

医疗机构中药制剂研发中相关药学问题的探讨

熊 微*,方建国#(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部,武汉 430030)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)03-0193-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.03.01

摘要 目的:为医疗机构研发注册中药制剂提供参考。方法:从市场、政策分析入手,结合选题思路、工艺摸索和质量控制等内容,探讨医疗机构开发中药制剂的优势及药学研究中应该注意的问题。结果:医疗机构中药制剂多来源于医疗机构的协定处方,但在研究中还应注意选题必须要有特色,立足于临床,体现中医药的特点;处方应精准简练;要根据临床应用、药物性质和工艺条件来确定剂型,科学、合理地选择工艺条件和评价指标;按照要求完成质量控制和稳定性研究。结论:医疗机构应发挥自身优势,推动特色中药制剂的发展。

关键词 医疗机构制剂;中药制剂;工艺研究;质量标准;安全性

Discussion on Related Pharmaceutical Problems in the Development of TCM Preparation in Medical Institutions

XIONG Wei, FANG Jian-guo (Dept. of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the development and registration of TCM preparation in medical institutions. METHODS: The advantages of the development of TCM preparation in medical institutions and correlative pharmaceutical problems were discussed on the basis of research topics, preparation technology and quality control from analyzing their market and policy. RESULTS: Although most of TCM preparations were derived from agreement prescription in medical institutions, the research topics must have characteristics, be based on clinical practice and reflect the characteristics of TCM. The prescription should be concise and precise; the dosage form should be determined by clinical applications, drug properties and processes conditions; the selection of process conditions and evaluation methods should be scientific and rational; the studies on quality and stability should meet the requirement. CONCLUSIONS: Medical institutions should exert oneself superiority to promote the development of characteristic TCM preparation.

KEYWORDS Hospital preparations; TCM preparations; Technology study; Quality standard; Safety

医疗机构制剂作为上市药品的有益补充,在保障临床医疗、教学和科研的需求方面发挥了重要的作用。但是,毋庸讳言,医疗机构制剂部门的软、硬件条件与制药企业有较大差距,导致制剂质量良莠不齐,引发的安全性问题也时有报道。随着药品供应的社会化程度不断提高,质量监管的力度逐年加大,医疗机构制剂面临严峻的生存压力和挑战,品种规模日渐萎缩。医疗机构制剂要想生存和发展,必须优化生产品种、提高制剂质量、开发特色制剂特别是中药制剂,其中系统药学研究是首要开展的工作^[1]。本文拟探讨医疗机构中药制剂开发中的相关药学问题,望能为广大医疗机构开发本单位特色中药制剂提供思路和方法。

1 医疗机构中药制剂开发的优势

医疗机构制剂多来源于医疗机构的协定处方,是药理学部门与临床医师根据日常用药的需要,共同协商制定的。协定处方的疗效确切,能给患者提供有效、安全、价格较低的药物,

* 主管药师,博士。研究方向:新制剂研发。电话:027-83624090。E-mail: xwpharm@189.cn

通信作者:主任药师,博士研究生导师,博士。研究方向:中药药效的物质基础与标准化。电话:027-83649095。E-mail: fjj3560@sina.com

是医疗机构制剂开发的天然宝库。而且在本单位中具有5年使用历史的处方,如果是根据中医药理论组方、利用传统工艺制备(即制剂制备过程没有使原组方中治疗疾病的物质基础发生变化)的,在开发成制剂时可免申报主要药理学和长期毒性的文献、试验资料、临床研究方案及总结^[2]。因此,医疗机构开发特色中药制剂,具有临床实践的基础,可有效降低申报的成本和难度、规避市场风险,更大限度地为医疗服务。

医疗机构中药制剂能够弥补市售中成药产品的不足,满足群众的中医药服务需求,提高中医的临床疗效。但是,由于中药成分的复杂性,医疗机构中药制剂目前还不能完全进入国家药品注册程序。因此,发展医疗机构中药制剂,可以为中药研究奠定良好基础,促进新药的研发,并带动医疗机构的特色建设,有利于继承名老中医药专家的临床经验,保持和发挥中医药的特色与优势,推动中医药的传承与创新^[3]。

2 医疗机构中药制剂开发的选题思路

医疗机构中药制剂的选题首先应立足于临床,可从地方常见病、多发病、疑难病或慢性病入手,选择本单位临床技术力量最强科室、最有特色的方剂或收集验方、秘方及民间用药经验进行开发。如,广州中医药大学附属中山医院根据当地炎热、潮湿、多雨的环境易引起“上火”疾患的特点,充分利用

广东土牛膝等地产清热解毒药研制出了复方土牛膝合剂,临床用量很大,深受群众喜爱^[4]。一种良好的医疗机构中药制剂不是包治百病的,而是具有其自身的独特性与选择性,因此选题必须结合临床需求,或与临床医师协商改进,开发出疗效确切、有特色、有市场的中药制剂。

选题还应体现中医药的特点,扬长避短。譬如中药降压效果不佳,则选题时就不宜将高血压作为制剂开发的目标,但是可以选择高血压的并发症为研究方向。因此,适合用中医药治疗的疾病,如一些皮肤疾病、病毒感染性疾病、儿科和妇科疾病、慢性病或老年疾病、功能性疾病、病因不明或很复杂的疑难杂症等疾病的防治与康复以及疾病恢复期的调理,是值得医疗机构制剂开发人员重点关注的领域^[5]。

3 医疗机构中药制剂药学研究内容

安全、有效、质量可控是制剂研究的最基本要求。中药制剂的研究对象多是复方,其成分作用多向,影响质量的因素错综复杂,所以药学研究工作必须逐项进行全面、系统且具创新性的实验筛选,方可选出最佳方案。

3.1 制剂工艺研究

制剂工艺研究主要包括处方与剂型筛选、药材质量研究、工艺路线选择、中试研究和包装设计等内容。

处方应精准简练,药味尽量少而精炼,剂量准确,配伍严谨。药味多并不都符合中医理论,反而可能导致主药不突出,降低有效成分含量或疗效,并给制剂生产工艺和质量控制带来困难。剂量是药性和药效的基础,受患者体质、疾病、药材质量、工艺等因素的影响。理想的剂量应尽可能地做到疗效最好、不良反应最小。事实上,中医临床很少用完整的原方,而总是根据不同的证型选方,随证加减,发挥中医同病异治的特长和优势。但是,制剂的处方必须固定,因此要遵从普遍适用性原则,对原方进行化裁、加减。即使是古方或验方,也应精选药味和剂量,筛选出最基本的结构。

要根据临床应用、药物本身的性质特点和工艺条件来确定制剂的剂型。如煎剂、口服液起效快,适用于急症;软膏、洗剂、栓剂、酊剂多为外用或局部给药;片剂、丸剂、胶囊剂携带方便,能掩盖药物不良嗅味,提高药物稳定性;溶解性差或在溶液中稳定性差的药物不宜制成液体制剂;首关效应明显的药物不宜采用口服剂型等。在实际的生产中,制剂的剂型还往往受限于收膏率。目前中药复方水煎液除杂工艺的效果欠佳,收膏率较高,所以胶囊或片剂的处方量一般不能超过50 g;日剂量在80 g左右的处方,易制成颗粒剂、丸剂、口服液等;日剂量超过100 g的处方,一般工艺就很难达到要求^[6]。

工艺研究要系统化和规范化。合理的制备工艺是保证制剂质量的关键,研究时必须以处方中各药味的理化性质和药理作用为基础,依据药物的性质、剂型的需要、法规的要求和生产的成本,选择主要影响因素进行考察。由于药材的产地、采收、加工、贮藏等因素对其质量的影响很大^[6],因此工艺研究时应强调基原品种、药用部位、产地、采收季节、加工、规格等级、主要有效成分含量等几个方面的问题。所用原材料应保持一致,尽可能地使用同一批药材完成全部的研究内容。研究中慎选毒性中药,并应重视新技术、新方法的应用。一些新的制药技术对优化制剂工艺、提高制剂质量起着关键性作用,应大力提倡并积极开展相关研究。

评价方法要科学。中药制剂多为复方,成分多,各中药成分既不太清楚,作用又不一样,因而选择合适的指标来评价处方、剂型和制备工艺的优劣是研究中一个难点。一般可以通

过药动学、药理效应和体外溶出度等方法对处方和剂型进行筛选,以有效成分的保留率和制备前后各成分的转移率为指标对工艺进行摸索,但常需要综合化学、生物学、工程、经济等指标项目进行考察。评价中以考察药效为主,只要不降低疗效,即使部分成分的含量有降低,该工艺条件仍然是可取的。

3.2 质量控制研究

质量控制研究能反映制剂的研究水平,为制定质量标准提供依据,对控制和衡量药品的质量起着非常关键的作用。但中药制剂的药味多,成分复杂,研究相对困难,因此应在处方固定、原料质量和工艺稳定的前提下进行。

定性鉴别的目的是分析制剂中各单味药材的真伪及存在与否,常用的方法有显微鉴别、一般理化鉴别、色谱鉴别、光谱鉴别等。其中薄层色谱具有分离和鉴定的双重作用,一块板上可容纳多个样品及出现多个信息,只要一些特征斑点(甚至是未知成分)具有再现性,就可以作为确认依据,因此特别适合中药组分复杂的情况,是中药鉴别的首选方法。不宜采用不易达到专属性要求的一般理化鉴别、荧光鉴别及光谱鉴别等。

原则上应对君药、臣药、贵重药进行鉴别研究,一般可参照《中国药典》中各药材的鉴别方法,但同时也要结合制剂工艺和剂型的特点来设计。如《中国药典》中女贞子的鉴别以齐墩果酸为对照品,但齐墩果酸难溶于水,对于水煮工艺制备的含女贞子的制剂,该方法就不适用。同一味药中有效成分有几种形式时,如甘草既可选用甘草酸单铵盐(昔),又可选用甘草次酸(昔元),可根据制备样品供试液方法的不同,分别加以考察。在中药复方制剂鉴别中既有对照品又有对照药材时,要一并采用,而且对照药材的选用更为重要。

含量测定是质量标准的核心部分,一般要求建立至少一项较为完善的含量测定方法,首选针对主病或主证起主要治疗作用的药物;若君药、贵重药、剧毒药同时存在,则要求分别建立含量测定的方法。上述药味基础研究薄弱或无法进行含量测定时,也可依次选择臣药及其他药味进行测定,但需在起草说明中阐明理由。成分指标的选择应注意与药材一致,常选择君药、臣药中的有效成分测定含量,尽量与中医理论、药理作用和主治功能相符。很多药物都含有相同的成分,如川芎、当归药材的含量测定都是以阿魏酸为指标,因此在同时含两者的制剂中,阿魏酸的专属性差,不能作为两药材的含量测定指标成分。对于因药材原料产地和等级不同而含量差异较大的成分,需注意检测指标的选定和产地的限定。

3.3 稳定性研究

稳定性研究内容包括加速试验和长期试验,对于医疗机构制剂,一般各省注册管理办法中都有相应的使用期限规定。如,湖北省规定颗粒剂、丸剂、口服液的使用期限为12个月,糖浆剂、酒剂为6~18个月,片剂、胶囊剂为12~24个月^[7]。医疗机构制剂有效期原则上根据以上使用期限确定,如有特殊情况,最终应根据稳定性试验结果确定。

4 医疗机构中药制剂的安全性

处方和制剂工艺是关系制剂质量与安全性的决定性因素,科学完善的质量标准是保证制剂安全、有效的重要措施,但是除此之外,在制剂生产环节中的一些因素也不容忽视,如原药材、工艺用水、包装材料的质量,洁净区的环境、工艺卫生和运输贮藏条件等,都会影响到中药制剂的临床疗效与安全^[7]。虽然通过系统的药学研究,可以确定原料或包装材料的质控指标、制剂稳定性和影响因素等,但更重要的是要在制剂生产过程中加强质量管理的软、硬件建设^[8]。如,制备过程应严格

补中益气丸补气疗效的谱-效关系研究^Δ

胡芳*, 杨英来, 刘小花, 朱瑞娟, 李 灿, 封士兰[#](兰州大学药学院, 兰州 730000)

中图分类号 R285;R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)03-0195-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.03.02

摘要 目的:探讨补中益气丸高效液相色谱(HPLC)指纹图谱与其补气作用的关联性,确立其补气药效成分。方法:建立补中益气丸的HPLC-二极管阵列检测器(DAD)和HPLC-蒸发光散射检测器(ELSD)指纹图谱;用控食法和疲劳法联合复制小鼠气虚模型,测定小鼠体质量、脏器指数、廓清指数和矫正廓清指数;用灰关联度分析方法研究其谱-效关系。结果:HPLC-DAD指纹图谱中各峰显示橙皮苷(峰号11)、芒果花素(峰号19)对补气作用有较大贡献。HPLC-ELSD指纹图谱中各峰显示橙皮苷(峰号4)对补气作用有较大贡献。结论:补中益气丸对模型小鼠气虚症状有明显改善作用;HPLC-DAD和HPLC-ELSD指纹图谱均与补中益气丸的补气作用有一定对应关系;补中益气丸中对补气作用贡献较大的成分是橙皮苷、芒果花素。

关键词 补中益气丸;指纹图谱;补气疗效;灰关联度;谱-效关系

Spectrum-effect Relationship of Tonifying Qi Efficacy of Buzhong Yiqi Pills

HU Fang, YANG Ying-lai, LIU Xiao-hua, ZHU Rui-juan, LI Can, FENG Shi-lan (School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze the correlation between HPLC fingerprints of Buzhong yiqi pills and tonifying qi efficacy, and to establish its medicinal components group of tonifying qi efficacy. **METHODS:** HPLC-DAD and HPLC-ELSD fingerprint of Buzhong yiqi pills were established; qi deficiency mice model was induced by controlling diet and fatigue test; body weight, viscera index, clearance index and correct clearance index were determined. The spectrum-effect relationship was studied using gray relational grade. **RESULTS:** The tonifying qi efficacy of each peak in HPLC-DAD fingerprint were hesperidin (peak 11) and formononetin (peak 19). The tonifying qi efficacy of each peak in HPLC-ELSD fingerprint was hesperidin (peak 4). **CONCLUSIONS:** Buzhong yiqi pills have obvious improvement for qi deficiency symptoms of mice. There is certain corresponding relation between HPLC-DAD, HPLC-ELSD fingerprint and tonifying qi efficacy of Buzhong yiqi pills. Hesperidin, formononetin in Buzhong Yiqi pills is big role in buqi effectation.

KEYWORDS Buzhong yiqi pills; Fingerprints; Tonifying qi efficacy; Gray relational degree; Spectrum-effect relationship

遵守工艺规程,加强对水质、环境和工艺卫生的监控,运输、贮藏等环节要符合制剂保存的条件,防止日晒、撞击、雨淋等。

5 结语

医疗机构药学部门是与各临床科室联系最多、最密切的单元,是医疗机构管理、使用药品的职能部门,掌握着第一手的临床用药和市场药品供求方面的情报信息,在新制剂、新药开发研究中具有得天独厚的优势,易于获得准确的药品有效性、安全性方面的真实资料,从而筛选出具有价值的研究课题。所以,医疗机构制剂应当立足于临床,做新药开发的“孵化器”。目前上市的药物中,不少就是从医疗机构制剂中发展出来的,如金叶败毒颗粒、龙牡壮骨颗粒、三九胃泰、正天丸、尿毒清、复方丹参滴丸等均源自医疗机构制剂。随着医疗机构制剂监管力度的加大,各家医疗机构的投入增加,制剂水平与技术实力不断提高,医疗机构制剂的研究与开发前景会

越来越好。

参考文献

- [1] 宋洪涛,张晶,周欣,等.当前医院制剂发展策略与研发思路探讨[J].中国药房,2009,20(13):997.
- [2] 张帆.我院门诊协定处方的使用管理及合理用药[J].中国医院药学杂志,2007,27(9):1293.
- [3] 国家中医药管理局.关于加强医疗机构中药制剂管理的意见[S].国中医药医政发[2010]39号,2010-08-24.
- [4] 梅全喜,范文昌.医院中药制剂开发的意义研发方向及应注重的几个问题[J].中医药管理杂志,2011,19(4):357.
- [5] 刘洋.哪些病适合看中医[J].人人健康,2009(21):27.
- [6] 李进才.影响中药制剂质量的若干因素及其防御措施[J].黑龙江中医药,2002(4):56.
- [7] 张莹,刘起华,文谨.浅谈影响医院中药制剂质量的因素及其质量控制[J].中国中医药信息杂志,2008,15(10):107.
- [8] 李连新,吴小琼.加强医院制剂质量管理的体会[J].中国药业,2012,21(4):9.

(收稿日期:2013-08-15 修回日期:2013-11-20)

^Δ 基金项目:“十二五”国家科技支撑计划课题(No.2011BAI05B02)

* 硕士研究生。研究方向:药物分析。E-mail: huf12@lzu.edu.cn

[#] 通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:中药化学成分分离分析及中药新药研发。电话:0931-8915686。E-mail: fengshl@lzu.edu.cn