 而四君子汤并无促红细胞增生作用。这就说明四君子汤促进四物汤的补血作用也符合中医气血双补的治则。在四逆汤中, 尽管干姜、甘草无强心作用, 由于配伍关系, 附子与干姜、甘草起协同作用, 其强心作用增强、持久, 且毒性下降 4.1 倍。上述例子共同说明: 按中医药理论组建的一批中药方剂具有独特功能。遵循和运用中医药理论, 在中药剂型改进中对组方选药、设计剂型和制定工艺方面均具有重要指导意义。

2 以提高疗效为中心

剂型改革应以提高疗效为中心, 改进后的剂型比原剂型的疗效更好, 至少疗效不低于原剂型又增加其他方面的优点。例如由六味药组成冠心苏合丸改制成仅二味药组成的苏冰滴丸。经研究表明, 溶出速率快 (T_{50} 为 168 s), 服用剂量小 (为原剂量的二分之一), 起效迅速, 临床疗效好。由安宫牛黄丸剂改成清开灵注射液, 用于流脑、重症肺炎等引起的高热、抽风、昏迷或上感所致的持续高热, 奏效迅速, 已用于抢救重症病人。

3 引进适用的新剂型

中药剂型改进的核心是将药物制成更适用、更有效、更科学的剂型, 使原有药物发挥更好的疗效。建国以来, 中药剂型改进的成果丰富了中药剂型的类型, 促进了中药制剂的发

展。随着医药技术的进步,应结合中药制剂的特色还需引用一些新剂型。例如:中药的有效成分不少是挥发油或油脂,可制成乳剂有多种优点,以薏仁米油为原料制成的康莱特乳剂就是成功的范例。此外脂质体(liposome)在癌症治疗中显示明显的优越性,黄芪多糖脂质体可提高稳定性,增加免疫活性^[2],也研制了冬虫夏草多糖脂质体^[3]、银杏叶有效成分脂质体等。骨架型制剂是指药物和一种或多种固体骨架材料通过压制或融合技术制成片剂、小粒或其它形式的制剂。骨架制剂主要用于控制药剂的释药速率,达到缓释、控释的目的。还有微囊、微球、微孔膜包衣片、渗透泵型控释制剂、脉冲式和自调式释药系统,经皮、口腔、眼、鼻与直肠给药新剂型、以及植入型给药系统等,都可结合中药制剂特点加以研究,移植应用,以丰富中药剂型^[4]。

4 采用高新制药技术

结合中药制剂生产特点,逐步引进先进的技术、工艺、设备与仪器,使中药制剂的生产全过程均采用高新制药技术,能提高中药制剂与新剂型的水平。如:采用超声粉碎、超低温粉碎等现代超微细加工技术,可将原生药从传统粉碎工艺得到的中心粒径 150~200 目的粉末(75 μm 以下),提高到 5~10 μm ,此时药材细胞的破壁率 $\geq 95\%$,从而药材的有效成分直接暴露出来,溶出和起效更加迅速、完全。半仿生提取法、超声提取法、超临界 CO_2 萃取法、旋流提取法、加压逆流提取法、酶提取法等先后在中药提取中应用。一些新的分离纯化技术:絮凝沉淀法、大孔树脂吸附法、超滤法、高速离心法等被采用。中药提取物绝大部分是膏状物和粘稠物料,宜采用流态化技术、喷射技术、惰性载体技术、喷雾干燥法或冷冻干燥法进行干燥。如采用喷雾通气冻干新技术,即利用冷空气或氮气作介质,迅速流经冻结物使水升华,喷雾冻干制得的产品微粒小、干燥快、时间短、均匀、流动性好,并具有良好的速溶性^[5]。

固体分散技术是指药物以微粒、微晶或分子状态分散在某一载体中的工艺。以水溶性或亲水性强的物质作载体,则可增加难溶性药物的溶解度和溶解速率,增加药物口服后的生物利用度。如以 PEG 6000 与卵磷脂为载体制成的青蒿素固体分散物能显著增加青蒿素的体外溶出速率^[6],苏冰滴丸、香莲滴丸、复方丹参滴丸等是固体分散技术在中药制剂中的典型应用。 β -环糊精包合技术制备冰片和蟾酥包合物取代冰片与蟾酥制成的六神丸。实验证明,用 β -环糊精包合物制成的六神丸较好地保存了挥发性的冰片,减少蟾酥的刺激性,且体外溶出较好,质量优于原工艺制备的六神丸^[7]。中药片剂、丸剂存在吸湿性强、易裂片、霉变的不足,而薄膜包衣工艺是解决此难题的新途径。将妇科十味片^[8]、心可舒片^[9]、妇科千金片^[10]用 VI 号丙烯酸树脂、羟丙基甲基纤维素进行薄膜包衣,与糖衣片对比实验表明,薄膜包衣工艺简便、工时短、成本低,且无粉尘、成品增重少,防潮性能好,药物稳定性及生物利用度均优于糖衣片。

5 研制新型的药用辅料

从某种意义上来说,能否生产出高质量的制剂,能否开

发成功新剂型,有时就取决于药用辅料的配套供应。其实,药用辅料的发展往往反映出一个国家药剂生产的水平。例如:选择适用的成膜材料成为制备高质量脂质体的关键之一。在储库型或骨架型经皮给药系统中,除主药之外,必须还有经皮吸收促进剂、溶剂、控释膜或控释材料、粘附用压敏胶、背衬材料及保护膜等药用辅料。因此,经皮给药系统的主药确定后,药用辅料——高分子材料的选用就成为开发经皮给药系统的主要工作。其中,有些新辅料可在中药制剂中大力推广应用,如:甲壳胺安全性好,用途广泛,在日本、意大利、芬兰已被批准作为食品添加剂^[11]。

6 加强质量检测工作

中药制剂的质量检测工作客观上存在许多困难,必须采用先进的精密检测仪器和科学的分析方法才能确保内在质量稳定、可信。HPLC 法在中药分析中适用范围很广,对生物碱、苷类、黄酮、有机酸、酚类、木脂类等均可采用^[12~19]。HPLC-MS 联用,采用 LC/MS/MS 联用仪(PE-SCI-EXAPI 365 型)对成分复杂的中药可以直接分离,且不需提纯,根据质谱参数可以确定出结构。如从泻心汤沉淀物(大黄、黄连、黄芩)中鉴定出含有黄连中的 4 种生物碱(小檗碱、巴马丁碱、黄连碱和药根碱),操作简便、快速^[20]。复方中药制剂成分复杂,若能研究出该制剂专属的、特征明显的、重现性好的指纹图谱,生产的批批制剂指纹图谱都一致,也就意味着药品质量稳定。国家药品监督管理局已颁布了“中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)”^[21]。在中药质量标准研究中采用色谱指纹图谱的基本目的有二:首先是药品质量可控,让用药的医生与服药的病人都知道该药为何物,有哪些成分;其次,就复方中药制剂而言,可选取多种含量测定对象,反映各成分的相对含量。例如:对麝香保心丸利用气相色谱指纹谱 GC-FPS 鉴定了冰片、麝香、苏合香和桂皮;利用 HPLC 谱指纹谱(HPLC-FPS)鉴定了蟾酥;同时还实现了麝香酮、龙脑、异龙脑等 10 个成分的含量测定^[22]。

总之,对传统中药剂型进行合理、有效的改进是完全必要和现实可行的,一定会产生良好的社会效益和显著的经济效益,将促进中药药剂事业的发展与提高。

参考文献:

- [1] 田恒康,何燕萍. 1996-1999 年申请生产中药新药剂型统计与分析[J]. 中成药, 2000, 22(9): 658-659.
- [2] 邓英杰、刘素琴、韩丽梅,等. 黄芪多糖脂质体的制备和稳定性研究[J]. 沈阳药科大学学报, 1996, 13(1): 1-3.
- [3] 吴淦桐,赵明珠,徐端正. 虫草多糖脂质体对小鼠肝损伤的保护作用[J]. 中成药, 1995, 17(2): 26-27.
- [4] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京:人民卫生出版社 1998.
- [5] 郭胜民,范晓雯. 高新技术在中药制剂生产中的应用[J]. 中国药房, 2000, 11(6): 241-243.
- [6] 李国栋,周全,赵长文. 青蒿素固体分散物的制备及体外溶出研究[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(7): 415-416.
- [7] 王晓平,廖工铁,侯世祥,等. β -环糊精在六神丸中的应用[J]. 中国中药杂志, 1993, 18(7): 415-417.
- [8] 曲彩虹,陈茂礼,刘雪芬. 妇科十味片薄膜包衣工艺[J]. 中成药, 1998, 20(1): 11-12.
- [9] 董万法. 心可舒片胃溶薄膜包衣工艺研究[J]. 中成药, 1995,

17(11): 7-8.

[10] 刘建武. 妇科千金片薄膜包衣的工艺研究[J]. 中成药, 1994, 16(9): 4-5.

[11] 安富荣, 张楠林, 王平金. 甲壳胺作为药用辅料的应用发展[J]. 中国药房, 1999, 10(6): 281-283.

[12] 赵志春, 俞惠琴, 陆克平, 等. 中药制剂中川芎嗪含量的高效液相色谱法测定[J]. 中国中药杂志, 1991, 16(12): 729-730.

[13] 俞曼雷, 谢德峰, 胡馨, 等. 高效液相色谱法测定银杏叶制剂中黄酮甙含量[J]. 中药新药与临床药理, 1998, 9(1): 46-47.

[14] 宋莉, 李康乐, 马耀忠, 等. 克泻灵片中苦参碱类生物碱的 HPLC 分析[J]. 中国现代应用药学, 1998, 15(6): 38-39.

[15] 苏流坤, 胡英杰, 符林春, 等. 反相 HPLC 法测定鱼腥草及其制剂中槲皮甙的含量[J]. 中国新药与临床药理, 1999, 10(4): 232-233.

[16] 项进, 郭萍. 小柴胡汤颗粒剂中柴胡皂甙的高效液相色谱分析[J]. 中国现代应用药学, 1998, 15(1): 38-40.

[17] 赵岚. HPLC 法测定凉鲜感冒合剂中牛蒡子苷的含量[J]. 现代应用药学, 1997, 14(1): 47-48.

[18] 洪馨, 宓穗卿. 心脉安颗粒剂质量标准研究[J]. 中药新药与临床药理, 1999, 10(4): 228-230.

[19] 王桂芳, 张守尧, 朱素琴. 北细辛中非挥发性成分芝麻脂素和细辛脂素的含量测定[J]. 药物分析杂志, 1999, 19(4): 251-253.

[20] 薛燕, 周同惠, 王小民. 用 LC/MS/MS 和 RP-HPLC 法对泻心汤煎煮产生的沉淀物的研究[J]. 药物分析杂志, 1999, 19(4): 224-226.

[21] 国家药品监督管理局. 中药注射剂指纹图谱研究的技术要求[J]. 中成药, 2000, 22(10): 671-675.

[22] 洪筱坤, 王智华. 色谱指纹谱在中药质量标准研究中的应用[J]. 中成药, 2001, 23(3): 157-159.

HPLC-蒸发光散射检测法在中药及其复方制剂检测中的应用

寿国香, 刘冰, 郝连淑

(天津市药品检验所, 天津 300070)

中图分类号: R 282.022

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)10-0958-02

蒸发光散射检测器(Evaportive Light Scattering Detector, 简称 ELSD)是一种通用检测器, 首先是由澳大利亚的 Union Carbide 研究室开发的, 80 年代后期广泛用于 HPLC 色谱、超临界色谱和逆流色谱中。ELSD 最大的优越性在于能检测不含发色团的化合物, 因而极大地拓宽了 HPLC 在中药及其复方制剂检测中的应用。作为新一代通用型检测器, 与示差折光检测器相比较具有以下显著优点: 1) 灵敏度高, 能排除流动相的干扰; 2) 不受温度变化的影响, 也就消除了流动相因温度波动而产生的误差; 3) 可进行梯度洗脱。ELSD 在我国应用于中药及其复方制剂检测是在 90 年代后期。1994 年邓海根等^[1]介绍了该仪器的其本结构和工作原理。冯埃生等^[2]考察了 ELSD 检测的基本因素。

1 应用实例

1.1 人参皂苷类的测定: Park^[3]用带有 ELSD 的 HPLC 分析人参皂苷。将样品(白参或红参)以甲醇回流提取 6 h, 真空蒸干溶剂残渣用乙醚和水分配, 水层用水饱和的正丁醇提取, 正丁醇部分真空干燥, 残渣溶于甲醇用于 HPLC 分析。人参皂苷的分离用 NH₂ 柱, 梯度洗脱程序为 A[CH₃CN-水-异丙醇(80:5:15)] 和 B[CH₃CN-水-异丙醇(80:20:15)]: 0~7 min, 80% A + 20% B; 7~25 min, 从 80% A + 20% B 至 10% A + 90% B 线性梯度; 25~40 min, 10% A + 90% B。流速为 1.0 mL/min。最佳的漂移管温度为 145℃, 洗脱在 35 min 内完成。本法在灵敏度和分离方面优于 HPLC-UV 法, 最重要的优点是以梯度洗脱在一次操作中可

分析所有主要的人参皂苷。

汤俊等^[4]测定西洋参中拟人参皂苷 F11 含量。色谱条件: Platinum C₁₈ 色谱柱, 乙腈-水(30:70)为流动相, 并优化选择了 ELSD 参数: 最佳的漂移管温度为 107℃, 最佳的流速为 2.26 L/min, 结果拟人参皂苷 F11 在 2.192~10.96 μg 范围内呈良好线性($r=0.999\ 2$, $n=5$), 回收率为(102.6±4.1)%, 该法精密度、重现性良好。

江英桥等^[5]测定三七中人参皂苷 R_{g1} 的含量。色谱条件: CLC-ODS(6.0 mm×150 mm) 色谱柱, 乙腈-水(30:70)为流动相, 柱温 45℃, 流速为 0.5 mL/min, ELSD 参数: 漂移管温度为 90℃, 载气压力为 0.20 MPa。该定量法简便, 准确回收率为 100.50%, RSD 为 1.44%。

1.2 银杏内酯的测定: 田南卉等^[6]测定了银杏叶提取物中内酯的含量。色谱条件: Alltech Platinum-ODS(4.6 mm×250 mm) 5 μm 色谱柱, 流动相: 水-甲醇-四氢呋喃(75:20:10)为流动相, 柱温为室温, 流速: 1 mL/min, ELSD 参数: 漂移管温度为 105℃, 载气流速为 2.75 L/min。采用上述色谱条件, 银杏苦内酯 A、B、C 及白果内酯可得到很好的分离。结果表明, 不同的银杏叶提取物中银杏苦内酯 A、B、C 及白果内酯的比例和其总量均存在较大的差别。

1.3 黄芪甲苷的测定: 赵灵芝等^[7]以黄芪甲苷(I)为对照品, 对黄芪(II)中的 I 进行 HPLC 分析, 色谱条件: ELite ODS 色谱柱, 流动相: 乙腈-水(36:64)为流动相, 流速: 0.8 mL/min, ELSD 参数: 漂移管温度为 100℃, N₂ 流速为 2.74

。 收稿日期: 2001-03-27
* 为天津医科大学实习生