

普通高等教育中医药类规划教材

中药制剂分析

(供中药类专业用)

主 编 魏璐雪
副主编 袁昌鲁
主 审 施顺清



上海科学技术出版社

普通高等教育中医药类规划教材

中药制剂分析

(供中药类专业用)

主 编 魏璐雪

副主编 袁昌鲁

编 委 (按姓氏笔划为序)

王 强 南 轸 彭京生

主 审 施顺清

上海科学技术出版社

中药制剂分析

主编 魏璐雪

上海科学技术出版社出版、发行

(上海瑞金二路 450 号)

南京理工大学激光照排公司照排

新华书店上海发行所经销 望亭电厂印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 24.5 字数 575,000

1997 年 12 月第 1 版 1997 年 12 月第 1 次印刷

印数 1-8,000

ISBN 7-5323-4436-3/R·1175

定价: 14.60 元

普通高等教育中医药类规划教材

顾问委员会名单

(按姓氏笔画排列)

王玉川	王绵之	邓铁涛	刘志明	刘弼臣	刘渡舟
江育仁	杨甲三	邱茂良	罗元恺	尚天裕	赵绍琴
施奠邦	祝湛予	顾伯康	董建华	程莘农	裘沛然
路志正					

编审委员会名单

主任委员：张文康

副主任委员：于生龙 李振吉 陆莲舫

委员：(按姓氏笔画排列)

于生龙	于永杰	万德光	马宝璋	马 骥
王永炎	王世成	王和鸣	王洪图	王萍芬
王新华	王韵珊	王耀庭	韦贵康	邓福树
龙致贤	叶传蕙	叶定江	石学敏	丘和明
丘德文	皮持衡	朱文锋	任继学	刘柏龄
刘振民	孙国杰	孙 校	杜 健	杨兆民
杨春澍	李任先	李安邦	李明富	李振吉
李家实	李 鼎	严世芸	严振国	吴敦序
何 珉	肖崇厚	沈映君	陈 奇	陈大舜
陈子德	陆莲舫	陆德铭	张文康	张六通
张安楨	张志刚	张绚邦	张殿璞	范碧亭
罗永芬	周梦圣	郑守曾	尚炽昌	宗全和
孟 如	项 平	柯雪帆	钟 森	段逸山
段富津	施 杞	施顺清	施雪筠	袁 浩
钱 英	徐生旺	高尔鑫	郭诚杰	梁颂名
葛琳仪	彭胜权	傅世垣	曾诚厚	雷载权
黎伟台	戴锡孟	魏 民	魏 稼	魏璐雪

前 言

根据国家教委《全国普通高等教育“八五”期间教材建设规划纲要》“要集中力量抓好本科主要专业主干课程教材建设”的精神,国家中医药管理局统一组织编审出版了普通高等教育中医药类规划教材。本套教材包括中医学、中药学专业的的主要课程和针灸、中医骨伤科学专业主要专业课程教材,计有《医古文》、《中医基础理论》、《中医诊断学》、《中药学》、《方剂学》、《中医内科学》、《中医外科学》、《中医妇科学》、《中医儿科学》、《中医急诊学》、《内经选读》、《伤寒论选读》、《金匱要略选读》、《温病学》、《正常人体解剖学》、《生理学》、《病理学》、《生物化学》、《诊断学基础》、《内科学》、《针灸学》、《经络学》、《腧穴学》、《刺法灸法学》、《针灸治疗学》、《中医骨伤科学基础》、《中医骨伤学》、《中医骨病学》、《中医筋伤学》、《中医学基础》、《药用植物学》、《中药化学》、《中药药理学》、《中药鉴定学》、《中药炮制学》、《中药药剂学》、《中药制剂分析》、《中药制药工程原理与设备》等三十八门课程教材及其相关实践教学环节教材。

为了提高教材质量、深化教学领域改革,国家中医药管理局于一九九二年四月在杭州召开了全国中医药本科教材建设工作会议,研究部署了本套教材的建设工作,会后下发了《普通高等教育中医药类规划教材编写基本原则》、《普通高等教育中医药类规划教材组织管理办法》、《普通高等教育中医药类规划教材主编单位招标办法》等文件。通过招标,确定并聘任了各门教材主编。一九九二年十一月在北京召开的普通高等教育中医药类规划教材建设工作会议上,成立了普通高等教育中医药类规划教材编审委员会,讨论研究了本套教材的改革思路,并组成了各门教材编写委员会,确定了审定人。

为了保证教材的编写质量,先后召开了几次工作会议和教材审定会议,对各门课程教学大纲、教材编写提纲及教材内容进行了认真审定。最后,还征求了本套规划教材顾问委员会各位名老中医药专家的意见。通过多次会议以及全体编委审定人的共同努力,在名老中医药专家的指导下,使本套教材在前五版统编教材的基础上,在符合本科专业培养目标的实际需要方面,在理论联系实际、保持中医理论的系统性和完整性,反映中医药学术发展的成熟内容和教育革新成果方面,在明确各门教材的教学目的、确定教材内容的深广度、促进教材体系整体优化等方面有了较大的提高,使本套规划教材内容能具体体现专业业务培养的基本要求和教学质量测试的基本标准。对少数教材根据课程设置的需要,进行了较大幅度的改革,使之更符合教学的需要。根据国家教委有关文件精神,各高等中医药院校、高等医药院校中医药类专业应优先选用这套由国家中医药管理局统一规划组织编审的规划教材。

随着中医药高等教育工作的不断改革与深化,本套教材不可避免地还存在一些不足之处,殷切希望各地中医药教学人员和广大读者在使用过程中,提出宝贵意见,以促使本套教材更臻完善和更符合现代中医药教学的需要。

普通高等教育中医药类规划教材编审委员会

一九九四年十二月

编写说明

本书是根据高等中医药院校中药专业教学计划中开设《中药制剂分析》课程的要求,根据《普通高等教育中医药类规划教材编写基本原则》及《中药制剂分析》教学大纲编写而成。主要内容是在中医药理论的指导之下,应用现代分析方法,围绕中药制剂的定性鉴别、杂质检查、含量测定,中药制剂质量标准的制定,结合一些有代表性的实例进行论述,并扼要地介绍了生物样品内中药化学成分的测定方法学。本书还编写了中药制剂分析实验 14 个,内容包括实验目的、原理、药品仪器、实验步骤和思考题。本书除可供高等中医药院校中药类专业教学使用外,尚可供中药制药厂、医院药房、药品检验部门药剂分析工作人员参考使用。

由于《中药制剂分析》是首次编写出版的规划教材,限于编者水平,书中难免有不当之处,敬请各院校师生和有关部门的药剂分析工作者,在使用过程中不断提出宝贵意见。

《中药制剂分析》编委会

1996 年 9 月

目 录

第一章 绪论	1	一、薄层洗脱定量	25
第一节 概述	1	二、薄层上直接定量	26
一、中药制剂分析的目的与意义	1	(一) 测定原理与方法	26
二、中药制剂分析的特点	1	(二) 测量仪器	29
三、影响中药制剂质量的因素	2	(三) 定量方法	33
四、中药制剂质量控制的状况和 历史发展	3	(四) 影响薄层扫描定量的因素	35
五、中药制剂分析的展望	4	(五) 应用举例	37
第二节 中药制剂分析工作的 基本程序	5	第三节 高效液相色谱法	38
一、取样	5	一、定量分析,样品的预处理	38
二、测试样品溶液的制备	6	(一) 定量分析	38
(一) 中药制剂样品的提取	6	(二) 样品的预处理	39
(二) 中药制剂样品的预处理	6	二、液相色谱的新进展	43
三、定性鉴别、检查和含量测定	7	(一) 胶束色谱	43
(一) 定性鉴别	7	(二) 离子对色谱	45
(二) 检查	7	(三) 三维色谱	48
(三) 含量测定	8	第四节 气相色谱法	50
第二章 中药制剂定量分析方法	10	一、分离条件的选择和样品的处理	51
第一节 可见-紫外光谱法	10	(一) 分离条件的选择	51
一、双波长测定法	10	(二) 样品的处理	53
(一) 等吸收波长法	10	二、应用举例	55
(二) 系数倍率法	12	(一) 复方中药制剂中鱼腥草素的测定	55
二、三波长测定法	14	(二) 蜂王酸胶囊中蜂王酸的含量测定	57
(一) 基本原理	14	三、闪蒸气相色谱法	58
(二) 三个测定波长的选择	15	(一) 基本内容	58
(三) 应用举例	15	(二) 应用举例	58
三、差示光谱法	16	第五节 荧光分析法	59
(一) 基本原理	16	一、基本原理和仪器结构	59
(二) 应用举例	17	(一) 基本原理	59
四、导数光谱法	18	(二) 仪器结构	62
(一) 导数光谱及其特征	18	二、影响荧光强度的外界因素	64
(二) 基本原理	19	(一) 溶剂	64
(三) 共存组分干扰吸收的消除	19	(二) 温度	64
(四) 导数光谱法中的主要参数	21	(三) 溶液的 pH	64
(五) 应用举例	21	(四) 荧光淬灭	64
第二节 薄层色谱法	25	(五) 散射光	65
		三、定量方法和应用举例	65
		(一) 定量方法	65

(二) 应用举例	66	(二) 镉(Cd)的检查法	107
第六节 其他分析法	66	(三) 铜(Cu)的检查法	110
一、库仑电量法	66	(四) 锡(Sn)的检查法	113
(一) 库仑滴定法的基本原理	66	(五) 锑(Sb)的检查法	114
(二) 库仑滴定的仪器装置	67	(六) 铬(Cr)的检查法	116
(三) 库仑滴定的误差来源	67	第二节 药典规定中药制剂的	
(四) 电流效率	67	检查项目	117
(五) 产生滴定剂的方式	68	一、干燥失重测定法(附水分测定法) ..	117
(六) 指示终点的方法	69	二、灰分、酸不溶灰分检查	122
(七) 应用举例	69	第三节 黄曲霉毒素 B₁ 检查法	123
二、离子选择电极	70	一、微柱法	124
三、原子吸收光谱及冷原子技术	71	二、薄层色谱法	125
(一) 原子吸收光谱	71	(一) 单向展开法	126
(二) 冷原子技术	74	(二) 双向展开法	129
第三章 中药制剂的定性鉴别	76	第四节 中药制剂的特殊杂质检查	
一、显微定性鉴别的特点和应用实例	76	130
(一) 特点	76	一、土大黄甙的检查	130
(二) 制片方法	76	二、阿胶膏剂挥发性碱性物质的检查 ..	131
(三) 应用实例	77	三、乌头酯型生物碱的检查	131
二、一般化学反应法	78	第五章 中药制剂中各类化学	
三、升华法	79	成分分析	133
四、荧光法	80	第一节 含生物碱类成分的分析	133
五、光谱法	81	一、含生物碱类成分中药制剂的定性鉴别	
(一) 可见-紫外分光光度法	81	133
(二) 红外光谱法	83	(一) 生物碱的沉淀反应	133
六、色谱法	83	(二) 生物碱的显色反应	134
(一) 薄层色谱法	83	(三) 生物碱的色谱鉴别	134
(二) 纸色谱法	89	二、含生物碱类成分中药制剂的含量测定	
(三) 气相色谱法	89	134
(四) 高效液相色谱法	90	(一) 经典化学方法	134
七、其他方法—X 射线衍射法	91	(二) 光谱法	137
第四章 中药制剂的检查	94	(三) 色谱法	138
第一节 中药制剂中的杂质检查	94	三、应用实例	140
一、杂质及其的来源	94	(一) 含小檗碱的中药制剂分析	140
二、杂质限量的控制	95	(二) 含麻黄碱的中药制剂分析	143
三、一般杂质的检查方法	96	(三) 含延胡索乙素的中药制剂分析	146
(一) 重金属检查法	96	(四) 含乌头碱的中药制剂分析	147
(二) 砷盐检查法	99	第二节 黄酮类制剂的分析	150
(三) 铁盐检查法	103	一、含黄酮类成分的定性鉴别	151
(四) 硫酸盐检查法	104	(一) 化学显色反应	151
四、出口中药制剂重金属的检查	105	(二) 纸色谱法	152
(一) 铅(Pb)的检查法	106	(三) 薄层色谱法	153

二、黄酮类成分定量分析	154	(一) 化学反应法	195
(一) 比色法	154	(二) 薄层色谱法	195
(二) 紫外分光光度法	155	(三) 气相色谱法	197
(三) 薄层色谱法	157	二、挥发油类成分的定量分析	197
(四) 高效液相色谱法	158	(一) 气相色谱法	197
(五) 极谱法与库仑滴定法	159	(二) 薄层色谱法	200
三、应用实例	160	三、应用实例	201
(一) 含黄芩中药制剂的分析	160	(一) 含薄荷中药制剂的分析	201
(二) 含淫羊藿中药制剂的分析	162	(二) 含丁香中药制剂的分析	202
(三) 含葛根中药制剂的分析	163	(三) 含冰片中药制剂的分析	202
(四) 含陈皮中药制剂的分析	165	(四) 含樟脑中药制剂的分析	205
第三节 醌类成分的分析	166	第六节 含其他类型中药制剂的 分析	206
一、蒽醌类成分的定性分析	167	一、含有机酸类制剂的分析	206
(一) 化学显色反应	167	(一) 人参蜂王浆中蜂王酸的测定	207
(二) 薄层色谱法	169	(二) 桂皮浸膏中肉桂酸的测定	208
(三) 升华法	169	(三) 益心口服液中心阿魏酸与桂皮酸的 分析	208
二、蒽醌类成分的定量分析	170	(四) 含绿原酸中药制剂的分析	209
(一) 比色法	170	(五) 抗病毒胶囊中齐墩果酸的测定	210
(二) 薄层色谱法	172	二、含环烯醚萜类制剂的分析	210
(三) 高效液相色谱法	174	(一) 含栀子中药制剂的分析	211
三、应用实例	174	(二) 含龙胆中药制剂的分析	212
(一) 含大黄中药制剂的分析	174	三、含木脂素类成分中药制剂的分析	213
(二) 含何首乌中药制剂的分析	177	(一) 生脉散中五味子成分的分析	214
四、萘醌、菲醌类成分的分析	178	(二) 利肝冲剂中总木脂素成分测定	215
(一) 含紫草中药制剂的分析	178	(三) 麝香正气水中厚朴酚、和厚朴酚的含量 测定	215
(二) 含丹参中药制剂的分析	179	四、含单萜类成分中药制剂的分析	216
第四节 皂甙类制剂的分析	182	(一) 脏连丸的分析	216
一、皂甙类成分的定性分析	183	(二) 化毒丸的分析	217
(一) 泡沫反应	183	(三) 复方白芍片的含量测定	217
(二) 显色反应	183	(四) 14种含芍药甙中药制剂的分析	217
(三) 薄层色谱	184	五、含二萜类成分的分析	218
二、皂甙类成分的定量分析	185	(一) 含芫花制剂的分析	219
(一) 比色法	185	(二) 含雷公藤中药制剂的分析	219
(二) 薄层色谱法	187	(三) 含穿心莲中药制剂的分析	220
(三) 高效液相色谱法	189	第六章 动物药、矿物药的分析	222
三、应用举例	190	第一节 含动物药中药制剂的分析	222
(一) 含人参中药制剂的分析	190	一、牛黄及其制剂的分析	222
(二) 含甘草中药制剂的分析	192	(一) 胆汁酸的化学反应	223
(三) 含黄芪中药制剂的分析	194		
第五节 含挥发性成分制剂的分析	194		
(一) 挥发油类成分的定性分析	195		

(二) 胆红素的化学反应	224	(一) 合剂、口服液	252
(三) 人工牛黄的定性鉴别	224	(二) 酒剂和酞剂	256
(四) 人工牛黄的含量测定	224	第二节 半固体中药制剂的分析	260
(五) 含牛黄制剂的分析	226	一、半固体制剂质量的一般要求	260
二、麝香及其制剂的分析	228	二、半固体制剂的质量分析	260
(一) 定性鉴别	229	(一) 药典收载浸膏、流浸膏质量分析	261
(二) 含量测定	229	(二) 糖浆剂、煎膏剂的质量分析	262
三、熊胆及其制剂的分析	230	(三) 蜂蜜的分析	264
(一) 熊胆中熊去氧胆酸的定性鉴别	231	第三节 固体中药制剂	266
(二) 熊胆中结合胆汁酸含量测定	231	一、丸剂的质量分析	266
四、蛇胆及其制剂的分析	232	(一) 丸剂的质量要求	266
(一) 十种蛇胆胆汁酸成分的薄层色谱	233	(二) 丸剂质量分析的特点	266
(二) 蛇胆川贝液中胆酸的分析	234	(三) 应用实例	268
五、蟾酥及其制剂的分析	235	二、片剂的质量分析	271
(一) 定性鉴别	235	(一) 片剂的质量要求	271
(二) 定量分析	236	(二) 片剂质量分析的特点	271
(三) 应用实例	236	(三) 应用实例	271
第二节 矿物药中药制剂的分析	240	三、颗粒剂(冲剂)的质量分析	273
一、雄黄及其制剂的分析	241	(一) 颗粒剂(冲剂)的质量要求	273
(一) 定性鉴别	241	(二) 冲剂质量分析的特点	273
(二) 雄黄的含量测定(碘量法)	242	(三) 应用实例	274
(三) 牛黄解毒片中雄黄含量测定	242	四、散剂的质量分析	276
(四) 中药雄黄中 As_2O_3 的含量测定	242	(一) 散剂的质量要求	276
二、朱砂及其制剂的分析	243	(二) 散剂分析的特点	277
(一) 汞的定性鉴别	243	(三) 应用实例	277
(二) 朱砂中汞的含量测定	243	五、栓剂的质量分析	279
(三) 中药制剂及中药材中微量汞的测定	244	(一) 栓剂的质量要求	279
三、其他矿物药的分析	245	(二) 栓剂分析的特点	279
(一) 铜类药的分析	245	(三) 应用实例	279
(二) 铁类药的分析	246	第四节 软膏剂、膏剂、橡胶膏剂的分析	280
(三) 铝类药的分析	247	一、软膏剂的质量分析	280
(四) 硼砂类药的分析	249	二、橡胶膏剂的质量分析	282
第七章 各种类型中药制剂的分析	250	(一) 橡胶膏剂的质量要求	282
第一节 液体中药制剂的分析	250	(二) 橡胶膏剂的分析特点	282
一、液体制剂质量的一般要求	251	(三) 应用实例	282
(一) 外观性状	251	三、膏药的质量分析	283
(二) 相对密度	251	第五节 其他中药制剂质量分析	284
(三) pH	251	一、胶丸	284
(四) 装量差异	251	(一) 胶丸的质量要求	284
(五) 乙醇量	251	(二) 含挥发油胶丸的分析	284
二、液体制剂定量分析的特点	252		

二、胶剂	285	第九章 中药制剂质量标准的制定	313
三、微型胶囊	286	第一节 制定中药制剂质量标准的	
四、胶囊	287	目的、意义和原则	313
五、气雾剂的质量分析	290	第二节 我国现有的药品质量	
第六节 中药注射剂	291	标准	313
一、中药注射剂的鉴别和含量测定	291	第三节 制定中药制剂质量标准的	
二、中药注射剂中特有杂质的检查	292	主要内容	316
三、实例	293	一、名称	316
第八章 生物样品内中药制剂化学成分		二、处方	316
分的测定	298	三、制法	317
第一节 概述	298	四、性状	317
一、生物样品内中药制剂化学成分测定		五、鉴别	318
的意义和目的	298	六、检查	319
二、生物样品内化学成分测定的特点 ..	298	七、含量测定	320
三、生物样品的种类和性质	299	八、功能与主治	325
第二节 样品制备	299	九、用法与用量	325
一、除去蛋白质的方法	299	十、规格	325
二、水解	300	十一、贮藏	325
三、样品的提取和内标物的加入	300	第四节 中药制剂质量标准制定实例	
(一)液相提取法	300	(麻仁丸质量标准的研究)	
(二)离子对提取法	301	325
(三)液-固提取法	302	一、药品原料(药材)的质量标准草案 ..	325
(四)生物样品直接进样法	303	二、药品成品的质量标准草案	326
四、待测成分的富集	304	三、药品原料(药材)的质量标准草案起	
第三节 中药制剂内化学成分		草说明	329
代谢	304	四、药品成品的质量标准草案起草说明	
一、氧化反应	304	330
二、结合反应	305	第五节 中药制剂质量标准研究实	
三、中药吴茱萸代谢产物的分离	306	验设计和有关问题	335
四、中药黄芩代谢产物的分离	307	一、质量标准的特性	335
第四节 测定方法	308	二、质量标准制定的前提	336
一、分光光度法及荧光光度法	308	第十章 中药制剂分析实验指导	338
二、气相色谱法	308	第一节 中药制剂分析实验	
三、高效液相色谱法	308	要求	338
四、薄层色谱法	308	第二节 中药制剂的理化定性	
五、其他方法	309	鉴别	338
第五节 实例	309	第三节 玄明粉中重金属与砷盐的	
一、血浆中小檗碱的测定	309	检查	340
二、血浆中延胡索乙素的测定	309	第四节 DDC-Ag 比色法测定附子	
三、血浆中川芎嗪碱的测定	310	理中丸中砷盐的限量	342
四、血浆中阿魏酸的测定	310	第五节 甲苯法测定二陈丸中水	
五、甘草附子煎剂的体内分析	311		

	分的含量	343	第十二节	薄层扫描法测定九分散 中土的宁的含量	351
第六节	双波长分光光度法测定 口腔溃疡散中靛玉红、靛蓝 的含量	344	第十三节	高效液相色谱法测定加 味道遥丸中丹皮酚的含 量	352
第七节	差示分光光度法测定牛黄 消炎丸中胆红素的含量	346	第十四节	气相色谱法测定牛黄解 毒片中冰片的含量	353
第八节	一阶导数光谱法测定香连 丸中小檗碱的含量	347	第十五节	原子吸收光谱法测定上 清丸中微量元素的含量	355
第九节	重量法测定苦参片中苦参 总碱的含量	348	附录	356
第十节	酸性染料比色法测定半夏 露中麻黄碱的含量	349	附录一	常用显色试剂及其配制	356
第十一节	柱色谱—紫外分光光度 法测定左金丸中盐酸小 檗碱的含量	350	附录二	常用缓冲溶液的配制	365
			附录三	国内外液相色谱商品填 充剂	369

第一章 绪 论

中药制剂分析(Analysis of Chinese Medicine Preparation)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学科。

中药制剂是根据药典、制剂规范和其他规定的处方,将中药的原料药物加工制成具有一定规格,可以直接用于防病、治病的药品。它是祖国医药学宝库的重要组成部分,中药制剂中的一些药品经过卫生部门审批,在市场上允许出售,可以通过医生诊断给患者使用,也可由患者根据经验与常识直接使用的中药制剂产品称为中成药(Chinese Patent Medicine)。

第一节 概 述

一、中药制剂分析的目的与意义

中药制剂质量的好坏,不但直接影响治疗和预防疾病的效果,而且与人民健康和生命安全也有直接关系,为了控制中药制剂的质量,保证用药安全和有效,在中药制剂的生产、保管、贮存及调配过程中都须要经过严格地定性、定量、药理、药效、毒理等各方面的分析检验。

中药制剂分析的对象应该是制剂组方中起主要作用的有效成分、毒性成分、或影响疗效的化学成分,对其做出定性、定量等各方面的评价,但是由于中药制剂中有效成分难以确定,根据中医药理论强调整体观念的原则,中医临床用药的主流是大复方,产生疗效的是各成分的协同作用,难以用一种成分作为疗效指标。当前中药制剂质量分析和标准规格的研究和制定尚不能脱离大复方这个特点。为了阐明其治病的物质基础,需要进行大量的临床实践和现代科学的研究。目前,尚难确定大复方的物质基础。其次是成分的复杂性,仅从单味中药分析,其本身就是一个复杂的混合物,又由于多数中药的有效成分尚不十分清楚,成分不清楚就无法进行检测,致使中药制剂质量分析与质量标准工作发展缓慢。随着科学仪器的进步,中药化学成分研究的不断深入,多学科的协作,中药制剂质量控制也会逐渐发展和成熟,为了适应中药工业现代化的需要,保证品种繁多的中药制剂疗效可靠、使用安全和质量稳定,需要建立和健全一套分析检验和质量标准。我国新药的研制,在“新药审批办法”中明确要求要制定临床研究用药的质量标准和生产用药质量标准。因此,中药制剂分析是一门理论联系实际,综合性的应用学科,对中药制剂质量问题的研究具有十分重要的意义。

二、中药制剂分析的特点

任何一种中药的化学成分都是十分复杂的。包括了各类型的有机和无机化合物,其中具有一定的化学成分,能起到治疗疾病作用的称为有效成分。除此之外尚有许多目前一般认为无生物活性即无药效的无效成分。因为单味药本身就是一个混合物,所以由几味以至几十味药组成大复方的中药制剂,显然成分更为复杂,中药制剂分析的对象是复杂的混合物是其特点。

中药制剂的剂型种类较多,因制备方法不一,存在状态不同,各有特点,所以在含量测定

方法上除了考虑方法的专属性、灵敏性外,尚需注意辅料对测定的影响及各成分间的干扰。例如注射剂中常加入各种抗氧剂,若选用化学分析碘量法测定其中某一成分则应注意抗氧剂的性质,如不排除,则会影响测定结果的准确性。一些口服液常加入防腐剂,例如山梨酸和苯甲酸等,在测定前应注意其干扰,并应考虑其含量过多会造成毒害。丸剂中伴有大量蜂蜜严重影响实验操作和反应的顺利进行。一些软、硬膏药都加入了适量的基质,不便与要测定的成分进行分离,因此,在测定前,样品必须经过预处理,以排除各种辅料的干扰,必要时还须进行辅料的检查和测定。

中药制剂由多种单味药材组成,其所含化学成分会相互影响。例如黄连所含抑菌有效成分之一小檗碱能与大分子有机酸生成盐而降低在水中的溶解度,因此必须注意当黄连与黄芩、大黄、甘草、金银花配伍时,小檗碱能和甘草酸、绿原酸、大黄鞣质、黄芩甙形成难溶于水的复合物而沉淀析出,因而影响测定的准确性。

中药制剂的药味组成是以中医理论和用药原则为指导,在进行质量分析时首先考虑进行组方分析,按功能主治分出主、辅、从、次药味和药群,选择某一合适的化学成分为指标来说明其与质量的关系。由于成分的复杂性,药理作用的多方面性,难于以某个或某些成分的含量评价某种中药制剂的质量。目前多根据制剂中单味药有效成分的特性建立控制某制剂中每单味药的质和量的检测方法,随方分析主药或药群的有效成分,进行优劣评价。例如由黄连组成的中药制剂在不同方中的作用和地位可不一样。黄连上清丸中黄连是主药之一,安宫牛黄丸中黄连是辅药之一,前者测定黄连中生物碱含量或以小檗碱计生物碱含量,或测定季铵型生物碱含量,以评价黄连上清丸质量优劣是适宜的,后者若同样测定则尚感不足。首先进行组方分析,随方决定测定主药,选择合适的检测指标,是目前质量分析方法的特点之一。

原料药材在投料前应按规定进行鉴定和测定,使其符合规定,并按统一处方,统一生产工艺进行制备。在进行制剂成品分析时,不必重复原料药的所有检测项目。

中药制剂的杂质检查应包括在制备过程中污染或变质后生成的杂质。最常见的是污染,如洗涤原料的水质欠佳,加工后药材会污染进重金属离子,如采用含砷量高的硫黄熏蒸金银花会使药材含砷量超过限度。另外还有农药、微生物的污染及贮藏不当变质或异物污染等。

总之,中药制剂分析的特点,回顾其质量控制发展的历史,从传统的经验鉴别、炮制加工、制剂工艺到应用现代物理、化学、生物的检测方法是经过不断实践、认识、再实践和逐步完善的过程。除了化学检测的方法外,最好能结合实验药理学和临床试验对中药制剂的药效进行再评价。化学成分、分析方法、不同剂型,这三者有着密切的联系,应结合中药制剂中各项化学成分的结构、性质进行应用。

三、影响中药制剂质量的因素

中药制剂的质量首先取决于其中有效成分的生理活性和药理作用,而质量的优劣取决于有效成分的含量,影响中药制剂有效成分含量的因素很多,主要有以下几方面:

(一) 原料药材的品种、规格、产地、药用部位、采收季节、加工方法的影响

例如黄连的品种有多种,其中抑菌活性以小檗碱和黄连碱为代表,无论是以小檗碱计总生物碱含量或分别测定小檗碱、黄连碱含量,在这几种黄连原料药材中以味连含量最高,其质量较好。药典规定含黄连的中药制剂,其原料药黄连以盐酸小檗碱计,不得低于8%才

符合投料的标准。大黄是很多种中药制剂的原料药,水溶性蒽甙代表着大黄的泻下效力,而非正品大黄的泻下作用很弱,同时又不含有苯丁酮甙类成分,因此如选用非正品大黄投料,则很可能不具抗炎、镇痛及很弱的泻下作用,而含有较多量的游离蒽醌类成分。由此可见,选用不同来源的原料药,都会影响中药制剂的质量和临床疗效。

(二) 炮制方法的影响

药材经不同的方法炮制后,其理化性质、性味、药理作用等方面都会发生一定的变化。为了保证制剂的内在质量,在选用原料投料时,对原料药材应严格遵守炮制规范,统一炮制工艺,经炮制后投料。例如清音丸中的原料药大黄,要求用黄酒多次蒸制后才供应用,以免发生清音丸中大黄药力过猛,易产生腹痛的副作用。元胡不同炮制品其总生物碱及延胡索乙素的含量不同,经醋制后具有止痛作用的叔胺碱含量明显增高,提高水煎液中生物碱的煎出量,故作为止痛用的中药元胡应以醋制品入药。又如肉豆蔻,为涩肠止泻药,含有大量油质和部分毒素,易刺激胃肠而产生痉挛,经面煨炮制后,可以除去其油质与毒素,提高制剂的质量。特别是含有有毒成分的原料药,如乌头,需经炮制后控制3种毒性生物碱的限量,方可投料应用。

(三) 生产工艺的影响

例如6个不同厂家生产的复方丹参片中丹参酮Ⅰ、丹参酮Ⅱ、隐丹参酮、原儿茶醛、丹参素的含量,由于提取工艺不同,各厂家的复方丹参片中脂溶性成分含量相差很大。为了提高制剂成品的内在质量,设计合理的提取工艺,同时在制备过程中应严格遵守操作规程,尽可能多地保留有效成分或有效部位,并选择适当溶剂,以利于有效成分的提取。例如上述复方丹参片,宜将丹参用乙醇回流,药渣加水煎提,提取液浓缩后,与剩余药打粉共制颗粒压片的工艺为好。尤其应指出的是在注射剂的制备工艺中由于为了提高澄明度而常用精制滑石粉、活性炭等去除杂质,应该考虑和比较采用何种去杂质的方法对有效成分影响不大,以保证制剂的内在质量。

(四) 中药制剂的包装、贮藏、保管的影响

如遇高温,氧化、受潮、分解变质都影响疗效,更应注意某些吸湿性中药的发霉变质。富含淀粉的中药易受虫蛀,如有此情况则应禁止投料应用。辅料也是中药制剂的一个组成部分,必须根据药物的性质与剂型的要求,认真选用,力求发挥最佳的疗效。同时也应按规定符合各种质量标准。例如常用的辅料蜂蜜、蜂蜡、麻油等都应符合国家药典的规定方可应用。如使用不当或变质则会引起副作用及影响疗效和质量。

四、中药制剂质量控制的状况和历史发展

中药制剂的质量标准在历史上一直是非常重视的,从长沙马王堆三号汉墓出土文物中,有一部较完整的帛书《五十二病方》,其成书早于《黄帝内经》,该书中已记载了一些制剂的剂型。汉代《伤寒论》、《金匱要略》已较系统地记述了制剂的工艺和标准。至公元1107年颁布了《太平惠民和剂局方》,此时中药制剂已经衍变成了有比较统一的制剂规范。此后,明清的重要著作都不同程度地反映了中药制剂的质量标准。如历代书中记载:熬制蜜膏以“滴束昌纸上,不阴为度”,作为控制成品的粘稠度的标准。对蜜丸的赋形剂蜂蜜的质量要求应呈黄白色,稠如凝脂,气香,味纯,油性大,以木棍挑起,落下时呈拉丝状或折叠呈片状;熬制阿胶所选用原料应为优质驴皮,所用水为“阿井之水”,成品应达到“挂旗”出锅;熬膏药要用芝麻油,

贵重药材要定温加入等。长期以来,传统的中药质量控制手段是从严对处方的审订,炮制方法和制剂工艺入手,进行详细规定,而且这些规定大都是实际应用的经验总结。

药典是记载药品标准和规格的国家法典,是国家管理药品生产和质量的依据。从50年代至今,我国药典共出版了六版。中国药典1953年版未见收载中药制剂,1963年出版一部,开始收载了中药材与中药制剂,但标准中未制定鉴别、检查和含量测定等质控项目,仅以处方与传统制作工艺对产品的质量进行控制。1977年版,开始采用显微鉴别法对含有原药材粉末的中药制剂进行定性鉴别,少数品种增加了理化分析及个别品种按制剂通则要求规定进行有关项目的测定,如酒剂的含醇量,蜜丸的水分测定、灰分测定,醇溶性提取物,水中不溶物含量,重金属检查等。随着色谱技术的发展与应用,自1985年版开始,采用了薄层色谱法对制剂中的多种化学成分进行分离后作鉴别试验。在1990年版药典中,色谱分析技术得到了广泛的应用。1995年版药典更突出了中药的特色,从收载品种和检测方法都有所增加。

五、中药制剂分析的展望

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,其分析检测方法应该包括理化指标、生物指标和疗效指标。方法应简便、快速,具有准确性和专属性的特点。只要有成品生产销售与使用,就需要有质量标准的监测和保证。

要改变目前我国研究制订中药制剂质量标准的工作起步较晚,基础较差,工作难度较大的局面,对中药制剂质量工作重视与否,是开展中药制剂质控工作的前提;制订、完善、健全中药制剂质控标准,是进行中药制剂质量控制工作的依据;增置,完善有关条件和措施及要求等则是加强和搞好中药制剂质量控制工作的基本保证。为此,必须不断地应用现代科学研究成果,在高起点上制订中药制剂的质量标准,提高检测技术水平,做到与国际接轨。

随着中医药理论基础研究的不断深入,各种分析方法的进步,其总趋势正在向着仪器化、自动化、快速和微量的方向发展。目前首选方法是色谱分析方法,色谱法和光谱法在研究制订中药制剂质量标准工作中有着广阔的应用前景,例如各种色谱与光谱的联用技术,二维、三维色谱,质谱与色谱联用,对具有复杂成分的中药制剂分析是一个较好的手段,不但可有效地鉴别、确定中药制剂的真伪优劣,全面控制质量,而且更有利于进一步研究分析中药复方制剂在煎煮、提取制备过程中有效成分,毒性成分及其他成分间的化合、分解、互溶、助溶、挥发、沉淀等复杂变化,以及中药制剂的体外释放度、生物利用度和药动学参数。

任何药物,不论从哪种途径给药,最终必须被人体吸收,才能发挥其治疗作用。实验证明制剂中主要成分(君药)含量并不是决定临床效果的唯一标准,化学等价并非生物等价,还应进行体内药物分析,如血药浓度、组织中的浓度、尿中药物浓度和排泄量、药物代谢以及中药制剂在体内可能被实际利用的程度等方面,直接或间接地判断疗效,这也是进一步合理用药及研制开发新药,使中药制剂趋于现代化的标志之一。

虽然中药制剂生产在我国有着悠久的历史,是一个古老的行业,一旦融入了现代科学的成分,必将会有突飞猛进的发展,中药制剂先进质量标准的采用,必然会促进中药制剂事业的发展,使其更好地服务于人类。

第二节 中药制剂分析工作的基本程序

中药制剂分析是药品质量控制的一个重要组成部分,其分析检测程序一般可分为取样、测试样品溶液的制备和测定(包括定性鉴别、杂质检查、含量测定)等。

一、取样

进行中药制剂分析工作首先是取样,即从整批成品中抽出一部分具有代表性的供试样品进行分析,取样虽简单却很重要,因此取样要有科学性、真实性和代表性。原则是均匀合理。一般应从每个包装的四角及中间五处取样,袋装可以从袋中间垂直插入,桶装可在桶中央取样,深度可达 $1/3\sim 2/3$ 处。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,以便备查,防止差错。

抽取供试品的数量,各类中药制剂取样大致是至少够3次检验的用量。贵重药可酌情取样,粉状中药制剂(散或颗粒剂)一般取样100g,可在包装的上、中、下三层及用间隔相等部位取样若干。将取出的供试样品混匀,然后按“四分法”从中取出所需供试量。液体中药制剂(口服液、酏剂、酒剂、糖浆)一般取样数量200ml,同时须注意容器底是否有沉渣,如有则应彻底摇匀,均匀取样。固体中成药(丸剂、片剂)一般片剂取量200片,未成片前已制成颗粒可取100g。丸剂一般取10丸,胶囊按药典规定取样不得少于20个胶囊,倾出其中药物并仔细将附着在胶囊上的药物刮下,合并,混匀称定空胶囊的重量,由原来的总重量减去,即为胶囊内药物的重量,一般取样量100g。注射液取样要经过2次,配制后在灌注、熔封、灭菌前进行一次取样,经灭菌后的注射液须按原方法进行,分析检验合格后方可供药用。已封好的安瓿取样量一般为200支。其他剂型的中药制剂可根据具体情况随意抽取一定数量,作为随机抽样。

供试样品被检查完毕,应保留一半数量作为留样观察,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。如有发霉变质或质量变化时,则随时提出,以便及时检测,分析原因,改善工艺和稳定产品质量。

所有从事药物分析的工作人员都必须在整个实验工作过程中认真地、实事求是地、准确地、及时地进行记录,并书写检测报告,一般样式见表1-2-1和1-2-2,可供参考。

表1-2-1 检测记录

送检单位		送检日期	
名称与规格		检品批号	
检测项目			
检测记录			
检测方法计算			
检测结果			
日期: 年 月 日			
审核者		实验者	

表1-2-2 检测报告单 送检号码

检品名称		数 量	
检品规格		批 号	
送检单位			
检测项目			
检测方法			
检测结果			
			检测单位盖章