

大黄配方颗粒质量分析及标准建议

许玮仪, 左甜甜, 王莹, 李耀磊, 金红宇*, 马双成* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 比较目前市场上不同厂家的大黄配方颗粒企业标准和全检结果, 对质量差异进行分析, 并对质量标准和市场监管提出建议。方法: 对比各企业间大黄配方颗粒质量标准的差异, 采用企业标准, 对9家企业109批大黄及炮制品配方颗粒进行全检。结果与结论: 各企业大黄配方颗粒批间质量稳定, 但不同企业间质量差异较大; 建议在全国范围内, 统一中药配方颗粒质量标准, 加强监管。

关键词: 大黄配方颗粒; 标准比较; 质量差异; 统一标准

中图分类号: R28 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)06-0670-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.06.010

Quality Analysis and Standard Suggestions for Rhubarb Granules for Prescriptions

Xu Weiyi, Zuo Tiantian, Wang Ying, Li Yaolei, Jin Hongyu*, Ma Shuangcheng* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To compare the enterprise standard and the total inspection results of rhubarb granules for prescriptions of different manufacturers in the market, analyze the quality differences, and put forward suggestions for quality standards and market supervision. **Methods:** The quality standards of rhubarb granules for prescriptions among different enterprises were compared. 109 batches of rhubarb granules in 9 enterprises were fully inspected by using enterprise standards. **Results and Conclusion:** The quality of rhubarb granules for prescriptions was stable among different batches, but the quality difference among different enterprises was large. It is suggested that the quality standards of the traditional Chinese medicine granules for prescriptions should be unified and the supervision should be strengthened nationwide.

Keywords: rhubarb granules for prescriptions; standard comparison; quality difference; unified standard

大黄为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黄 *Rheum tanguticum* Maxim. Ex Balf. 或药用大黄 *Rheum officinale* Baill. 的干燥根和根茎。药用历史悠久, 始载于《神农本草经》, 列为下品, 具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、

利湿退黄等功效。《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》) 2015年版一部收录的饮片有大黄、酒大黄、熟大黄、大黄炭, 酒大黄善清上焦血分热毒, 熟大黄泻下力缓、泻火解毒, 大黄炭凉血化瘀止血。大黄配方颗粒已有试点生产企业生产及

基金项目: 国家十二五“重大新药创制”课题“中药质量安全检测和风险控制技术平台”(编号 2014ZX09304307-002)

作者简介: 许玮仪; Tel: (010) 67095994; E-mail: xuwy118@163.com

通信作者: 金红宇; Tel: (010) 67095994; E-mail: hyu@nifdc.org.cn

马双成; Tel: (010) 67095272; E-mail: masc@nifdc.org.cn

在临床使用。但是,目前各企业间大黄配方颗粒是否稳定可靠、质量可控,值得探索。

1 中药配方颗粒政策法规沿革

根据《药品管理法》的有关规定,中药配方颗粒从2001年12月1日起纳入中药饮片管理范畴,实行批准文号管理。2001年7月,原国家药品监督管理局发布《中药配方颗粒管理暂行规定》,同时颁布中药配方颗粒质量标准研究的技术要求^[1]。

2001-2003年,原国家药品监督管理局先后批准了江阴天江药业有限公司、广东一方制药有限公司、四川新绿色药业科技发展股份有限公司、深圳三九医药集团以及北京康仁堂药业有限公司、培力(南宁)药业有限公司6家企业为中药配方颗粒试点生产企业,并要求上述企业生产的中药配方颗粒在医疗机构使用时,必须经医疗机构所在地省级药品监督管理部门备案。

2013年6月,原国家药品监督管理总局通知指出中药配方颗粒仍处于科研试点研究,各省级药品监督管理部门不得以任何名义自行批准中药配方颗粒生产^[2]。2015年12月,原国家食品药品监督管理总局起草了《中药配方颗粒管理办法(征求意见稿)》,表示配方颗粒的试点限制将被放开,中药生产企业只需经过所在地的省级食药监部门批准,并在企业的药品生产许可证生产范围内增加中药配方颗粒,再按照《中药配方颗粒备案管理实施细则》的要求,向所在地省级食药监部门提交备案资料后即可生产。这意味着中药配方颗粒的生产将放开,不仅限于上述6家企业^[3]。2016年2月,国务院印发《中医药发展战略规划纲要2016-2030年》,指出要健全完善中药配方颗粒的标准制定与质量管理^[4]。

从近20年中药配方颗粒的政策发展来看,国家鼓励中药配方颗粒的发展,试点生产企业和试点使用医院的推行,为中药配方颗粒临床安全评价及生产质量控制的研究提供了更多的数据和思路。随着生产企业和使用医院的放开,安全有效、稳定可靠的标准体系的建立与质量管理非常关键。

2 大黄配方颗粒研究进展

目前,大黄配方颗粒主要从筛选原料药、制备工艺、质量评价方法等方面进行研究。筛选大黄配方颗粒的原料药,可依照《中国药典》规定,对不同产地及品种的大黄进行测定和比较,选择指标

含量均较高、产量大、质量稳定可控的大黄作为大黄配方颗粒的原料药^[5];制备工艺研究发现,超细粉碎工艺在保留大黄结合蒽醌类成分方面优于醇渗漉工艺^[6];最佳的干燥方法是喷雾干燥,控制一定喷雾条件对蒽醌类成分破坏最小^[7];质量评价方法,有薄层色谱法、高效液相色谱法与指纹图谱相结合的质量评价方法^[8];研究大黄配方颗粒原料药(饮片)入选标准,确保成品的质量稳定、有效、安全和可控,建立较系统完善的大黄配方颗粒成品质量标准,为国家有关部门制定配方颗粒的质量标准提供科学的参照^[9]。

质量评价方法有以下一些研究,采用紫外分光光度法对大黄配方颗粒中的总蒽醌进行含量测定;采用高效液相色谱法测定大黄配方颗粒中大黄酸、大黄素、大黄酚的含量^[10];建立大黄配方颗粒中蒽醌成分为特征的HPLC指纹图谱,标示出大黄配方颗粒8个共有的蒽醌成分色谱峰,确认4个已知峰为芦荟大黄素、大黄酸、大黄素和大黄酚;建立大黄配方颗粒的UHPLC指纹图谱,确定了17个共有峰;建立大黄与酒大黄配方颗粒的红外光谱快速鉴别方法,可对中药炮制品配方颗粒在不具备饮片形态的情况下进行真伪鉴别^[11-13]。

大黄配方颗粒药理等效性研究发现,大黄颗粒药理等效性>大黄超微粉剂(超微粉)>大黄细粉剂(细粉)>大黄标准煎剂(煎剂);大黄配方颗粒药效等效性与饮片作用无显著性差异,大黄配方颗粒毒性与饮片无差异^[14-15]。

3 大黄配方颗粒的企业标准对比及样品测定结果比较

与大黄品种相关的配方颗粒有大黄、酒大黄、熟大黄、大黄炭配方颗粒,对比了江阴天江药业有限公司、广东一方制药有限公司、四川新绿色药业科技发展股份有限公司、深圳三九医药集团、北京康仁堂药业有限公司、培力(南宁)药业有限公司、江西百神药业股份有限公司、神威药业集团有限公司、浙江景岳堂药业有限公司9家企业的大黄配方颗粒质量标准,发现质量标准存在很大差异。按照中药配方颗粒质量标准格式的技术要求^[12],分项目对比不同企业标准之间差异,并结合样品测定结果对不同企业间大黄配方颗粒质量进行比较。按照国家评价性抽验计划要求,各省市药监局共抽检109批大黄配方颗粒(其中有酒大黄配方颗粒2批,

熟大黄配方颗粒1批), 样品来自以上9家企业。按照各企业大黄配方颗粒质量标准对109批样品进行了测定, 全部合格, 但仍可发现很多问题。

3.1 名称、来源、炮制、制法、性状项对比

根据中药配方颗粒质量标准研究的技术要求规定, 配方颗粒所用饮片应进行严格的品种鉴定,

【来源】项应包含植物的科名、中文名、拉丁学名和药用部位及制成品。原料需采用《中国药典》现行版一部大黄项下的炮制方法炮制, 【炮制】项不要求提供炮制方法, 但需说明采用何种标准。

【制法】项, 应写明制备工艺的过程(包括辅料种类等), 列出关键的技术参数, 明确投料量和成品制成量(成品以1000 g计)。并附工艺流程图^[1]。

《中国药典》2015年版一部大黄项下规定, 大黄的来源为掌叶大黄、唐古特大黄和药用大黄, 9家企业质量标准中大黄药材的来源均符合要求。有4家企业标准中没有【炮制】项, 而【制法】项, 有3家企业标准中列出。9家企业的标准中【性状】项对颜色和气味描述稍有差异, 对味道描述相同; 样品检测中发现, 各企业间产品的性状稍有不同, 为黄棕色至棕褐色。

3.2 鉴别项对比

《中国药典》2015年版一部大黄【鉴别】项, 以大黄对照药材、大黄酸对照品为对照, 薄层色谱法分离鉴别5种游离蒽醌, 分别是芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚。9家企业的大黄系列配方颗粒标准中, 除了1家企业的熟大黄未设薄层鉴别项, 其余所有标准均有相关项目, 虽然方法稍有不同, 但以5种游离蒽醌为鉴

别指标。本次检测的109批大黄配方颗粒, 薄层鉴别项均符合规定, 均可检出5种游离蒽醌的荧光斑点, 且置于氨蒸气中熏后, 斑点变为红色。

3.3 检查项对比

正品大黄中不含土大黄苷, 土大黄苷检查项可以作为掺伪投料检查方法。《中国药典》2015年版一部大黄项下也收载此项, 因此, 有必要将土大黄苷检查项列入大黄系列配方颗粒质量标准。通过对比发现, 2家企业的标准中未设此项。样品检测发现, 109批大黄配方颗粒均未检出土大黄苷。各企业标准中, 土大黄苷检查采用的方法不同, 薄层板或展开方法均有差异, 在检验时, 有的样品中斑点颜色与土大黄苷接近, 较难判断; 但用《中国药典》方法复检, 结果未检出。因此, 建议方法统一为《中国药典》2015年版一部大黄项下土大黄苷检查方法。

配方颗粒应符合《中国药典》2015年版颗粒剂通则项下有关的各项规定; 对比发现, 一家企业无【溶化性】项; 另一家企业虽有【粒度】项, 但粒度要求和药典稍有差异。

3.4 浸出物项对比

在收集的9家企业标准中, 有6个标准收载了浸出物测定项。测定结果发现, 6家企业浸出物测定高低排序与含量测定结果排序相一致, 含量测定结果相对高的企业, 浸出物测定结果也高, 因此, 浸出物数据可以体现大黄配方颗粒的质量优劣, 建议各企业标准收载【浸出物】项。

3.5 含量测定项与规格项对比

【含量测定】项与【规格】项对比见表1。

表1 不同企业大黄配方颗粒【含量测定】与【规格】项对比

企业	【含量测定】5种游离蒽醌总量	【规格】
企业一	1 g 含蒽醌总量不少于 10 mg	1 g 相当于饮片 2.4 g
企业二	0.66%	1 g 相当于饮片 7 g
企业三	1 g 含总量不少于 3.0 mg	1 g 相当于饮片 5 g
企业四	1 g 含总量不少于 7.5 mg	1 g 相当于饮片 5 g
企业五	1 g 饮片含总量不少于 2.4 mg	1 g 相当于饮片 5 g
企业六	无此项	1 g 相当于饮片 3 g
企业七	1 g 含总量不少于 3.0 mg	1 g 相当于饮片 3 g
企业八	1 g 含总量不少于 4.0 mg	1 g 相当于饮片 2.4 g
企业九	1 g 含总量不少于 2.7 mg	1 g 相当于饮片 3 g

在对比各企业【含量测定】项时发现，各企业每1 g配方颗粒相当的饮片量不同（当量不同），所以单纯对比含量值，则没有可比性。因此，【含量测定】项和【规格】项放在一起，比较大黄配方颗粒中总蒽醌含量更有意义。企业六的大黄配方颗粒无【含量测定】项。

《中国药典》2015年版含量测定包含总蒽醌和游离蒽醌两部分，纵观各企业标准中的含量测定方法，供试品溶液制备时，均有酸解的过程，因此，实际测定的是以5种游离蒽醌计算的总蒽醌含量。

大黄配方颗粒标准中【含量测定】项大部分格式为本品按干燥品计算，含芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚的总量不得少于百分之多少（或1 g配方颗粒含5种游离蒽醌总量不少于几毫克）。按【规格】项，将【含量测定】项中1 g配方颗粒总蒽醌的含量换算成1 g饮片总蒽醌的含量进行比较。从表格2可以看出，同一种配方颗粒各企业间含量限度差异大。

按《中国药典》大黄饮片标准中总蒽醌的限度计算大黄配方颗粒中总蒽醌限度转移率为3.2%~28%。

表2 大黄配方颗粒中5种游离蒽醌总量限度

企业	《中国药典》大黄【含量测定】项总蒽醌限度	大黄配方颗粒换算成1 g 饮片含5种游离蒽醌总量限度	转移率 1%
企业一	1.5%	0.42%	28
企业二		0.09%	6
企业三		0.06%	4
企业四		0.15%	10
企业五		0.05%	3.2
企业七		0.1%	7
企业八		0.17%	11
企业九		0.09%	6

注：企业六标准中无含量测定项。

本次检测的109批样品，对86批样品进行了含量测定，将含量测定结果转换为每1 g饮片含总蒽醌量（mg）进行比较。各企业不同批次产品之间含量值差异很小，质量比较稳定，但不同企业间含量测定值差异比较大。

对比各厂家所有样品含量测定平均值，对各厂家之间含量测定值进行比较。总蒽醌含量最高的厂家，含量为7.42 mg/g饮片；含量最低的厂家，为1.26 mg/g饮片。

3.6 功能与主治、用法与用量、注意、贮藏、有效期项对比

根据中药配方颗粒质量标准研究的技术要求规定，大黄系列配方颗粒标准中，【功能与主治】项、【注意】项应与《中国药典》现行版一部一致。【用法与用量】项供配方用，遵医嘱。【贮藏】项根据各品种的情况酌定。【有效期】项根据

稳定性试验确定^[1]。9家企业中，2家企业缺少【功能与主治】项、【用法与用量】项和【注意】项。

4 大黄配方颗粒质量标准及监管建议

建议大黄配方颗粒的质量标准中应有如下项目设置：【名称】项、【来源】项、【炮制】项、【制法】项、【性状】项、【鉴别】项、【检查】项（土大黄苷、符合颗粒剂项下有关规定）、【含量测定】项、【规格】项、【功能与主治】项、【注意】项、【用法与用量】项、【贮藏】项和【有效期】项。

目前市场上流通的大黄配方颗粒，都符合企业的质量标准，企业内各批次之间质量比较稳定，各企业大黄配方颗粒没有采用掺伪大黄药材入药；但是，从各企业间大黄配方颗粒对比来看，相差比较大，包括包装差异、当量差异（每1 g配方颗粒相当于的饮片量差异）、有效成分含量差异、工艺

制备差异、标准差异等, 等量饮片制成的大黄配方颗粒, 各企业间有效成分高低不一。

整体而言, 目前市场上大黄配方颗粒质量尚可, 但存在一些问题, 提出以下建议: 首先, 要控制大黄配方颗粒的质量, 入药的大黄饮片质量要可靠, 加强源头监管, 确保大黄饮片质量, 保证批次之间的质量均一。其次, 应统一大黄配方颗粒的生产工艺, 对水煎提比例、浓缩干燥制粒方法、辅料添加种类和用量进行统一, 从而对当量进行统一, 方便临床开具处方。最后, 要统一大黄配方颗粒质量标准。建议以《中国药典》大黄药材标准为对照, 参考配方颗粒质量标准制定的技术要求, 在全国范围内, 统一建立大黄配方颗粒质量标准, 使得市场上的大黄配方颗粒质量均一、安全可靠、剂量可控。

从大黄配方颗粒这一个品种的质量研究可以部分反映其他品种中药配方颗粒的质量情况。建议监管部门加大对中药配方颗粒的抽验监督, 评估市场上中药配方颗粒质量状况, 建立中药配方颗粒统一质量标准, 使配方颗粒真正做到质量可靠、安全可控, 促进中药现代化和国际化的发展。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局. 国药监注[2001]325号 关于印发《中药配方颗粒管理暂行规定》的通知[S]. 2001.
- [2] 国家食品药品监督管理总局办公厅. 食药监办药化管〔2013〕28号 关于严格中药饮片炮制规范及中药配方颗粒试点研究管理等有关事宜的通知[S]. 2013.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 关于征求《中药配方颗粒管理办法(征求意见稿)》意见的公告 2015年第283号[S]. 2015.
- [4] 国务院. 国发〔2016〕15号 国务院关于印发中医药发展战略规划纲要(2016-2030年)的通知[S]. 2016.
- [5] 李敏, 刘渝, 李丽霞, 等. 大黄配方颗粒原料药筛选研究[J]. 中药材, 2006, (4): 381-383.
- [6] 涂瑶生, 崔景朝, 陈长洲, 等. 大黄配方颗粒两种制备工艺的比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, (5): 7-8.
- [7] 李敏, 李晓芳, 李丽霞, 等. 干燥方法对大黄配方颗粒中蒽醌类成分的影响[J]. 中成药, 2006, (9): 1289-1293.
- [8] 叶殷殷. 大黄配方颗粒制备工艺及质量标准的研究[D]. 广州中医药大学, 2010.
- [9] 刘渝. 大黄配方颗粒原料药(饮片)及成品质量标准研究[D]. 成都中医药大学, 2006.
- [10] 李敏, 李丽霞, 刘渝, 等. HPLC法测定大黄配方颗粒中大黄酸、大黄素、大黄酚的含量[J]. 现代中药研究与实践, 2005, (5): 32-34.
- [11] 黄良永, 郑江萍, 梁俊, 等. 大黄配方颗粒蒽醌成分的HPLC指纹图谱研究[J]. 中国药师, 2014, 17(8): 1305-1308.
- [12] 李养学, 胥爱丽, 董玉娟, 等. 大黄配方颗粒的UHPLC指纹图谱研究[J]. 北方药学, 2014, 11(8): 8-9.
- [13] 毕晓黎, 谭志灿, 李素梅, 等. 大黄与酒大黄配方颗粒红外光谱研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 86-88.
- [14] 赵自明, 陈玉兴, 杜铁良, 等. 超微粉碎大黄配方颗粒小肠推进药理等效性研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5): 1051-1057.
- [15] 张乐. 大黄配方颗粒的药学部分研究[D]. 成都中医药大学, 2007.

(收稿日期 2019年1月11日 编辑 王雅雯)