



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等中医药院校规划教材

中药制剂分析

中药类专业用

主编 蔡宝昌



高等教育出版社
Higher Education Press



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等中医药院校规划教材

中药制剂分析

(中药类专业用)

主 审 刘文英

主 编 蔡宝昌

副主编 彭新君 曾元儿 孙晖 潘金火

编 者 (按姓氏拼音排序)

蔡宝昌(南京中医药大学)

陈 勇(广西中医学院)

李会军(中国药科大学)

彭新君(湖南中医药大学)

宋小妹(陕西中医学院)

王义海(山东中医药大学)

尹 华(浙江中医药大学)

曾元儿(广州中医药大学)

张 丽(南京中医药大学)

张明昶(贵阳中医学院)

张玉萍(天津中医药大学)

赵 磊(甘肃中医学院)

陈 丹(福建中医学院)

贡济宇(长春中医药大学)

潘金火(南京中医药大学)

热 娜(新疆医科大学)

孙 晖(黑龙江中医药大学)

谢晓梅(安徽中医学院)

袁 丹(沈阳药科大学)

张兰珍(北京中医药大学)

张 梅(成都中医药大学)

张淑蓉(山西中医学院)

张振秋(辽宁中医药大学)



高等教育出版社

Higher Education Press

内容提要

本书为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,由全国各中医院校长期从事教学的一线资深专家、教授共同编写完成。

本书紧紧围绕中药制剂质量标准的主要内容,对中药制剂分析中的常用技术、方法及原理等进行了全面而系统的介绍。全书共分为十章,第一章绪论介绍了中药制剂分析的基本程序、内容、特点、意义等;第二、三、四、七、九章对中药制剂分析的主要内容、中药制剂的各种分析方法和分析技术,以及中药制剂质量标准建立的程序、中药制剂质量标准的主要内容等进行了详细介绍;第五、六、八、十章对中药指纹图谱、各类化学成分分析、体内中药制剂分析及中药制剂分析中的新技术和新方法作了系统的介绍。书后附有实验部分,以便于学生学习和查阅。

本书供全国高等中医药院校中药学和药学类专业学生使用,也是国家执业中药师资格考试的重要参考书。

图书在版编目(CIP)数据

中药制剂分析/蔡宝昌主编.—北京:高等教育出版社,
2007.12

ISBN 978-7-04-022561-7

I. 中… II. 蔡… III. 中药制剂学—中医学院—教材
IV. R283

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 166580 号

策划编辑 杨 兵 责任编辑 丁燕娣 封面设计 李卫青 责任绘图 尹 莉
版式设计 王艳红 责任校对 俞声佳 责任印制 宋克学

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街 4 号
邮政编码 100011
总 机 010-58581000
经 销 蓝色畅想图书发行有限公司
印 刷 北京印刷集团有限责任公司印刷二厂

购书热线 010-58581118
免费咨询 800-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
畅想教育 <http://www.widedu.com>

开 本 787×1092 1/16
印 张 20.25
字 数 500 000
插 页 2

版 次 2007 年 12 月第 1 版
印 次 2007 年 12 月第 1 次印刷
定 价 30.10 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 22561-00

郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其行为人将承担相应的民事责任和行政责任，构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人给予严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话：(010) 58581897/58581896/58581879

传 真：(010) 82086060

E - mail：dd@hep.com.cn

通信地址：北京市西城区德外大街4号

高等教育出版社打击盗版办公室

邮 编：100011

购书请拨打电话：(010)58581118

前 言

根据教育部《关于进一步深化本科教学改革全面提高教学质量的若干意见》(教高[2007]2号)的精神,高等教育出版社组织全国各高等中医药院校,开发编写了这套“全国高等中医药院校规划教材”,《中药制剂分析》作为其中之一,被评选为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

中药制剂分析是以中医药理论为指导,运用现代分析理论和方法,研究中药制剂质量的一门应用性学科。本课程是中药类和药学类专业的主要专业课之一,其开设目的是通过理论学习和实验操作,使学生掌握中药制剂分析的基本原理和基本操作,熟悉常用中药制剂的鉴别、检查及含量测定方法,了解中药制剂质量标准的主要内容和制定方法,为研究和制定中药制剂质量标准打下坚实的基础。

本教材紧密结合中药类和药学类专业的培养目标,在编写过程中力求突出内容的系统性、方法的实用性、技术的先进性、实例的代表性,既重视学生实践技能的训练,又注重学生创新能力的培养,对中药制剂的各种分析方法、分析技术、分析手段及中药制剂质量标准建立的程序、中药制剂质量标准的主要内容等进行了全面而系统的介绍。同时,为了加强学科之间的交融,拓宽学生的知识面,对中药指纹图谱技术、各类化学成分分析、体内中药制剂分析及中药制剂分析中的新技术和新方法等也作了较详细的介绍。为了体现中药制剂分析本身的特点,强化学科性质,突出课程重点,本教材对有些内容进行了简化、删除和合并,以减少与中药药剂学、中药化学等课程的重复,并以图文并茂、通俗易懂的语言形式力求增加本教材的可读性、趣味性和直观性。

中药制剂分析是一门实践性很强的学科,实验内容也是本教材的重要内容之一。在实验内容的选择上将充分考虑“方法、剂型和成分”的代表性、实用性与多样性。根据不同的培养层次和培养要求,分别编排了单项验证性实验、综合验证性实验及综合设计性实验三种类型的实验。

本教材编写分工如下:第一章绪论由蔡宝昌、张淑蓉编写;第二章中药制剂鉴别由谢晓梅、王义海编写;第三章中药制剂检查由张梅、张明昶、陈丹编写;第四章中药制剂含量测定由彭新君、曾元儿编写;第五章中药指纹图谱由蔡宝昌、热娜编写;第六章中药制剂中各类化学成分分析由张玉萍、张兰珍、宋小妹、赵磊编写;第七章各类中药制剂分析由张振秋、尹华、张丽编写;第八章体内中药制剂分析由孙晖编写;第九章中药制剂质量标准制定由潘金火、陈勇编写;第十章中药制剂分析新方法和新技术简介由贡济宇、李会军编写;实验部分由张丽、张淑蓉、袁丹编写。

在本教材的编写过程中,得到了中国药科大学刘文英教授、南京中医药大学阚毓铭教

授的悉心指导,两位教授对本书的内容和结构等都提出了许多宝贵的意见和建议,对保证教材质量起了重要作用。此外,还得到了各编委所在单位及相关部门的大力支持,在此一并表示衷心的感谢!

由于编者水平有限,书中难免有不足或疏漏之处,敬请同行专家、学者及各高等中医药院校师生提出宝贵意见和建议。

蔡宝昌
2007年7月

目 录

第一章 绪论	1	二、常见剂型的制剂通则检查	32
第一节 概述	1	第二节 杂质检查	34
一、中药制剂分析的意义和任务	1	一、杂质来源与种类	34
二、中药制剂分析的内容	2	二、杂质限量检查	35
三、中药制剂分析的特点	2	第三节 一般杂质检查	36
四、中药制剂分析工作的基本程序	5	一、氯化物检查	36
五、中药制剂分析的现状和发展趋势	6	二、重金属检查	38
六、中药制剂分析课程的特点	9	三、砷盐检查	41
第二节 药品标准	9	四、铁盐检查	44
一、中国药品标准	10	五、干燥失重测定法	46
二、外国药典简介	14	六、水分测定法	47
三、药品标准的统一	16	七、炽灼残渣检查法	48
四、国内外药品标准比较	17	八、灰分测定法	49
第二章 中药制剂鉴别	18	第四节 特殊杂质检查	50
第一节 性状	18	一、土大黄苷检查	50
一、基本内容	18	二、阿胶中挥发性碱性物质检查	50
二、主要中药剂型性状要求	19	三、乌头酯型生物碱检查	50
三、物理常数	19	四、马兜铃酸检查	51
第二节 显微鉴别	20	五、有机溶剂残留量检查	53
一、中药制剂显微鉴别特点	20	六、大孔吸附树脂有机残留物检查	54
二、中药制剂显微鉴别制片方法	20	第五节 农药残留量测定	55
三、显微化学法	21	一、农药残留量测定	56
四、显微鉴别要点	22	二、有机氯类农药残留量测定	57
第三节 理化鉴别	23	三、有机磷类农药残留量测定	59
一、化学反应法	23	四、拟除虫菊酯类农药残留量测定	60
二、微量升华法	24	第四章 中药制剂含量测定	62
三、色谱分析法	24	第一节 样品处理	62
四、毛细管电泳法	29	一、样品的粉碎	62
五、光谱法	29	二、样品的提取	63
第三章 中药制剂检查	32	三、样品的分离净化	65
第一节 制剂通则检查	32	第二节 常用含量测定方法	67
一、制剂通则检查的概念和意义	32	一、化学分析法	67

二、紫外-可见分光光度法	69	第一节 生物碱类成分分析	118
三、原子吸收分光光度法	72	一、结构特征及理化性质	118
四、荧光分析法	74	二、鉴别	121
五、薄层扫描法	76	三、含量测定	122
六、气相色谱法	78	第二节 黄酮类成分分析	129
七、高效液相色谱法	83	一、结构特征及理化性质	129
八、毛细管电泳法	87	二、鉴别	131
第三节 含量测定方法验证	90	三、含量测定	132
一、准确度	90	第三节 醌类成分分析	133
二、精密度	91	一、结构特征及理化性质	133
三、专属性	91	二、鉴别	135
四、检测限	92	三、含量测定	135
五、定量限	92	第四节 三萜皂苷类成分分析	137
六、线性	93	一、结构特征及理化性质	137
七、范围	93	二、鉴别	139
八、耐用性	93	三、含量测定	140
第五章 中药指纹图谱	94	第五节 挥发油类成分分析	141
第一节 概述	94	一、结构特征及理化性质	141
第二节 中药指纹图谱测定方法	95	二、鉴别	142
一、色谱法	95	三、含量测定	143
二、光谱法	96	第六节 其他类型成分分析	144
三、联用技术	97	一、木脂素类成分分析	144
四、生物学方法	97	二、香豆素类成分分析	147
第三节 中药指纹图谱研究程序及技术		三、环烯醚萜类成分分析	149
要求	98	四、有机酸类成分分析	151
一、样品收集	99	五、多糖类成分分析	152
二、供试品溶液制备	99	第七节 含动物药、矿物药中药制剂分析	153
三、对照品(参照物)溶液制备	99	一、含动物药中药制剂分析	153
四、指纹图谱试验研究	100	二、含矿物药中药制剂分析	157
五、方法学验证	100	第七章 各类中药制剂分析	159
六、指纹图谱的建立和辨认	101	第一节 液体中药制剂分析	159
第四节 中药指纹图谱分析及评价	101	一、一般要求	160
一、重要参数的建立	101	二、分析特点	162
二、特征指纹的相似率与差异率	102	第二节 半固体中药制剂分析	164
三、指纹图谱的计算机解析	103	一、一般要求	164
第五节 中药指纹图谱研究实例	107	二、分析特点	165
第六章 中药制剂中各类化学成分分析	118	第三节 固体中药制剂分析	167
		一、丸剂	167

二、片剂	168	二、企业药品标准	212
三、颗粒剂	169	第三节 中药制剂质量标准制定	213
四、散剂	170	一、制定中药制剂质量标准的前提	
五、栓剂	171	和原则	213
六、滴丸剂	172	二、中药制剂质量标准研究一般程序和要求	213
七、胶囊剂	172	三、中药制剂质量标准主要内容	213
八、分析实例	173	四、中药制剂质量标准起草说明	217
第四节 外用膏剂分析	175	第四节 实例分析	221
一、软膏剂	175	一、质量标准草案	222
二、膏药	176	二、质量标准草案起草说明	223
三、贴膏剂	177	第十章 中药制剂分析新方法与	
第五节 中药注射剂分析	178	新技术简介	237
一、一般要求	178	第一节 色谱分析新技术与新方法	237
二、有关物质检查	179	一、超高效液相色谱法	237
三、安全性检查	180	二、超临界流体色谱法	239
四、分析特点	181	三、高速逆流色谱法	241
第六节 其他中药制剂分析	184	第二节 色谱联用技术	243
一、气雾剂和喷雾剂	184	一、色谱-色谱联用技术	243
二、鼻用制剂	186	二、气相色谱-质谱联用技术	245
三、眼用制剂	187	三、液相色谱-质谱联用技术	249
第八章 体内中药制剂分析	188	四、毛细管电泳-质谱联用技术	254
第一节 生物样品种类、采集、制备和贮存	188	第三节 其他分析方法简介	258
一、生物样品种类、采集及制备	188	一、电感耦合等离子体质谱法	258
二、生物样品贮存	190	二、原子荧光光谱法	261
第二节 生物样品预处理	191	三、近红外光谱法	262
一、去除蛋白处理	191	实验部分 中药制剂分析实验的	
二、净化和富集	193	一般知识	265
三、缀合物的水解	200	实验一 牛黄解毒片的鉴别	266
第三节 生物样品分析方法建立及验证	200	实验二 玄明粉中重金属与砷盐的检查	268
一、生物样品分析方法	200	实验三 牛黄解毒片中三氧化二砷的检查	269
二、生物样品分析方法建立	201	实验四 开胸顺气丸中水分测定	270
三、生物样品分析方法验证	202	实验五 分光光度法测定大山楂丸中总	
第四节 体内中药制剂分析实例	204	黄酮的含量	271
第九章 中药制剂质量标准的		实验六 分光光度法测定益母草口服液	
制定	211	中盐酸水苏碱的含量	272
第一节 概述	211	实验七 薄层扫描法测定九分散中土的宁	
第二节 药品质量标准分类	212	的含量	273
一、国家药品标准	212		

实验八	薄层扫描法测定明目地黄丸中熊果酸的含量	274	实验十八	藿香正气口服液的质量分析设计方案	290
实验九	高效液相色谱法测定三黄片中大黄素和大黄酚的含量	275	实验十九	六味地黄颗粒的质量分析设计方案	291
实验十	高效液相色谱法测定牛黄解毒片中黄芩苷的含量	276	实验二十	冠心苏合丸的质量分析设计方案	291
实验十一	气相色谱法测定藿香正气水中乙醇含量	277	附录	293
实验十二	双黄连口服液的质量分析	279	附录一	不同国家药典“人参”标准比较	293
实验十三	香连丸的质量分析	281	附录二	常用试液及其配制	298
实验十四	西瓜霜润喉片的质量分析	283	附录三	常用显色试剂及其配制	300
实验十五	珍视明滴眼液的质量分析	285	参考文献	312
实验十六	龙牡壮骨颗粒的质量分析	286	彩图		
实验十七	灯盏细辛注射液的质量分析	288			

第一章

绪 论

第一节 概 述

中药制剂分析(analysis of Chinese medicine preparation)是以中医药理论为指导,应用现代分析理论和方法,研究中药制剂质量的一门应用学科,是中药科学领域中一个重要的组成部分。

中药制剂是在中医药理论指导下,以中药饮片为原料,按规定的处方和方法加工成一定的剂型,用于防病、治病的药品。现临床使用的中药制剂有中成药和医院制剂之分。经国家规定的有关部门审批,由制药企业生产,可在市场流通,直接出售给患者或经由医生开具处方供患者使用的中药制剂,称为中成药(Chinese patent medicine);经国家规定的有关部门审批,由医院生产并仅供医院内部使用的制剂称为医院制剂。

一、中药制剂分析的意义和任务

中药制剂质量的优劣,不但直接影响预防和治疗疾病的效果,而且密切关系到人民的身体健康与生命安全。为了保证用药的安全、合理和有效,在中药制剂的研究、生产、保管、供应及临床使用过程中,都应进行严格的分析检验,全面控制中药制剂的质量。

药学工作者是在中药制剂存在的各个过程中获取有效控制其质量的信息,运用化学、物理学、生物学的方法与技术进行药品真伪鉴别、药品纯度检查和某些成分的含量测定,保证原料药材和中药制剂的安全性、使用的合理性和临床的有效性。

然而,合格的药品是生产管理出来的,而不是分析检验出来的。为了在生产、销售等各个环节保证药品的质量,国家采取了一系列措施,颁布实施了《中华人民共和国药品管理法》(简称《药品管理法》),成立了国家食品药品监督管理局,制定实施了药品生产质量管理规范(GMP)、药品经营质量管理规范(GSP)、中药材生产质量管理规范(GAP)、药品临床研究质量管理规范(GCP)、药品非临床研究质量管理规范(GLP)、医疗机构制剂质量管理规范(GUP)和药品注册管理办法等一系列药品管理法律法规,定期修订、颁布国家药品标准,设立各级药品检验机构,开展药品检验工作。《药品管理法》明确规定,药品质量必须符合国家药品标准,不合格药品不允许生产、销售和使用,从而使药品生产质量管理和药品检验工作纳入法制化轨道。

为了提高药品的质量,保证其安全有效,不仅应对药品成品进行质量控制,还应围绕药品质量的不断提高开展相关研究。如在新药研究与开发中,提取工艺的合理性与有效成分在新制剂中的稳定性研究;复方制剂中有效成分进入人体后在生物样品内的数量和质量变化状况的体内

药物分析研究;定性定量分析用对照品的研究;在中医药理论整体观原则指导下的中药复方药效物质基础研究;中药制剂分析方法学研究等。中药制剂由于其成分的多样性和复杂性,进行全面质量评价,需要多学科的通力协作,才会使中药制剂质量控制水平不断提高。

因此,中药制剂分析的主要任务就是运用现代科技手段,寻找测定复方制剂中的有效物质,研究符合定性定量分析要求的对照品,建立更加灵敏、准确、专属和快速的分析方法,制定科学、规范的原料药及中药制剂的质量标准,使质量控制科学、合理、先进、规范,保证临床用药安全有效。

二、中药制剂分析的内容

(一) 中药制剂鉴别

中药制剂鉴别就是利用处方中各药味的组织学特征,所含化学成分的理化特性、光谱特征或色谱特征对制剂的真伪所进行的定性分析。

药品真实性的判定是药品质量控制的重要内容,是评价药品质量的重要依据。实际工作中,应根据质量标准中鉴别项下规定的试验方法逐项检验,才能作出正确判断。如果药品缺乏真实性,则可判定为不合格药品或以假药论处。

(二) 中药制剂检查

中药制剂检查包括制剂通则检查和杂质检查,是制剂稳定性和安全性的重要保证。制剂通则检查的目的在于依据制剂的基本属性对药品质量进行控制和评价。其检查项目及内容与剂型有关,如丸剂要求测定水分、重量差异(或装量差异)、溶散时限等;注射剂要求测定装量、澄明度、不溶性微粒等。杂质检查包括一般杂质检查和特殊杂质检查,如重金属、砷盐、残留农药、土大黄苷及乌头酯型生物碱等的限量检查,对确保药品的安全使用具有重要意义。

(三) 中药制剂含量测定

中药制剂含量测定是指用适当的分析方法对制剂中某些有效成分、毒性成分或指标性成分进行定量分析,并以测定结果是否符合药品标准的规定来判断药品质量的优劣,是控制和评价药品质量的重要方法。鉴于目前一些中药制剂有效成分还不十分清楚,有效成分的含量测定尚不能普遍应用,因此某些制剂则以有效部位或总成分的含量来控制药品的质量,如总生物碱、总黄酮、总皂苷、挥发油、总氮量以及浸出物等的测定。常用的含量测定方法有化学分析法和仪器分析法。由于中药制剂组成复杂,仪器分析法更为常用,其中高效液相色谱法具有分析速度快、分离效能高、适用面广等特点,因而在中药制剂分析中应用最为广泛。

三、中药制剂分析的特点

(一) 中医药理论的指导性

复方中药制剂中各药味依据中医药理论有君、臣、佐、使之分,君药是指针对主病或主证起主要治疗作用的药物,臣药则是辅助君药治疗主病或主证的药物。由于中药制剂成分的复杂性和中药制剂基础研究的薄弱,目前在制定制剂质量标准中尚不能对中药制剂的所有药味和有效成分进行分析测定,而是选择制剂中主要药味的特征性成分或活性成分进行定性、定量分析。为此在进行质量标准研究中,首先应以中医药理论为指导,遵循中医组方原则,选择君药或臣药中合适的化学成分为指标来评价中药制剂的质量,并力求建立有效的分析方法。

如黄连为常用中药,在不同处方中其作用和地位是不相同的。黄连上清丸中黄连为主药,而安宫牛黄丸中黄连则为辅药,前者通过测定黄连中生物碱含量以评价黄连上清丸质量优劣是适宜的,后者则不然。在检测成分上也要注意与中药的功能主治以及现代药理学研究相结合。如近年来利用山楂的活血止痛作用治疗心血管病备受关注,这是由于其所含的黄酮类成分具有降压、增强冠脉流量、强心、抗心律不齐等作用,这类制剂若仍沿用过去测定其有机酸含量是不恰当的,而测定黄酮类成分则较为合理。综上所述,在质量标准制定之前首先进行组方分析,找出主药,选择合适的检测指标,再进行质量分析是中药制剂分析最突出的特点。

(二) 中药制剂化学成分的复杂性

任何一味中药,其化学成分都是十分复杂的,单味药本身就是一个小复方,由多味中药组成的复方中药制剂所含成分则更为复杂。主要体现在以下三个方面:其一,中药通常含有一类结构和性质极其相似的化学成分,如人参中的皂苷类成分、大黄中的蒽醌类成分等。其二,在复方配伍及制剂的制备过程中有些化学成分还会相互影响,使含量发生较大变化,给质量分析增加了难度。例如,当黄连与黄芩、甘草、金银花等中药配伍时,黄连中的小檗碱能和黄芩中的黄芩苷、甘草中的甘草酸及金银花中的绿原酸等大分子有机酸形成难溶于水的复合物而沉淀析出,从而影响测定结果的准确性。其三,中药制剂产生的疗效是复方中多种成分协同作用的结果,用任何一种成分的含量高低来衡量其质量的优劣有失偏颇。

(三) 中药制剂杂质来源的多途径性

目前,中药制剂的杂质限量问题越来越受到人们的关注。由于中药制剂的杂质来源要比化学药物复杂得多,如药材中非药用部位及未除净的泥沙,药材产地水源、土壤、空气等生长环境的污染,农药化肥的滥用,包装、保管不当发生的霉变、走油、泛糖、虫蛀等,洗涤原料药材的水质二次污染等多种途径均可混入杂质。所以,中药制剂常含有较高的重金属、砷盐、残留农药、黄曲霉毒素等杂质。重视杂质检查,制定严格的杂质检查标准,成为中药制剂分析工作的一项重要任务。

(四) 中药制剂有效成分的非单一性

中药制剂产生的疗效不是某单味药或某单一化学成分作用的结果,也不是所含有有效成分作用的简单加和,而是多种成分通过多条途径作用于机体的多个靶点,通过修复、调整及调动人体的某些机能而发挥的综合作用。用某一成分的存在与否或含量高低来评价其质量是不恰当的。加强中药的基础研究,确定中药复方的药效物质基础,并应用灵敏、可靠的分析仪器和分析方法进行制剂的质量测定,建立符合中医药特点且能被国际社会认可的现代中药制剂质量控制体系,才能更科学、更客观地评价中药制剂的质量。

(五) 中药制剂质量影响因素的多样性

1. 原料药材的影响

原料药材的品种、产地、采收时间、药用部位等的不同,对中药制剂成分的种类和含量有较大的影响。

(1) 品种的影响 同一药材植物来源常不相同,表现出同一品种质量上的差异。如黄连有“味连”、“雅连”和“云连”之别,以味连中生物碱含量最高,质量最好,为了保证原药材质量的均一性和稳定性,2005年版中国药典一部规定了黄连中盐酸小檗碱含量不得少于3.6%。

(2) 产地的影响 宋·寇宗曾言“凡用药必须择土地所宜者,则药力具,用之有据”,这既说

明了使用道地药材的必要性,也提示药品生产中要注意药材因产地不同所导致的质量差异。

(3) 采收时间的影响 如丹参的采收季节对其质量有明显影响,第四季度采收的丹参中丹参酮ⅡA的含量比其他季节采收的高出2~3倍。又如益母草中水苏碱的含量与其生长期有明显的相关性,实验证明水苏碱在幼苗期和花期含量最高,所以2005年版中国药典一部中规定了益母草鲜品应在幼苗期至初夏花期前采割,干品应在夏季茎叶茂盛、花未开或初开时采割。

其他影响中药质量的因素还很多,这些均说明中药制剂的质量首先应从其原药材的质量抓起,即通过实施中药材生产质量管理规范,使原料药具有良好的品质和一致性。另外原料药在投料前也应按药品标准进行真伪鉴别及含量测定,合格者方可投料。唯有这样才能从根本上保证中药制剂质量批次间的一致性。

2. 炮制方法的影响

中药制剂是以中药饮片为原料进行制备的。所谓中药饮片即药材的加工品或炮制品。中药经加工炮制后,其化学成分包括活性成分、毒性成分都可能发生一定的变化,性味、功效也会改变。如熏法干燥的当归,其阿魏酸含量明显高于晒干、晾干的当归;醋制延胡索,可以增加延胡索乙素等生物碱的溶出率;蒸制乌头,可显著降低毒性成分酯型生物碱的含量。因此药材的加工应严格执行中药饮片炮制规范,对炮制工艺及成品质量都要严格把关,以保证中药制剂的质量稳定、可靠。

2005年版中国药典一部对一些常用饮片和毒性药材的炮制品制订了相应的质量控制标准。如制附子、制川乌和制草乌等采用薄层色谱法或分光光度法,对其毒性成分乌头碱进行限度检查或含量测定;炙甘草规定了薄层鉴别以及水分、灰分检查等项目;炙黄芪应用薄层扫描法测定黄芪甲苷含量。总之,随着药品标准的逐步完善,中药饮片的质量会不断提高,并将对中药制剂质量的均一稳定起到积极的促进作用。

3. 制剂工艺和辅料的影响

中药制剂的剂型种类繁多,制备方法各异,工艺复杂,很多在原料药中存在的化学成分,在制剂的生产制备过程中由于成分的挥发、分解、沉淀等原因,致使有些成分消失、含量下降或结构发生改变,使质量分析更加困难。如地黄中含有梓醇,当长时间煎煮以后就很难检测到。此外,同一种中药制剂,由于不同生产厂家生产工艺上的差别,也会影响到制剂中成分的含量,如不同厂家生产的牛黄解毒片中黄芩苷的含量相差十倍之多。有些中药制剂生产工艺较为复杂,影响因素较多,即使同一批原料、同一生产车间,若工艺上稍有疏忽,也很难保证不同批次之间化学成分的一致性。因此,为了全面提高制剂成品的质量,设计合理的提取工艺,最大限度地保留有效成分或有效部位,在制备过程中严格遵守操作规程,建立科学合理的检测指标和检测方法是很有必要的。

使用蜂蜜、蜂蜡、糯米粉、植物油、铅丹、麻油等特殊辅料进行制剂的生产也是中药制剂的一大特色。这些辅料的存在,对质量分析均有一定的影响,需选择合适的方法,将其干扰排除,才能获得准确的分析结果。为了保证中药制剂的质量,这些辅料也要依药品标准进行检验,质量合格者才可使用。

4. 中药制剂包装、贮存、保管的影响

中药制剂若包装、贮存、保管不当,既可因有效成分发生聚合、氧化、水解等反应而失效,也可因虫蛀、霉变、走油等引起变质。中药制剂的包装应能保证药品在生产、运输、贮藏及使用过程中

的质量,并便于医疗使用。盛装药品的各种容器(包括塞子等)均应无毒、洁净,与药品不发生化学反应,且不影响药品的质量。中药制剂的贮藏应符合药品标准规定的条件,避免高温、受潮、光照等不良因素对制剂质量的影响。

总之,中药制剂分析与化学药品制剂分析有很大区别,中药制剂成分复杂,干扰较多,被测成分含量偏低、波动较大,有些能很好地用于化学药品检验的分析方法,由于种种原因却不能用于中药制剂分析。客观地说,中药制剂分析的难度更大,要求仪器的灵敏度更高,分析的专属性更强。随着中药化学成分研究的不断深入、分析方法学研究及制剂工艺学研究的不断发展,中药制剂分析的灵敏度、准确性和稳定性将会逐步提高,以满足中药制剂质量控制的实际需要。

四、中药制剂分析工作的基本程序

中药制剂分析检验的程序一般可分为取样、供试品溶液的制备、供试品溶液的测定(鉴别、检查或含量测定)、书写检验报告等。

(一) 取样

取样系指从整批成品中按取样规则取出一部分具有代表性的供试样品的过程。取样看似简单却很重要,样品的代表性将直接影响检验结果的准确性。为保证分析结果的可靠性,取样必须符合科学性、真实性和代表性的要求,而取样的基本原则应是均匀合理,所取样品具有代表性。常用的取样方法有以下几种。

1. 抽取样品法

当药品经包装为箱或袋时,且数量较大,可随机从大批样品中取出部分箱或袋,再从留取的箱或袋中用专用的取样工具从各个部位随机取出一定样品,以备检验。

2. 圆锥四分法

适用于样品量不大的粉末状、小块状以及小颗粒状样品的取样。其操作方法为:用适当的器皿将样品堆积成正圆锥形状后,再将圆锥的上部压平,然后从圆锥上部被压平的平面上十字状垂直向下切开,将其分成均等的四份,取出对角的两等份,并将其混合均匀,如此重复操作,直至最后所得的样品量符合检验的需要。

3. 分层取样法

液体样品各组分的分散均匀性比固体样品好,一般容易得到均匀的样品,检验误差也比固体小。但混浊液和浓度大的糖浆剂等均匀性较差,对这类样品取样时,可用吸管从容器中分层取样,然后将取出的样品混匀。当样品有沉淀时,要摇匀后再取样。

各类中药制剂取样量至少够三次检测的用量,贵重药可酌情取样。取得的样品要妥善保管,同时注明品名、批号、数量、取样日期及取样人等。供试样品被检查完毕,应留取部分作为留样观察,保存时间为半年或一年,并对该中药制剂质量情况作定期检查。

(二) 供试品溶液的制备

由于中药制剂成分复杂,被检成分含量较低,大多需经提取、分离、富集,制成较纯的供试品溶液才可进行分析测定,因此,样品的预处理成为中药制剂检验工作中的一项重要内容。预处理一般系指通过样品的粉碎,对测定成分的提取、分离净化除去干扰性成分,并使被检成分定量转移、富集而成供试品溶液。供试品溶液制备的原则是最大限度地保留被测定成分、除去干扰成分、浓缩富集被测定成分,使之达到分析方法最小检测限所需浓度。

(三) 供试品溶液的测定

1. 鉴别

中药制剂的鉴别包括性状鉴别、显微鉴别和理化鉴别。

2. 检查

中药制剂的检查主要有制剂通则检查、一般杂质检查、特殊杂质检查及微生物限度检查。检查项目依剂型、给药途径、所含药味及化学成分的特点而确定,检查方法则依据药典附录有关规定进行。

3. 含量测定

含量测定是控制中药制剂内在质量的重要内容,测定对象应该是制剂中起主要作用的有效成分或毒性成分,以保证临床用药的有效性和安全性。

(四) 原始记录和检验报告

1. 原始记录

中药制剂分析必须要有完整的原始记录。实验原始记录应做到真实、完整、规范和整洁。具体规定有:① 实验记录要求用专用记录本;② 实验记录需用钢笔、中性笔等书写,不能用圆珠笔、铅笔等易褪色的笔书写(绘图可用铅笔);③ 所有检测数据或观察现象,应有详细记录,不得涂改,无缺页损角等,如记录有误,可用单线划去,在旁边改正,注明修改人;④ 失败的实验也应详细记录,同时分析失败的原因,并记录在案;⑤ 原始记录、原始图谱、照片要妥善保存,以备查询。

记录内容一般包括供试药品名称、来源、批号、数量、规格、取样方法、外观性状、包装情况、检验目的、检验方法及依据(指药典、部颁标准等)、收到日期、报告日期、检验中观察到的现象、检验数据、检验结果及结论等。若进行质量标准研究,对于方法的选择、样品的处理、研究结果等都应用数据、图谱、照片等形式记录下来。

2. 检验报告

检验报告书是对中药制剂质量进行检验后所出具的技术鉴定书。它应符合明确、规范、严密、清晰的要求,即检验报告书的结论必须明确,格式和表达用语必须规范,内容必须忠实于实验结果,书写必须整洁,字迹清晰。报告内容一般包括检验项目(鉴别、检查、含量测定等)、标准规定(标准中规定的检测结果或数据)、检验结果(实际检验结果或数据)等内容。

应该指出,判定一个中药制剂是否合格,必须按照药品标准对其进行全面检验,全检后所有项目均符合规定才能判定为合格;若有某一项不符合药品标准规定,该制剂即应判定为不合格药品。

五、中药制剂分析的现状和发展趋势

中药制剂分析是一门新兴学科,起步较晚,基础研究薄弱,更由于中药制剂的复杂性、整体性和模糊性,以及分析技术的局限性,使得中药制剂检验工作发展滞后于制剂的生产和使用,无法全面反映中药制剂的质量,故有“丸散膏丹,神仙难辨”之说。相当一段时期,中药制剂的质量控制多用固定处方组成、严格制备工艺、配合感官经验鉴别的基本方法,缺乏客观、科学的指标,很难对中药制剂的内在质量加以评价和控制。

20世纪70年代以来,随着紫外、红外等光谱技术以及气相色谱、薄层色谱、高效液相色谱等

色谱技术在中药制剂的检验和生产过程控制中的应用,逐渐形成了以中药制剂中某味药的某一种“有效成分”或“指标成分”为对照,建立相应的色谱法和光谱法为主的含量测定模式和方法。这种分析模式的普及和推广,及其逐步的提高和改进,从而使千百年来中药制剂质量的评价由依靠眼看、手摸、口尝、鼻闻等经验判断阶段进入到依靠现代的定性、定量分析方法的科学控制阶段,使中药制剂的质量标准水平和质量控制水平不断提高,这对中药的现代化及国际化起到了极大的推动作用。

但是,以检测“有效成分”或“指标成分”为目标的质量控制模式也存在明显的缺陷。首先,一些“指标成分”的选择不具有专属性,与其功效没有直接的相关性,以此评价药品的质量有失客观。更重要的是,中药复方制剂一般由多味药组成,具有化学成分的高度复杂性和综合治疗作用,只对中药复方制剂中单味药的个别成分进行定性、定量分析,难以评价整个复方的疗效和质量,也无法说清有效物质与疗效之间的关系。尽管如此,以该模式作为生产企业和质量控制部门检验产品的一致性和真伪优劣仍具有一定的意义。

一个理想的中药制剂质量标准应该能够说明质量与疗效,即疗效与物质基础的关系。研究中药制剂的有效物质并对其进行质量控制,才可保证中药制剂的有效性、可靠性和稳定性,所以,现行的分析模式和方法仍需不断改进和提高。近年来中药制剂分析呈现如下趋势。

(一) 中药制剂分析方法朝着仪器化、自动化、快速和微量的方向发展

由于中药制剂的化学成分相当复杂,有效成分尚不十分清楚,因此传统的检测方法很难客观准确地反映制剂的质量。现代仪器分析技术与经典的化学分析方法比较,具有分析速度快、分离能力强、灵敏度高、稳定性好等特点,可以对中药制剂中多种组分进行精细的分离,同时提供丰富而准确的定性定量信息,在中药制剂分析中应用得越来越多。高效液相色谱法、气相色谱法、薄层扫描法等分析方法与技术符合中药复杂成分分析的要求,可起到分离分析的双重作用,能有效地进行定性鉴别,确认中药制剂的真伪,并对其主要成分进行定量分析,全面控制药品质量,代表着当今中药制剂分析的主流方向;气-质联用、液-质联用、高效毛细管电泳、超临界流体色谱等方法以其自动化程度高、快速和微量的特点成为今后的发展趋势。如2005年版中国药典一部共收载564个成方制剂和单味制剂,建立含量测定项目的有438个,采用高效液相色谱等仪器分析方法的为412个,占总数的94%;而气-质联用、液-质联用、高效毛细管电泳、超临界流体色谱等方法用于中药制剂分析的文献报道也越来越多。毋庸置疑,现代仪器分析技术将在今后的中药制剂分析中发挥越来越重要的作用。

(二) 检测成分朝多指标方向发展

测定单一成分评价中药制剂的质量有失客观,现阶段较为有效的措施就是根据中医药理论的整体观,突破单一成分控制质量的模式,采用多指标成分综合控制质量。一种简便方法是当处方中欲测定含量的药味含有两种以上的已知成分,并且用同一检测方法可以同时测定,可测定两种成分甚至更多成分的含量。如三黄片采用高效液相色谱法同时测定大黄素和大黄酚,并以二者总量作为含量限度。另外,也可采用不同方法或不同测定条件实现多种成分的测定。如丹参药材及制剂在2000年版中国药典一部中只测定了脂溶性成分丹参酮ⅡA的含量,而2005年版中国药典一部则新增了水溶性主要有效成分丹酚酸B的含量测定,使丹参脂溶性成分和水溶性成分得到全面控制;双黄连口服液及注射用双黄连(冻干)均测定了金银花中的绿原酸、黄芩中的黄芩苷和连翘中的连翘苷含量,对方中三味药均进行了有效控制。