

中药配方颗粒的质量控制研究*

□涂瑶生** 毕晓黎 罗文汇

(广东省中医研究所 广州 510095)

摘要:概述了广东省中医研究所从事中药配方颗粒质量控制研究 10 余年来主要成果,包括对中药配方颗粒原料药材、中间品和成品的质量控制研究,以及中药指纹图谱技术在中药配方颗粒质量控制中的应用情况。

关键词: 中药配方颗粒 质量控制

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2011.01.007

中药配方颗粒是以符合炮制规范的中药饮片为原料,经现代工业提取、浓缩、干燥、制粒而成的中药系列产品,作为新的饮片形式替代中药饮片供临床辨证论治、随证加减、配方使用。中药配方颗粒保留了原中药饮片的药性药效,而且具有无需煎煮,易于调剂,携带、运输、储存、服用方便,质量稳定、可控,安全有效等优点^[1]。这些优点使中药配方颗粒的使用越来越广泛,目前已在国内 2000 多家医院临床应用,并广泛出口美欧、东南亚等国家和地区。

但是,作为中药饮片的替代品,中药配方颗粒半成品及成品却不具备中药饮片的外形,不同中药饮片所特有的“性状”及“显微鉴别”也不复存在,因此,建立切实可行的中药配方颗粒质量控制标准,解决中药配方颗粒品种的真伪鉴别、质量的优劣评价以及安全性评价等关键技术问题,向国内外药监管理部门、流通领域和医药市场提供充分的实验数据和资料,一直是各个中药配方颗粒生产企业和研究机

构致力于研究的主要内容。

广东省中医研究所、广东一方制药有限公司自 1993 年起开始从事中药配方颗粒的生产与质量控制研究工作,经过 10 余年系统研究,在质量控制方面已初步建立了原材料入选标准、浓缩浸膏内控标准、半成品质量控制标准、包装规格和包装材料标准。同时应用薄层色谱、高效液相色谱、气相色谱以及紫外光谱和红外光谱等现代分析技术对中药配方颗粒进行质量控制研究,对推动中医药现代化进程起到了较好的作用。

一、原料药材的质量控制研究

为了确保中药配方颗粒用药的安全有效,对用于生产中中药配方颗粒的原料药材,均按《中国药典》现行版一部及企业内控质量标准的有关要求,采用显微鉴别、薄层色谱鉴别以及高效液相色谱、气相色谱、毛细管电泳等分析方法进行严格的质量检验,杜绝不合格的原辅材料流入生产环节。同时通过长期的原药材检验经验的积累,对各种伪品与劣品标本的收集,为我们对原药材真伪鉴别与优劣评价奠定了基础。

收稿日期: 2010-05-18

修回日期: 2011-01-30

* 科学技术部国家“十一五”科技支撑项目(2006BAI21B10): 中药配方颗粒质量标准研究的技术要求和指导原则,负责人:孙冬梅。

** 通讯作者:涂瑶生,本刊编委,研究员,博士,广东省中医研究所所长,广东省第二中医院院长,广东一方制药有限公司董事长,主要研究方向:中医药科研与临床, Tel: 020-83576736, E-mail: tuyaos@21cn.com。

1. 中药材的品种鉴别

《中国药典》2005年版(一部)共收载单味中药551种,其中同一名称有两种以上的来源有155种,占28%。同一品种不同来源药材,其所含化学成分含量存在较大差别,临床疗效也会产生差异。因此,我们对同一药名有多种来源的中药材品种开展了化学成分含量及指纹图谱的对比研究,从中选定有效成分或指标成分含量高的优质药材,如从大黄、黄连、化橘红等品种中选取药用大黄、味连、化州柚作为中药配方颗粒的原料。以化橘红为例,我们采用TLC法对化橘红的原药材化州柚与柚进行了鉴别研究,结果发现两者石油醚萃取部位的薄层行为存在较大差异,化州柚有一个明显与柚相区别的斑点。后将该特异性成分分离出来,经鉴定为一香豆素类成分,通过药效学试验验证,为化橘红止咳平喘的有效成分,见图1。

2. 薄层鉴别

在研究过程中,对于《中国药典》2005年版(一部)已收载薄层鉴别方法的品种按照药典的规定进行检验,对部分中国药典未收载薄层鉴别的品种,通过研究,增加薄层鉴别,如沉香、郁金、泽泻等。对《中国药典》中部分仅采用与对照药材进行薄层鉴别对照的药材,我们自制了对照品,增加了对照品对照,如佛手,见图2。

3. 浸出物测定

药材中浸出物的测定,是考核药材质量的重要指标之一。我们根据国家食品药品监督管理局颁发的《中药配方颗粒管理暂行规定》要求,并按照现行版中国药典规定,对生产原料药材进行了浸出物测定,并根据测定结果,选用合格药材作为生产中药配方颗粒的原料。

4. 含量测定

按照现行版中国药典规定,对原料药材进行了含量测定,根据测定结果,确定合格入选药材。在现行版中国药典规定含量限度的基础上,制定企业内控标准,含量限度略高于药典规定含量限度。

对部分品种,采用多指标控制,如陈皮药材,除根据现行版中国药典规定,对

其所含陈皮苷进行含量测定外,还对陈皮药材中辛弗林进行含量测定^[2],综合两种成分含量较高的品种,作为入选药材。对在药材中含量较高,目前国家尚无对照品及含量测定的品种,如佛手,我们自制对照品5,7-二甲氧基香豆素(其结构经理化试验及波谱分析鉴定,HPLC面积归一化法测得含量纯度为99.81%),并建立含量测定方法,根据多批测定结果,制定含量限度,作为企业内控指标,见图3。

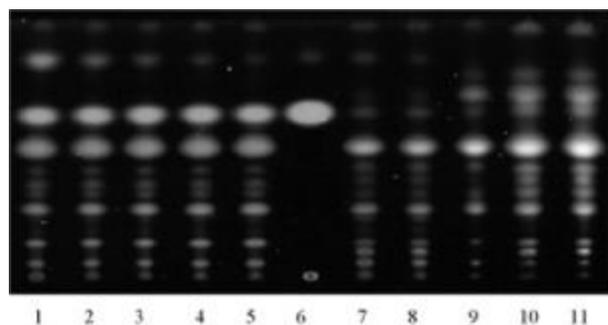


图1 化橘红(化州柚、柚)的薄层指纹图谱

注:1-5:化州柚(产地:广东省化州市平定镇);6:区别化州柚与柚的特异性成分:一香豆素类成分;7-11:柚(产地湖南、广西、海南、北京、河南)。

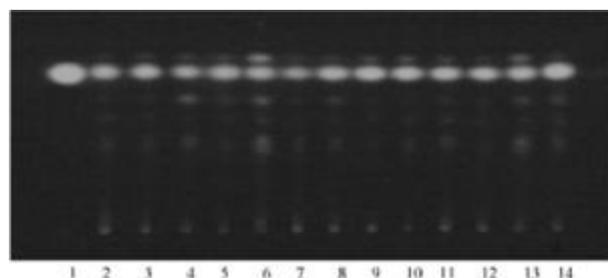


图2 佛手薄层色谱图

注:1,5,7-二甲氧基香豆素(自制);2、对照药材;3-14、佛手药材。

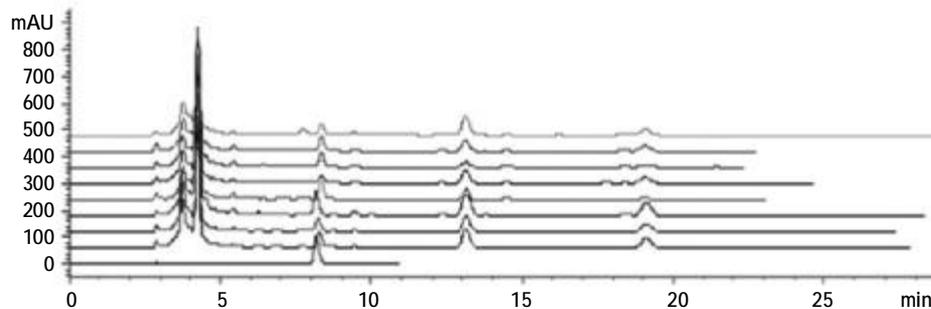


图3 不同陈皮药材辛弗林含量测定 HPLC 叠加图

二、中间产品的质量控制

在研究过程中,对中药材提取物等中间产品建立了企业内控质量控制标准,设定出膏率、含固率、相对密度、水分、出粉率、粉末细度等量化指标,以及性状、颜色、气味、吸湿性等感官指标,在提取、浓缩、喷雾干燥、制粒、包装生产过程中,对各工序中间产品均按相应的内控标准进行相应的项目检验,进行实时监控,为成品的质量提供可靠保证。

三、成品的质量控制

在成品的质量控制方面,我们根据国家食品药品监督管理局颁布的《中药配方颗粒质量标准研究的技术要求》,对 700 多种中药配方颗粒进行了质量标准研究,并建立了质量标准草案,将 564 种收载入广东省中医研究所、广东一方制药有限公司编写的 2007 年版《中药配方颗粒质量标准》中,其中 450 种来源于《中国药典》2005 年版(一部),其他来源于有关省、市《中药材标准》,植物药 496 种,动物药 37 种,矿物药 19 种,其他类 12 种。采用薄层色谱法进行鉴别的有 416 种,采用理化、紫外等方法进行鉴别的有 4 种,采用高效液相色谱法等进行含量测定的有 50 种。中药配方颗粒质量标准内容包括:药品名称、来源、炮制、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、功能与主治、用法与用量、注意、规格、贮藏、有效期等。

四、中药指纹图谱技术在中药配方颗粒质量控制中的应用

中药指纹图谱是一种综合的、可量化的鉴别手段,是当前符合中药特色的评价中药真实性、稳定性和一致性的质量控制模式之一。为了更好地评判中药配方颗粒质量,采用 TLC、HPLC、GC、HPCE、GC-MS、IR、UV 等现代分析技术,建立了何首乌、制何首乌、化橘红、砂仁、巴戟天、佛手、穿心莲、溪黄草、广藿香、高良姜、地龙、陈皮、首乌藤、丹参、赤芍、川芎、红花、降香、三七、广金钱草、天麻、人参、西洋参、板蓝根、鸡血藤、牡丹皮、枇杷叶、白芍、延胡索、鸡骨草等 100 个品种的指纹图谱分析方法。

1. 薄层色谱分析技术在中药配方颗粒中的应用

薄层色谱分析法(TLC)是对组分体系特别是中药成份分析的重要手段,既可用于定性也可用于定量,具有分离和鉴别双重功能,且快速、经济、使用范围广。我们对 75% 以上的中药配方颗粒品种建立了 TLC 分析方法,见图 4。

2. 高效液相色谱分析技术在中药配方颗粒中的应用

高效液相色谱法(HPLC)是现代分离分析的重要手段,目前已广泛应用于生物碱、皂苷、黄酮、蒽醌、香豆素等各种中药有效成分的测定,成为常规中药质量控制方法,为中药质量评价提供了很好的条件和可靠的依据。在中药配方颗粒的研究中,我们采用该方法进行了药材、半成品和成品的含量测定以及指纹图谱的研究,见图 5-6。

3. 紫外光谱技术在中药配方颗粒中的应用

紫外光谱法(Ultraviolet Spectrometry, UV)是中药分析中应用最为广泛的分析方法之一,具有灵敏度高、操作简便、快速、适用范围广、设备价格便宜等优点。中药的紫外吸收光谱是多种成分特征吸收光谱叠加而成的,在一定条件下,中药多成分的复杂组合也有一定的规律性,从而在紫外叠加光谱显示

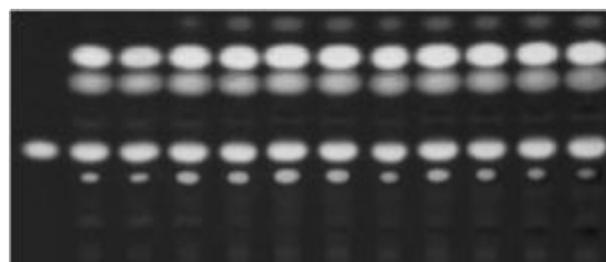


图 4 延胡索配方颗粒薄层色谱图

注:1 延胡索乙素,2-3 对照药材,4-12 供试品。

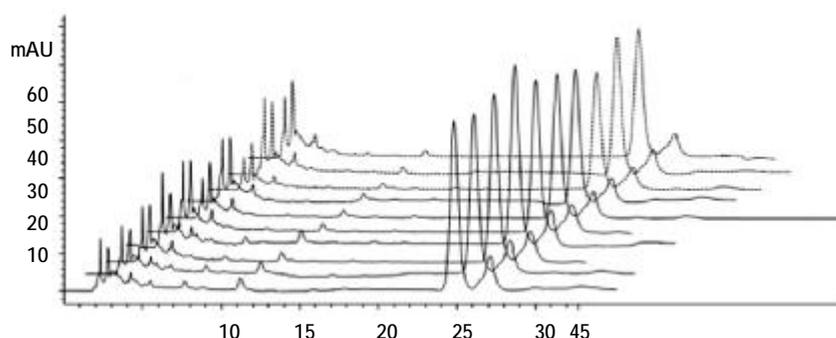


图 5 不同批次高良姜配方颗粒中高良姜素含量测定的 HPLC 图谱

出一定的特异性和稳定性。目前我们采用该方法对砂仁、川乌、草乌等药材及中药配方颗粒品种进行了鉴别及含量测定研究,并已建立了 500 多种中药配方颗粒的紫外光谱图,供中药配方颗粒生产过程中在线分析使用^[3],见图 7-8。

4. 红外光谱技术在中药配方颗粒中的应用

红外光谱法 (Infrared Spectrum, IR)是鉴别化合物和确定物质结构的常用手段之一,在药物的定性、定量分析及分子结构的研究方面,具有高度的特征性。随着红外光谱与计算机结合技术的发展,红外光谱在中药宏观质量判别中的优势越来越明显,具有特征性强、取样量小、简便迅速、准确等特点。在中药配方颗粒失去其原有的传统饮片形态学鉴别特征后无法进行定性鉴别的情况下,红外光谱将是中药配方颗粒宏观定性鉴别的一个强有力的检测手段。为中药配方颗粒的分析鉴别开辟了一条新的途径。目前我们已建立了广佛手、化橘红、广藿香、砂仁、陈皮等 10 多味广东道地药材中药配方颗粒品种的红外图谱库,见图 9-10。

5. 气相色谱-质谱联用技术在中药配方颗粒中的应用

气相色谱-质谱联用技术 (Gas Chromatography-Mass Spectrometer, GC-MS)是气相色谱仪和质谱仪的在线联用技术。可用于混合物的快速分离与定性,其中的色谱作为质谱的特殊进样器,利用它对混合物的强有力的分离能力,使混合物分离成各个单一组分后按时间顺序依次进入质谱离子源,获得各组分的质谱图以便确定结构。我们采用该方法进行了广藿香、广佛手、化橘红、砂仁等品种的研究,见图 11-12。

6. 高效毛细管电泳色谱技术在中药配方颗粒中的应用

高效毛细管电泳 (High Performance Capillary Electrophoresis, HPCE)是近年发展迅猛的新型分析分离技术,可用于分离无机离子、小分子有机物、氨基酸、肽、蛋白质、核苷酸等从小分子到生物大分子的系列化合物的分离,具有操作简单、试样量少、分离速度快等优点。我们采用该技术进行了广地龙、厚朴、淫羊藿等品种的研究,见图 13。

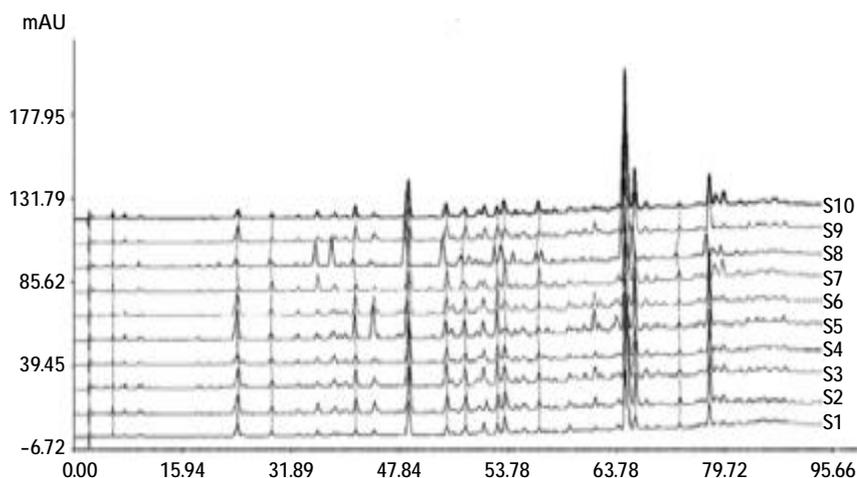


图 6 血竭配方颗粒 HPLC 指纹图谱

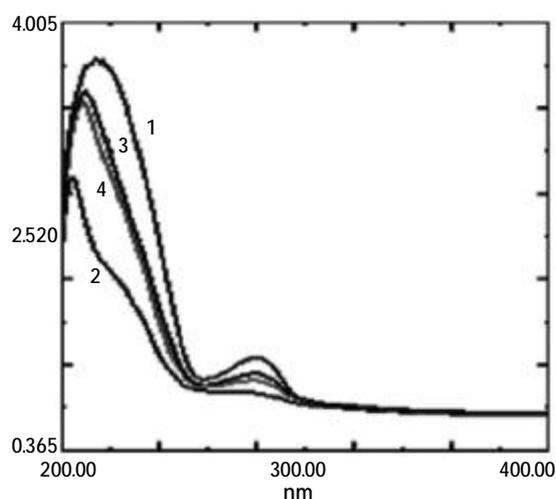


图 7 砂仁紫外光谱图(乙醇为溶剂)

注:1. 阳春砂仁,2. 绿壳砂仁,3. 海南砂仁,4. 广西砂。

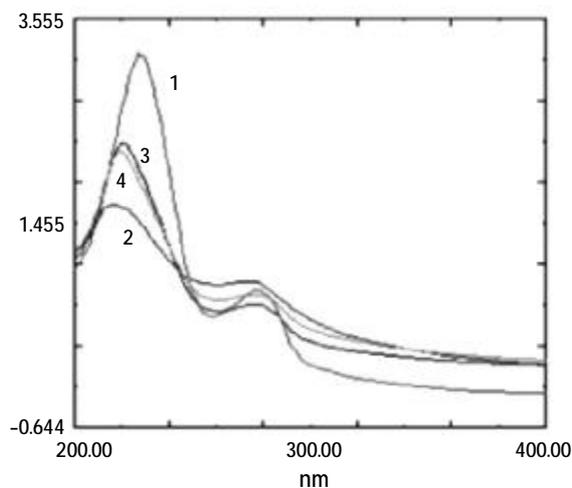


图 8 砂仁紫外光谱图(水为溶剂)

注:1. 阳春砂仁,2. 绿壳砂仁,3. 海南砂仁,4. 广西砂。

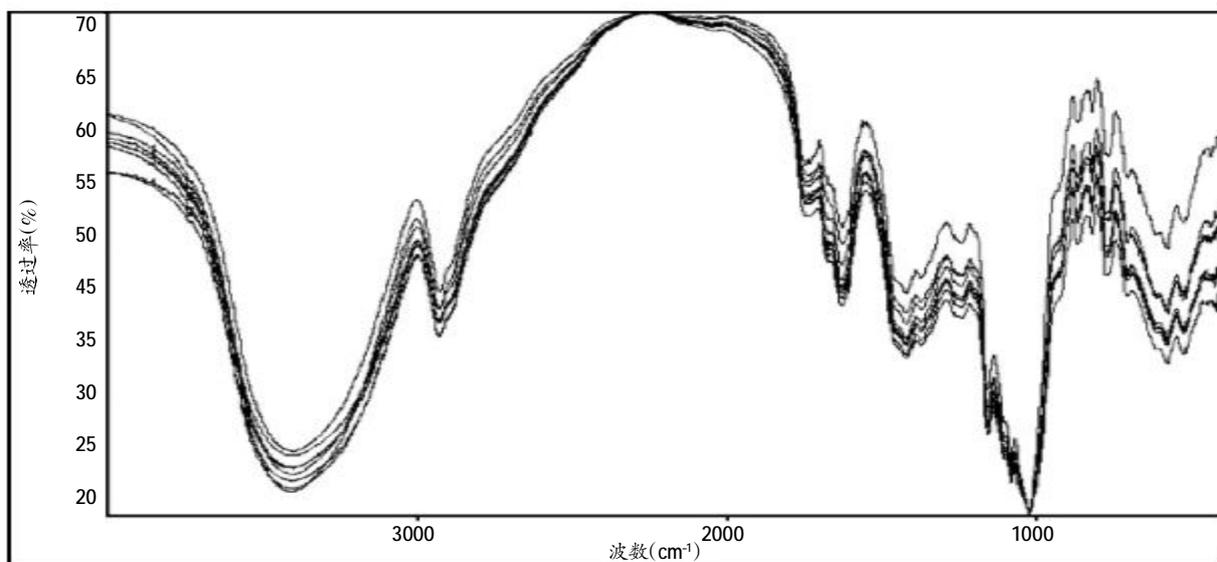


图9 广佛手配方颗粒红外光谱叠加图

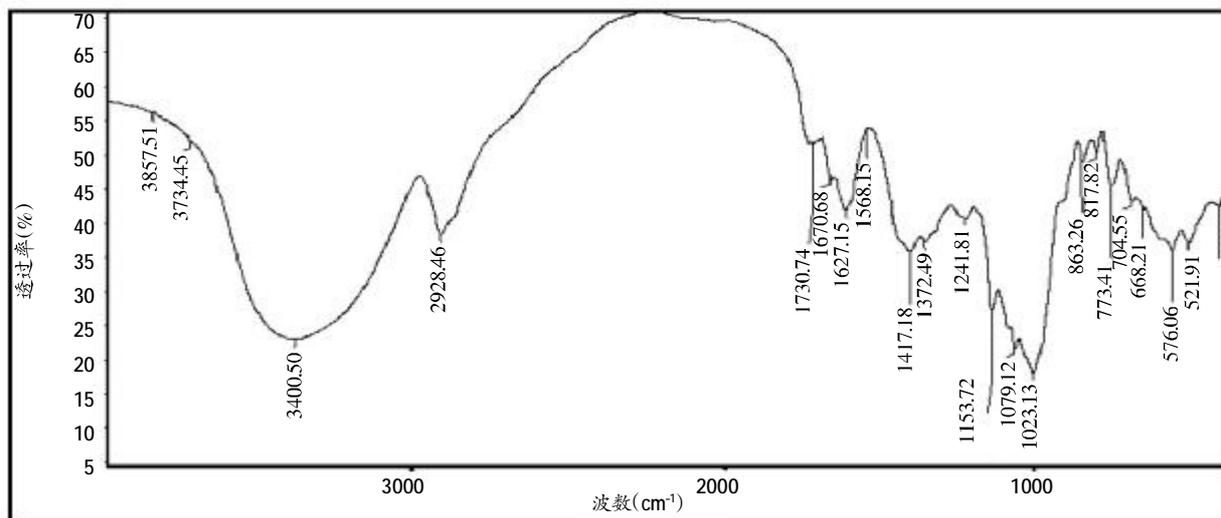


图10 广佛手配方颗粒红外光谱指纹图谱

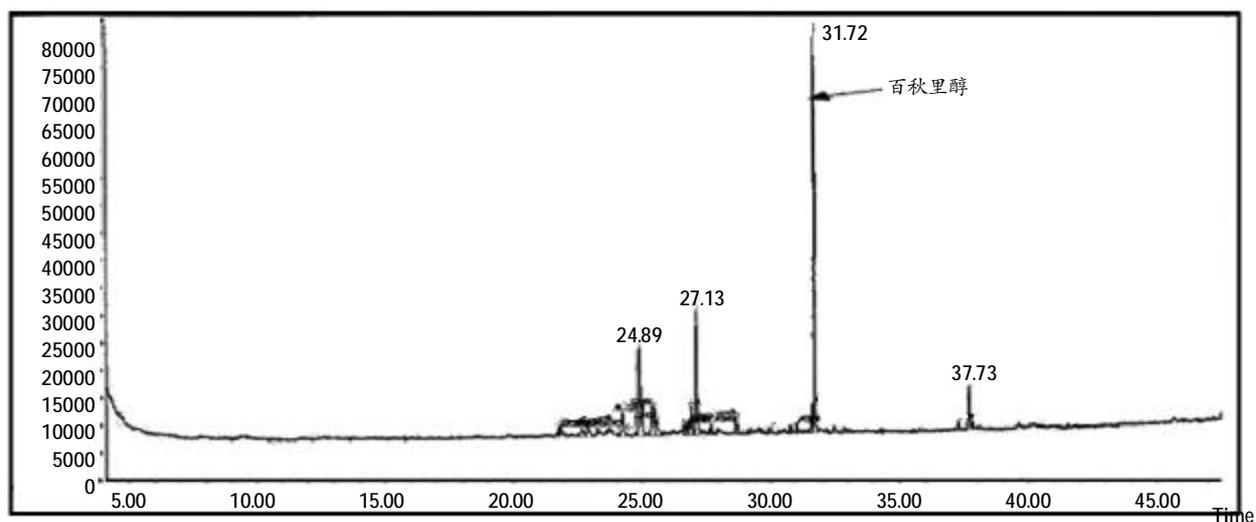


图11 广藿香配方颗粒 GC-MS 指纹图谱

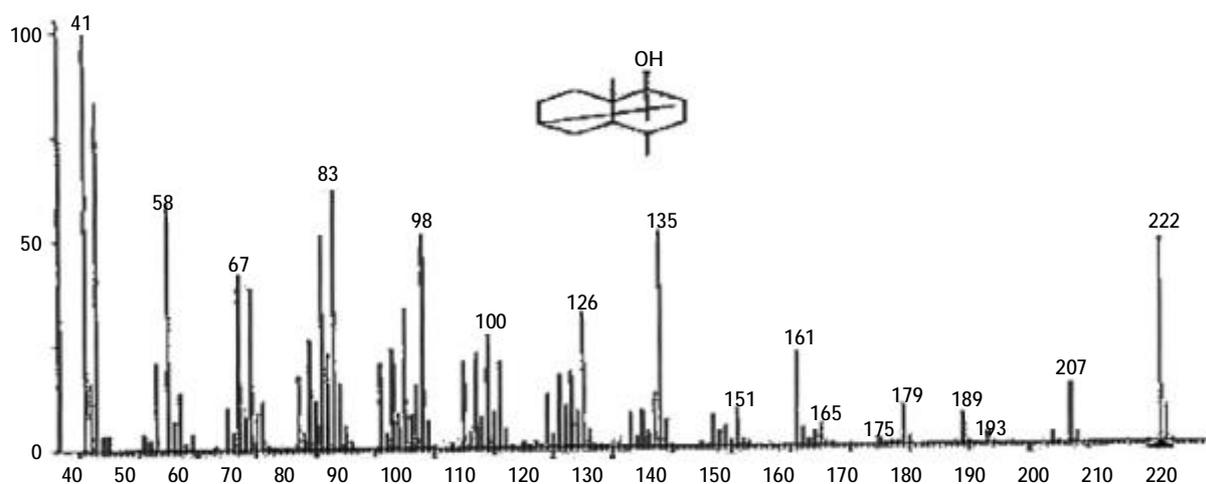


图 12 百秋里醇 MS 图

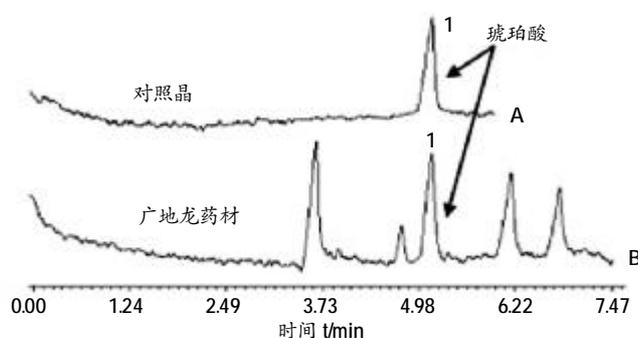


图 13 广地龙药材 HPLC

五、结 语

中药配方颗粒是传统中药与时俱进的产物,从根本上改变了几千年来中药以根、茎、叶、花、果实等直接入药的习惯,是传统中药饮片汤剂在新形势下的一种继承、发展和创新。这一新生事物虽然在临床应用时间不长,但已呈现出相当好的应用前景。对中药配

方颗粒进行质量控制研究,建立专属性强的鉴别方法和客观全面的质量优劣评价方法是保证中药配方颗粒安全、有效和稳定的大前提。我们将在现有成果的基础上,借助现代分析技术,建立实用、全面、快速、专属性强、能够反映中药配方颗粒内在质量的质量控制标准,从而保证临床用药安全、有效、可控、方便,增强中药配方颗粒的市场竞争力,促进中药配方颗粒标准化与国际化进程,并通过中药配方颗粒质量标准化研究,全面推动中药饮片的标准化和规范化进程。

参考文献

- 1 涂瑶生,毕晓黎. 中药配方颗粒国际化有关问题的思考. 世界科学技术-中医药现代化, 2007, 9(2):77-81.
- 2 孙冬梅,毕晓黎,胥爱丽,等. HPLC 测定不同产地陈皮中辛弗林的含量. 今日药学, 2009, 19(8):3.
- 3 刘法锦,郑文媛,李秀枝,等. 紫外光谱分析法在中药配方颗粒中的应用. 中华现代中医学杂志, 2008, 4(1):28.

Quality Control of Traditional Chinese Medicine Formula Granules

Tu Yaosheng, Bi Xiaoli, Luo Wenhui

(Guangdong Provincial Institute Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China)

Abstract: This article summarized the main achievements on quality control study of traditional Chinese medicine (TCM) formula granules by Guangdong Provincial Institute Traditional Chinese Medicine during the past ten years. It includes the quality control study on raw materials, semi-finished products and finished products of TCM formula granules. This article also mentioned about the application of fingerprint technology in TCM for quality control of TCM formula granules.

Keywords: TCM formula granules, Quality control

(责任编辑:李沙沙 张志华, 责任译审:王 晶)