

# 处方前设计与新药 质量关系初探\*

□王玉蓉\*\* (北京中医药大学中药学院 北京 100102)

摘要：本文强调了设计与中药新药质量的密切关系。作者认为应以中药药性理论为指导，例如四气（寒、热、温、凉）五味（辛、甘、酸、苦、咸）、升降浮沉、归经和毒性，从临床方入手进行方药筛选，结合药物理化性质和药效结论，精简药味；其次应在粉碎、提取、分离等方面引用新技术，选择合理剂型，优化工艺。

关键词：处方前设计 质量确保 药性理论 四气五味

新药开发的目的是制备含量均一、质量稳定和有效的制剂，现阶段应用新工艺技术，创制新剂型，已成为热门话题。研发市场需要的高效、低毒和剂量小的新制剂，也成为当务之急。由于中药多来自植物、动物和矿物，在提取、制备和贮藏过程中存在着相变过程和不稳定性，有效物质或分散相在分散介质中可形成包括真溶液、胶体溶液、混悬液或乳浊液等

（其中两种以上体系）共存的复杂分散系统，或为混合分散体系的液体药剂，或为微粒分散体系的固体、半固体药剂<sup>[1]</sup>。中药的物质基础是基于中药组合成分，产生一种或几种单味药所不具备的效能，这又是中药及其复方制剂的最大特点，中药治疗有效性的关键和优势所在。

基于上述，研发中药新药时，将合理的处方、工艺设计与质量紧密挂钩显得十分重要。

## 一、以中药药性理论为指导， 精炼处方

为了确保中药新药质量，首先应该树立以中医药理论为指导，质量为主的指导思想。只有采用科学合理的处方和工艺，才能保证制剂质量。按照中医师临床用药习惯，临床经验方一般药味较多，如果按照原方制成制剂，只能停留于医院制剂水平。遵循中医药性和组方理论，理法

收稿日期：2004-01-08

修回日期：2004-05-08

\* 国家中医药管理局国家中医药新药开发专项课题(DIX034A) 治疗溃疡性结肠炎新药肠安康胶囊的研究，负责人：王玉蓉。

\*\* 联系人：王玉蓉，教授，从事中药复方新制剂新剂型的创制研究，Tel: 010-64414329, E-mail: yurongwang@China.com。

方药,探讨用较少的药味,制成疗效高、剂量小的新制剂,是在中医药理论指导下,确保制剂质量的前提。

### 1. 对症下药,精简处方

将药性理论与临床用途结合起来,这是取舍大复方的前提。临床方比较大的原因在于,在治疗主证的同时,还考虑辅证和调理等因素,这是个体化施治方案的特点,不适于成药。研制中药新制剂,必须对症下药,由临床经验方而来,还应以君臣佐使理法方药,才能“调兵遣将”,有的放矢。因此,遵循中医药性和组方理论,理法方药,也是中药新制剂与天然药物制剂的区别之处。这样组成的方药,就会比较精炼。

中药和天然药物属同一范畴。但是中药有独特的中医药理论体系和使用形式。例如按照传统分类方法,中药分为上、中、下三品。《神农本草经》:上品是延年益寿药,中品是防病补虚药,下品是治病愈疾的药物,多有毒性。明代李时珍将药物分为水、火、土、石、草、谷、菜、果、木、器、虫、鳞、介、禽、兽、人等16部,按照生态及性质分为60类;并尽量把亲缘相近或相同科属的植物排列在一起(《本草纲目》)。现代中药学的分类,系将药物按功能分为解毒药、清热药、理气药、活血化瘀药等。药用植物学分类,系将中药按药用部位分为根类、叶类、花类、皮类等。而中草药化学则按有效成分分类,如含生物碱的中草药、含挥发油的中草药、含苷类的中

草药等。研发中药新药时,应综合这些分类方法,掌握药性理论,抓住药物的共性和个性,科学的理法方药。

### 2. 遵循药性理论,合理选药

中药药性理论,包括性、味、归经、升降沉浮及有毒、无毒等。性、味即四气(寒、热、温、凉)和五味(辛、甘、酸、苦、咸)。认识各种药物的共性和个性,以及基本用药规律,如“寒者热之,热者寒之”,平性药一般有温补性能等,已成为药剂工作者遵循的理论和选方药的基点。

按照君臣佐使来“调兵遣将”,就不致于眉毛胡子一把抓,药味会减少一些。但是还需结合药物物理、化学性质和现代研究成果,方能确定处方中药味。

### 3. 结合现代研究成果,取舍药用部位

现代研究成果和手段,已使很多中药和天然药物的有效部位更加明确。抓住药材药用部位的共性,如根茎类(富含生物碱、各种苷类等生物活性成分)、叶类(富含三萜皂苷类)、花类(富含挥发油、黄酮苷类)、皮类(富含黄酮类、蒽醌类)、种子类(富含脂肪油、鞣质等);研究药材药用部位的个性,例如相同的药用部位,由于来源于不同科属种植物体,成分和作用不尽相同;充分引用现代研究成果,结合临床该病症的病因病机和治疗环节特点,以及药物理化性质、药源、价格、工艺等诸因素,药剂师与中医师共同修订处方,才能制定出一个合理

的处方,才能为确保制剂质量和疗效提供保障。

## 二、设计先进合理的制备工艺,引进新技术新设备

设计先进合理的制剂工艺,首先要强调制剂工艺的合理性并达到以下目的:

(1) 去除或降低药物的毒性、烈性或不良反应,可通过炮制(炒、炙、煨、煨、煮、蒸、淬、发酵、制霜等法制)或直接购置炮制品;

(2) 保留有效部位,去除无效成分和杂质,以确保疗效和减小剂量,有时可以直接购买符合药典标准的提取物;

(3) 便于成型、服用、生产、贮藏和运输;

(4) 保证药剂均匀稳定,质量可控。

制剂前处理过程的单元操作包括粉碎与筛析,提取与分离(包括渗透、滤过、吸附、离心等),混合、浓缩和干燥等。有时还涉及凝聚、蒸发和结晶等有关技术。不能一味强调应用新工艺技术而忽略工艺的合理性,例如精制、提纯时脱离了中医药理论和临床经验,指标性成分含量虽高,但制剂质量却不能保证。应用新技术的同时也要注意其科学合理性。

### 1. 粉碎过程的质量问题

粉碎是中药前处理过程中的首要环节。通过粉碎,可增加药物的表面积,促进药物的溶解与吸收,加速药材中有效成分的浸出。传统的粉碎方法由于受粉碎

条件的制约,存在着如下问题:

(1) 粉碎粒度。

一般只能达到 20~120 目,不能破坏细胞结构,药材中有效成分的释放和溶出需要穿过细胞膜;

(2) 温度。

粉碎过程由于受机械热能影响,温度可达 80℃ 以上,对虫类药或蛋白质类有效成份化学性质的稳定性会造成负面影响;

(3) 粒度差异。

同部位药材的粉碎难易程度不同,粒度差异而引起混合不均匀的现象,影响产品质量的均一性。

按照物体变形的物理化学特点,冲击瞬间出现的最高能量状态称为摩擦等离子态或摩擦等离子体(triboplasma),由冲击区升华的晶格组元可以证实在该处的瞬时温度可达到 100℃ 以上。由此产生了有关摩擦等离子态的能量耗散理论。即,粉碎过程可能发生的物理化学过程为等离子态产物的复合、位错的传播、断裂过程、声子传播等,故而粉碎过程同时会使聚集态的物质在机械能作用下,发生包括碳酸盐的分解与化合、氧化还原反应、微量分析中的发色反应等。

为此,提倡应用低温或超微细粉化技术,可以达到以下的效果:

(1) 药材粉碎粒度细、破壁率高;

(2) 提高粉末的均一性,保证了产品的质量;

(3) 采用低温粉碎措施,粉碎过程快,利于药材保质;

(4) 粉碎效率高,实现全密闭操作,损失率低,无粉尘飞扬<sup>[2]</sup>。

目前超微粉碎技术已与计算机集成技术有机结合起来,可依据生产工艺设计最优系统控制软件,使生产技术参数处于最佳状态,具有状态自检、功能预置、参数设置、浏览显示、打印结果、故障报警等功能,生产过程实现自动化。该技术也称为“中药组合微细化技术”,也是中药材实现微细化粉碎的理想加工系统。但是,超微粉碎法并不是通用方法,比较适于贵重药、动物药的粉碎;一般药材用传统的方法可以解决粉碎问题,而且还降低成本。

## 2. 提取过程的质量问题<sup>[1][3]</sup>

中药材普遍存在的成分,其组成大致可分为以下三类:

(1) 小分子物质。

包括生物碱、黄酮或氨基酸等有效成分,以及糖类成分;

(2) 高分子物质。

包括淀粉、菊糖、树胶、黏液质、纤维素等;

(3) 油类物质。

包括挥发油或脂肪油等。

大分子物质除少数黏液质、鞣质和蛋白质具有医疗作用外,大多数固体微粒均可作为杂质除去。由于高分子物质加热可形成糊状或胶体的溶液,溶胶微粒表面有很薄的双电层结构,这种双电层结构有助于溶胶的稳定性,给除去杂质带来了不便。此外,油类物质呈微滴分散,和高分子物

质在具有表面活性物质的作用下产生了乳化作用。其作用机制如下:

(1) 具有表面活性的单种物质在油水界面形成单层膜(monolayer film),明显降低界面张力或界面能,可能形成乳浊液型非均相分散体系。

(2) 天然或合成的高分子化合物在油水界面形成高分子膜(high-molecular film),阻止了乳滴的聚合并。

(3) 两种或两种以上的表面活性物质(液体或固体)组成密集的复合凝聚膜(complex condensed film),以此界面膜阻止乳滴的聚合并。

中药材成分复杂,受不同制剂工艺的影响,形成混合分散体系的液体药剂后,热力学和动力学方面均存在着产生聚集、沉降、分相等不稳定性因素。其稳定性与温度、光线、电解质、重力等因素有关。为此,选择科学合理的制剂工艺尤显重要。目前尝试用大孔吸附树脂吸附除杂或超滤法富集有效成分等方法。近年来,无机陶瓷膜分离技术因能很好解决膜通量和再生问题,均已受到制药行业的关注。其他浸提新方法、新技术,如超临界流体萃取法、半仿生提取法、酶法提取等可适于各类中药的提取。

超临界流体萃取(SFE)法是利用超临界状态下的流体为萃取剂,从液体或固体中萃取药材中有效成分并进行分离的方法。超临界流体(SCF)是温度与压力均在其临

界点之上的流体,性质介于气体和液体之间,有与液体相接近的密度,与气体相接近的黏度及高扩散系数,故具有很高的溶解能力及良好流动、传递性能,可取代传统的有毒、易燃、易挥发的有机溶剂,是目前药剂界公认的具有环境友好和有效的药物制取过程。较适用于亲脂性、分子量较小物质的萃取,例如挥发油、生物碱、黄酮、有机酚酸、苷类、萜类以及天然色素等成分。采用超临界流体还可将溶液制成分散体<sup>[4]</sup>。

但是,上述各种新技术方法各有适宜性,应以保留有效成分,确保质量为前提,从而选择科学合理的新工艺技术,以有效成分或药效学指标作为提取和成型工艺的质量评价指标,这是必要的技术手段。提倡创新,提倡新思维、推广新方法,推陈出新,是创制中药复方新制剂的思想路线。

#### 参考文献

- 1 王玉蓉,罗杰英. 浅谈混合分散体系的液体药剂及其稳定性. 中华中医药学会制剂分会学术交流会议论文集, 2003, 38~41.
- 2 元英进,刘明言,董岸杰. 中药现代化生产关键技术. 北京:化学工业出版社, 2002, 11~37.
- 3 张兆旺主编. 中药药剂学. 北京:中国中医药出版社, 2003, 217~219.
- 4 York P. Strategies for particle design using supercritical fluid technologies. Pharm Sci Technol Today, 1999, 2(11): 430~440.

(责任编辑:李书祯 柳莎)

## 古老的砭石疗法重现活力

### 第二届全国砭石疗法学术研讨会在京召开

起源于新石器时代、被誉为针灸鼻祖的砭石疗法,经有关专家挖掘整理,在文献研究、理论探讨、临床运用以及砭具研制开发等方面均已取得可喜进展,被广泛运用于临床治疗和养生保健。在京召开的第二届全国砭石疗法学术研讨会上展示的砭石疗法成果,充分显示了砭石疗法的奇特疗效,古老的砭石疗法焕发了活力。

砭石疗法是人类最早的医疗方法之一,是中医外治法的肇端。《山海经》中就有砭石的记载,在《黄帝内经》时代与针、灸、药、导引按跷并列为五大医术,但后因多种原因濒临失传。20世纪30年代,一本《砭经》对砭术失传、技法、适应症、禁忌症、作用机理等做了全面论述,但砭石疗法的复兴则始于20世纪90年代。中国中医研究院马继兴教授考察了从旧石器时代到秦汉时期的形态各异的石质医疗器具,论证这些石质医疗器具就是砭石。中国地震局地球物理研究所耿乃光教授运用岩石物理学技术检测到一种古代称为泗滨浮石的钙基岩适合制作砭石,并制作了多种新砭具,总结出十多种新砭术,从而建立了新砭石疗法。

在中国针灸学会领导下的砭石分会筹备组人员,为了复兴砭石事业,开展了挖掘、研究、普及、提高等一系列活动。张维波研究员实地和文献论证了砭石疗法;在新砭石疗法的临床推广方面,中国中医研究院西苑医院康复科成立了砭术室,门诊量在全院名列前茅,并探索出砭石的脊柱疗法;北京中关村医院针灸科运用砭石疗法治疗糖尿病、北京朝阳医院针灸科运用电热砭石仪和新型砭具对骨关节炎等疾病进行了治疗观察,这些为砭石疗法在大医院的开展提供了成功的经验。中国中医研究院西苑医院成立的砭石疗法临床培训中心,《砭石疗法通讯》、《中国针灸》杂志上的专栏和中国经络网站上的砭石疗法宣传,为推广砭石疗法、促进交流、提高砭术水平起到了重要的作用。

在科研上,2002年“新砭镰治疗神经根型颈椎病疗效观察”获国家中医药管理局科研项目资助,其他多项科研项目目前也相继开展,如不同石质对微循环的影响观察、砭石产品特性检测等。在砭具的研制上,成功开发了第二、三代电热砭石仪和砭擗指、新砭镰、砭梳子、砭戒指和砭耳豆等,现已获得多项砭具的国家专利。据不完全统计,我国已有近百家医疗机构开展了砭石疗法。日本、马来西亚、美国等成立了砭石研究机构,数家中医诊所开展了砭石疗法,这标志着砭石疗法正从国内走向国际。

研讨会上,会议代表一致认为,砭石疗法在骨关节病、中风后遗症的康复、急性肌肉痉挛(经筋病)、妇科疾病(痛经、月经不调等)、慢性疲劳综合征以及头痛、头晕、感冒、近视眼、皮肤病、糖尿病等的治疗上有较好的疗效,在治疗某些血液病、癌症和冠心病等方面也显示出较好的前景。

(文 摘)



thinking of the prescriptions for anti – diabetes is discussed and the chemico – physical analysis of Chinese medicines with the effectiveness of anti – cardiovascular illnesses and anti – diabetes is stated, thus providing a theoretical basis of modern sciences for the quantitative study on the effectiveness of the Chinese medicines with the functions of anti – cardiovascular illnesses and anti – diabetes, which may render ideas for the study and formulation of various prescriptions of Chinese medicines with the functions of anti – cardiovascular diseases and anti – diabetes.

**Key Words:** Chinese medicine, cancer, cardiovascular diseases, diabetes, parameters of quantum (cluster) statistical dynamics, yin and yang attributes

### **A Preliminary Exploration of Relationship Between Pre – prescription Design and Quality of New Drugs**

*Wang Yurong ( School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102 )*

This article emphasizes the close relationship between the design and quality of new drugs of traditional Chinese medicine (TCM). The author holds that firstly, the selection of Chinese medicinal materials in a prescription should be under the guidance of the theories of their properties, such as the four qi (cold, heat, warmth and coolness) and five tastes (pungency, sweetness, sourness, bitterness and saltiness); the ascending, descending, floating and sinking of pulse; and the meridian distribution and toxicity of medicinal materials, in accordance with clinical diagnosis and the medicinal materials in a prescription should be simplified in combination with the judgement of their physicochemical properties and effectiveness, and secondly, new technologies for the smashing, extracting and isolating of medicinal materials should be introduced and appropriate forms of drugs be taken so as to optimize their technical processes.

**Key Words:** pre – prescription design, guarantee of quality, theory of properties of medicinal materials, four qi and five states

### **A Tentative Idea for Studying and Producing by Means of Semi – biotic Extraction Method Granulated Chinese Medicinal Materials Used in Making up of Prescriptions of Traditional Chinese Medicine**

*Sun Xiumei and Zhang Zhaowang*

*( Shandong University of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Jinan 250014 )*

This article generally presents the content and characteristics of semi – biotic extraction method and the study of the extraction from one of Chinese medicinal materials by this method, discusses the feasibility of studying and producing granulated Chinese medicinal materials used in making up prescriptions of traditional Chinese medicine, and then introduces the basic processes of how to study and produce them.

**Key Words:** granulated Chinese medicinal materials used in making – up of prescriptions of traditional Chinese medicine, semi – biotic extraction method, feasibility

### **Study on Techniques for Standardized Cultivation and Processing of Radix Paeoniae Alba and Establishment of its SOP**

*Zhang Liping, Yang Chunqing, Zhao Yonghua and Ding Wanlong*

*( Institute of Medicinal Plants, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100094 )*

In this article the characteristics in the cultivation and the major problems existing in the production of Radix Paeoniae Alba are investigated and studied and the SOP for the cultivation of this medicinal plant is established on the basis of consulting large quantities of relevant technical materials, summing up experience in the cultivated regions of the plant