

中药现代制备工艺对不良反应的影响及相关对策

高进^{1,2}, 卢鹏^{1,2}, 戴卉卿^{1,2}, 曹晖^{1,2}, 彭招华^{1,2}, 尚强^{1,2*}

(1. 丽珠医药集团股份有限公司, 广东 珠海 519020;

2. 国家中药现代化工程技术研究中心, 广东 珠海 519020)

[摘要] 简述了产生中药不良反应的主要因素,包括药物本身毒性、同物异名药材的混淆、炮制不当、用药剂量不当、用药途径不同、配伍不当和病人个体差异等,并就提取、纯化技术等中药现代制备工艺对药物安全性和有效性的影响进行分析。现代中药制剂工艺与传统工艺相比,前者可能会改变复方的化学成分组成、活性成分用量或药物剂量、药物剂型及给药途径、引入工艺杂质及辅料,对产品安全性造成一定影响。归纳应对上述影响的相关对策,呼吁加强新技术、新工艺在复方中应用的合理性及必要性研究,加强中药物质基础成分的研究,深入开展中药毒理学研究,加强制剂工艺与临床应用的关联研究与分析,加强建立药用辅料质量控制体系与提高辅料安全性,提高企业在不良反应监测体系中的重要性及参与程度,为中药制剂的临床合理用药提供参考。

[关键词] 中药; 制备工艺; 不良反应; 挥发性成分; 大孔吸附树脂; 苯甲酸钠; 聚山梨酯 80

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)14-0052-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014140052

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140528.1343.021.html>

[网络出版时间] 2014-05-28 13:43

Effects of Modern Preparation Technology for Chinese Patent Medicine on Adverse Drug Reaction and Related Strategies

GAO Jin^{1,2}, LU Peng^{1,2}, DAI Hui-qing^{1,2}, CAO Hui^{1,2}, PENG Zhao-hua^{1,2}, SHANG Qiang^{1,2*}

(1. Livzon Pharmaceutical Group Incorporated, Zhuhai 519020, China;

2. National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Zhuhai 519020, China)

[Abstract] This paper briefly introduced main factors of adverse reactions caused by Chinese patent medicine, including drug toxicity, confusable species, improper processing, inappropriate drug dosage, incorrect compatibility and individual difference of patients. Through searching literatures, this article summarized different techniques used in traditional Chinese medicine (TCM) preparation industry, then analysed effects of modern preparation technology on drug safety and adverse reactions. Compared with traditional process, modern preparation technology may change chemical composition of TCM preparation, drug dosage, drug formulation, drug delivery or add processing impurity, which could make passive effect on drug safety. This paper also proposed effective solutions for drug safety and appealed that we should strengthen research on basic chemical constituents of TCM, toxicology of TCM, correlation between preparation process and clinical application, establishment quality control system of pharmaceutical excipients to improve its safety, and improvement of significance participation degree of enterprises in adverse reactions monitoring system, in order to provide a reference for clinical rational drug use of preparations of TCM.

[收稿日期] 20131209(003)

[基金项目] 广东省粤港关键领域重点突破项目(2008A030600007);珠海市香洲区科技计划项目(ZC81210)

[第一作者] 高进, 硕士, 工程师, 从事中药制剂与新药开发研究, Tel:0756-8118461, E-mail: novelctm@yahoo.com

[通讯作者] * 尚强, 硕士, 高级工程师, 从事中药新产品的研究与开发, Tel:0756-8135366, E-mail: sq8032004@sina.com

[**Key words**] traditional Chinese medicine; preparation technology; adverse reactions; volatile components; macroporous resin; sodium benzoate; polysorbate 80

传统观点认为服用中药“有病治病,无病强身”、“中药比西药毒副作用小”,虽然中药不良反应程度或发生概率小于西药,但不能掉以轻心,近年关于何首乌、关木通、雷公藤、苍耳子的不良反应已被确认^[1-4]。随着对中药研究的不断深入,中药不良反应报道日渐增多,报告显示抗生素、解热镇痛药、中药已成为引发药物不良反应的3个主要原因^[5]。

药品不良反应主要是指质量检验合格的药品,在正常用法用量情况下,出现与用药目的无关的有害反应^[6-7],常统称为中药毒副作用,包括过敏性休克、过敏反应、皮疹、喉头水肿等^[8]。主要原因包括8个方面:①药物本身具有毒性,如马兜铃、雄黄、马钱子等;②中药品种同物异名的混淆及不良用药习惯;③炮制或提取工艺选择不当,如半夏、乌头、山豆根^[9];④用药剂量不当;⑤用药途径;⑥滥用中药或未按照中医辨证用药,如病人不遵医嘱,擅自服用药物等;⑦配伍不当;⑧病人个体差异^[10]。本文就现代中药制备生产过程中由于现代提取、精制工艺技术而对药物安全性产生的影响及相关对策进行论述,为中药制剂的临床用药安全提供参考。

1 现代中药提取纯化工艺改变了药物化学成分组成

中药含有挥发油、酚类、苷类、黄酮类、皂苷类、有机酸类、萜醌类、多糖、氨基酸等各种不同理化性质的化学成分。除药材直接入药制成散剂外,传统中药一般主要以水、醇为溶媒进行提取,提取选择性差,水溶性成分及脂溶性成分均可在一定程度上被提取利用。

现代中药提取纯化工艺改变了药物化学成分组成。一方面,与传统工艺相比,现代制备工艺对相关化学成分的针对性强,如有机溶剂提取法、水蒸气蒸馏法,超临界流体萃取法、超滤法、酸碱处理法等,提取的物质成分组成与传统制剂相比已发生了较大变化。如蛇床子药材主要含有香豆素类化合物,其中蛇床子素含量最高,约占总香豆素60%^[11],《中国药典》2010年版一部规定蛇床子含蛇床子素($C_{15}H_{26}O_3$)不得少于1.0%^[12],传统口服制剂中蛇床子多采用水提工艺,致使蛇床子素转移率较低,成品中蛇床子素含量较低,临床应用过程中蛇床子不良反应报道较少^[13];而复方蛇床子制剂采用醇提取工艺,临床试验中发现毒性明显增加^[14]。某些动物药

材,如海龙、海马等,采用传统水提工艺,提取的大部分成分为蛋白质、氨基酸等,而采用有机溶剂为溶媒进行提取时,则能将脂肪酸类成分提取出来,与前者相比活性成分谱发生了较大变化,可能造成药物的不良反应增加。另一方面,现代制备工艺中合并提取改变了药物化学成分组成。现代中药制剂在制备过程中,一般会按目标成分的性质不同,采取相应的提取工艺,如水提、醇提、渗漉等,并将含有类似性质成分的药材合并提取,经过提取、浓缩、醇沉、生物吸附、大孔树脂柱、膜分离等工艺制成制剂,与传统汤剂整方混煎相比,部分药材的合并提取可能会致使化学成分和物质基础发生变化。

2 现代制备工艺改变了活性成分用量或药物剂量

剂量对药物的功效或毒副作用影响较大。《中国药典》及古代医药文献中均规定了药物的临床用量,药物剂量的不同,功效亦随之不同。如丹参小剂量可养血安神,大剂量则活血化瘀止痛;益母草小剂量活血调经,大剂量则利水消肿、降压;当归、白芍小剂量养血,大剂量则凉血、活血;枸杞子小剂量补益肝肾,大剂量则凉血止血^[15]。

中药只要在安全有效的剂量范围内合理使用,一般不会引起中毒反应,但历代认为无毒的人参、五加皮、火麻仁、锁阳^[16]等,因服用过量,近年亦有致人中毒,甚至死亡的相关报道^[17]。部分中药服用时间过久,容易出现依赖性和蓄积中毒,如服用朱砂安神丸可降血压、安神,但服用过久,可造成汞蓄积中毒^[18];安宫牛黄丸、紫雪丹、至宝丹等中亦含有朱砂,故不宜长期服用;西洋参、人参等滋补类中药长期服用易致脾阳虚衰、心房纤颤等,故不宜久服。文献报导党参用量过大(每剂>60g)可引起病人心前区不适和脉律不整^[19]。

现代制备工艺由于提高了目标成分的利用率,单位制剂内目标成分浓度、含量增加,在一定程度上相当于增加了药物的临床用药剂量,其中有些成分增强了药物疗效,有些成分则可能具有一定毒性、刺激性、过敏性等;同时淀粉、糖类等成分由于相对分子质量较大而被除去,这些成分活性一般较小,但具有缓和药性的作用,在制剂中往往具有解毒作用。含有挥发性成分的药材,在中药传统提取工艺中,多采用后下的提取方式,但由于挥发油在水溶液中溶解度较小,故利用率较低;现代提取工艺常采用水蒸

气蒸馏法、超临界流体萃取法、有机溶剂提取法等提取,大部分挥发性成分转移至产品中,故挥发性成分的利用率明显高于传统制剂,在一定程度上增加了药物发生胃肠道不良反应的几率。

3 药物剂型及给药途径的改变影响产品安全性

中药在不同剂型中显示的总体毒性各有不同。彭宣文^[20]经过对 292 例中药制剂不良反应病例报告统计分析,数据表明导致不良反应的剂型主要为注射剂、外用膏剂或口服制剂等,发生不良反应的主要给药途径为静脉给药和局部外用给药。

中药多为复方制剂,成分极为复杂,在有效成分、作用机制、疗效等不明确的情况下,改变剂型及给药途径,尤其是在缺乏科学有效的内在质量控制手段或制剂工艺尚不够完善的情况下制备注射剂,易发生药物不良反应。如双黄连、清开灵制剂,各种口服和外用剂型一般比较安全,不良反应很少见,而水针及粉针剂在提高药物起效速度的同时,不良反应/事件病例报告数亦迅速增加。据国家药品不良反应监测年度报告显示,2010~2012 年中成药严重不良反应/事件报告数排名前 20 位的品种均为中药注射剂^[21]。《药品不良反应信息通报》第 1~55 期通报的 25 种临床引起不良反应的中成药品种中,10 种为注射剂,包括清开灵注射剂、香丹注射液、喜炎平注射液等^[22]。

4 采用现代制剂工艺及新型辅料对产品安全性的影响

采用现代制剂工艺可对药材中目标成分进行有效富集,如生物吸附与絮凝、大孔树脂柱吸附、逆流萃取分离等技术。在工艺过程中,应用了大量有机溶剂、吸附剂等,可能存在有机溶剂残留、絮凝剂残留等,致使产品存在较大的安全性隐患。

根据剂型需要,适当增加辅料用量可辅助成型,如口服液中加入抑菌剂、助悬剂和稳定剂及若干种人工合成的矫味剂、着色剂等,注射剂中增加增溶剂、抗氧剂、金属离子络合剂等。据调查,苯甲酸钠在肝脏中代谢为马尿酸由尿排出,对于慢性肝病患者服用含有大量苯甲酸钠的制剂时应特别小心;此外苯甲酸钠对胃肠也有一定刺激性,可能会发生变态反应。目前广泛在中西药注射剂中使用聚山梨酯 80(吐温 80)作为增溶剂、乳化剂或稳定剂^[23],研究证明鱼腥草注射液产生严重过敏反应的主要原因是因为添加了助溶剂——吐温 80^[24],动物试验研究表明进口和国产的吐温 80 均可在一定程度上引发豚鼠和犬的阳性反应,而且存在一定量效关系。

5 讨论

与传统工艺相比,现代中药制剂工艺可改变复方中药的化学成分组成、活性成分用量、药物剂型及给药途径等,每个环节均有可能对产品安全性造成一定影响,科研人员应积极探求中药不良反应研究思路,有效解决因应用现代制剂工艺技术在发展中医药的同时而带来的安全性问题,使中药成为真正安全有效的药品,以加快中药现代化的进程。

5.1 加强新技术、新工艺在复方中应用的合理性及必要性研究 近年来,大孔树脂吸附技术在中药领域内的应用日益增多,其精制中药复方的优势越来越得到人们的重视。但由于中药复方中成分较复杂,大孔树脂对不同成分的吸附选择性各不相同,加上不同成分间吸附竞争的存在,使得实际吸附状况十分复杂,经过树脂精制后,复方中有效成分的保留率存在差异,会使各药味的用量比例发生改变。故中药复方运用大孔树脂精制,首先要明确纯化目的,充分考虑采用树脂纯化的必要性与方法的合理性,并配合主要药效学、安全性对比研究,证明上样液与洗脱液的等效性和安全性。另外,大孔树脂在使用过程中会因衰化而以碎片形式脱落,进入药液中产生二次污染,严重影响产品的安全性。

5.2 加强中药物质基础成分研究 中药疗效是药物多层次、多靶点产生的综合作用结果,因此产生不良反应的原因较为复杂。随着现代科技的飞速发展,相关分析仪器及技术日益成熟,特别是多学科交叉及分析技术的联合应用,为中药不良反应物质基础的研究提供了技术支持。只有加强对中药化学成分的研究,搞清有效成分、无效杂质、毒性成分,才能根据发生不良反应的成分,采取相应措施以减低或规避不良反应的发生;若引起不良反应的为无效成分,可在制剂过程中除去以达到减毒的目的;若既是有效成分又是毒性成分,则应研究其不良反应发生的机制,通过控制剂量、疗程或改进工艺等方法避免或减少不良反应的发生。

5.3 深入开展中药毒理学研究 中药毒理学主要偏重于定性的毒性评价和病理描述,对阐明药物的毒性发生机制、毒副作用在服药者中发生率的个体差异等方面研究较少,中药炮制和复方配伍引起的减毒增效作用机制和限量标准缺乏深入研究,尤其缺乏评价中药毒性级别的客观试验数据和中药安全性的规范化评价标准。因此,中药安全性评价研究应提到一定高度予以重视,可应用日益成熟的中药血清药理学、毒代动力学、分子生物学等开展中药毒

理学研究,为临床用药的安全性监护和药物的毒性防治提供科学依据。

5.4 加强制剂工艺与临床应用的关联研究与分析

传统用法下中药的安全性普遍良好,随着医药工业的高速发展,中药新剂型的不断涌现,临床应用日趋广泛,有关中成药不良反应报道随之增多。应结合药物吸收、分布、代谢、排泄过程中发生的药动学变化规律,在保证生物利用度的前提下,综合疾病的治疗特点、患者体质、药物药效剂量和安全剂量等考虑,设计最佳给药剂型,降低不良反应发生率。

5.5 加强药用辅料质量控制体系建立,提高辅料安全性 应鼓励提高已有药用辅料特别是注射用辅料的质量标准,加强药用辅料质量控制体系的建立,明确药用辅料的应用范围和安全剂量,建立新药用辅料的质量标准和规范,对新辅料和已有注射用药用辅料进行临床前安全性评价。

5.6 提高企业在不良反应监测体系中的重要性及参与程度^[25] 制药企业应该是上市药物不良反应监测的主体之一,应积极主动参与不良反应的监测、原因分析、规避措施研究等相关工作,还应密切跟踪上市药品的生产过程与临床使用动态,加强对药品不良反应信息资料的收集整理,掌握第一手调查资料,作为后续研究线索及依据之一,尽可能地减少药品不良反应事件的发生。

[参考文献]

- [1] 程一帆,荀虹,刘道刚,等.从取消关木通药用标准看中药的不良反应[J].实用中医药杂志,2005,21(5):302.
- [2] 潘艳琳,林丽芳,于静.雷公藤不良反应75例分析[J].海峡药学,2011,23(8):207.
- [3] 苏伟琴.95例苍耳子致不良反应文献分析[J].今日药学,2008,18(5):44.
- [4] 国家食品药品监督管理总局.关于修订养血生发胶囊等6个含何首乌中药口服制剂说明书的通知[S].食药监办药化管[2013]98号.
- [5] 张忠贵.中药引发药物不良反应因素探讨[J].中医临床研究,2010,2(3):107.
- [6] 中华人民共和国卫生部、国家食品药品监督管理总局.药品不良反应报告和监测管理办法[S].卫生部令第81号.
- [7] 姜廷良.正确认识 and 对待中药不良反应[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(12):1.

- [8] 李连达.正确认识中药不良反应,努力提高中药质量、安全性及有效性[J].中国中药杂志,2011,36(14):1841.
- [9] 赵昕,马立明.产生中成药药害原因分析[J].实用中医内科杂志,2007,21(8):62.
- [10] 王彦.中药不良反应的影响因素[J].吉林中医药,2008,28(5):375.
- [11] 张春梅,冯霞,钟艺.蛇床子的药理研究进展[J].实用药物与临床,2006,9(1):55.
- [12] 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,2010:295.
- [13] 杨璐璐,庞石丽,泰兴卫,等.服用蛇床子致不良反应1例[J].药学实践杂志,2001,19(4):274.
- [14] 刘沈林,熊宁宁,刘芳,等.复方蛇床子制剂临床试验不良反应的伦理审查[J].中国临床药理学与治疗学,2004,8(2):238.
- [15] 陈文贵.中药的不良反应不可忽视[J].家庭医学,2007(12):26.
- [16] 陈进春,邱明山,徐明.服用大剂量锁阳致急性肾功能损害1例[J].中医药通报,2008,8(2):46.
- [17] 何聪毅.中药不良反应的主要原因分析及预防[J].海峡药学,2007,19(1):96.
- [18] 王凤霞,李成文.李杲朱砂安神丸识要[J].中外健康文摘,2007,4(6):709.
- [19] 苗明三.中药不良反应及救治[M].北京:人民军医出版社,2006:23,32,54.
- [20] 彭宣文.中药制剂不良反应的监测结果分析和用药管理对策探讨[J].湖南中医药大学学报,2013,33(6):97.
- [21] 国家食品药品监督管理总局.国家食品药品监督管理局发布2010年药品不良反应报告[EB/OL].(2010-04-25)[2013-04-14].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0051/60952/html>.
- [22] 尹婕,金少鸿.中药注射剂不良反应现状及风险控制措施浅析[J].中国药事,2013,27(9):989.
- [23] 易红,高进,杨华,等.几种注射用表面活性剂的质量标准及安全性概述[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(1):115.
- [24] 吴毅,梁成罡,沈连忠,等.鱼腥草类注射液临床严重不良反应的原因研究(I)[J].药物分析杂志,2007,27(5):782.
- [25] 王丹,杜晓曦.药品不良反应报告和监测管理办法解读及对中药不良反应监测的意义[J].中国中药杂志,2012,37(18):2686.

[责任编辑 刘德文]