

GAODENGYIYAOYUANXIAOJIAOCAIG AODENGYIYAOYUAN

高等医药院校教材

# 中药制剂分析

魏璐雪 马元春 主编 张广强 副主编  
湖北科学技术出版社

3.5  
2

主 编 魏璐雪 (北京中医学院)  
马元春 (湖北中医学院)  
副主编 张广强 (河南中医学院)  
编 委 彭京生 (江西中医学院)  
郭亚健 (北京中医学院)  
甄汉深 (广西中医学院)  
梁生旺 (河南中医学院)

高等医药院校教材

中药制剂分析

魏璐雪 马元春主编 张广强副主编

湖北科学技术出版社出版发行 新华书店湖北发行所经销

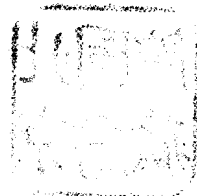
湖北科学技术出版社黄冈印刷厂印刷

787×1092毫米 16开本 22印张 550千字

1991年8月第1版 1991年8月第1次印刷

ISBN7-5352-0727-8/R·144

印数: 1-6500 定价: 8.70元



# 编写说明

本教材是根据高等中医院校1988年中药制药专业、中药专业教学计划开设一门新的专业课程——《中药制剂分析》的要求而编写的。

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学科。

中药制剂是我国人民几千年来与疾病进行斗争所积累的宝贵经验和财富。但长期以来,医药界多以传统的经验判断中药质量的真伪优劣,尚缺乏系统、科学的分析方法。近10年来,我国药学工作者在中药分析方面做了不少工作,积累了许多宝贵的实验数据和经验。对于中药制剂质量的问题已越来越为社会所重视。随着中药化学成分的深入研究,分析技术的不断进步及当前药品质量急待提高的要求,迫切 need 加强质量观念,促进我国中药制剂的发展,以增强中药制剂在国际医药市场上的竞争能力。目前全国尚无一本公开出版的有关中药制剂分析的教材,为此,我们在总结几年来教学经验的基础上,参考国内外大量有关文献资料编写了这本《中药制剂分析》教材。

根据专业培养目标的要求,本教材着重讲述中药制剂分析的特点,在中医药理论指导下,应用现代分析方法,围绕中药制剂的定性鉴别、杂质检查、含量测定和中药制剂质量标准的制订,结合一些有代表性的实例进行论述。教材共分九章,顺序及编写分工为:第一章绪论(魏璐雪),第二章中药制剂(包括原料药)的分析方法(张广强、魏璐雪),第三章中药制剂中原料药各类型化学成分分析(马元春、郭亚健、魏璐雪),第四章中药制剂的定性鉴别(甄汉深),第五章中药制剂的杂质检查(甄汉深),第六章中药制剂的含量测定(梁生旺、张广强),第七章各类型中药制剂分析(彭京生、郭亚健),第八章中药制剂质量标准的制订(郭亚健、马元春)。书末附有中药制剂分析实验19个,内容包括实验目的、原理、药品仪器、实验步骤和思考题。

本教材除可供高等医药院校中药制药专业、中药专业教学使用外,尚可供中药制药厂、医院药房、药品检验等部门药剂分析工作人员参考使用。

本教材在编写过程中,特邀请中国中医研究院中药研究所章育中教授、江西中医学院熊文淑教授、中国医学科学院药物研究所王慕邹教授、武汉药品检验所周元瑀教授对初稿进行了审议,并提出了宝贵意见。北京中医学院张兰珍、王晓强、河南中医学院杜天信、梁生旺、广西中医学院陈勇、湖北中医学院李西林、武汉中联制药厂罗迈等同志参加了部分实验编写和绘图工作,在此编写组表示衷心的感谢。

由于编写中药制剂分析方面的全国性正式教材尚属首次,为了进一步提高本学科的教学质量和水平,敬希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,以便今后再版时修订。

编者

1990年9月

# 目 录

第一章 绪论.....	(1)
一、中药制剂分析的目的与意义.....	(1)
二、中药制剂分析的特点.....	(3)
三、影响中药制剂质量的因素.....	(4)
四、中药制剂分析的基本方法和一般常规操作程序.....	(5)
五、中药制剂分析的发展趋势.....	(9)
第二章 中药制剂(包括原料药)的分析方法 .....	(10)
第一节 可见-紫外光谱法.....	(10)
一、双波长测定法.....	(10)
二、三波长测定法.....	(15)
三、示差光谱法.....	(17)
四、导数光谱法.....	(18)
五、正交函数法.....	(21)
第二节 薄层色谱定量方法.....	(24)
一、薄层洗脱定量.....	(24)
二、薄层上直接定量.....	(25)
第三节 气相色谱法.....	(33)
一、气相色谱分离条件的选择与样品的预处理.....	(33)
二、气相色谱的定性、定量方法.....	(36)
三、闪蒸-气相色谱.....	(40)
第四节 高效液相色谱法.....	(40)
一、定性分析.....	(41)
二、定量分析.....	(41)
三、填料的选择.....	(42)
四、洗脱方式方法的改进.....	(42)
五、检测与衍生化.....	(43)
六、离子对色谱法.....	(43)
七、HPLC的化学衍生技术.....	(45)
八、二维与多维色谱.....	(46)

九、胶束色谱与胶束电动色谱·····	(46)
<b>第五节 其他分析方法</b> ·····	(47)
一、电化学分析法·····	(47)
二、原子吸收光谱法·····	(55)
三、荧光光谱法·····	(60)
四、中药制剂分析方法的展望·····	(64)
<b>第三章 中药制剂原料药中各类型化学成分的分析</b> ·····	(65)
<b>第一节 生物碱类成分分析</b> ·····	(65)
一、原料药中含生物碱类成分的鉴别试验·····	(65)
二、原料药中含生物碱类成分的含量测定·····	(67)
<b>第二节 蒽醌类成分分析</b> ·····	(78)
一、原料药中蒽醌类成分的鉴别试验·····	(78)
二、各类型蒽醌类衍生物的测定方法·····	(79)
<b>第三节 黄酮类成分分析</b> ·····	(87)
一、黄酮类成分的鉴别试验·····	(87)
二、各类型黄酮类成分的含量测定·····	(88)
<b>第四节 皂甙类成分分析</b> ·····	(98)
一、原料药中含皂甙类成分的鉴别试验·····	(98)
二、皂甙类成分的含量测定·····	(100)
<b>第五节 鞣质类成分分析</b> ·····	(108)
一、鞣质类成分的鉴别试验·····	(108)
二、鞣质类成分的定量分析·····	(108)
<b>第六节 挥发油类成分分析</b> ·····	(112)
一、挥发油类成分的定性分析·····	(112)
二、挥发油的含量测定·····	(114)
<b>第七节 强心甙类成分分析</b> ·····	(119)
一、强心甙类成分的定性鉴别·····	(119)
二、强心甙类成分的含量测定·····	(120)
<b>第八节 香豆素类成分分析</b> ·····	(123)
一、香豆素类成分的定性鉴别·····	(123)
二、香豆素类的含量测定·····	(123)
<b>第九节 动物药的分析</b> ·····	(124)
<b>第十节 其他类型成分分析</b> ·····	(132)
一、几种简单酚甙类成分的分析·····	(132)
二、几种环烯醚萜甙类成分和裂环烯醚萜甙类成分分析·····	(134)
三、氰甙-苦杏仁甙的分析·····	(137)
四、几种木脂素类成分的分析·····	(138)
五、几种二萜类成分的分析·····	(141)
六、糖类成分的分析·····	(142)

七、有机酸类成分的分析	(145)
<b>第四章 中药制剂的定性鉴别</b>	(147)
<b>第一节 中药制剂的显微定性鉴别</b>	(147)
一、中药制剂显微定性鉴别的特点	(147)
二、制片方法	(148)
三、应用实例	(149)
附：中药制剂的显微定量方法	(150)
<b>第二节 中药制剂的理化定性鉴别</b>	(152)
一、一般化学反应定性鉴别	(152)
二、利用升华法进行定性鉴别	(153)
三、纸上荧光(或显色)法鉴别	(154)
四、可见紫外分光光度法鉴别	(154)
五、红外分光光度法鉴别	(155)
六、薄层层析定性鉴别	(155)
七、薄层扫描定性鉴别	(157)
八、纸层析鉴别	(162)
九、气相色谱定性鉴别	(162)
十、高效液相色谱法定性鉴别	(163)
<b>第五章 中药制剂的检查</b>	(165)
<b>第一节 中药制剂的一般杂质检查</b>	(165)
一、杂质的来源	(165)
二、杂质限量的控制	(166)
三、一般杂质的检查	(167)
附：水分测定法	(179)
<b>第二节 中药制剂的特殊杂质检查</b>	(182)
一、利用药品与杂质理化性质差异进行检查	(183)
二、利用药品与杂质对生物的生理作用方面的差异性进行检查	(187)
附：卫生学检验方法	(188)
<b>第六章 中药制剂的含量测定</b>	(194)
<b>第一节 化学分析法测定中药制剂的含量</b>	(194)
<b>第二节 仪器分析法测定中药制剂的含量</b>	(198)
一、中药制剂的光谱法含量测定	(198)
二、中药制剂含量的色谱法测定	(211)
<b>第七章 各种类型中药制剂分析</b>	(218)
<b>第一节 液体中药制剂分析</b>	(219)
一、合剂、口服液	(219)

二、酒剂和酊剂	(221)
三、酒剂和酊剂含醇量的分析	(226)
第二节 半固体中药制剂的分析	(228)
一、药典收载的浸膏、流浸膏质量分析举例	(228)
二、糖浆剂的质量分析	(231)
第三节 固体中药制剂	(234)
一、丸剂的质量分析	(234)
二、片剂的质量分析	(239)
三、冲剂的质量分析	(246)
四、散剂的质量分析	(249)
五、栓剂的质量分析	(253)
第四节 软膏剂、膏剂、橡胶膏剂等中药制剂的分析	(254)
一、软膏剂的质量分析	(254)
二、橡胶膏剂的质量分析	(255)
三、膏药的质量分析	(257)
第五节 其他中药制剂剂型分析	(257)
一、胶丸	(257)
二、胶剂	(258)
三、微型胶囊	(259)
四、胶囊	(260)
五、袋泡剂质量分析	(264)
六、气雾剂的质量分析	(265)
第六节 中药注射剂	(266)
一、中药注射剂的鉴别和含量测定	(266)
二、中药注射剂中特有杂质的检查	(267)
第八章 中药制剂质量标准和药品生产质量管理	(272)
第一节 中药制剂质量标准	(272)
一、制定中药制剂质量标准目的、意义及原则	(272)
二、我国现有的药品质量标准	(272)
三、制定中药制剂质量标准的主要内容	(273)
四、中药制剂质量标准制定实例	(274)
五、中药制剂质量标准研究实验设计及有关问题	(276)
第二节 药品生产和质量管理规范(GMP)	(278)
一、质量标准	(280)
二、质量检验	(281)
三、质量监控	(281)
四、不合格品的管理	(282)
五、实验动物的管理	(282)
第三节 新药审批办法	(283)

一、总则	(283)
二、新药的分类和命名	(283)
三、新药的研究	(283)
四、新药的临床	(284)
五、新药的审批和生产	(284)
六、附则	(285)
附1 新药(中药)申报资料项目	(285)
附2 新药(中药)分类和申报资料项目的补充规定和说明	(286)
附3 中成药的命名法则	(287)
附4 中药制剂标准编写通则	(287)
附5 新药(中药)稳定性试验要求	(289)
<b>第九章 中药制剂分析实验</b>	<b>(290)</b>
实验一 中药制剂的显微定性鉴别	(290)
实验二 中药制剂的理化定性鉴别	(291)
实验三 中成药定性鉴别与质量检查	(293)
实验四 重金属杂质的检查	(295)
实验五 砷盐杂质检查	(296)
实验六 玄明粉的杂质检查(重金属与砷盐)	(298)
实验七 苦参片的含量测定	(299)
实验八 九一丹中红粉的含量测定(沉淀滴定法)	(299)
实验九 左金丸中盐酸小檗碱的含量测定(柱层析-紫外分光光度法)	(300)
实验十 紫外分光光度法测定复方中黄连生物碱的含量	(301)
实验十一 一阶导数光谱法测定香连丸中小檗碱的含量	(302)
实验十二 薄层层析-紫外分光光度法测定穿心莲内酯的含量	(303)
实验十三 复方穿心莲片中脱氧穿心莲内酯的含量测定	(305)
实验十四 双波长分光光度法测定口腔溃疡散(青黛)中靛玉红含量	(306)
实验十五 薄层扫描法测定九分散中土的宁的含量	(307)
实验十六 薄层扫描法测定九分散中土的宁的含量	(308)
实验十七 气相色谱法测定牛黄解毒片中冰片的含量	(310)
实验十八 高效液相色谱法测定六味地黄丸中丹皮酚的含量	(311)
实验十九 HPLC 高效液相色谱法测定加味道遥丸中丹皮酚的含量	(312)
<b>附录</b>	<b>(314)</b>
附录一 常用显色试剂及其配制	(314)
附录二 常用缓冲溶液的配制	(325)
附录三 国内外液相色谱商品填充剂	(329)
附录五 透光率光密度表	(340)
附录四 常用商品酸碱浓度表	(342)



# 第一章 绪 论

## 一、中药制剂分析的目的与意义

中药制剂 (Chinese Medicine Preparation) 是指根据中医药基础理论和用药原则由单味或多味中药材(或中药浸出物、提取物), 按规定的处方和方法加工制成一定剂型的单方和复方制剂。其中经卫生部门审批, 在市场上允许出售, 供医生临床辨证使用的一类药物, 它可以通过医生诊断处方向患者投药, 也可由患者根据经验与常识直接购取的药物称为中成药 (Chinese Patent Medicine)。

中药制剂是祖国医药伟大宝库的重要组成部分, 它具有几千年的历史, 其疗效显著, 品种繁多, 服用方便, 是我国人民与疾病进行斗争的锐利武器, 是宝贵的医药遗产。它为我国人民防病治病起着积极的作用, 特别是近年来中药制剂在品种、产量、生产规模、新产品的研制方面都有较大的发展, 在国民经济中占有重要地位, 在国际市场上亦享有较高的声誉。

药物质量的好坏, 不但直接影响治疗和预防疾病的效果, 而且对于人民的健康和生命安全也有直接关系。为了控制药物的质量, 保证用药安全有效, 在药物的生产、保管、储存及调配制剂过程中, 都需要经过定性、定量、药理、毒理等各方面严格的分析检验。那么, 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应用学科称为中药制剂分析 (Analysis of Chinese Medicine Preparation)。从原则上讲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、或毒性成分, 或有影响疗效的化学成分作出定性、定量、药理、毒理等各方面的评价。但实际工作中尚无法一一做到, 因为: 一是中药制剂中有效成份难以确定, 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, 产生疗效的是全成分的协同作用, 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, 其所以能治病必有其一定的物质基础, 为了阐明其治病的物质基础, 尚需进行大量的临床实践和现代的科学实验, 目前尚难确定大复方的物质基础。二是成分复杂给分析检测工作带来很大困难, 仅从单味中药进行分析, 其本身就是一个复杂的混合物, 其所含化学成分相当复杂, 又由于多数中药的有效成分尚不十分清楚, 对于复杂成分的检测技术尚有一定的难度, 致使中药制剂质量及标准工作发展缓慢。长期以来传统中药制剂的质量控制手段是从严格对处方的审订、炮炙方法和制剂工艺入手, 进行详细的规定, 而且这些规定大都是实际应用的经验总结。《中华人民共和国药典》1953年版、1977年版制订的中药制剂质量标准基本上引用了传统经验鉴别和工艺控制。1985年版药典全面修订了有关中药制剂质量品种, 并增加了品种的定性鉴别。1990年版药典又进行了增补、删减和调整。比较这二版(1985版、1990版)药典, 无论从收载中药制剂的品种, 理化检验分析方法, 还是从含量测定要求方面都有很大的改变, 其中利用薄层层析鉴别中药制剂真伪1990版药典共收载79个, 新增加54个, 对于中药制剂的原料药中药材品种、规格、杂质检查项目都作了规定。随着生产水平的提高和测试手段的改进, 药典每隔5年不断改版和修订是客观的需要。

表1、2、3说明了我国药典有关中药制剂分析的概况。药典是记载药品标准和规格

表 1—1

《中华人民共和国药典》1985版与1990版收载项目比较

药材项目	1985版总数	1990版总数	1990版新增
横切面	114	136	22
粉末	131	147	16
试管鉴别	149	177	28
薄层鉴别	48	81	34
其他鉴别	62	70	8
水分	21	36	15
杂质	15	21	6
膨胀度	—	3	3
总灰分	31	67	36
酸不溶灰分	13	21	8
其他检查	43	48	5
浸出物	7	25	18
含量测定	60	82	22

表 1—2

《中华人民共和国药典》1985版和1990版中药制剂分析情况

制剂项目	1985版总数	1990版总数	1990版新增
显微鉴别	158	179	21
薄层鉴别	25(43项)	80(137项)	55(94项)
其他鉴别	122	140(删去10项)	28
含量测定	22	24	2

表 1—3

《中华人民共和国药典》1977版和1985版中药制剂分析情况

理化检验的中药制剂	1985年版		1977年版	
	数量	百分率%	数量	百分率%
鉴别	77	37.20	76	28.14
检查	15	7.25	8	6.67
浸出物测定	2	0.94	0	0
含量测定	11	5.31	4	1.48
薄层层析	25	32.47	1	1.32
气相层析	3	6.9	0	0
纸层析	6	7.7	0	0
升华法	10	12.99	0	0

的国家法典，是国家管理药品生产和质量的依据。凡属药典收载的药品，其质量不符合规定标准的均不能生产和使用。国家标准对产品的质量指标仅是一些基本要求，是企业应达到的

起码合格水平。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,需要一项非常细致而又艰巨的分析检验工作,也就是中药制剂分析工作。自80年代以来,我国药学工作者以传统的中医药理论和现代的分析方法相结合,使其具有中国特色,进行了中药制剂质量标准的研究,为系统研究中药制剂质量管理奠定了基础。为了进一步阐明中药制剂的疗效和剂量,疗效与毒副反应的关系,以提高中药制剂的质量,改进传统中药制剂的剂型,研制新剂型,对中药制剂原料药的选择、加工炮炙,生产工艺和成品的稳定性,有效部位和成分的含量等,都需要进行质量分析,以提高中成药的疗效和科学性。中药制剂分析工作的任务是光荣、艰巨和具有重大意义的。

## 二、中药制剂分析的特点

(1) 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。

(2) 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中药制剂的质量。目前多根据制剂中单味药有效成分的特点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,进行评价优劣。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。

(3) 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,尚须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化剂,若选用化学分析碘量法测定其中某一成分则应注意抗氧化剂的性质,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、硬膏和膏药都加入了适量的基质,如何与要测定的成份进行分离?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。

(4) 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。

(5) 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查项目。

(6) 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,若洗涤原料药材的水质欠佳,加工后药材会污染铬、砷。若采用含砷量高的硫磺作原料,

药材金银花的熏蒸剂都会使含砷量超过限度。另外农药、微生物的污染及贮藏不当变质或有异物污染等。

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、炮炙加工、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、不同剂型三者有着密切的联系，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有效量，离开了这个量的概念，有效成分也不能发挥生理活性。影响中药制剂有效成分质和量的因素很多，主要有以下几方面：

(1) 原料药材的品种、规格、产地、药用部位、采收季节、加工方法都会影响有效成分的含量。例如黄连其品种有多种，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。

(2) 生产工艺不同，成品质量就不同。这种影响有时在定性检查时表现不明显，在定量测定时，却能明显的反应出来。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，加水煎提及余药打粉共制颗粒，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。

(3) 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，均能提高水煎液中生物碱的煎出量，故作为止痛用的中药制剂，则应以醋制品入药。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。

(4) 中药制剂的包装、贮藏、保管对质量亦有直接的影响，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、中药制剂分析的基本方法和一般常规操作程序

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。

##### 1. 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3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1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1-4、1-5，可供参考。

##### 2. 测试样品溶液的制备

供测试的中药制剂样品有多种，如丸剂、片剂、散剂、膏剂、酏剂以及口服液等等。如何制备其样品溶液，是需要考虑的问题。根据待测定成分的物理性质、化学性质及存在于何种剂型中来决定其提取方法与分离、净化方法，在不同的剂型中其提取、分离、净化方法可能完全不同，样品溶液的制备方法亦不尽相同。例如欲进行马钱子中土的宁生物碱的定性和定量分析，马钱子存在于酏剂中，样品应先蒸去乙醇和水，再根据生物碱的性质特点，按生物碱通性选择提取、分离方法；如存在于丸剂中则应考虑大量蜂蜜的存在对提取分离操作的影响，首先要加硅藻土作为稀释剂，研匀，干燥后，碱化用有机溶剂将生物碱提取出来，再进一步分离；在散剂中可用酸水或碱性下有机溶剂提取；在软膏中则应在酸性下加入有机溶剂除去基质后，再按生物碱的性质提取分离。又如人参主成分是皂甙，其在丸剂、口服液中样品

表 1-4 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 1-5 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			

溶液的制备方法也不尽相同。常用的提取方法有冷浸法、连续回流提取和超声波提取法。

(1) 冷浸法：样品置带塞容器内，精密加入一定量适宜溶剂，摇匀后放置，浸泡提取，溶剂用量为样品重量的6~10~20倍，并称重。浸泡时间12~24~48小时，在浸泡期间应注意经常振摇，浸泡后再称重。有2种方式进行：等分法取样品液测定和取总量样品液测定，前者当浸泡一定时间后，采用适宜滤器过滤，精密量取一定体积的滤液，与一定重量样品相当，进行测定称为等分法取样测定。若将样品置适当容器内，加入溶剂(可不定量)，放置浸泡一定时间后，过滤，滤渣充分洗涤至提取完全，合并滤液与洗液，浓缩得残留物，置容量瓶内，用溶剂稀释至一定体积，取总量测定，称总量测定。冷浸法的优点是适宜遇热不稳定的有效成分，操作简便，应用较广。

(2) 连续回流法：样品置索氏提取器中，利用遇热可以挥发的溶剂进行反复回流提取。本法提取效率高，所需溶剂少，遇热易破坏的欲测定成分，不宜用此法。

(3) 超声波提取法：样品置适宜容器内，加入提取溶剂后，置超声波振荡器中进行提取。本法提取效率高，经实验证明一般样品30分钟内即可完成。

提取液经净化分离后测定，净化方法要能除去对测定有干扰的杂质，而又不损失欲测定的成分，净化分离的方法设计主要依据欲测定成分和杂质在理化性质上的差异，同时结合与所要采用的测定方法的要求。常用的净化分离方法有以下几种：

1) 液-液萃取法：可采用适宜的溶剂直接提取杂质，使与欲测定成分分开，如用石油醚除去脂肪油等亲脂性色素，还可利用欲测成分溶解度的性质，经反复处理，使其转溶于亲脂性溶剂和亲水性溶剂之间，以除去水溶性杂质和脂溶性杂质。也可利用欲测定成分的化学特性如能与酸性染料或大分子酸形成离子对，能溶于有机溶剂的性质，利用离子的萃取与杂质分开。应用液-液萃取时须注意两相萃取溶液中欲测定成分的损失，其缺点为操作繁，易乳化等。

2) 沉淀法：可采用某些试剂使杂质沉淀，保留溶液，但须注意此溶液中的过量试剂是否对欲测定成分有干扰，如有干扰需设法除去留存的过量试剂。如蛇胆糖浆口服液含有大量糖，可用无水乙醇回流烘干的样品，冷后过滤，除糖，重复几次即可将样品中大量糖除去。也可利用某些试剂使欲测定成分沉淀，然后滤取沉淀，弃去滤液，须注意洗净沉淀，以免吸

附过量试剂,对测定产生影响。这两种沉淀方法都可以使欲测定成分与杂质分开。

3) 蒸馏法:利用某些欲测定的成分具有挥发性,可采用蒸馏法,收集馏液进行含量测定,或某些成分经蒸馏分解生成挥发性成分,利用分解产物进行测定,但必须明确测定成分的结构,方可利用此法。

4) 层析法:吸附层析(包括柱层析、薄层层析)、分配层析(柱层析、薄层层析、纸层析)、离子交换层析、聚酰胺层析及凝胶层析皆可作为净化分离方法。利用层析法往往是净化分离同时进行,依据欲测定成分的性质,选择合适的净化剂,大多数情况是将欲测定成分吸留后,使杂质留于溶液,然后再设法将欲测定成分洗脱下来,进行测定即所谓经典微柱层析法(Conventional Chromatography),此方法亦称为液-固萃取法。常用的净化剂有( $Al_2O_3$ 、 $MgO$ 、硅胶、活性炭、大孔树脂、离子交换树脂、硅藻土、键合相硅胶 $C_{18}$ 、 $C_8$ 等。目前较多的商品预处理柱,国外常用的有Merck厂的Extrelut(硅藻土)、美国的Bond Elut Column(硅胶、C-8、C-18、C-KN、键合相等)、离子交换树脂等。Water公司的Sep-Pak柱、国产PT-系列预处理柱等。这种预柱取用方便,操作简单,净化效率高。采用层析法进行净化分离应注意回收率是否合乎要求,并应作空白试验以校正结果。

样品经提取、净化与杂质分离后,一般测定总成分的含量(如总生物碱、总黄酮、总皂甙)即可进行。但欲测定总成分中某单一成分的含量,则还应进行分离。中药制剂成分复杂,在没有有效的分离方法以前,要准确定量测定其中单一成分,常遇到很多困难。应用层析方法分离测定中药制剂中的化学成分,目前已有很大进展,高效液相色谱、高效薄层色谱、气相色谱、薄层扫描定量常能在较短时间内将几种或十几种成分分离并定量测定,具体应用的实例将在各论中加以介绍。

### 3. 定性鉴别、检查和含量测定

(1) 定性鉴别:中药制剂的定性鉴别是利用其各单味药材的形态、组织学特征及所含有的化学成分的结构特性、主要化学反映、光谱特性、色谱特性及某些物理化学常数来鉴别中药制剂中各单味药材的真伪及有无存在的情况。首先应考虑鉴别对象的选择,除单方制剂外,中药复方制剂一般药味较多,目前逐一鉴别,困难较多,应选择其中主药(君药)、辅药(臣药)做为主要对象,其次应鉴别毒剧药及贵重药材。各种鉴别方法应互相配合,以期得出准确的结论。对含有原粉的中药制剂、或成分不清楚、或化学方法鉴别干扰较大的药味,显微鉴别,形态鉴别则有一定的优点,快速简便。对缺乏形态特征的动、植物药材或不同药材含有同一种化学成分,若单纯应用化学性质难以区分,则可利用紫外、薄层扫描图谱等进行鉴别。选用化学鉴别方法进行鉴别某一成分时,应以专属性强、灵敏度高、方法简便、结果准确为原则,并应制备空白群药的阴性对照液,平行试验。药典常用的方法有荧光法、显色法、沉淀法、微量升华方法等,薄层层析鉴别方法在中药制剂中的应用,有着分离和鉴定的双重作用,只要一些特征斑点(甚至是未知成分)具重现性,就可以做为确认根据。薄层层析方法可以鉴别真伪、区别类同名、控制微量成分的限度,特别是有毒成分,各国药典载的天然药物制剂多采用薄层层析方法鉴别。我国药典1990年版收载药材和制剂共161种,占总品种数的20.5%。

(2) 检查:按我国药典要求,中药制剂需要检查的项目大致可分为三种类型:

1) 污染型:中药制剂在不影响疗效,人体健康和质量检查的原则下,允许有微量的杂质存在,药典中规定的杂质检查一般不包括掺入的杂质,但据实际情况,有些原料药材由于收购或生产过程中可能混入掺杂物或前处理不当而产生杂质,必要的情况应进行检查。如传统

的要求，异物、灰分、酸不溶灰分、重金属、砷盐等常称为一般杂质，目前又增加了微生物细菌检查及有的产品要求农药残留量的检测。

2) 特殊杂质型：原料药材掺假、有毒成分的限量检查，例如大黄流浸膏药典规定要求检查土大黄甙等。

3) 制剂剂型要求检查类型：固体制剂要求测定水分，酏剂、酒剂要求测定含醇量、总固体、相对密度、pH值等。片剂、胶囊剂要求测定片重差异、崩解度等。

(3) 含量测定：有效成分的含量测定是中药制剂内在质量控制的重要方法，含量测定结果以评价产品的优劣。中药制剂组成复杂，大多数中药制剂的有效成分还不十分清楚，因而有效成分的含量测定尚不能普遍应用。在实际工作中主要有以下几种方式：

1) 对有效成分明确的中药制剂要进行有效成分的含量测定，例如元胡止痛片具有明显而持久的镇痛作用，其主要镇痛成分为延胡索总碱和延胡索乙素，因此须分别对延胡索总碱和延胡索乙素的含量进行测定。

2) 中药制剂中某些药材，大致明确有效成份，如生物碱、黄酮、挥发油、皂甙等，要求测定这些成分的总量。

3) 对有效成分已知但尚无理想的测定方法的中药制剂，可通过测定其中某些化学成分的含量来间接地控制有效成分的含量。如板蓝根注射液以其甙水解还原糖含量作为控制质量的指标，板蓝根冲剂，其原料药材为板蓝根、大青叶，其中含主要成分有氨基酸、靛玉红、吡啶甙等，可以测定总氮量作为此冲剂的质量控制标准之一。

4) 对有效成分不明确的中药制剂可采用以下方法：

选择一个或几个认为可能的有效成分或主要成分(指示性成分)进行含量测定；测定药物的总固体量，也就是浸出物量，例如水浸出物量、醇浸出物量、乙醚浸出物量，此方法尚不能真正控制有效成分的含量；选择在原料加工炮制时，或制备、贮藏过程中易损失、破坏的成分进行含量或限量测定。例如冰片易挥发损失，且多由于用量较少又与其他药物不易混合均匀，因此在含有冰片的中药制剂中有必要测定其含量。柴胡注射液其有效成分尚不清楚，但经实验证明在  $276 \pm 1 \text{ nm}$  波长处吸收度高低可反映 1:1 蒸馏液浓度的高低，或至少可以部分地反映挥发油含量，又经生产实践证明，由于原料不同、蒸馏方法不同蒸得的 1:1 蒸馏液在  $276 \pm 1 \text{ nm}$  波长处的吸收度不同，有的可达 0.91。因而规定蒸馏得到的 1:1 蒸馏液制备成的注射液在  $276 \pm 1 \text{ nm}$  波长处的吸收度不得低于 0.45，有效地控制了该制剂的制备过程和原料的质量；采用生物测定方法对有效成分不清楚的中药制剂用生物测定方法控制其质量是一种比较客观的方法。它是在药理学的基础上，利用药物对生物某些方面独特的作用，比较供试样品与其相应的标准品或对照品在一定条件下，对生物所起的作用及其强度，定出供试样品的效价。中药制剂在这方面应用的目的是通过与性质相近的对照品比较其作用强度，从已知药理性质和强度的药品来求知被测样品的疗效和毒性等，并不像一般生物检定要求标准品必须和被测样品的性质基本相近那样严格，对于有效成分不清楚或未知的中药制剂从系统药理作用中选择适当中药特点的药理指标，建立生物测定方法来控制中药制剂的质量。

5) 中药制剂中含有剧毒性成分则要测定其含量，例如马钱子、生川乌、草乌的制剂必须测定其有毒成分的含量，同样一些药理作用毒性较大的动物药如斑蝥、蟾酥等成分亦应测定其含量。

6) 贵重药材如西洋参、人参、牛黄、麝香在制剂中投料量应加以测定，以便确定制剂的



质量优劣。

总之，中药制剂的组成复杂，含量变异性较大，在选定含量测定对象问题上首先要进行处方分析，选主药(君药)、或辅药(臣药)，并要随方分析，同时还要看此测定的成分能否代表单一药材，如两味药材共有的成分，则不应选其为评价质量优劣的指标，如黄连、黄柏、枳实、枳壳若测定其中小檗碱和辛弗林，则无法确证某一药材存在的真实量及保证所投料的数量和质量。中药制剂的质量优劣，很大程度上取决于原料药材的质量，因此只有加强原料药材的质量控制，才能最终保证产品的质量。

中药制剂质量分析工作，目前尚存在的困难概括起来有以下三个方面：一是成分的复杂性，二是药理作用的多方面性，三是现代医学观点和中医药理论之间的不一致性。要解决中药制剂质量标准问题，需要多学科的大协作，除理化分析外，尚可根据中医用药理论和药物的综合效应来设计与临床效果并行的生物测定和生化测定，在统一原料，统一处方，统一工艺的基础上，应用植物学、中药鉴定学、中药化学、现代分析方法学、药理学、毒理学等手段综合分析，不断地实践，认识，再实践，再认识，解决中药制剂质量的标准化问题。

## 五、中药制剂分析的发展趋势

一个理想的中药制剂质量标准应该能够说明质量与疗效，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。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，其总趋向正在向仪器化、自动化、快速、微量的方向发展。例如中药材原料药的模式鉴别法、各种联用技术的应用、二维及三维薄层色谱的应用等，不但可以有效地鉴别、确定中药制剂真伪优劣，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、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。实验证明制剂中主要成分(主药)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，还应选用某些生物指标，如血药浓度、组织药物浓度、尿中药物排泄量、药物的代谢以及中药制剂在体内可能被实际利用的程度等方面间接地判断疗效，这也是进一步合理用药及研制开发新药，使中药制剂趋向现代化的标志之一。