

• 专论与综述 •

现代中成药的药材炮制

邹节明

(桂林三金药业股份有限公司, 广西 桂林 541004)

摘要:药材炮制是为其临床应用服务的。目前,现代中成药的市场份额越来越大,而其在技术水平、质量控制、临床应用以及药政管理方面与传统汤剂有很大的差异,所以,以传统汤剂为主要应用对象的传统炮制方法应顺势而变,以化学、药理和临床研究为基础,遵循市场运行规律,探索适应现代中成药需要的药材炮制方法,并与传统炮制理论和方法相互促进,共同实现中药炮制事业的振兴与繁荣。

关键词:现代中成药;药材;炮制

中图分类号:R283.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2005)05-0769-03

Medicinal material processing of modern traditional Chinese patent medicine

ZOU Jie-ming

(Guilin Sanjin Pharmaceutical Co., Ltd., Guilin 541004, China)

Key words: modern traditional Chinese patent medicine; medicinal materials; processing

药材炮制系指将药材通过净制、切制或炮炙操作,制成一定规格的饮片,以适应医疗要求及调配、制剂的需要,保证用药安全和有效。当前,人们用药习惯已从传统的汤剂向现代中成药转变,中药炮制也应该切合现代中成药的需要进行变革^[1]。

现代中成药是指按 1985 年《新药审批办法》、1992 年《有关中药部分的修订和补充规定》以及 2002 年《药品注册管理办法》(暂行)的规范研制而成的中药制剂。考虑到《中华人民共和国药典》(简称药典)已将“中药材炮炙通则”改名为“药材炮制通则”,本文亦用“药材炮制”代替“中药炮制”,以适应传统中药炮制理论和方法的发展和推广应用的需要。

1 现代中成药与传统汤剂的主要区别

1.1 质量控制中心的转移:对于传统汤剂,饮片加工企业负责提供饮片,中医辨证组方,患者负责将饮片煎汤服用。由于中药的疗效并非原药材的疗效,实际是饮片的疗效,另外病人在饮片煎煮时操作比较粗放,所以,饮片是传统汤剂“安全和有效”的质量控制中心。比如,制川乌和制草乌有生物碱限度控制,而其原药材没有。

而现代中成药的“安全和有效”必须通过现代药理、毒理试验和临床观察进行检验,关注的是患者最终服用的具体制剂;饮片质量只是产品稳定性的控制指标。如何首乌要求切“厚片或块”,传统汤剂一般煎半小时左右,即供病人服用,何首乌所含的结合蒽醌易导致便秘或腹泻,传统汤剂用何首乌当然有必要。而现代中成药的提取工艺,一般先将何首乌打碎成小颗粒,提取两次,每次 1~2 h,由于批量大,还有长时间的减压浓缩过程,结合蒽醌在提取和浓缩过程中大量分解

为游离蒽醌,便秘或腹泻的不良反应该大为降低,只要得到化学、药理和临床研究的肯定,何首乌生品入现代中成药的处方也是安全的。

1.2 技术水平的差异:传统炮制中的净制、切制和炮炙技术,相对于现代中成药的制剂技术来说,显得比较简单。净制和切制在相当程度上可采用机械代替手工,而炮炙的许多作用,可以通过适宜的现代制剂技术来体现。如在粉碎方面,一些药材的传统炮制(如部分矿物药)常以“火制”进行预处理,而随着粉碎机械的发展,基于粉碎目的的“火制”已没有必要。一些药材,如石韦、枇杷叶要求去毛,以免“毛射入肺”。现代中成药可以通过滤过或醇沉将绒毛去除,也可选择适宜的固体剂型(如片剂或胶囊剂)杜绝“毛射入肺”的可能。再如,酒制和醋制是中药常用的增效和矫味的手段。对于增效,现代中成药可以通过选择合适的溶媒(如乙醇、无机酸)、优化提取工艺参数来实现;对于矫味,现今的包衣等制剂技术,不仅可以去腥味,而且可使“良药不苦口”。

传统汤剂煎煮时间较短,煎煮设备简单,只能采用“复杂的炮制+简单的制剂”模式。现代中成药采用的制药技术则先进得多,似乎可以采用“简单的炮制+复杂的制剂”模式。

1.3 处方的差别:传统汤剂以病人个案为应用对象,处方随证调整,具有临时性、单次药材投料量小的特点。而现代中成药以某一类病证的病人为应用对象,处方必须固定,才能开展规范的工艺、质量标准、药理、毒理和临床研究,一旦获得生产批文,处方就成为法定标准,不得改变。在单次投料量上,现代中成药药材用量大,少则数十千克,多则数吨,所以,规范的药材种植(GAP)日益受到关注,高效洗药机、切药机、

烘干设备逐渐被推广应用,药材鲜切也成为现实。

2 现代中成药必须有相应的药材炮制技术

2.1 质量控制和 GMP 的要求:“药品质量是生产出来的,不是检验出来的。”这是实施药品 GMP 的精神所在。要想使中药饮片适应新的标准要求,炮制工艺必须进行创新研究。药典 2005 年版将大蓟炭、绵马贯众炭、荆芥炭和荆芥穗炭单列,均有醇溶性浸出物含量要求,在鉴别项中,前 2 种采用 TLC 法,后 2 种采用显微法。如果不改变炭药的生产方式,以武火加热,靠眼看、口尝、鼻闻和手摸等经验判断,控制“存性、不灰化”,在满足含量要求和“表面焦黑色,内部焦黄色”的性状要求之间就容易顾此失彼。当前,中药炮制的质量标准逐步提高已成趋势,如果炮制设备依然简陋,炮制方法依然落后,而检验设备却日趋昂贵,这就有点舍本逐末的味道。

2.2 《药材注册管理办法》的要求:1992 年颁布的《有关中药部分的修订和补充规定》新增了“中药材中提取的有效成分及其制剂”和“中药注射剂”,并进行了说明和规定:有效部位系指提取的非单一化学成分,如总黄酮、总生物碱、总提取物等;有效成分系指提取的单一化学成分;注射剂的有效成分必须基本清楚。还要求根据中医用药需要进行加工炮制的品种,应制订合理的加工炮制工艺,明确辅料用量和制订加工炮制品的质量标准。2002 年颁布的《药品注册管理办法》(试行)的规定更加具体、要求更高,即有效成分是指未经过化学修饰的单一成分,质量分数应当占总提取物的 90% 以上;有效部位是指一类或多类成分,质量分数应当占总提取物的 50% 以上。

国家药品监督管理局发布的《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)》规定:中药材的炮制必须固定一种方法,并制定严格的炮制技术标准操作规范。由此可见,国家对中药新药开发质量标准要求日益提高,如果药材炮制不进行规范化的研究和改革,很难适应现代中成药的研制要求。这也意味着,现代中成药的药材炮制必须由经验向科学、由粗放操作向标准操作发展。

2.3 中药制药技术发展的要求:随着中药制药技术的发展,有很多课题值得研究。如采用乙醇提取工艺是否可以省去酒制,醋制是否可以用醇提或酸水提代替?为改变中成药“粗、大、黑”的现状,越来越多的现代中成药采用大孔吸附树脂纯化提取物,对于一些传统炮制如蜜炙、盐炙等,这会带来多大的影响?中药注射剂有特殊的质量要求,中药炮制如何适应?一些以多肽、蛋白质为活性成分的药材如水蛭、地龙,采取新鲜处理疗效会更有保证,这时,炮制应如何进行变革?

2.4 中医药人才培养的要求:《中药饮片 GMP 补充规定》对从业人员的素质作了具体规定:①主管生产和质量的企业负责人,应具有大专以上学历或中级以上技术职称,并具有中药专业知识。②生产和质量管理部门负责人,应具有中医药专业大专以上学历,并具有 3 年以上实际工作经验。③从事药材炮制操作人员应具有中药炮制专业知识和实际操作技能。④从事毒性药材等有特殊要求的生产操作人员,应具有相关专业知识和技能,并熟知相关的劳动保护要求。⑤从

事质量检验的人员应具有检验理论知识,掌握相关质量标准 and 实际操作技能,并具有经验鉴别能力。⑥从事仓储保管、养护人员应掌握中药材、中药饮片贮存养护知识与技能。

在目前大中专毕业生暂时出现饱和的阶段,如果中药制药和中药学专业的在校生能熟悉现代中成药的特点,既能提高他们适应社会、发挥专业基础知识的能力,对中药炮制事业的可持续发展也有积极意义。

3 现代中成药的药材炮制的发展方向

药材炮制的目的有两个:一是将药材中的有效成分尽可能保留和利用,二是将有毒成分控制在一定水平以下。在化学、药理和临床研究的支持下,将上述两个目的逐步实现,就是现代中成药的药材炮制研究的发展方向。

3.1 引进新设备和新技术,规范炮制工艺:绿矾有加醋煨的传统制法,醋制有矫味和助溶的作用,但绿矾是强酸弱碱盐,味酸,水溶性也较好,加醋煨似乎没有理由。研究发现,绿矾明煨或加醋明煨至红透,硫酸亚铁的保留率分别为 2.5% 和 5.4%。因此,提高有效成分的保留率可能是传统煨绿矾时加醋的科学内涵。随后,采用恒温鼓风干燥、微波干燥和真空干燥 3 种方法进行绿矾的炮制研究,硫酸亚铁的保留率分别达到 79.4%、98.5% 和 99.9%。不论是操作环境还是饮片的质量稳定性,新方法都比传统方法优越得多,值得选择。

3.2 在化学、药理和临床研究的支持下,对一些炮制课题进行重点研究:如全草类药材的炮制研究一直比较薄弱,根占全草类药材的质量比虽然不大,但含泥沙较多,不容易去除。如果在采集时趁鲜用水洗除泥沙,一旦天气不好,茎叶容易霉变;如果干燥后通过抖动去泥沙,茎叶很容易分离,导致投料准确性有问题。以苦玄参为例,对解决这一问题进行了探索,首先通过植化研究,从中分离鉴定了 30 个化学成分,其中 21 个为首次从苦玄参中分离得到(包括新化合物 10 个)^[2]。另通过药理试验,验证了皂苷是苦玄参的有效部位之一,并通过薄层色谱扫描法^[3],发现主要皂苷在根中的量只有茎中的 1/2 和叶中的 1/10 左右,如果得到临床支持,可以考虑在采集时将苦玄参的根去除。

3.3 重视中药的安全性研究:在人们的印象和期望中,中药相对于西药的最大优势是其安全性。但 20 世纪以来,有关中药不良反应的报道呈急剧攀升的趋势。如果不对常用的有不良反应的药材进行系统研究,就无法采取有效措施保证药品的安全性。长此以往,不但会严重影响中药走向国门,也会削弱国内消费者对中药的忠诚度。

3.4 包装和贮藏条件的改善:白矾经过煨制后,水分在 3% 左右。笔者自 3 个药店购得 3 份样品,其中两份取自木质药斗中,水分分别为 30.0% 和 32.1%,一份取自搪瓷缸中,水分为 40.1%,而白矾煨制前水分的理论含水量为 45.5%,可见贮藏条件不善导致吸潮的严重程度。将粉碎后的枯矾用 PE 袋密封包装,较好地解决了这一问题^[4]。

在现代中成药的贮藏研究中,将更注重根据饮片的特性,采取适宜的贮藏方式。如药典规定芒硝的贮藏条件为:“密闭,在 30℃ 以下保存,防风化。”其依据是十水硫酸钠的

熔点为 32.4℃, 并且容易风化失去结晶水。由于温室效应, 目前每年温度超过 32℃ 的时间越来越长, 对于芒硝这种廉价的药材, 如采用冷库贮藏, 成本会高; 如不控制温度, 液化带来的损失相当大, 而且流失的芒硝对地面还有较强的腐蚀作用。另外, 芒硝容易风化失去结晶水, 如包装不善, 水分不定量的散失会导致投料不准确。是否可先将芒硝处理成玄明粉, 然后密封贮藏, 值得研究。如果可行, 玄明粉的质量只有同当量芒硝的 44.1%, 这样可节省一定的运输费用, 没有贮藏温度的限制, 对保证产品质量的稳定性亦有帮助。

4 现代中成药的药材炮制研究前景广阔

中药炮制是我国的“国粹”, 祖先几千年来留下了数十种炮制方法和数百种炮制品种。中药炮制方法是经验性为主的, 也是别人一时难以模仿的, 是我国中药制药企业赖以振兴中药市场的重要源泉。但从现代科技发展水平来看, 中药炮制方法又是落后的。长期的临床经验积淀而成的中药炮制成就, 有如未经雕琢的璞玉, 一旦赋予适宜的现代技术, 必将流光溢彩。

4.1 西瓜霜的炮制改革及应用: 西瓜霜始载于清代顾世澄的《疡医大全》, 有“治咽喉口齿双蛾喉痹, 命在须臾”的论述。以西瓜霜和梅片组方的西瓜霜散剂, 国内先后有 20 余家企业生产过, 但由于西瓜霜的炮制工艺过于传统, 产量低、生产周期长, 使得大多数西瓜霜生产厂家在 20 世纪 70 年代相继停产西瓜霜。为改变这一状况, 笔者于 1976 年开始设计西瓜霜制霜工艺, 历经 8 年完成了西瓜霜新生产工艺的研究, 在国内外独家实现了西瓜霜的现代化生产, 使质量、疗效明显得到改善, 生产周期由原来的 8~10 个月缩短为 5 d, 收率提高了 7 倍, 被誉为中药炮制改革的一个典范。随后, 笔者等首次揭示了西瓜霜中的化学成分^[5], 为西瓜霜具有医疗保健作用提供了科学依据。到 2004 年底, 桂林三金集团生产的西瓜霜系列产品(西瓜霜润喉片、桂林西瓜霜喷雾剂、桂林西瓜霜含片、桂林西瓜霜胶囊、西瓜霜清咽含片)已累计实现销售收入 66.7 亿元, 实现利税 17.5 亿元。1994 年, 三金牌西瓜霜系列产品被桂林市人民政府与消费者协会命名为“桂林第四宝”。

4.2 阿胶: 阿胶早在《神农本草经》中即有记载, 为传统的滋补佳品。东阿阿胶集团先后填补了 7 项阿胶生产工艺技术空白, 获得国家专利 4 项, 完成国家重大攻关项目 3 项, 研制成功的复方阿胶浆、阿胶补血颗粒、阿胶神等系列产品, 2002 年销售收入达到了 4.6 亿元, 成为全国规模最大的阿胶生产企业。

4.3 红曲米: 红曲米始见于宋代, 为曲霉科真菌紫色红曲霉的菌丝体及孢子, 经人工培养, 使菌丝在粳米内部生长而将

米粒变为红色的制品。20 世纪 70 年代末, 日本学者从红曲霉菌中分离出能降低胆固醇的洛伐他汀, 引起医学界对红曲米的关注。1985 年, 美国科学家 Goldstein 和 Brown 发现了洛伐他汀抑制胆固醇合成的作用机制, 并因此获得诺贝尔奖。红曲米也由此名声大噪。在我国, 以红曲米为原料开发成功的中成药和保健食品已有不少, 其中较为成功的产品是北大维信的血脂康胶囊, 该产品目前年销量过亿元, 到 2001 年红曲系列产品累计出口额超过 700 万美元。

5 结语

在长期的中药新药研制和生产实践中, 笔者深切感受到, 要想使中药炮制事业得到可持续健康发展, 最重要的是按照市场规律去运作。现代中成药基于规范化研究, 有较高的技术含量和较强的市场竞争力, 市场份额将越来越大, 不少产品的年销售量已达到数亿元的规模, 如西瓜霜系列产品、地奥心血康胶囊、复方丹参滴丸等。由于现代中成药产量大, 如果采用不合适的炮制方法, 必然会带来质量、成本、生产组织等多方面的问题, 这给科研人员很大的压力和足够的动力去进行炮制的规范化研究。另外, 现代中成药大批量生产的方式, 使得质量控制成本大幅度降低, 也使炮制由以经验为主向以实验数据为主成为现实。

正如中药现代化需要多层次、多方式、多渠道开展创新研究一样, 中药炮制现代化也需要中医药人士以不同的视角、进行不同的尝试去寻找突破口。由于辨证处方最能体现中医辨证施治的特点, 也符合现代的人本理念, 所以, 依然有顽强的生命力。更重要的是, 辨证处方能为中药新药的研究源源不断地提供经验方, 它还是传统炮制理论和方法得以延续的载体。所以, 可将炮制分为两方面: 一方面针对辨证处方的传统汤剂, 一方面针对现代中成药, 前者以继承为主, 后者以发展为重点。以继承保障发展, 以发展带动继承, 最终实现药材炮制事业的整体繁荣。

References:

- [1] Zou J M, Wang L S. Current analysis of Chinese materia medica processing [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(4): 619-621.
- [2] Wang L S, Ma X M, Guo Y J, et al. Study on the chemical constituents from *Picria fel-terrae* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(2): 149-152.
- [3] Zou J M, Wang L S, Yang H, et al. Determination of picfeltaeranis I_A and I_B in *Picria fel-terrae* with TLCS [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), (in press).
- [4] Zou J M, Wang L S, Wang R Z, et al. Study on processing of Alum (calcined) with microwave oven [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2004, 35(7): 748-751.
- [5] Zou J M, Li K, Zhu C Q. Determination of the chemical constituents of Watermelon Frost [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1988(6): 30.

欢迎订阅《中草药》杂志 2004 年增刊

为了加速中药现代化进程, 促进中药产业的技术创新, 我部编辑出版了以“新技术在中药现代化中的应用”为主要内容的增刊。该增刊共收载论文 120 篇, 总字数约 50 万字, 每本定价 60 元, 另加 5.00 元邮费。欢迎广大读者直接向《中草药》杂志编辑部订阅, 款到寄刊。

编辑部地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号 邮编: 300193 网址: www.tjpr.com
电话: (022) 27474913 23006821 传真: (022) 23006821 E-mail: zcyzbbj@tjpr.com