

• 中药现代化论坛 •

符合中药注射剂特点的增溶辅料筛选模式与实践

鄢 丹¹, 张少锋^{1,2}, 骆骄阳^{1,3}, 杨 明^{2*}, 肖小河^{1*}, 王跃生²

1. 解放军第302医院全军中药研究所, 北京 100039

2. 江西中医学院, 江西 南昌 330004

3. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

摘 要: 增溶辅料的筛选及质量评价一直是制约中药注射剂发展的瓶颈问题之一。为建立适合中药注射剂特点的增溶辅料筛选及质量评价体系, 确保中药注射剂临床安全有效, 笔者在剖析中药注射剂增溶辅料质量控制现状及特点的基础上, 提出并创建以生物检测为主, 集“常规检查—物性特征—化学分析—生物检测”序贯分析为一体的符合中药注射剂特点的增溶辅料筛选及质量评价模式和方法, 以期中药注射剂中药用辅料的质量评价提供技术参考。

关键词: 中药注射剂; 增溶辅料; 筛选模式; 质量评价; 生物检测

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)05-0833-04

New screening mode and practice for solubilizing excipient meeting with characteristics of Chinese materia medica injection

YAN Dan¹, ZHANG Shao-feng^{1,2}, LUO Jiao-yang^{1,3}, YANG Ming², XIAO Xiao-he¹, WANG Yue-sheng²

1. Institute of Chinese Materia Medica, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

3. College of Pharmacy, Chengdu University of Chinese Traditional Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: The screening with quality control of solubilizing excipient is one of the reasons that restrict the development of Chinese materia medica (CMM) injection. In order to establish a screening and quality evaluation system for solubilizing excipient so as to ensure the safety and utility of CMM injection in clinic, the author introduced a new method which meets with the characteristics of CMM injection, for evaluating the quality of solubilizing excipient. This original method consists of the sequential analysis of “routine examination—physical property—chemical analysis—biological detection”, laying particular emphasis on the biological detection. This research is expecting to provide ideas and technical reference for the safety evaluation of CMM injection.

Key words: Chinese materia medica (CMM) injection; solubilizing excipient; screening mode; quality evaluation; biological detection

药用辅料是中药制剂的重要组成部分, 悠关中药制剂的发展方向与发展速度, 对中药制剂的有效性、稳定性、安全性产生重要的影响, 是中药制剂行业研究的热点与难点^[1-2]。增溶辅料在难溶性液体制剂中应用较广, 尤其是在中药注射剂领域。各国注射用增溶辅料标准, 在理化控制指标、限量范围及品种类型上各有不同, 缺乏统一的国际通行标准, 且基本上都是

以理化检测为核心进行的, 尚未引入系统的生物评价工作。目前我国辅料标准大多沿用工业标准, 缺乏针对中药注射剂专属的药用标准^[3-4]。与化学药注射剂相比, 中药注射剂具有成分复杂, 成分间多存在助溶、反助溶现象, 而能反映或符合这一特点的增溶辅料筛选及质量相关研究明显滞后, 使中药注射剂的临床有效性及安全性存在潜在的隐患, 严重阻碍了中药注

收稿日期: 2010-10-12

基金项目: 国家中医药行业专项项目(200708006); 国家重大新药创制科技专项(2009ZX09502-003, 2009ZX09308-005); 国家“十一五”支撑计划重点项目(2008BAI55B04); 北京市自然科学基金项目(7112128)

作者简介: 鄢 丹(1975—), 男, 四川渠县人, 中药学博士, 主管药师, 主要从事中药质量生物评价研究。

Tel: (010)66933325 E-mail: yd277@126.com

*通讯作者 肖小河 Tel: (010)66933322 E-mail: pharmacy302@126.com 杨 明 Tel: (0791)7118658 E-mail: yangming16@126.com

射剂的健康发展^[5]。因此,迫切需要建立符合中药注射剂特点的增溶辅料筛选及质量评价体系,为选择适宜的中药注射剂增溶辅料提供技术支持,为提高中药注射剂质量稳定性、临床安全性提供科技支撑。

1 增溶辅料筛选及质量控制现状

随着中药研究的稳步推进,中药注射剂增溶辅料筛选和质量控制取得了很大进步,有利于提高中药注射剂的质量和安全性。但是中药注射剂组成复杂,研究较薄弱,目前还存在较多问题,本文从以下两方面进行剖析。

1.1 辅料本身

与欧美国家相比,我国的药用辅料研究起步较晚,产品的种类、规格较少,质量标准比较粗糙。随着医药行业的发展,辅料的研发、国外辅料的进入,我国药用辅料品种增多,质量上也有了很大提高。但目前我国药用辅料还存在许多问题:标准不完善,生产使用不规范,尤其是缺少适合中药注射剂所用辅料的标准,制约了中药现代化的发展^[6]。

目前我国药用辅料标准的制定多是借鉴化学药的标准,辅料标准检测项目不齐全,存在重化学检测、轻生物检测的问题,质量标准过于简单,难以关联辅料的安全性^[7]。增溶辅料大多是一些聚合物的混合物,组成复杂,现有标准很难控制其质量,更无法指导其合理使用,而且多数常用辅料为传统药用辅料。有些辅料虽被《中国药典》收载,但不能满足注射用要求^[8],严重制约了其在中药注射剂中的使用,对中药注射剂现代化发展产生较大的滞后效应。

适合中药特点的辅料质量标准研究滞后,现有辅料标准也缺少足够的中药注射剂适应性研究,常出现所用辅料虽满足了辅料的质量标准,但难以保证在注射剂中使用的有效性 & 安全性。针对中药注射剂开展的新辅料研发工作进展缓慢,难以从根本上提升增溶辅料的质量标准。因此,迫切需要进行中药注射剂增溶辅料的研究。

1.2 中药注射剂增溶辅料

1.2.1 缺少完善的中药注射剂增溶辅料筛选研究体系 中药注射剂以新剂型出现时,受当时的科研水平限制,难以建立中药注射剂增溶辅料筛选体系。在发展过程中,业界人士偏重于追求中药注射剂良好的疗效,忽视了增溶辅料在制剂中的作用,造成在很长一段时间内无增溶辅料筛选和评价模式。使得中药注射剂增溶辅料研究滞后,难以满足中药注

射剂的现代发展需要。

1.2.2 辅料品种单一,基础研究薄弱 目前国外药剂辅料已达 1 000 种以上,共分 40 多类,其中《美国药典》1980 版收载的药用辅料为 260 种,1988 版达到 330 种;适用于注射剂的辅料较多,且可根据不同药物特点选择适合的增溶辅料,从而为临床安全有效使用提供了保障。然而,药用辅料标准在《中国药典》2005 年版收载 72 种(既是药物制剂又是辅料不包括在内),2010 年版收载 132 种,作为注射用辅料品种较少,符合中药注射剂特点的增溶辅料就更加稀缺^[9-11]。此外,中药注射剂组成复杂,增溶辅料选用基础研究薄弱,难以指导中药注射剂辅料筛选和应用。

1.2.3 新辅料品种开发研制滞后 我国医药辅料研究起步晚,发展一直落后于其他国家,导致过分依赖于国外辅料产品,缺乏产品的自主创新。造成符合中药注射剂特点的辅料种类稀少,难以解决中药注射剂开发中难溶成分增溶的问题,更谈不上考虑中药注射剂组成复杂而可能出现的助溶或反助溶等现象,从而使得中药注射剂的发展在取得一定成绩后进入了目前的瓶颈期。因此,必须在依托中药自身特点的基础上,建立符合中药注射剂特点的增溶辅料质量标准,以推动中药注射剂更好、更快的发展。

2 中药注射剂增溶辅料使用特点

针对中药注射剂特点的增溶辅料筛选和评价研究,必需对中药注射剂和辅料的特点有比较全面深入的认识。

2.1 组成成分复杂

中药自身拥有复杂的物质组成,而目前的中药注射剂多是由一味或多味中药组成,虽经精制和纯化处理,但依然组分复杂繁多,溶解性差异较大。这给制剂生产和质量控制带来很大困难。

2.2 相互作用复杂

中药注射剂中含有较多种类的物质成分,结构类别多,含有不同的结构基团,在制剂中存在助溶或反助溶的现象。这些作用既有可逆的物理反应,又存在不可逆的化学反应。

2.3 制剂工艺复杂

中药注射剂多数是直接进入人体的内环境,为了保证中药注射剂质量的稳定性和安全性,对其生产工艺具有较高的要求。中药注射剂工艺复杂,包括原料药的提取、纯化以及配液、灌装、灭菌等各个环节,这些都给增溶辅料筛选的合理性及增溶效

果的稳定性提出了新的要求。

2.4 附加剂种类多

中药注射剂直接进入机体,对其 pH 值、渗透压等理化性质有特定要求。为达到这一要求,必需在成分复杂的中药注射剂中加入各种辅料进行调节,以满足机体注射给药的要求。这也给增溶辅料的筛选和评价带来了更大难度,必须予以考虑。

3 新模式及实践

目前中药注射剂增溶辅料的选择和评价,尚缺乏科学完善的筛选方法。如何建立一套符合中药注射剂特点的增溶辅料筛选及质量评价体系就显得尤为重要。为此,本课题组根据中药增溶辅料研究现状及其自身特点,提出解决中药注射剂增溶辅料筛选和评价的“三化”研究,即“常规检查过程化、物性表达特征化和生物测定突出化”。以生脉注射液为模式药,开展了以生物检测为主,与理化检测有机互补结合的筛选评价研究,最终建立了集“常规检测—特征物性—化学分析—生物检测”序贯分析为一体的、可体现中药注射剂(生脉注射液)特点的增溶辅料筛选及质量评价模式和方法体系。

3.1 常规检查过程化

增溶辅料常规检测大多评价指标单一,且偏重终端评价,结果判断主观性强^[12]。如增溶辅料的溶血测定中一般采用肉眼观察法和分光光度法,以溶血程度作为最终评价指标,缺少溶血过程的监测,难以全面评价辅料的溶血特征,从而影响辅料质量评价的效果。本课题组建立了基于动力学分光光度法表征的增溶辅料溶血动态测定方法,以溶血效应谱、溶血动态参数等为评价指标^[13],有效地体现了常规检查的过程化,客观地反映增溶辅料更为全面的质量信息。

3.2 物性表达特征化

增溶辅料多为高分子聚合物,具有高分子化合物的共有特征。目前的检测技术对辅料质量特征表征不全面,质量评价指标指针性不强,难以全面考察辅料的结构和质量特征。而红外光谱和热分析在增溶辅料的结构特征及热性能特征研究方面具有一定技术优势。辅料在生产过程中,由于不同厂家生产工艺的差别,造成辅料分子聚合度、分子中不同结构片段的比例都有很大差别。这些差别可使其红外光谱特征和热特性方面具有不同的表现。本课题组研究发现,采用红外光谱和热分析从不同角度考察增溶辅料结构和质量总体特征,为把握增溶辅料

的质量特性和组成特点提供了一定依据,有助于考察增溶辅料整体质量一致性。

3.3 生物测定突出化

《中国药典》主要是通过性状与理化检测对增溶辅料进行质量控制的。但大多数增溶辅料是高分子聚合物,它们本身并不是完全没有生物活性,且随着聚合物比例或聚合程度的不同,而表现出一定的生物活性。单独依靠理化检测,难以全面评估其质量,也就难以体现出其潜在的安全隐患。

生物评价是在严格控制的试验条件下,应用典型的生物体模型,通过比较供试品和阴性对照对生物模型的特定毒性效应,从而反映其生物效能(安全性)。因此生物评价在增溶辅料的质量评价和控制中具有独到的优势,并已在一些制剂和药品中开始应用^[14-22]。

本课题组根据辅料和中药注射剂的特点,提出了参照复杂药物的质量安全性控制模式,开展以生物活性安全性检测为核心内容和手段,分别采用红细胞动态溶血法、L6 细胞 CK 耗竭实验法和生物热力学技术,从细胞和原核生物水平对增溶辅料和含辅料生脉注射剂进行了生物评价^[13,23-24],初步建立了新型的辅料生产质量控制和评价体系,使增溶辅料生物检测突出化,为解决中药注射剂辅料质量评价和控制难题提供技术参考。

4 结语

本文对中药注射剂中增溶辅料筛选及质量评价进行剖析,以生脉注射剂为实例进行对符合中药注射剂特点的增溶辅料筛选及质量评价方法的建立过程进行阐释,提出并创建了基于生物检测为主,集“常规检查—物性特征—化学分析—生物检测”序贯分析为一体的且符合中药注射剂特点的模式与方法,为中药注射剂中增溶辅料筛选和评价提供了解决之道,亦为中药注射剂的安全性评价方法的构建提供了技术参考。

参考文献

- [1] 吴晋,余美乐.我国药用辅料管理现状分析及发展趋势[J].海峡药学,2007,19(9):131-133.
- [2] 熊秀莉,郑颖,王一涛.辅料联用固体分散技术在丹参提取物多组分释放中的研究[J].中草药,2011,42(1):50-55.
- [3] 林华庆,肖树雄.现代中药制剂开发中药用新辅料的应用概况[J].药品评价,2006,3(1):67-70.
- [4] 李佳,黄芝瑛.注射用辅料类过敏反应的非临床评价方法[J].药物评价研究,2010,33(1):9-12.

- [5] 郭青, 吴晓燕, 史清水, 等. 中药注射剂质量评价的有关研究思路、方法和建议 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(5): 251-260.
- [6] 谭谨, 宋民宪, 傅超美. 中药注射剂中辅料的使用及含量测定指标的统计 [J]. 华西药理学杂志, 2008, 23(3): 376-377.
- [7] 王猛, 张钧寿, 周建平. 注射用辅料泊洛沙姆 188 [J]. 药学与临床研究, 2007, 15(1): 10-13.
- [8] 吴毅, 金少鸿. 药用辅料吐温 80 的药理、药动学及分析方法研究进展 [J]. 中国药事, 2008, 22(8): 717-719.
- [9] 张志芬. 从现代药剂学看药用辅料的发展 [J]. 药物分析杂志, 2005, 25(12): 1576-1579.
- [10] 谷琳, 李彩英. 药用辅料的研究与发展趋势 [J]. 黑龙江医药, 2007, 20(1): 48-50.
- [11] 罗民生, 高天慧. 药剂辅料大全 [M]. 成都: 四川科技出版社, 1993.
- [12] 中国药典 [S]. 2010.
- [13] 肖小河, 金城, 鄢丹, 等. 中药大质量观及实践 [J]. 中草药, 2010, 41(4): 505-508.
- [14] 张少锋, 鄢丹, 肖小河, 等. 动力学分光光度法测定增溶性辅料吐温 80 的溶血过程 [J]. 药科学报, 2010, 45(4): 535-538.
- [15] 周海钧. 药品生物检定 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [16] 唐元泰, 芮菁. 关于中药标准采用“生物活性测定”项目的建议 [J]. 中国药品标准, 2007, 8(6): 39.
- [17] 肖小河, 金城, 赵振中, 等. 论中药质量控制与评价模式的创新与发展 [J]. 中国中药杂志, 2007, 38(7): 1-5.
- [18] Yan D, Xiao X H, Jin C, et al. Microcalorimetric investigation of the effect of berberine alkaloids from *Coptis chinensis* Franch. on *Staphylococcus aureus* growth [J]. *Sci China Ser B: Chem*, 2008, 51(7): 640-645.
- [19] 鄢丹. 基于道地药材和生物效价检测的中药质量控制模式和方法的初步研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2007.
- [20] 李远. 板蓝根药材品质的生物评价与控制的初步研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2008.
- [21] 任永申. 基于化学-生物特征图谱分析的中药注射剂质量差异早期预警方法的初步研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2008.
- [22] 王伽伯, 李会芳, 肖小河, 等. 生物检定方法控制中药质量的思考 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(6): 36.
- [23] 张少锋, 鄢丹, 唐慧英, 等. 适宜于生脉注射的增溶性辅料筛选研究 [J]. 中药材, 2009, 32(6): 969-972.
- [24] Zhang S F, Yan D, Xiao X H, et al. The toxic effect of the solubilizing excipients on *Tetrahymena thermophila* BF5 growth investigated by microcalorimetry [J]. *Chin Sci Bull*, 2010, 55(18): 1870-1876.

第十届全国药用植物及植物药学术研讨会

第十届全国药用植物及植物药学术研讨会定于2011年8月10日至12日在素有“春城”美誉的云南省昆明市举行。本次会议由中国植物学会药用植物及植物药专业委员会、中国科学院昆明植物研究所联合主办, 由中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室承办。会议主题是“多学科交叉, 产学研联合, 实现西部药用植物资源的可持续利用”, 涉及药用植物资源现状与展望、药用植物与植物药资源调查及品质鉴定、药用植物与植物药生物活性物质及其作用机制、药用植物资源保护与可持续利用、药用植物资源与新药研发、中药材 GAP 种植问题与对策、民族民间药研发及产业化、西部药用植物资源实地考察等方面内容。

会议将邀请国内外相关领域院士和知名专家学者就国内外药用植物、植物药、中药、民族药和民间药等方面研究的最新进展、发展趋势及热点等作大会报告, 并设分组报告, 出版论文摘要集, 遴选优秀论文在《植物分类与资源学报》(原《云南植物研究》)发表, 提供墙报展览、专家名录等交流平台, 是药用植物及植物药学界同仁相聚一堂、共筑未来的盛会。热诚欢迎大家踊跃参加本次学术盛会。

会议组织委员会主席: 谭宁华, 刘吉开, 李德铎

联系人: 李丽玲 单位: 中国科学院昆明植物研究所 地址: 云南省昆明市蓝黑路 132 号 (650204)

电子邮件: nhtan2011@mail.kib.ac.cn 办公电话 (兼传真): 0871-5223262 会议网址: <http://medplant2011.kib.ac.cn>