

· 专论 ·

基于标准汤剂的中药整体质量控制模式探讨

杨立伟¹, 王海南², 耿莲³, 谭静^{4,5}, 王立新¹, 钱忠直⁴, 张伟⁴, 宋宗华^{4*}

- (1. 江苏省食品药品监督管理局认证审评中心, 南京 210001;
2. 国家食品药品监督管理总局, 北京 100053; 3. 河北省药品检验研究院, 石家庄 050000;
4. 国家药典委员会, 北京 100061; 5. 中国药科大学, 南京 210009)

[摘要] 近年来,我国中药质量控制取得了较大的进步,国内外学者陆续提出了一系列的研究策略和方法,随着指纹图谱或特征图谱、一标多测以及多组分薄层色谱鉴别在 2015 年版《中国药典》中的广泛应用,“中药整体质量控制”框架越来越清晰。同时,有学者提出了中药饮片标准汤剂的概念,初步对标准汤剂的内涵及外延进行了阐述,并对其制备工艺及质量控制方法作了归纳。本文明确了标准汤剂的概念、属性及制备方法,并通过案例说明标准汤剂对单方制剂与经典名方等产品研发、质量控制及上市后再评价的意义和作用。讨论了基于标准汤剂的中药整体质量控制模式及案例分析,为中药整体质量控制提供了方法和参考。

[关键词] 标准汤剂; 中药; 配方颗粒; 经典名方; 中药整体质量控制

[中图分类号] R24;R22;R289;R28;R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)08-0001-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20180891

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180214.1523.021.html>

[网络出版时间] 2018-02-15 9:47

Discussion on Whole Quality Control Mode of Traditional Chinese Medicine Based on Standard Decoction

YANG Li-wei¹, WANG Hai-nan², GENG Lian³, TAN Jing^{4,5},
WANG Li-xin¹, QIAN Zhong-zhi⁴, ZHANG Wei⁴, SONG Zong-hua⁴

- (1. Center for Certification & Evaluation, Jiangsu Food and Drug Administration, Nanjing 210001, China;
2. China Food and Drug Administration, Beijing 100053, China;
3. Hebei Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050000, China;
4. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China;
5. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] In recent years, great progress has been made in the quality control of traditional Chinese medicine (TCM), a series of research strategies and methods have been put forward successively by scholars at home and abroad. With the extensive application of fingerprint, multi-measurement with a single standard, multi-component thin-layer chromatography in the 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia*, the framework of the whole quality control of TCM is more and more clear. In the meantime, some scholars put forward the concept of standard decoction of prepared slices of Chinese crude drugs, and they described the connotation and denotation of standard decoction initially, and summed up its preparation technology and quality control method. This paper

[收稿日期] 20180131(059)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81102416)

[第一作者] 杨立伟,主任药师,博士,从事中药质量控制及工艺研究,E-mail:67159283@qq.com

[通信作者] * 宋宗华,主任药师,博士,从事中药质量控制研究,E-mail:songzonghua@chp.org.cn

defined the concept of standard decoction and discussed its properties and preparation methods; and illustrated its function and significance in product development, quality control, and post-marketing drug evaluation of single or classical formulas. The whole quality control mode of TCM based on standard decoction were investigated based on case analysis. The paper provides a method and reference for the whole quality control of TCM.

[Key words] standard decoction; traditional Chinese medicine (TCM); dispensing granules; classical formulas; whole quality control mode of TCM

纵观中药质量控制的发展历程,每一次进步都离不开分析检测方法与技术的提升,也离不开检测仪器的更新换代。当下随着更高端的检测设备的普及,如质谱检测器、核磁共振仪等,液质联用、气质联用及核磁检测等技术逐步被应用到中药的质量控制中,检测的灵敏度、准确度及专属性不断提高。精密的仪器设备保证了检测数据的准确可靠,但这样的检测数据不一定能完全体现中药产品的内在质量。众所周知,每味中药材都含有多种组分,一种或其中几种组分并不能代表药材的全部疗效,如黄芩中黄芩苷的质量分数 > 10%,但黄芩苷的疗效并不能等同于黄芩的疗效,因此仅仅对几种物质成分进行定性或定量控制并不能全面评价中药材或中成药的内在质量。中药内在质量不同于化药,前者是以多组分作为一个整体来发挥疗效,而后的组分简单、疗效机制清楚,因此来源于化药的质量控制模式难以在中药内在质量控制中发挥根本作用,中药应建立适合自身的质量控制模式。

近年来,我国中药质量控制取得了较大的进步,国内外学者陆续提出了一系列的研究策略和方法^[1-6],随着指纹图谱或特征图谱、一标多测以及多组分薄层色谱鉴别在 2015 年版《中国药典》中的广泛应用,“中药整体质量控制”框架越来越清晰。陈士林等^[7]提出了中药饮片标准汤剂概念,初步对标准汤剂的内涵及外延进行了阐述,并对其制备工艺及质量控制方法作了归纳。2016 年 8 月国家药典委员会在《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》(以下简称《技术要求》)中明确提出了“标准汤剂”的概念。2017 年 10 月国家食品药品监督管理总局在《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定(征求意见稿)》(以下简称《管理规定》)中也提出了“标准煎液”的概念,这与《技术要求》中的标准汤剂如出一辙,即在传统中药的大生产过程中,为保证临床疗效不降低、毒性不增加,而设计的一个中间过渡对照物。其是大生产中制剂工艺筛选及标准制订的依据和准绳。从生产工艺的角度来看,中药配方颗粒类似单方的中成药制

剂,故本文统一用标准汤剂来探讨单方制剂或复方制剂的中药整体质量控制模式。标准汤剂概念的提出,对引领行业发展布局、推动中药产业新格局的形成,对规范配方颗粒市场、促进配方颗粒质量升级具有深远影响,同时也为经典名方的研究提供了新的思路和技术手段。

1 标准汤剂的概念

日本汉方药对内服制剂提出了标准汤剂的概念,要求制定标准汤剂的化学基准与生物学基准。对于中间体及成品应提供化学、生物学上与标准汤剂具有统一性的研究资料,确保化学成分及药效作用与标准汤剂具有一致性^[8]。标准汤剂中的“标准”主要涵盖了投料药材的道地性、提取工艺的统一性及质量控制的严谨性,这基本保证了日本汉方药疗效和质量的稳定性和均一性,受到了社会的普遍认可与欢迎。

《技术要求》和《管理规定》分别对标准汤剂和标准煎液作出了以下定义:标准汤剂系遵循中医药理论,按照临床汤剂煎煮方法规范化煎煮,固液分离,经适当浓缩制得或经适宜方法干燥制得,作为衡量中药配方颗粒是否与临床汤剂基本一致的标准参照物。标准煎液是指以古代医籍中记载的古代经典名方制备方法为依据制备而得的中药药用物质,除成型工艺外,其余制备方法应与古代医籍记载基本一致。标准煎液应作为经典名方制剂药用物质确定的基准。我国学者通过对数百种中药饮片汤剂进行系统研究^[9],并在此基础上将传统理论-临床应用-现代工艺三者相结合,提出中药饮片标准汤剂是以中医理论为指导、临床应用为基础,参考现代提取方法,经标准化工艺制备而成的单味中药饮片水煎剂,用于标准化临床用药,以保障用药的准确性和剂量的一致性。

2 标准汤剂的属性

2.1 传统中医药理论的传承 标准汤剂遵循传统的中医药理论,按照古法工艺制备而成,在融合现代煎药设备及工艺特点基础上极大地保存了传统工艺的完整性^[10]。大部分古籍记载的经典名方对药

材来源、炮制方法、配伍比例、煎煮时间(先煎后下)及加水量等均有明确的要求,这也是标准汤剂制备应遵循的基本原则和要求。对于部分提取方法记载不清楚的经典名方,其提取工艺筛选应参照 2009 年国家中医药管理局发布的《医疗机构中药煎药室管理规范》执行。这要求在成药的制剂工艺优化时,不应以一种或几种指标性成分的高低作为判断工艺优劣的标准,而应以标准汤剂各主要指标为核心开展研究。在临床应用时,还规定其功能主治范围不能超出传统的使用范围,日本“小柴胡汤事件”就是血的教训,应引起业界的重视。

2.2 代表了制剂的整体内在质量 首先,标准汤剂应从药材源头进行把关,保证投料药材的代表性;对制备过程进行控制,保证制备工艺的标准化;采用指纹图谱、指标成分含量相结合的多组分质控模式,从整体上对标准汤剂进行质量控制,以保证其质量均一、稳定^[11]。其次,除了成型工艺外,标准汤剂与制剂的其余质量控制指标均基本一致,因此是制剂内在质量的实物对照,是大生产提取工艺优化及其质量标准制订的依据。以这个实物对照为指导,可以从出膏率、含量测定、指标成分转移率及指纹图谱等方面对大生产工艺进行优化,从而指导生产出与标准汤剂内在质量一致的成品制剂;此外,以标准汤剂为对照,运用现有的药物分析手段,如多组分薄层色谱、一标多测或指纹图谱等,从多维度开展成品制剂的质量标准研究,实现真正意义上的“中药整体质量控制模式”。

3 标准汤剂的制备

在《技术要求》中配方颗粒的标准汤剂制备包括煎煮、固液分离、浓缩和干燥等步骤,应固定方法、设备、工艺参数和操作规程;在《管理规定》中强调制备方法应与古代医籍记载基本一致,可变化的是成型工艺,要求固定方法、设备、工艺参数和操作规程,建立相应过程控制方法,通过出膏率、含量测定、指纹图谱或特征图谱等确保标准煎液批间质量基本一致及可追溯。前者对标准汤剂的制备方法有了详细规定,强调对古今文献及中药药性、药用部位、质地等因素研究的基础上,建立配方颗粒的制备工艺。后者对制备方法虽然没有详细的规定,但应循从古法,保证制备方法与传统记载基本一致是经典名方研究成功的关键。制备标准汤剂应重点做好以下几点。

3.1 确保投料饮片的代表性 在以上 2 个文件中均明确要求 15 批次以上的饮片分别制备标准汤剂,

依据相关的均值制订限度及范围,这里的 15 批样品应是经评价确认药材质量符合既定条件的具有代表性的中药饮片。因此在药材收集时,建议在药材资源评估的基础上,有目的地收集药材。比如黄芪药材,野生资源几乎枯竭,市场上以栽培品为主^[12],因此采集样品应以栽培品为主。栽培品中既有蒙古黄芪也有膜荚黄芪,前者的现代主产区在甘肃、内蒙古、山西和宁夏一带;后者的新产区在山东、河北等省份(传统在东北三省)。故收集蒙古黄芪应集中在甘肃、内蒙古、山西和宁夏等省区,收集膜荚黄芪集中在山东和河北两省。从质量的角度考虑,应评估蒙古黄芪和膜荚黄芪 2 种栽培品与野生品种的质量差异并建立合理的控制方法,例如化学指纹图谱。

3.2 保证制备工艺与传统制备方法一致 比如汤剂,传统上以水煎煮提取为主,经适当的浓缩后即可服用。因此,《技术要求》和《管理规定》要求这类制剂应保持水煎煮的提取工艺,可根据煎煮工具适当调整煎煮的工艺参数,比如加水量、煎煮时间及次数等;强调物理方式固液分离,如过滤、离心等方式,现在常用的醇沉工艺就不符合要求了;浓缩工艺和干燥工艺应注意温度的控制,并比较前后的物质基础有没有变化;最终以浓缩浸膏或冻干品为基本成型状态。

3.3 整体质量的过程控制 研究中应建立出膏率、指标成分的含量测定及转移率、指纹图谱或特征图谱等整体质量控制的检测方法,通过对多批次代表性样品检测结果的数据统计分析,制定合理的控制限度,并将这些检测方法与限度指标用于“药材-饮片-汤剂-浸膏或固体制剂”的过程质量控制中,确保汤剂制备过程中物质组分变化的可追溯性和合理性。

4 标准汤剂的应用

4.1 标准汤剂是大生产提取工艺优化及其质量标准制订的依据和准绳 标准汤剂的出现,彻底改变了工艺参数优化的理念,其不以某些成分高低论质量,强调传统的才是最佳的选择。例如某单味制剂和标准汤剂各主要控制参数见表 1。

由表 1 可知,与标准汤剂比较,该单味制剂的指标成分的含量及转移率、指纹图谱相似度均符合要求,但出膏率接近范围的下限,这时应调整提取工艺参数,如加水量、煎煮时间等,让成品的出膏率接近标准汤剂的平均值,以保证大生产的样品质量接近标准汤剂。同样的道理,如果单味制剂中指标成分的含量及其转移率或指纹图谱相似度等指标偏离标

表 1 某单味制剂和标准汤剂的主要控制参数

Table 1 Main control parameters of a single formula and standard decoction

制剂	出膏率/%		丹酚酸 B 质量分数/%		丹酚酸 B 转移率/%		指纹图谱相似度	
	平均值	范围	平均值	范围	平均值	范围	平均值	范围
标准汤剂	45 (n=15)	35~50	4.7 (n=15)	3.0~6.8	57 (n=15)	27~72	0.95 (n=15)	0.90~0.98
单味制剂	35 (n=3)	33~37	4.4 (n=3)	4.2~4.7	50 (n=3)	50~55	0.93 (n=3)	0.91~0.94

注:煎煮/提取工艺均为第 1 次加 9 倍量水提取 30 min,第 2 次加 7 倍量水提取 20 min。

准汤剂的主要指标范围,那就要对生产工艺参数进行适当的优化以满足要求。

4.2 标准汤剂是中成药品种二次开发的参比制剂

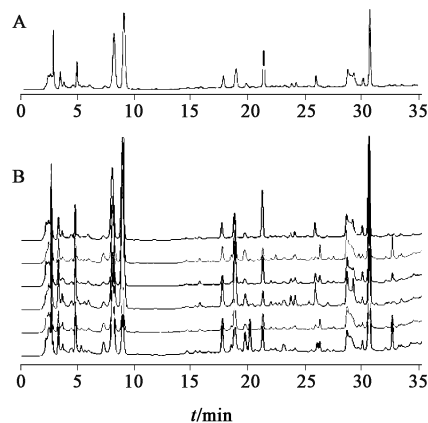
由于历史的原因,我国已上市的来源于经典名方的中成药制剂在上市时往往缺少合理的工艺评价研究,也未开展整体质量控制研究,其内在质量与传统汤剂往往存在较大的差异,是急需开展二次开发研究的品种^[1]。这部分产品二次开发时,可按本文介绍的方法建立相应的标准汤剂,运用整体质量控制方法,通过比较已上市成品与标准汤剂之间的整体质量差异,找出老品种的质量缺陷,然后有的放矢地开展工艺参数优化研究,提高老品种的内在质量,增强临床用药的有效性和安全性。

4.3 标准汤剂为上市中成药整体质量评价提供标尺

我国中成药单品种批准文号多、生产厂家多,再加上复杂的中药材来源,市场上同一种成药,不同厂家之间的质量差异较大,如何评价上市中成药内在质量差异是一个棘手的问题^[13-15]。标准汤剂的出现为上市中成药整体质量评价提供了一个客观的标尺,且可操作性强。本课题组委托北京市药品检验所建立了甘草配方颗粒的标准汤剂,以其指纹图谱为对照,对市场上 6 家生产企业的样品(每家 3 批,共 18 批)进行了指纹图谱比较,见图 1。结果发现不同厂家之间的产品质量存在一定差异,相似度在 0.85~0.97,相似度越高其品质越接近标准汤剂,说明质量更好。如果按照 6 家企业的样品平均生成的指纹图谱计算,高品质样品的相似度可能不高,这对产品质量的评价就不客观、也不科学。没有标准汤剂作为参考,唯成分或指纹图谱等指标的多少、高低等指标来评价不同厂家之间产品质量的内在差异,可能会与临床疗效南辕北辙。

5 中药整体质量控制模式

中药整体质量控制是业界的共识,近几版《中国药典》均强调中药整体质量控制的重要性^[3,6]。何为中药整体质量控制、如何开展中药整体质量控制,其模式是什么?笔者认为,中药整体质量控制是



A. 标准汤剂;B. 不同厂家的样品

图 1 甘草配方颗粒的 HPLC 指纹谱比较

Fig. 1 Comparison of HPLC fingerprints of Gancuo dispensing granules

指在中医临床用药的指导下,利用药物分析的综合技术和方法对代表性的中药材(饮片)或中成药从宏观到微观的全面质量分析,并在分析评价的基础上制订合理的控制方法和指标,以达到控制产品内在质量的目的。

中药质量控制的进步依赖于 2 个核心要素的持续发展,一个是实物对照,如对照药材(对照提取物)和对照品;另一个是质量控制手段,如显微镜、薄层色谱扫描仪、高效液相色谱仪等设备以及指纹图谱或一标多测等方法。纵观近几版《中国药典》,一标多测等多组分含量测定逐渐增加,特征图谱或指纹图谱应用越来越广泛。遗憾的是对照品不易获得以及方法重复性等现实问题限制了以上 2 种方法的应用,因此,中药整体质量控制模式一直进步缓慢。标准汤剂的出现彻底改变了现有的中药质量控制理念,以整体对照物质为对照进行质量控制,实现了真正意义上的整体质量控制,使可检测的范围和数量无限大,几乎不增加检测成本,检测方法的重复性显著提高。本课题组以复方丹参片的标准汤剂为对照开展了薄层色谱鉴别研究,将标准汤剂和待测样品分别作为一个复方的整体物质,按物质组分的

极性大小分别制备供试品溶液,并将其在不同展开系统中展开,选择合适的显色条件,在适宜的条件检视,可实现 20 多个特征峰的鉴别,基本达到了整体质量控制的目的,见表 2 和图 2。如果用液相色谱/紫外检测器系统检测,可以分别在波长 203 nm 或波长 270 nm 下建立 2 张指纹图谱分别对三七皂苷类

和丹参组分进行控制;如果用液相色谱/质谱检测器系统检测,以总离子流或选择离子建立指纹图谱,可实现对有紫外吸收和无紫外吸收的物质成分同时检测。由于是以标准汤剂作为随行对照,以上建立的指纹图谱重复性好,可基本实现了整体物质的全面检测。

表 2 复方丹参片中各组分的薄层鉴别系统

Table 2 Thin layer identification system of each component of compound Danshen tablets with standard decoction as control

组分	提取方法	展开系统	显色剂	检视条件
低极性	乙醚超声	甲苯-乙酸乙酯(19:1)	2% 香草醛硫酸	白光
中等极性	70% 甲醇回流 + 正丁醇萃取	环己烷-乙酸乙酯-甲醇(5:2:1)和二氯甲烷-无水乙醇-水(70:45:6.5)	10% 硫酸乙醇	白光,254 nm 和 366 nm ¹⁾

注:¹⁾366 nm 处检视时展开系统为二氯甲烷-无水乙醇-水(70:45:6.5),其他检视条件下展开系统为环己烷-乙酸乙酯-甲醇(5:2:1)。

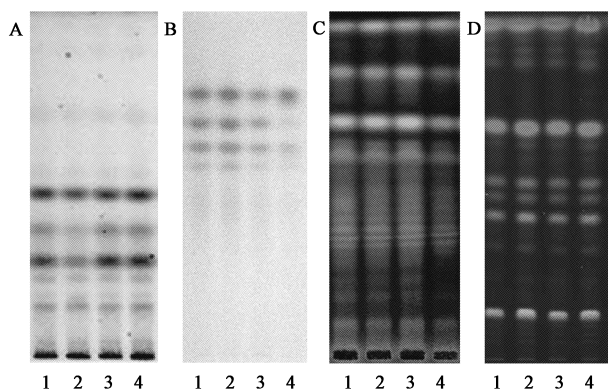


图 2 复方丹参片的 TLC
A. 低极性组分; B. 中等极性组分(白光); C. 中等极性组分(254 nm); D. 中等极性组分(366 nm); 1~3. 样品; 4. 标准汤剂

图 2 复方丹参片的 TLC

Fig. 2 Thin layer identification chromatograms of compound Danshen tablets with standard decoction as control

6 讨论

本文讨论的标准汤剂或标准煎液,从狭义的角度来看,是指传统汤剂的对照用参照物。如果是传统的丸剂、散剂等其他剂型,也可以参照此理念制备相应的对照用参照物,其制备方法应与传统工艺一致,但其属性、应用及用途均类似汤剂,因此,从广义的角度,也可以把散剂、丸剂等其他制剂的对照用参照物暂称之为标准汤剂。

标准汤剂作为经典名方制剂的质量基准和衡量中药配方颗粒的标准参照物,在经典名方和单味制剂开发中均承担了一个临时对照物质的角色,其比对照药材或对照品更接近药味本身,不但体现了所含药味的整体物质基础,也蕴含了制备工艺过程的影响因素。中国食品药品检定研究院聂黎行等^[4]已经制订了《中药对照制剂研制指导原则和技术要

求》,该文中提到的中药对照制剂与标准汤剂有异曲同工之处。随着研究和不断使用经验的不断积累和完善^[3,5],标准汤剂作为正式对照物质也许只是时间问题。

中药材常常有多基原,如 2015 年版《中国药典》(一部)黄连项下记载了味连、雅连、云连 3 个种,不同的药材来源会得到不一样的标准汤剂,因此制备一个标准汤剂并赋予其科学的控制标准是研究的重点和难点。建议在单味制剂或经典名方的标准汤剂研制和起草工作过程中,尽可能的选取市场上产量大、质量稳定的固定基原药材开展研究,必要时对不同基原的药材开展对比研究,在标准制订时应设置有区分性的检测指标。

运用标准汤剂优化而来的生产工艺生产的制剂最接近于临床上汤剂的物质基础,大大提高了产品的内在质量,保障了其临床疗效,值得在单味制剂或复方制剂研发中推广应用,是中药配方颗粒开发与利用的关键所在,还可以进行中药复方标准汤剂的研究,为中药经典名方开发和应用提供数据支撑。

[参考文献]

- [1] 张伯礼,范骁辉,刘洋,等. 中成药二次开发战略及其核心技术体系[J]. 中国中药杂志, 2013, 33(22): 3797-3800.
- [2] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中草药中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [3] 陈沛,金红宇,孙磊,等. 对照提取物在中药整体质量控制中的应用[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(2): 185-195.

- [4] 聂黎行,戴忠,马双成. 中药对照制剂研制指导原则和技术要求[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(19): 3672-3675.
- [5] 孙国祥,张玉静,孙万阳,等. 中药一致性评价关键问题——中药标准制剂控制模式和定量指纹图谱检查项[J]. 中南药学, 2016, 14(10): 1026-1032.
- [6] 吴婉莹,果德安. 中药整体质量控制标准体系构建的思路与方法[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 351-356.
- [7] 陈士林,刘安,李琦,等. 中药饮片标准汤剂研究策略[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1367-1375.
- [8] 周瑜. 日本汉方浸膏制剂的制造与品质管理[J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(6): 517-520.
- [9] 陈士林. 中药饮片标准汤剂. 第一卷[M]. 北京: 科学出版社, 2018.
- [10] 张鹏,邬兰,李西文,等. 人参饮片标准汤剂的评价及应用探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 2-11.
- [11] 于小红,赵嵘,代云桃,等. 党参标准汤剂质量评价的建立[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 24-29.
- [12] 秦雪梅,李震宇,孙海峰,等. 我国黄芪药材资源现状与分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(19): 3234-3238.
- [13] 冯有龙,曹玲,史清水,等. 关于中药评价性抽验中探索性研究的几点思考[J]. 药物评价研究, 2011, 34(5): 339-342.
- [14] 戴忠,鲁静,朱炯,等. 关于中药国家评价性抽验的思考[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(2): 93-98.
- [15] 李莉,承晨,谢文明. 2012 年跌打丸评价性抽验结果与质量评价[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(8): 467-470.

[责任编辑 刘德文]