

中药制剂工艺研究的点滴体会

董瑞媛 解静萍* (北京中医药大学东直门医院 北京 100700)

中药制剂具有悠久的历史,有理论系统,有技术经验,有丰富的剂型和有效品种,在长期的医药实践中发挥了卓越的效用。它是祖国医药宝库中珍贵的组成部分之一。多年来,中药制剂设计及研究,经历了多种实验途径的探索,总结其基本观点,它是在中医药理论指导下,根据病情需要、以各种提取制备方法、制成各种剂型。在长期的医疗实践中,不断得到丰富和发展。当前随着现代科学技术和医药科学的发展,医药工业生产面临竞争的形势,加强中药制剂的研究,并使其面向现代化、工业化的方面发展,已成为一项艰巨的任务。

1 制备工艺设计的一般程序

资料与信息调查研究在制剂工艺设计前。首先应调查有关资料,标准规格方面可查阅中国药典、部颁标准、地方标准、新药审批及药品管理文件。生产工艺设计方面,首先对组方要进行分析、审理。因为组方是中药制剂设计的前题。要从组方思路与制剂思路联系出发设计工艺。组方主要指药物选择和用量的确定,而制剂,则主要是方便给药途径。因此,制剂的目的主要是保证组方药物能发挥良好的治疗作用,有利于临床给药,提高治疗效果。同时要保证制剂安全、稳定、无毒付作用。要对每味中药的名称、来源、产地、采制、鉴别、含有的成份、其物理化学性质,以及特殊试剂的反应特征及分离提取与分析方法,药理作用、临床疗效、治疗范围等等进行综合分析,如果有效成分已知,并有生物药剂学或药物代谢动力学研究报道的,则应考虑其体内吸收、分布、代谢。总之,应以药效指标为主导,其它指标综合参考,才能设计出可行的制剂工艺,进一步研究工艺,进行试验,从而优选出最佳工艺。

2 工艺条件研究筛选

2.1 提取方式与提取程度研究 中药制剂以复方为多,在提取时是采用单味提取,还是采用复方混合提取或分类提取?提取精制到怎样纯度,是提到混合物?还是精制到“纯品”?不能千篇一律。因为中药的真正有效成份并非全是单体,更何况是复方制剂,它的有效成份是一个混合物。所以在制备时要根据临床所需不同化学成份提到相当程度,并无毒付作用便可成型。象口服剂型及外用剂型,目前按三类新药要求制备,若为注射剂,对方中各药提取精制则应做到纯度较高,如果对某一种或某一类成分难以提到“纯品”,也应力争将杂质除尽,便于稳定剂型^[1]。关于提取方式,复方混合提取符合中医传统用药习惯,处方中各药成份都适合用同一溶媒提取时,可用此方法。此法制备方便,各药成份间可互相作用^[2],如:四逆汤由附子、肉桂、干姜、甘草组成。除提取肉桂、干姜挥发油外,残渣与其它药共煎煮,附子含乌头碱毒性大,经共煎煮,一方面由于水解可降低毒性,而另一方面甘草中的甘草酸与乌头碱可形成复盐。在体内逐渐分解而起作用。实验证明四逆汤的LD₅₀较单味附子小4.1倍。许多复方都是以其整体发挥作用,减小毒付作用。但产品质量控制比较困难。单味提取可以根据药材成份的特性,选用适宜的溶媒和方法进行提取,一般提取率较高,便于精制,也较易进行有效成份的含量测定。分类提取既可以照顾到药材中某些活性成份,也可对某些复方药味结合进行混合提取。总之,药材提取应按用药目的,药物的性状质地及有效成份的性质、药效学等几方面综合考虑其工艺路线,并对其工艺路线及影响因素,设计合理的操作步骤,进行提取物中主要成份的含量测定以及药效学的研究,并确定质量标准,从原料、半成品到成品进行全程跟踪监制,优选出最佳提取

* 山西太行制药厂 046000。

工艺。

2.2 溶剂和辅助剂的选择 选用适宜的溶剂和辅助剂是提高提取效率的关键之一。由于药材选用溶媒不同,提取结果也不同。因此要通过试验来确定。一般溶剂的选择原则应该是:①溶剂对有效成份的溶解性能最大,对无效成份最小。②溶剂不与药材中成份产生化学变化。③溶剂来源方便、成本低、安全。目前在工艺研究试验中,很多以提取物多少为指标,认为提取物多,含量高,工艺好,其实不然,我们认为:应以原药提取物中有效成份的含量为指标。结合药效学进行研究,从而优选最佳工艺。同时还要注意一味追求含量指标及药效,不管大生产设备能否生产,不管溶剂的成本高低,结果设计的工艺,只能在实验室进行,而不利于大生产,工艺再佳也无用。

2.3 制剂工艺过程中药材成份动向的工艺参数

2.3.1 溶出与再吸附 中药复方常是群药共煎,煎煮中同时有难溶性成份的可溶性及易溶性成份被药渣等再吸收附现象^[3]。如乌头配甘草。生物碱含量降低,石膏配伍知母、甘草、杏仁、麻黄、熟地等药、石膏煎出率均明显增高,此类现象较多,其工艺参数因品种而异。一般应通过实验分析制定。

2.3.2 挥发性成分 挥发性成分大多数是中药的活性成分,采用水煎煮法,使挥发性成分损失很大^[4],如:某制剂在使用说明书的功能主治为解表散风。再看其处方,君药为荆芥,而工艺中却采用直接加热水煮法,没有首先提取其有效挥发油成分。因此,选择提取方式是主要的工艺参数。

2.3.3 分解与水解 制剂生产过程中,由于选用的工艺方法或操作条件不当,可导致某些成份分解或水解。如:三黄泻心汤,有冷浸法制备,其中番泻甙浸出率比煎煮法约高20%左右,当它制作干浸膏时,用加热常压浓缩或减压浓缩、浸膏中番泻甙、小蘗碱、黄芩甙含量约可降低22%~94%。而用受热很少的逆渗透浓缩与喷雾干燥的制品,则含量仅降低

约1%~6%。总之,温度、时间、pH值、离子强度是主要的工艺参数之一。

2.3.4 新工艺、新技术与新设备的应用 近年来,随着医药科学的发展,现代药学理论和技术迅速得到发展。在设计制备工艺时,注意借鉴和引用一些新工艺、新技术、新辅料与新设备。对于发展中药新制剂、新剂型、提高制剂的质量、稳定性、生物利用度、降低毒性、刺激性起着重要的作用。

2.3.5 建立质量控制方法与标准 中药制剂质量标准的制定,是促进各批产品质量一致的保证,也是确保新制剂有效、安全、稳定、实用的重要措施。质量标准应符合《新药审批办法》要求。最后落实到生产,要按中药的GMP严格管理才能研制出优质高效的新中成药^[5]。

综上所述,一项完整的制剂工艺设计与研究,不仅要查阅大量的有关文献资料,还要根据处方组合的功能主治,临床药效、药物的化学成分,药理作用进行分析、试验研究,最后选出其最佳制剂工艺。为临床应用提供安全、高效的药品,为新药开发研究奠定基础。

参考文献

- 1 温平康. 中药的剂型改进. 中成药, 1995, 17(2): 39
- 2 杨基森主编. 中药制剂设计学. 贵阳: 贵州科技出版社, 1992. 41~42, 123~128
- 3 陆丽珠, 李冀相. 中药的临床药学研究概况. 中国医院药学杂志, 1994, 10(14): 458
- 4 孔英梅, 唐欣时. 必须重视中药新药质量标准和制剂稳定性的研究. 中药新药与临床药理, 1993, 2(4): 1~4
- 5 曹春林. 论新中成药设计与实验研究. 中药新药与临床药理, 1995, 1(6): 12~14

(收稿: 1998-07-14)