

人工合成牛黄一种新的处方设计

张启明* 袁惠南 严克东 (中国药品生物制品检定所, 北京 100050)

摘要 依据目前人们对天然牛黄的研究及笔者从事这方面工作的经验及认识, 提出研制人工合成牛黄的指导思想, 讨论了就现有条件下如何考虑人工牛黄配方的组成及原料来源。

关键词 人工合成牛黄 天然牛黄

我国于1971年确定了以胆酸、猪去氧胆酸、胆红素、胆固醇以及几个无机盐为原料的人工牛黄合成配方, 随着对天然牛黄研究的深入, 发现人工牛黄配方显然与天然牛黄成分存在较大差距, 一个较为理想的人工牛黄配方, 笔者认为应在需要与可能相统一的原则下, 同时考虑以下几个问题:

1. 天然牛黄所含成分无疑是人工牛黄配方的依据, 其配方应尽量与天然牛黄的化学成分相一致; 2. 新配方应在药理、毒理及疗效方面与天然牛黄相似; 3. 配方原料易得、价廉, 宜于工业化生产, 产品稳定并便于质量控制。牛黄来自于胆汁又不同于胆汁, 目前的研究资料表明, 牛黄中所含有的已知成分, 牛胆汁中多数都多少存在, 因此可以以牛胆粉为基础原料, 在其所含成分的基础上进行调整, 使其与天然牛黄趋近, 新处方人工合成牛黄各成分宜如下考虑。

1 胆汁酸 牛胆粉中主含胆汁酸, 且主要是结合胆汁酸, 因此, 人工牛黄的结合胆汁酸成分可以从一定量的牛胆粉中获得, 而游离胆汁酸加入补充。

2 胆红素 配制人工牛黄, 胆红素成分最感棘手, 从相似性角度考虑, 应参照天然牛黄加结合型胆红素(如胆红素钙盐等), 但胆红素目前来源有限, 价格昂贵, 现人工牛黄配方中只加0.7%游离型胆红素。按目前胆红素的生产能力, 难以增加胆红素的投入, 而配方中微量的胆红素(比如0.7%)其存在价值也是值得讨论的, 成分应有个有效剂量, 既然如此, 可考虑暂不加入胆红素, 这样将大大降低人工牛黄的成本, 产量也更加有保证。

3 氨基酸、蛋白及肽类 牛黄中氨基酸含量甚微, 其蛋白一般认为系无效成分, 60年代木村正康等^[1]从牛黄中分离出平滑肌收缩物质(SMC), 当时依据其茚三铜反应阳性并可透析, 推测为肽类, 70年代, 该氏对从胆汁中提取的SMC进一步研究认为是具平滑肌收缩活性的茚三酮反应和生物碱反应阳性的物质, 推测可能为胆碱化合物与C端Phe的肽结合的脂^[2], 总之, 其收缩活性来源于其中的胆碱而非肽类成分, 因此人工牛黄新配方中, 这种成分不拟作为主要问题。

4 牛磺酸 牛磺酸具有多方面的生理活性并覆盖了牛黄的主要生物作用, 现已单独作为一个药品生产使用, 因此, 在人工牛黄配方中可加入一定量的牛磺酸(不只是加天然牛黄中的量)作为对其生物活性的加强, 另外也可对配方中未加入与天然牛黄一致的氨基酸及蛋白成分的补偿或作为这类成分的代表。

5 胆固醇 早年西村正也^[3]认为天然牛黄含胆固醇为2.5~4.8%, 因此在生产人工牛黄中加入2%胆固醇。作者^[4]采用专属性较强的气相色谱法测得天然牛黄中游离胆固醇为0.072~0.214%, 总胆固醇为0.546~0.608%, 与戴内岩等^[5]报道的结果基本相仿。牛胆粉中游离胆固醇极微, 主要为酯结合胆固醇(0.277~0.340%)^[6]配方中加一定量牛胆粉时, 也就加入了少量胆固醇, 当然主要是结合型胆固醇, 若在配方中再加0.5%游离胆固醇, 可使其游离和结合胆固醇与天然牛黄在质和量方面都比较接近。

* 张启明, 男, 34岁。1982年毕业于北京医科大学, 主管药师。

6 **卵磷脂** 早期文献报道^[1]牛黄中含有0.17~0.2%的卵磷脂。鉴于其在牛黄中含量较低,且又不稳定,为考虑到人工牛黄产品的稳定性,拟不加。

7 **无机成分** 牛黄中含有多种无机元素^[7,8],作者^[9]测定了牛黄中24种微量元素的含量,发现绝大多数元素含量比牛胆粉高,特别是Ca和Zn。要使配方中所有无机成分与天然牛黄基本一致是困难的,但要注意含量较高、生物活性较强的元素。其中钙元素最高,可选用有机或无机钙盐加入,如果以钙含量折算加入牡蛎、珍珠粉、珍珠母等主含碳酸钙的中药,在提供钙元素的同时,还提供微量元素等其它成分是一举多得之法。锌为人体必需微量元素,天然牛黄中锌元素含量较高,宜选择适当的含锌药物,可使其达到天然牛黄水平。

8 **其它** 牛黄除了上面提到的这些成分外,还有许多其它微量成分,作者认为在考虑配方时还是应首先注意含量较高以及有效的成分。另外由于配方中加有牛胆粉,有些成分配方中可能或多或少会有些。

综上所述,笔者提出的人工牛黄新配方考虑了兼顾其成分与天然牛黄的相似性和生产的可行性,当然新配方中最大的憾事是胆红素的量无法做到与天然牛黄相似,但一旦胆红素的新来源得到解决,新配方中自然就可以加至与天然牛黄相接近的水平。今后,随着牛黄成分研究的深入,还会发现一

些新的微量成分,但由于配方中采用了牛胆粉,所以这些微量成分新配方中也可能存在。

参考文献

- 1 木村正康,长田永三朗,木家忠治,他.漢藥牛黃の水溶性分画における平滑筋收縮性物質の藥理學的態度について.药學杂志,1996,86(10):877
- 2 木村正康,脇功己,木家忠治,他.牛胆汁中の平滑筋收縮性物質の藥理學的探索.藥學杂志,1978,98(9):1139
- 3 西村正也,森良雄.东医事新志,1939,63:177
- 4 张启明,钱丽华,严克东.气相色谱法测定牛黄中胆固醇的含量.中国中药杂志,1991,16(7):426
- 5 藏内岩・南博.ゴオウ中のユレステリンの光電比色定量について.藥学研究,1961,33(10):47
- 6 张启明,钱丽华,严克东.培植牛黄与天然牛黄的化学成分比较研究Ⅱ、游离和总胆固醇的含量测定和比较.药物分析杂志,1991,11(5):309
- 7 吴瑾光,中国荣,郭海等.牛黄的付立叶变换红外光谱研究.北京大学学报,1985,(6):1
- 8 王四齐,刘德劭.中子活化分析法测定牛黄中的微量元素.中草药,1985,16(8):13
- 9 张启明,李利民,严克东.培植牛黄与天然牛黄化学成分比较研究Ⅳ、微量元素的测定和比较.中药材,1991,14(5):15