

- [7] Wan M L, Zhang J C. Quantitative analysis of paeonol in the Liuwei Dihuang Pill with capillary gas chromatography method [J]. *J Anhui Tradit Chin Med Coll* (安徽中医学院学报), 2004, 23(6): 38-39.
- [8] Ye F, Yang J W. Determination of the content of paeonol in Xuezhiping Capsule by TLC-scanning [J]. *Acta Acad Med Zunyi* (遵义医学院学报), 2001, 24(3): 282-283.
- [9] Liu Y M. Determination of the content of paeonol in Zhibai Dihuang Pill by TLC [J]. *Hubei J Chin Tradit Med* (湖北中医杂志), 2005, 27(7): 52-53.
- [10] Zhao X F, Sun Y Q. Determination of the paeonol in the traditional Chinese medicines *Paeonia suffruticosa* Andr. and Liuwei Dihuang Pills by micellar electrokinetic capillary chromatography [J]. *Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2002, 19(1): 35-37.
- [11] Zhai H Y, Xu J J, Chen Z G, et al. A novel capillary electrophoresis method for rapid determination of paeonol in cortex montan [J]. *J Instrum Anal* (分析测试学报), 2006, 25(1): 83-86.
- [12] Wang B Q, Pang Z G, Zhang Q. Chemiluminescence in study of paeonol [J]. *Chin Pharm J* (中国药杂志), 1994, 29(1): 35-38.
- [13] Li L J, Zhong Z H, Chen Q F, et al. Determination of paeonol by a flow injection chemiluminescence method [J]. *Chem Res Appl* (化学研究与应用), 2006, 18(7): 886-888.
- [14] Chen J B, Tang Q Z, Huang C X, et al. Effects of paeonol on automaticity and afterdepolarization of guinea pig papillary muscles [J]. *Chin J Appl Physiol* (中国应用生理学杂志), 1999, 15(4): 332-334.
- [15] Wang T, Tang Q Z, Jiang H, et al. Effect of paeonol on action potentials and calcium channel currents in isolated single ventricular myocyte of guinea pig [J]. *Med J Wuhan Univ. Med Sci* (武汉大学学报:医学版), 2001, 22(4): 331-333.
- [16] Zhang G Q, Yu Z L, Zhao H C. Inhibition of paeonol on arrhythmias induced by ischemia-reperfusion in rats [J]. *J Chin Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1997, 28(4): 225-227.
- [17] Qiu S P, Wang D H, Liu Z W, et al. Effect of paeonol on renal ischemia/reperfusion injury of rabbit models [J]. *Chin J Nephrol* (中华肾脏病杂志), 2001, 17(3): 185-187.
- [18] Bao S Y, Fu Q, Zhang Z L, et al. Role of leukocytes in response to experimental cerebral ischemia and effects of ligustrazine and paeonol on it [J]. *Chin J Nerv Ment Dis* (中国神经精神疾病杂志), 1997, 23(1): 7-10.
- [19] Li W, Wang Y L, Cai S X, et al. Effects of paeonol in comparison with aspirin on hemorheological parameters in rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(1): 29-31.
- [20] Sun G P, Shen Y X, Zhang L L, et al. Anti-tumor effect of paeonol *in vitro* and *in vivo* [J]. *Acta Univ Med Anhui* (安徽医科大学学报), 2002, 37(3): 183-185.
- [21] Sun H J, Wang X Q, Yu L M, et al. The study of paeonol for MDR's reverse action [J]. *Prog Anat Sci* (解剖科学进展), 2000, 6(1): 59-62.
- [22] Li F C, Zhou X L, Mo H L, et al. A study of paeonol injection on immune functions in rats [J]. *Chin J Integr Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 1994, 14(1): 37-38.
- [23] Liu C Y, Wu T Z, Zhou D X, et al. Study on the antibiotic effects of paeonol from peony [J]. *J Biol* (生物学杂志), 2000, 17(3): 23-24.
- [24] Liu X J, Chen W N, Dai G. Studies on the analgesic action and no tolerance of paeonol [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 1993, 9(6): 464-467.
- [25] Hu G. Study on the preparation of sodium sulfonate of paeonol [J]. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药杂志), 2004, 24(5): 319.
- [26] Wu X H, Wu G R, Zhang W M, et al. Experiment on extraction, sulfonate of paeonol and its antibiotic effect on plant pathogen [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2003, 26(11): 778-780.
- [27] Fan X D, Fei Q Z, Zhu C G, et al. Synthesis of five paeonol esters and their *in vitro* anticancer activity [J]. *Anhui Med Pharm J* (安徽医药), 2004, 8(1): 16-18.
- [28] Cao Y, Qi J S, Wang Y L, et al. Synthesis and biological activity of 2-methoxy-4-hydroxy-5-acetyl-azobenzene-4'-arsenic acid [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2004, 16(5): 426-430.
- [29] Doble M, Karthikeyan S, Padmaswar P A, et al. QSAR Studies of paeonol analogues for inhibition of platelet aggregation [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(21): 5996-6001.

浅谈含挥发油中药新药研发中的几个常见问题

周跃华

(国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038)

挥发油是存在于植物中的一类具有挥发性、可随水蒸气蒸馏出来的油状液体的总称。挥发油在植物界分布很广,尤其在菊科、芸香科、伞形科、姜科等科属中较为常见。在常用的中药材中,解表药、行气活血药、芳香化湿药等大都含有挥发油。临床上除应用含挥发油的中药饮片入药外,还直接使用从药材中提取的挥发油,如薄荷素油用于驱风,丁香罗勒油用于驱风健胃、杜荆油用于慢性支气管炎等。一般情况下,挥发油所含的化学成分比较复杂,可由十几种到 100 多种成分组成。挥发油中的成分按结构可分为含氮含硫化合物、脂肪族

直链化合物、芳香族化合物、萜类化合物等几大类;还可根据其结构特点进一步划分,如脂肪族直链化合物可分为醇类、醛类、酮类、酸类等^[1]。挥发油所含成分中有的具有明确的生物活性,这些成分的研究对于保证相关药品的安全性、有效性及质量可控性具有重要的意义。但是,在目前含挥发油中药新药的研发中还存在一些问题。

1 关于挥发油有效部位的认识

在目前的新药注册申请中,还有以挥发油为有效部位的品种,但是,存在较多问题。首先,直接将挥发油作为有效部位不符合法规的要求。《药品注册管理办法》规定:“未在国内

上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂”是指国家药品标准中未收录的从单一植物、动物、矿物等物质中提的一类或数类成分组成的有效部位及其制剂,其有效部位的量应占提取物的50%以上。而挥发油常含有多种结构类型的成分,并非所有结构类型的成分都是有效成分,且具有药效的相同结构类型的成分之和也不一定大于50%。若挥发油中有药效的相同结构类型的成分总量大于挥发油量的50%,可以将该类结构的成分视为有效部位,而挥发油则相当于提取物。如荆芥挥发油中薄荷酮、薄荷酮类成分的量大于50%,可以将荆芥挥发油作为提取物,而荆芥萜类含氧化合物为有效部位。此种情况与其他有效部位一样,如黄芪经醇提,大孔树脂纯化后,得到提取物,提取物中黄芪总皂苷的量大于50%,则该提取物与荆芥挥发油相当,而黄芪总皂苷与荆芥挥发油中的萜类含氧化合物相当,均为有效部位。当然,需要提供药效筛选研究资料,证明提取物中的某类或某几类成分确为有效部位。

其次,直接将挥发油作为有效部位,难以保证药品的安全性及有效性。挥发油中所含不同结构成分的生物活性可能不同,强度也有差异。当挥发油所含成分的种类及其量改变时,可能直接影响到药品的安全性及有效性。如细辛挥发油中黄樟醚为可疑致癌物,而甲基丁香酚和桉香烯具有镇痛活性。显然,若将挥发油整体作为有效部位看待,将难以保证药品的安全性及有效性。

此外,直接将挥发油作为有效部位,不利于保证不同批次药品质量的相对稳定。如不同产地、不同采收期和不同加工方法等均对广藿香药材中挥发油的量产生明显影响,对挥发油中所含成分的种类及量的影响也很大,挥发油量的高低并不能真实反映药材的质量,只有针对有效的同类结构成分进行质量控制,才能保证不同批次药品质量的稳定性及均一性。

2 关于挥发油的提取

当中药复方制剂处方中的药材含有挥发油时,是否需要提取挥发油常是提取工艺设计时需要考虑的问题。一般可从以下方面综合考虑:(1)挥发油的安全性。若文献报道挥发油中所含成分具有一定毒性,或者挥发油部分的毒理研究结果表现出毒性,且挥发油的生物活性与药品的适应症无关,可考虑不提取该药材中的挥发油。如某复方中药物用于冠心病的治疗,方中含肉豆蔻,肉豆蔻挥发油是该药的主要毒性成分,可引起肝脏变性,且未见该挥发油在心血管方面具有活性的报道,工艺中应不提取该挥发油。(2)挥发油的有效性。若挥发油所含成分具有与新药拟用适应症相关的生物活性;或者在外用制剂中,挥发油虽无直接生物活性,但可促进有效成分的透皮吸收,此时,应考虑提取。源于临床经验的传统中药复方,其临床应用的情况可作为参考,如含挥发油的药材,在入汤剂时采用后下的方式,在制成新药时应考虑提取挥发油。(3)挥发油的量。药材中挥发油的量过低,提取意义不大的,可考虑不提取。一方面,挥发油量太少,每日服用剂量可能达不到起效剂量;另一方面,水蒸气蒸馏法提取挥发油的同时,可能因长时间煎煮使药材组织破坏,不利于对挥发油以

外其他成分的后续提取。目前,在中药工业化生产中还没有专门提取挥发油的定型设备,普通多功能提取罐的提油效率较低,对挥发油量很低的药材,有时提取数小时仅能获得少量挥发油或只能得到芳香水。(4)制剂的特点。液体制剂在加入挥发油时,可加入适量表面活性剂助溶,较为方便,此可考虑提取,即使是芳香水也可在配液时加入制剂中;而片剂等固体制剂,需要将挥发油分离出来,并加入辅料使之固化,工艺步骤多且易损失,若挥发油的生物活性与药品的适应症无关,且量较低时,可考虑不提取。

应结合挥发油的理化性质进行研究,如根据其挥发性、相对密度、溶解性等选择提取工艺。制法项应写明关键的工艺方法及参数,如水蒸气蒸馏应明确为共水蒸馏还是通水蒸气蒸馏等。若为共水蒸馏,还应明确加水量、蒸馏时间、挥发油的大致得率范围等。在挥发油的提取工艺设计时还需注意,应尽量避免在多次水提的同时提取挥发油,否则可能造成挥发油的损失。此外,需关注试验室提取挥发油的装置、工艺参数、得率等与实际大生产之间的差异。大生产挥发油提取设备一般采用多功能提取罐或其他类型提取罐改造而成。由于大生产加热方式、冷凝及油水分离装置等与实验室不同,在实验室挥发油提取装置上能顺利提取挥发油的,在大生产中可能挥发油的得率明显降低,甚至仅能收集芳香水。若对提取挥发油的冷凝装置和油水分离器等进行改造,可在一定程度上提高挥发油的得率。在中试研究时应尽可能采用与大生产原理相同的设备,认真考察挥发油提取设备、工艺及其参数等对挥发油得率的影响,使采用的提取挥发油工艺符合大生产的实际情况。

3 挥发油中成分的分离纯化

大多数植物药所含挥发油的成分较复杂,直接采用水蒸气蒸馏得到的挥发油中具有生物活性的同类成分的量往往低于挥发油总量的50%,常需要进一步纯化才能使其达到有效部位的要求。在工业化生产中可采用分馏、萃取、超临界萃取、吸附色谱分离、析晶等方法对挥发油进行纯化。在工业化生产中可以根据待分离成分的性质,以及实际生产设备条件等,选择合适的分离纯化方法。香料工业所用的一些设备和分离方法可供借鉴。

4 含挥发油药材的质量控制

影响药材中挥发油所含成分的种类及量的因素较多,如药材的产地、采收季节、加工、贮存时间及条件等。不同种类植物所含挥发油的成分不同,同一植物不同部位所含挥发油的成分组成也有差异,如樟科樟属植物的树皮中多含桂皮醛,而叶主要含丁香酚,根则含樟脑。同一植物的相同药用部分不同采收期所含挥发油的成分也不完全一致。有人从深秋季节采收的山地六月雪鉴定出43个组分,从夏季的山地六月雪鉴定出72个组分,二者共同成分仅有6个。药材的产地对挥发油质量也有显著的影响,据报道^[2],不同产地栽培类型的广藿香药材中总挥发油的量以南香为最高,牌香最低,而油中主要有效成分广藿香酮的量则是牌香最高,南香最低。二者结果相反。要保证提取得到的挥发油所含成分基本稳定,必须对影响药材质量的因素进行控制,必要时,应对药材的产地、采收季节、产地加工、贮存时间及条件等予以明确

规定,并在相应制剂的批准注册文件中以适当的形式注明。

5 制剂中挥发油的检测

5.1 复方制剂中挥发油的测定:需根据品种的具体情况选择合适的检测指标及方法。挥发油中所含有效成分不够明确的,可测定挥发油的总量或醚溶性浸出物量;挥发油中所含有效成分明确的,可采用 GC 法测定有效成分的量。

5.2 挥发油中有效部位的测定:由于挥发油中所含有效部位的结构(如萜类)中经常缺少发色团、助色团,难以直接用比色法对其所含有效的大类成分总量进行测定;同时,由于结构中经常缺少活泼基团,也难以利用化学反应后生成物的特性进行大类成分的测定。建议加强前期的基础研究,如采用 GC-MS 法对挥发油中的有效部位进行研究,明确有效部位中所含具体成分的结构及其在 GC 图谱中的位置,以有效部位中代表性成分为内标或采用对照品为外标,以有效部位中相同结构类型成分的峰面积之和进行归一化法定量。将测定单一成分的量与测定大类成分的量结合起来,采用 GC 方法同时测定两个指标。建议尽量考察同类结构成分中不同成分对气相色谱检测器响应的差异,避免差异过大对定量结果产生影响。该方法可排除其他结构类型成分的干扰,其专属性优于直接比色法。挥发油中有效部位的量应规定上下限,以保证不同批次产品质量的稳定。

5.3 其他:同种挥发油的特殊气味、挥发性、相对密度、在乙醇中的溶解度、比旋光度、折光性等物理参数相对稳定,是鉴别的重要指标。考虑到挥发油中所含成分易挥发、稳定性相对较差等特点,采用主要成分的相对保留时间、几个主要特征成分之间的峰面积比等指标进行质量控制,具有积极的意义。此外,还可根据挥发油中所含成分的特点,视情况建立碘值、酸值、酯值、醛酮量检查等项目。

6 挥发油的稳定性

稳定性研究中,需采用能够灵敏反映挥发油稳定性的指标,如可采用 GC-MS 法,对色谱峰数量的多少及峰面积的大小进行考察,以了解相关成分的稳定性状况,以及不同成分相互转化的情况。考虑到挥发性成分的稳定性相对较差,建议进行稳定性影响因素试验,考察温度、光线等对挥发油稳定性的影响。若为液体制剂,还需要考察低温下挥发油是否会出现分层、析晶等现象。此外,需根据挥发油的稳定性选择贮存条件与包装材料,如采用棕色瓶,密封并低温贮藏。若直接接触药品的包装材料采用塑料等高分子材料,还需考虑包装材料与挥发油所含成分的相容性。

由于挥发油具有挥发性,在贮存过程中容易损失,故在制剂过程中需采用必要措施提高其稳定性。若为液体制剂,可加入增溶剂、乳化剂等。若为固体制剂,可采用吸附或包合的方法,或将其制成软胶囊、微囊或微球等。用 β -环糊精包合挥发油是目前较常用方法,包合后可提高挥发油稳定性,但需注意提高包合率,减少挥发油的损失。必要时,还可在制剂过程中采用充氮、避光、加合适的抗氧剂等方法提高制剂中挥发油的稳定性。

7 结语

由于挥发油所含成分的特殊性,在含挥发油中药新药的研究和生产过程中,在挥发油的提取、质量控制等方面存在着一些问题。建议加强基础研究及质量控制研究,选用符合要求的药材,采用合适的工艺和质量控制方法等,以保证药品的安全性、有效性和质量可控性。

References:

- [1] Wu S J, Zhao T, Qin Y Q. *Composition Chemistry of Modern Chinese Herbal Medicine* (现代中草药成分化学) [M]. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 2005.
- [2] Li W, Wei G, Pan C M, et al. Investigation on the influential factors of the volatile oil and main constituent content in *Pogostemon cablin* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(1): 28-31.

《中草药》杂志重要启事

从 2008 年第 1 期开始本刊所刊用文章文后的参考文献使用原语种撰写,按照国家标准《文后参考文献著录规则》(GB/T 7714-2005)书写。参考文献书写示范例:

1 专著、论文集和学位论文

[序号]主要责任人.文献题名[文献类型标识].出版地:出版者,出版年.

[1]张铁军,陈常青.延缓衰老和抗疲劳中药现代研究与应用[M].北京:人民卫生出版社,2007.

[2]郁青,沈兆邦,陈祥,等.97'中国银杏开发研讨会文集汇编[C].上海:国家科委中国农村技术开发中心,1996.

[3]孔令义.前胡中降肺动脉压的有效成分及其相关化合物的化学研究[D].沈阳:沈阳药学院,1992.

2 期刊

[序号]主要责任人.文献题名[J].刊名,年,卷(期):起止页码.

[4]杨秀伟,赵静,欧阳顺和.天师果三萜皂苷成分的研究[J].中草药,2002,33(5):389-391.

[5] Markham K P, Ternai B, Stanley R, et al. Carbon 13 NMR studies of flavonoids I [J]. *Tetrahedron*, 1978, 34: 1389-1397.

3 论文集中的析出文献

[序号]析出文献主要责任人.析出文献题名[A].原文献主要责任人.原文献题名[C].出版地:出版者,出版年.

[6]黄熙,马援,任平.“证治药理学”假说的科学依据与前景[A].陈可冀.迈向 21 世纪的中西医结合[C].北京:中国医药科技出版社,1991.

4 国际、国家标准

[序号]标准名称[S].发布时间.

[7]中国药典[S].一部.2005.

5 专利

[序号]专利所有者.专利题名[P].专利国别:专利号,出版日期.

[8]姜锡洲.一种温热外敷药制备方案[P].中国专利:CN881056073,1989-07-26.

浅谈含挥发油中药新药研发中的几个常见问题

作者：[周跃华](#)
作者单位：[国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京, 100038](#)
刊名：[中草药](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年, 卷(期): 2007, 38(11)
被引用次数: 2次

参考文献(2条)

1. [Wu S J;Zhao T;Qin Y Q](#) [现代中草药成分化学](#) 2005
2. [Li W;Wei G;Pan C M](#) [Investigation on the influential factors of the volatile oil and main constituent content in Pogostemon cablin](#)[期刊论文]-[中国中药杂志](#) 2004(01)

本文读者也读过(10条)

1. [钟小荣](#) [巴戟天的真伪识别](#)[期刊论文]-[福建中医药](#)2001, 32(5)
2. [毕春玲](#). [李晓辉](#). [张新晓](#) [全草类6种中药材的真伪鉴别](#)[期刊论文]-[淮海医药](#)2011, 29(3)
3. [张月梅](#). [黄耀林](#) [几种贵重中药常见伪劣药品的简易鉴别方法](#)[期刊论文]-[当代医学](#)2011, 17(3)
4. [杨桂生](#). [张伟华](#) [几种常见中药的鉴别](#)[会议论文]-2002
5. [陈品英](#). [刘建魁](#) [浅谈几种中药应用的性状真伪鉴别](#)[期刊论文]-[中国现代药物应用](#)2011, 05(15)
6. [王海南](#) [对中药改剂型含片新药能否免临床试验的讨论](#)[期刊论文]-[中成药](#)2006, 28(11)
7. [李端](#). [周立刚](#). [姜微波](#). [吴建勇](#) [伞形科植物抗菌成分的研究进展](#)[会议论文]-
8. [梁蓓](#) [谈谈中药材天麻的真伪鉴别](#)[期刊论文]-[黑龙江医药](#)2000, 13(5)
9. [李汴生](#) [几种中药材混伪品的鉴别](#)[期刊论文]-[中国实用医药](#)2008, 3(13)
10. [李有才](#). [靳毅](#) [6对易混淆的常用中药材鉴别](#)[期刊论文]-[吉林中医药](#)2003, 23(8)

引证文献(2条)

1. [刘如良](#). [范丽霞](#) [中药饮片真伪鉴别技能训练与教学相结合思路探讨](#)[期刊论文]-[光明中医](#) 2010(10)
2. [周跃华](#) [2004-2007年中药有效部位新药注册申请状况分析](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2009(8)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200711057.aspx