

中药制剂稳定性研究中含量测定的问题分析

梁锦杰¹, 吴燕红¹, 张燕梅², 罗裕¹, 刘静¹, 朱盛山^{1*}, 黄娟萍¹, 蔡延渠¹

(1. 广东药学院中药开发研究所, 广州 510006; 2. 广东药学院, 广州 510006)

[摘要] 本文旨在揭示中药制剂稳定性研究中含量测定存在的问题, 为控制制剂质量、保证药物疗效、科学进行稳定性研究提供参考。通过检索2000年以来国内有关中药制剂稳定性含量测定研究的文献报道, 对其内容进行分类总结。并从稳定性研究法规、含量测定指标成分以及测定方法发展趋势三方面综述了中药制剂稳定性研究的概况, 从指标成分的选择、样品前处理、仪器分析方法等方面对制剂稳定性研究中含量测定的存在问题进行深入分析, 可为中药制剂稳定性研究提供参考。目前制剂标准的制定偏重于制剂工艺, 为了指标成分达标, 通过各种工艺使其富集, 造成了考核指标与临床疗效脱节的现象, 使稳定性考察意义大大降低。所以, 开展中药制剂的药效物质研究, 减少用药的不安全性, 完善中药制剂稳定性含量测定研究, 需要在不断实践的基础上, 吸收先进的方法与技术手段, 进行多方面的理论探讨和实验研究, 以控制中药制剂的质量。

[关键词] 中药制剂; 稳定性研究; 含量测定; 指标成分; 样品处理; 分析方法

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)12-0253-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014120253

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140409.1453.008.html>

[网络出版时间] 2014-04-09 14:53

Analysis on Problem of Content Determination of Stability of Traditional Chinese Medicine Preparations

LIANG Jin-jie¹, WU Yan-hong¹, ZHANG Yan-mei², LUO Yu¹, LIU Jing¹,
ZHU Sheng-shan^{1*}, HUANG Juan-ping¹, CAI Yan-qu¹

(1. Research & Development Institute of Chinese Materia Medica of
Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;

2. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] This paper aims to reveal the existing problems of the content determination of the stability study of traditional Chinese medicine (TCM) preparations and provide the reference for the quality control of the preparations, drug efficacy and the scientific stability study. Through searching the literature reports about the content determination of the stability study of TCM preparations since 2000, summarized the overview of stability of TCM preparations from the three aspects in the regulations of stability study, index component and the development trend of content determination method. And deeply analysis the existing problems of content determination of stability study, from the following three aspects: the index components selection, sample pretreatment and analytical methods, which can provide a reference for the stability study of TCM. At the same time, the editor noticed that R & D personnel focus on preparation process in the formulation standard preparation. In order to make the index components meet the standard, they make its enrichment by a variety of process and ignore the

[收稿日期] 20130712(001)

[基金项目] 国家“十二五”重大新药创制科技重大专项(2011ZX09102-011-01)

[第一作者] 梁锦杰, 硕士, 从事中药制剂研究与开发研究, Tel:020-39352540, E-mail:631955460@qq.com

[通讯作者] *朱盛山, 教授, 硕士生导师, 从事传统中药制剂技术现代化研究, Tel:020-39352539, E-mail:zhush3@163.com

relationship between the index components and clinical effect, which greatly reduce the meaning of stability test. Therefore, in order to study on the effects material in TCM preparation, reduce the unsafe drug and improve study of content determination of stability study of TCM preparations, we need to absorb the advanced methods and techniques and carry out various aspects of theoretical study and experimental research on the basis of practice.

[Key words] traditional Chinese medicine preparations; stability study; content determination; index component; sample treatment; analytical methods

中药制剂稳定性研究是中药新药研究与开发的一项重要内容,是保证中药制剂有效性和安全性的重要基础。制剂若发生分解、变质,不仅会影响其外观,而且可引起有效成分的含量变化和临床疗效的降低,导致药品失效,甚至产生或增加毒副作用,危及患者的健康和生命安全。近年来中药因稳定性问题引起不良反应的报道逐年增多,给新药研发亮了“红灯”^[1-2]。现阶段,尽管中药制剂稳定性研究得到普遍重视,但由于中药制剂成分的多样性,发生降解反应机制相当复杂,而且某些有效成分尚不明确,稳定性研究面临重重困难。中药制剂含量测定是控制制剂质量的主要方法,是检验制剂稳定性关键,但现阶段稳定性研究含量测定仍存在不少漏洞,中药制剂稳定性考察急须处理好一些关键问题。笔者总结了中药制剂稳定性研究概况,并针对制剂稳定性研究中含量测定的问题进行探讨,为稳定性研究工作规范化提供参考。

1 中药制剂稳定性研究的概况

1.1 中药制剂稳定性研究法规

中药制剂的稳定性研究是从液体制剂开始,国内最先报道的是 1981 年对威灵仙注射液中原白头翁素稳定性的研究^[3],考察结果发现 pH、温度、光线、添加剂等因素对原白头翁素的稳定性均有影响,通过恒温加速试验,预测有效期 t_0 为 2.3 d。随后,中药制剂稳定性的研究得到重视,发展较快。1985 年国家实行的《新药审批办法》把中药制剂的稳定性试验作为新药申报资料项目之一,对中药制剂稳定性研究起到较大的促进作用。1992 年卫生部发布的《新药审批办法有关中药部分的修订和补充规定》,对稳定性研究进一步制定出比较严格的技术要求,规定应首选处方中的君药(主药)、贵重药、毒药制订含量测定方法,或其他药味的已知成份或具备能反映内在质量的指标成分建立含量测定。若因成分测定干扰较大难以测定的,应对其原料(药材)作含量测定,以间接控制成品质量。初步稳定性试验内容是将药品在临床试用包装条件下,于常温下进行考察,除当月考察 1 次外,要求每月考核一次,不得少于 3 个月;也可于 37~40℃ 和相对湿度 75% 保存,每月考核 1 次,连续 3 个月;如稳定,相当样品可保存 2 年,但必须以常温稳定性试验为准。并于附表八中规定了不同剂型的稳定性考察项目及考察时间要求。1999 年又颁布了《中药新药研究的技术要求》,其对稳定性的要求与 1992 年技术要求内容基本相同。对于含量限度低于 1/万者,应增加另一个含量测定指标或浸出物测定。2006 年国家食品药品监督管理局(SFDA)为规范和指导中药的研发,保证中药研发质量,制定了《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》^[4],该指导原

则成为目前中药稳定性研究权威性的参考原则。根据研究目的和条件的不同,稳定性研究内容可分为影响因素试验、加速试验和长期试验等。对于申报临床研究的新药,应提供符合临床研究要求的稳定性研究资料,一般情况下,应提供至少 6 个月的长期试验考察资料和 6 个月的加速试验资料,有效成分及其制剂还需提供影响因素试验资料。2010 年版《中国药典》^[5](下称“药典”)也规定了稳定性相关考察项目,新药稳定性研究工作日趋规范。

1.2 稳定性研究含量测定由单一指标趋向多指标成分

含量测定作为制剂质量标准中的关键内容之一,对于有效成分明确的制剂而言,可在很大程度上控制制剂质量,其含量变化也反应制剂的稳定性。现行的中药质量标准在仍然很大程度上是参照化学药品的质量标准模式建立的,即选定某一中药的“有效成分”、“活性成分”或“指标成分”,建立相应的定量标准,但对于复方制剂采用多种不同提取方式或多条提取路线的工艺以及多个有效部位制成的复方制剂的新药而言,仅建立某单一成分的含量测定在很大程度上存在着片面性。2010 年版《中国药典》收录的 1 063 种成方制剂和单味制剂中,有 115 种成方制剂没有含量测定项内容,有 789 种只测定某一指标成分,仅 159 种制剂含量测定指标成分在 2 种或 2 种以上,且有一大部分都是同名不同剂型的制剂,如六味地黄丸、双黄连口服液、复方丹参滴丸等。中药是以中医药理论为指导,各成分之间的协同作用发挥效应,这种基于西药模式的质量控制模式对中药而言,其潜在的局限性和缺陷将逐渐凸现出来,更多地明确药效成分并实现对含量的控制,则有可能为中药进一步阐明其作用机制,为有效性、安全性和稳定性研究提供更多的依据。这与现阶段新法规^[6-7]对中药新药研究提高化学基础研究的要求是一致的,在中药质量标准中尤其是新药质量标准中,应努力向建立多指标含量测定的方向发展。目前,中药制剂多指标测定控制含量和稳定性的报道也越来越多:四君子丸为四君子汤的现代剂型,收载于 2010 年版《中国药典》中,但仅以甘草酸为测定指标,李春英^[8]等同时考察制剂中党参炔苷、茯苓酸、甘草酸、苍术内酯Ⅲ和白术内酯Ⅰ,能更好地控制制剂的质量;清热灵颗粒收载于药典,单以黄芩苷为评价指标,徐金钟^[9]等则考察制剂中黄芩苷、连翘苷、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素,提高了清热灵颗粒质量控制标准;通脉口服液收载于《中华人民共和国卫生部药品标准》中成药方剂第 20 册,以单一成分葛根素为指标,曾俊芬^[10]等为更好控制该口服液的质量,建立了咖啡酸、阿魏酸、葛根素、丹参酮Ⅱ_A 和隐丹参酮 5 种成分的含量测定。

1.3 含量测定分析方法更加简便、快速和精密 中药的发展已有几千年的历史,中药制剂的质量控制是古今医药学家一直关注并不断探索的重要课题。质量控制也由感观经验判断、一般理化鉴别发展到现在的光谱、色谱分析、指纹图谱、多指标定量分析等。《中国药典》从1953年版外观形态的经验鉴别,到1977年版收录了显微鉴别,还未有含量测定项。最初的含量测定方法也只限于化学分析法,如盐酸小檗碱的雷氏铵盐测定法,此类方法操作步骤繁琐冗长,易造成样品损失,且结果粗糙。随着科学技术的突飞猛进,仪器分析法也渐渐进入大家视线。紫外分光光度法(UV)在1963年版《中国药典》中第1次出现后,在随后20年中,以突飞猛进的速度增加,但从1985年版到2000年版《中国药典》UV出现的频率基本保持不变,并随着色谱技术的普及和成熟,UV逐渐被取代。紫外吸收光谱常常彼此干扰、重叠,现在主要用于提取纯化后的大类成分如总黄酮、总生物碱、还原糖、皂苷类等成分的测定。色谱法在1985年版《中国药典》中收录后,就以势不可挡的势头迅速增加,且越近的药典版本增加速度越快,到2010年版《中国药典》,在短短的25年时间内,色谱技术已在中药含量测定方面占主要位置。2005年版《中国药典》中收录564种中药制剂,其含量测定项中有32种采用薄层色谱法(TLC),338种采用高效液相色谱法(HPLC),23种采用气相色谱法(GC)。而2010年版《中国药典》收录中药制剂有1063种,其含量测定项中709种采用HPLC法,24种采用GC法,12种采用薄层扫描色谱(TLCS)法,并将指纹图谱引入到复方丹参滴丸的质量评价^[11]。目前TLC和TLCS定量分析误差较大,因此多用于中药制剂的定性鉴别。GC法有较高的分离效率和检测灵敏度,主要用于易挥发的成分。HPLC因其适应范围广、分离效率高、流动相和分析柱使用方式及填料选择方便等特点,在1985年版《中国药典》出现后,有突飞猛进的发展,2005年版以及2010年版《中国药典》大幅度地增加。在2004年出现的超高效液相色谱(UPLC)则是对HPLC系统的一种全面升级。未来中药制剂含量测定将会由单一指标向多指标方向发展,毛细管电泳法(CE)和高效毛细管电泳法(HPCE)因其快速、低耗,抗污染抗干扰能力强,操作简便的特点,能同时测定多个指标成分,会是用于考察含量的重要方法。有广泛应用前景的中药指纹图谱则是一种综合的、量化的分析手段,是目前符合中药特点,评价中药质量有效性、安全性和一致性的质量控制模式之一。美国食品药品监督管理局、英国草药典、印度草药典、德国药用植物学会、加拿大药用植物学会均接受指纹图谱的质量控制方法,这表明指纹图谱已成为国际公认的控制中成药、天然药物质量的最有效的方法^[12-13]。

2 含量测定存在问题的分析

2.1 含量测定指标成分的选择问题 稳定性评价指标是否恰当决定了试验结果的可靠性,选择能够定量地反映药物的稳定性变化的指标成分是稳定性研究首先必须解决的问题,也是中药制剂稳定性研究的难点。目前控制中药制剂质量、预测制剂的有效期,常用的方法是选择制剂中的一个或两个

指标成分作为考察对象,通过稳定性试验,找出制剂稳定性变化规律以预测其有效期。但由于中药的特殊性,成分相当复杂,很多中药的有效成分尚不清楚,或仅了解一两个指标成分,具有一定的片面性。因此在选择稳定性考察指标时,应以中医理论为指导,结合现代药理研究成果和化学分析技术,综合考虑进行选择。

2.1.1 没有遵循中药配伍原则 中药制剂是中医药理论指导下开发出来的药物,其用药特点讲究“君、臣、佐、使”配伍和整体协调作用。《中国药典》中关于中药质量标准制定技术要求:含量测定应首选制剂处方中的君药、臣药、贵重药及毒性药中的有效成分进行含量测定;若处方中此类中药有效成分不明确或无专属性方法进行测定时,也可选择组方中佐、使药或其他能反应药品内在质量的成分进行含量测定。刘德军^[14]统计发现药典中有39种同名不同剂型中药制剂处方的君药(或臣药)有效成分明确,并有含量测定限量要求和专属性测定方法,但药典仍选用其佐使药的成分进行含量测定,与上述要求不相符。同时,在新药研发中一部分研究者仅是为了考察方便,选择测定方法较简单、成分活性较低的指标成分,有违中医药理论的配伍原则。目前一些科研工作者已经发现问题并进行了改进。如《中国药典》中肾衰宁胶囊质量控制是通过紫外光测定处方中非君药黄连的主要成分盐酸小檗碱的含量作为该制剂的质量标准,张明^[15]使用处方中起主要作用的君药丹参有效成分丹参素作为定量指标,并使用更加准确的测量方法HPLC法进行含量测定弥补了原处方中应用非主药黄连紫外光测定有效成分的不足。

2.1.2 指标成分缺乏特征性 为使中药制剂质量标准既能充分体现中医药特点,又能确切达到控制药品内在品质的要求,质量控制的效应指标不仅需要具有整体协调功能的共同成分,而且需要具有特定生物活性的功效成分。如丹桂香颗粒质量标准中测盐酸小檗碱的含量,而含小檗碱的药材不只有黄连,其他如黄柏、三颗针等药材均含有小檗碱,因此这类成分不具有专属性,也不能很好地控制制剂的质量。含有冬虫夏草的制剂,通常测定腺苷的含量,并以此作为质量控制标准。冬虫夏草中含有腺苷、鸟苷和尿苷等多种核苷类成分,而核苷类成分均有抗衰老和免疫增强作用有关,因此,仅以腺苷作为指标,难以准确反映冬虫夏草之功效。此外,冬虫夏草多糖具有抗氧化和免疫增强作用,是冬虫夏草补益作用的主要有效成分之一,应作为其质量控制评价指标^[16]。

2.1.3 不重视不稳定成分的考察 现阶段中药制剂稳定性研究以某一个或几个有效成分作为测定指标,同时按制剂通则要求进行检验,是可行的。但对含有对光、热不稳定成分及挥发性成分的产品,在进行稳定性考察时没有对这些成分进行重点考察,没有引起重视,检验指标就难以真正反映药品的稳定性变化。王庆珍等^[17]考察止血化瘀丸含量测定时,方中牡丹皮为君药之一,其主要有效成分为丹皮酚、芍药苷,因丹皮酚不稳定,选择芍药苷作为控制该品质量的指标成分,是欠合理的。

2.1.4 指标成分考虑单一 对于有效成分为苷类,而质量

标准中建立的含量测定方法为水解产物苷元的制剂,此指标不能真实地反映出样品的稳定性,因此应建立苷的含量测定方法作为稳定性考察指标。如含大黄的制剂,不能单测总蒽醌,应同时检测游离蒽醌和结合蒽醌才能反映其成分的变化^[18]。

2.1.5 指标成分选择不具体 目前仍有多数中药制剂的质量标准较粗糙,一些制剂还只是通过测定总提取物(如总生物碱、总黄酮等)来对制剂含量作粗线条控制,使部分中药制剂的稳定性研究流于形式,所建立的“有效期”也并不能真正体现中药制剂的有效期限,更无法了解中药制剂放置时间与药效下降的确切关系。史万忠等^[19]对复方灵通胶囊进行稳定性试验,考察吴茱萸碱和吴茱萸次碱的含量变化,结果显示加速稳定性试验与长期稳定性试验中吴茱萸碱含量下降幅度较大,而吴茱萸次碱较为稳定。《中国药典》中吴茱萸药材或饮片的含量测定以吴茱萸碱和吴茱萸次碱的量总和为评价指标,制剂若以此作为指标,必将掩盖其中吴茱萸碱不稳定而大幅下降的事实,也不能真实反映药效。

2.1.6 对照品的缺乏 含量测定指标的选择还要受是否能购到对照品作为选择的依据,因为进行含量测定时,大多数都需要用对照品作对照,由于对照品的缺乏,致使许多药味的含量测定无法进行,《中国药典》2010 年版虽列出了 463 种对照品,但由于不能保证供应,致使大多数含量测定仅限于盐酸小檗碱、芍药苷、麻黄碱、黄芩苷、薄荷脑、阿魏酸、大黄素等少数几个,而对于其他药味的质量尚无法监控,以致中药制剂稳定性研究不能掌握某些成分的含量变化情况。同时,由于新的对照品研究申报比较繁琐,要求较高,研究者很少主动进行基础研究,分离鉴定新的有效成分,并以之作为含量测定指标,建立新的含量测定方法。

2.2 含量测定样品前处理及其分析方法的问题分析 样品前处理及分析对制剂含量测定结果有重要影响。样品前处理在分析过程中是一个既耗时又极易引入误差的步骤,是分析技术发展的一个重要领域,样品处理的好坏直接影响分析的最终结果,所以样品的处理一直是广大样品分析工作者十分关注的问题。中药制剂成分复杂,除了含有有效成分,还含有许多无效的干扰成分,必须经过“去其糟粕,取其精华”的过程;特别要注意的是中药制剂有效成分含量较低,处理过程中极易受各方面因素的影响,样品提取、纯化富集等步骤极易引入误差,影响测定结果。此外,尽管目前中药制剂含量分析方法得到迅猛发展,但是在样品含量分析方法的选择上,仍存在分析方法灵敏度低,考察内容单一等问题。

2.2.1 提取方法的问题 样品前处理传统的提取方法有浸渍法、回流法、水蒸气蒸馏法等,而新提取方法包括超声提取法、超临界萃取法、酶法等。目前,普遍使用的是回流法和超声提取法。提取过程中往往受到提取溶剂、时间、温度、pH 值、料液比等因素的影响:某些有效成分在水中容易分解,加入有机溶剂则有较好的稳定性;一般情况下提取需要一定的时间,时间过短,则有效成分提取不完全,时间过长,易导致大量杂质溶出,有效成分分解;适当的提取温度,可以加速溶

剂渗透和成分溶解,提高效率,但温度过高能使不耐热成分或挥发性成分分解、变质或挥发散失;pH 变化等因素也会影响成分提取及稳定性。侯明奇^[20]对阿魏胶囊中的没食子酸进行含量测定研究,进行超声提取和回流提取比较,结果显示超声 30 min 后,所测得的没食子酸含量基本保持稳定,加热回流提取 1.0 h 没食子酸的含量最高,而回流提取 1.0、1.5 h 没食子酸含量差别不大。考虑缩短提取时间,减少降解,选用超声提取。许舜军^[21]考察了水提取、无水乙醇提取和隔氧水提取三种提取方法对大黄蒽醌类成分稳定性的影响,结果表明随着时间延长,含量均有下降,说明蒽醌类成分易受湿热影响而破坏。采用无水乙醇提取的游离蒽醌及结合蒽醌均较相应回流时间的水提组及隔氧水提组高,说明无水乙醇的提取效率高,蒽醌类成分在有机相中较水稳定。而水提组及隔氧水提组相比较,隔氧水提组游离及结合蒽醌高于水提组,其中以游离蒽醌总量差异较大,说明氧参与了蒽醌的降解过程。

2.2.2 纯化处理问题 在样品提取后,样液中仍然具有许多的“杂质”成分,易影响溶液的澄清度和有效成分的稳定性。在进行仪器分析时,过多的杂质成分就容易形成干扰,造成信号重叠,测定结果偏差变大,严重者甚至损坏仪器。所以样品液必须经过纯化处理的过程,除去杂质,特别对于那些含量比较低的有效成分,纯化处理过程能够对其进行有效的富集,提高测定的可靠性。刘晓芳等^[22]改变药典中菊花供试品的制备方法:①加热回流提取改为超声处理 30 min;②原药典法中残渣加水定容改为残渣加水过 C₁₈ 小柱后再定溶。结果两法测定结果相当,纯化方法改进,液相分析时间明显缩短,既节约了分析时间和试剂,又减少了样品对色谱柱和液相仪器的污损,消除了杂峰对成分峰的干扰,更好地控制质量。

2.2.3 溶剂的萃取问题 含量测定经常需要对样品进行萃取处理,萃取的目的是获取待测目标成分并去除杂质。但一些标准在溶剂萃取方面还存在一定缺陷,以复方风湿宁片^[23]为例,其质量标准含量测定规定,样品甲醇提取定容后,取滤液蒸干,残渣用水溶解并移至分液漏斗,用水饱和正丁醇提取 4 次。但这种方法存在不合理性,因为用正丁醇转移才有利于溶解获取目标成分而不利于杂质,水则反之。若改成正丁醇溶解残渣并移至分液漏斗,然后用水洗涤正丁醇溶液除去杂质,这样不仅达到萃取的目的,提高成分的含量,而且大大简化了操作,减少了正丁醇的消耗和污染。因此,实际操作中必须注重溶剂萃取问题。

2.2.4 溶剂的挥发问题 样液如果是水为溶剂,其挥发一般是不考虑的。但如果含易挥发的有机溶剂,特别如甲醇、乙腈、乙醇等,这个问题则不容忽略。如果不防止溶剂挥发,最后测定的含量可能偏高到不能忽视的程度。

2.2.5 分析方法灵敏度低 对于稳定性试验过程中产生的分解产物,对原成分的测定有干扰的含量分析方法,往往不能作为稳定性研究的测定方法。所以在稳定性试验中不能照搬制剂的含量测定方法作为稳定性指示法,而应当根据考

察对象的具体性质和所处的制剂环境,在可行性考察的基础上选用灵敏度高的分析方法。如何首乌中二苯乙烯苷在 310 nm 波长有最大吸收,但其降解物在该波长处的吸收不仅不降,而且随加热时间成线性增加,所以不能了解其降解情况,宜采用高效液相色谱法。该检测方法简便、灵敏度更高,不稳定成分的变化情况也可以通过新的分析方法体现出来,有助于制剂稳定性的质量控制。

2.2.6 分析方法针对性单一 现阶段部分中药制剂稳定性研究采用测定单一指标成分,即可能是活性成分,也可能是非活性成分。但中药制剂成分极为复杂,是难以用其中一两个化学成分加以表征。如今 HPLC,CE,HPCE 等方法均可实现同时测定多个指标含量,但许多研究者眼光只顾某单一成分的考察,只建立一个条件相对简单的分析方法,其缺乏对色谱系统、色谱柱、流动相等方面的整体优化选择研究,从而丧失了对制剂多个指标成分的同时分析考察,不利于制剂质量控制,也难以实现控制制剂稳定性。方颖等^[24]通过 GC 同时测定醒脑静注射液中药麝香酮、龙脑、樟脑、异龙脑多种成分含量,以控制制剂质量。刘洋^[25]通过优化 CE 分析条件测定了小儿清热止咳口服液(麻黄碱、黄芩苷和甘草酸)、柴连口服液(麻黄碱、伪麻黄碱、芦丁和肉桂酸)、清开灵口服液(黄芩苷和绿原酸)制剂中多种成分的含量,实现了对中药制剂多指标成分的控制,并考察双黄连口服液(绿原酸、黄芩苷和连翘苷)和银黄口服液(黄芩苷和绿原酸)多指标成分含量和组分间相对比例稳定性变化。

对于分析方法针对性单一的问题,质量控制从分解式的单一成分的“微观分析”模式向群体成分的“宏观分析”模式发展也将成为一个趋势,指纹图谱信息量大,特征性强,可以从宏观上整体把握中药的质量,将是质量控制和稳定性研究的未来研究方向^[26]。谢培山教授^[27]对复方中药保济丸进行了 HPLC-DAD 指纹图谱研究,建立的高效液相色谱指纹图谱中可检出 44 个特征峰,其中 35 个色谱峰可分别溯源到葛根、化橘红、厚朴、菊花等 10 味药材,22 个色谱峰可明确化学成分的归属,建立了能反应保济丸整体特征的质量评价方法,提高了对中药复方制剂质量控制的专属性,在鉴别和评价药品内在质量方面的作用远大于选择一个指标成分测定含量的作用。

3 结语

中药制剂含量测定是评价稳定性重要指标之一,但许多制剂考核指标不能反映临床疗效的高低,使稳定性考核的意义大大降低。目前制剂的质量标准的制定往往偏重于与制剂工艺的联系,而忽略与药效试验、临床疗效验证的有机结合,这就造成了定量考核指标与临床疗效有脱节的现象。据统计,2005 年版《中国药典》共收载的 572 种中药(饮片和提取物)中,深入研究并阐明其有效成分的品种不足 5%^[28]。与此同时,规定的质量标准绝大多数是含量只有下限没有上限。如玉屏风颗粒的质量标准规定以黄芪甲苷计,含量不低于 3.5 mg,这里的 3.5 mg 是下限,而没有上限,存在着明显的用药不安全和无效性因素。中药制剂的有效成分是临床

用药的物质基础,开展中药制剂的药效物质研究,是中药制剂稳定性研究未来必须考虑的方向。

中药制剂的研发,研究者还必须明确质量稳定性研究的重要性,重视质量稳定性研究的设计,不要认为稳定性考察比较容易,因而不重视,甚至弄虚作假,临时凑合几个数据,考核的项目不全或稳定性前后考核项目不一致,对光、热、温度不稳定药物未增加相应稳定性试验项目等。对于制剂合格与否,个别生产企业在中药生产过程中紧紧盯住某成分含量这一量化指标,想尽一切办法改变工艺使该化合物达到最佳富集,有违中药配伍原则;若不能达到理想的要求,甚至出现加入化学对照品的现象。

目前,中药制剂已基本上实现了机械化生产,若因产品不稳定而变质,其疗效与安全就不能保证,会造成严重的危害和经济损失。因此,在不断实践的基础上,要求广大研究者吸收国内外先进的方法与技术手段,进行多方面的理论探讨和实验研究,揭示中药制剂稳定性变化的实质,探讨其影响因素,采取相应的措施避免或延缓制剂的不稳定性,确定有效期,是解决中药制剂稳定性问题的基本任务。

[参考文献]

- [1] 白晶. 试论中药不良反应的原因及对策[J]. 中国执业药师杂志, 2009, 6(8): 19.
- [2] 黄振忠. 注射用中药制剂的临床不良反应对策分析[J]. 求医问药, 2012, 10(11): 429.
- [3] 黄泰康. 中成药学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1994: 930.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 中药、天然药物稳定性研究技术指导原则[S]. 2006.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 271.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 关于实施《药品注册管理办法》有关事宜的通知[Z]. 国食药监注[2007]596号. 2007-09-26.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药注册管理补充规定的通知[Z]. 国食药监注[2008]3号. 2008-01-07.
- [8] 李春英, 张晓军. 高效液相色谱-蒸发光散射检测法同时测定四君子丸中的 5 种有效成分[J]. 色谱, 2010, 28(1): 64.
- [9] 徐金钟, 邢丽红, 王书芳, 等. HPLC-UV 定量分析清热灵颗粒中的 5 个成分[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(2): 147.
- [10] 曾俊芬, 宋金春, 鲁建武, 等. HPLC 同时测定通脉口服液中药 5 种有效成分的含量[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(6): 461.
- [11] 雷利利, 张熙洁, 侯林中, 等. 现代色谱技术在中药制剂多指标成分质量控制中的应用[J]. 中国药房, 2011, 22(3): 3733.

- [12] 侯晓峰,全红,白小红.从历版《中华人民共和国药典》中的定量分析方法看我国药物分析方法的发展[J].山西医科大学学报,2003,34(6):592.
- [13] 柴玉莲.仪器分析在《中国药典》中的应用[J].西藏科技,2006(1):4.
- [14] 刘德军.对《中国药典》2010年版一部同名不同剂型中药制剂质量控制的探讨[J].中成药,2010,32(12):2151.
- [15] 张明.中药肾衰宁颗粒的剂型改革与质量标准研究[D].广州:第一军医大学,2006:33.
- [16] 伍振峰,郑琴,杨明,等.中药制剂质量控制的方法模式分析与研究[J].中国中药杂志,2012,39(9):1332.
- [17] 王庆珍,李建勋.高效液相色谱法测定止血化瘀丸中芍药苷的含量[J].中国中医药现代远程教育,2004,8(7):193.
- [18] 刘渝.大黄配方颗粒原料药(饮片)及成品质量标准研究[D].成都:成都中医药大学,2006.
- [19] 史万忠,李世芳,刘瑾,等.复方灵通胶囊稳定性试验中吴茱萸碱和吴茱萸次碱的含量变化[J].中成药,2011,33(8):1356.
- [20] 侯明奇.阿魏胶囊质量标准研究及有效期的研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学中医学院,2011.
- [21] 许舜军.影响大黄蒽醌类成分稳定性因素的研究[D].广州:广州中医药大学,2002.
- [22] 刘晓芳,马新玉,周钢.中国药典菊花绿原酸含量测定方法的探讨[J].新疆中医药,2006,24(5):78.
- [23] 国家药品监督管理局.国家中成药标准汇编.经络肢体脑系分册[S].北京:科学出版社,2002:369.
- [24] 方颖,赵希贤,赵鸣舒,等.气相色谱法同时测定醒脑静注射液中麝香酮、龙脑、樟脑、异龙脑的含量[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(8):96.
- [25] 刘洋.毛细管电泳法测定中药制剂多组分和稳定性研究[D].石家庄:河北医科大学,2008.
- [26] 易伦朝,吴海,梁逸曾.色谱指纹图谱与中药质量控制[J].色谱,2008,26(2):166.
- [27] 王祥红,谢培山,田润涛,等.复方中成药保济丸的HPLC-DAD指纹图谱研究[J].中国中药杂志,2007,32(17):1748.
- [28] 肖小河.中药质量控制方法应走向多元[N].中国医药报,2007-03-08(B06).

[责任编辑 邹晓翠]

《中国当代医药》杂志 欢迎投稿 欢迎订阅

《中国当代医药》杂志是国家卫生和计划生育委员会主管,中国保健协会、当代创新(北京)-医药科学研究院主办的医药卫生专业期刊,本刊已被万方数据数字化期刊群、中国核心期刊(遴选)数据库、中国知网、中国学术期刊网络出版总库、中文科技期刊数据库全文收录,系中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊。现为旬刊,国内刊号:CN11-5786/R,国际刊号:ISSN 1674-4721,邮发代号:2-515,定价:每期20元,通过本刊发行部订阅全年36期杂志优惠价为540元。

主要栏目:研究进展、论著、短篇论著、临床研究、药理与毒理、药品鉴定、药物与临床、麻醉与镇痛、医学检验、影像与介入、中医中药、护理研究、工作探讨、医护论坛等50多个栏目。根据全国继续医学教育委员会的《继续医学教育学分授予与管理办法》学分授予标准,在本刊发表的论文可获得国家级继续教育学分。本刊出版周期短,来稿无论录用与否均在短期内告知作者。对省、部级以上部门立项的科研论文以及本刊订户的论文予以优先刊登。本刊订户凭订阅单复印件投稿,同等条件优先录用。欢迎各医药单位、院校、厂家刊登广告。

社址:北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-602 邮编:100025

投稿热线:010-59679076 59679077 发行热线:010-59679533 传真:010-59679056

投稿邮箱:ddy@vip.163.com 网址:www.dangdaiyiyao.com(网站改版中)