

健胃消食片的优质评价应用分析

赵桢熠¹, 肖鹿昆¹, 陈莎¹, 郭丛¹, 刘玉珍², 王之光², 刘艳^{1*}, 刘安^{1*}

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 中华全国工商业联合会医药业商会, 北京 100101)

[摘要] 健胃消食片作为常见的“一品多家”中成药品种,生产厂家较多、市场销售额大,但产品质量参差不齐、市售价格差异较大。基于此,笔者应用以质量为核心的优质中成药评价标准,基于品种的全生产周期,从原料选材、生产过程、质量控制及上市后研究等角度开展健胃消食片的品质评价。评价结果显示,不同厂家健胃消食片优质评价得分差别大(35~66分),说明其品质存在较大差异。在实际生产中,厂家普遍对原料质量的重视度不够,原料优质性体现不足,尤其是原料的一致性控制较差,得分率43%;药品生产质量管理规范作用明显,生产过程得分普遍较高,平均得分率62%,最高达80%,厂家工艺先进性突出;产品质量控制得分率仅31%,内控质量标准几乎停留在国家标准设立的“合格线”,产品一致性不足;上市后研究重视程度不足,平均得分率37%,品牌知名度和市场占有率高的厂家产品得分较高,其余厂家落后较大。此次评价结果符合整体预估,可为优质中成药评价提供参考实例。

[关键词] 中成药; 一品多家; 优质评价; 健胃消食片; 生产周期; 一致性评价; 高效液相色谱法(HPLC)

[中图分类号] R22;R28;R94;O657.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)21-0138-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220159 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220107.1548.004.html>

[网络出版日期] 2022-01-07 20:38

Application and Analysis of High-quality Evaluation for Jianwei Xiaoshi Tablets

ZHAO Anyi¹, XIAO Lukun¹, CHEN Sha¹, GUO Cong¹, LIU Yuzhen²,
WANG Zhiguang², LIU Yan^{1*}, LIU An^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Medical and Pharmaceutical Commercial Association,

All-China Federation of Industry and Commerce, Beijing 100101, China)

[Abstract] Jianwei Xiaoshi tablets, as a common variety of Chinese patent medicine with "one product with many manufacturers", have many manufacturers and huge market sales. However, the phenomenon about uneven quality and discrepant price is prominent. Based on this, this study was carried out for the quality evaluation of Jianwei Xiaoshi tablets by applying the high-quality evaluation criteria with the quality as core for Chinese patent medicine, which was based on the full production cycle, from the multi-dimension including raw material selection, production process, quality control, post-marketing research and so on. The evaluation results showed that the quality evaluation scores of Jianwei Xiaoshi tablets from different manufacturers varied greatly (ranging from 35 to 66), indicating that the quality was significantly different. In the actual production, generally inadequate attention was paid to the quality of raw materials, and the quality of raw materials was insufficient with the score ratio of 43%, especially the poor consistency control of them. The role of good manufacturing practice was obvious, and the scores of production process were generally high with the average

[收稿日期] 2021-11-22

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(C12021A04515);中国中医科学院自主创新课题(L2019005)

[第一作者] 赵桢熠,在读博士,从事中药化学及分析研究,E-mail:anyi13718379931@163.com

[通信作者] *刘艳,博士,副研究员,硕士生导师,从事中药质量控制技术和经典名方开发研究,E-mail:yliu1980@icmm.ac.cn;

*刘安,博士,研究员,博士生导师,从事中药质量标准及中药新药开发研究,E-mail:aliu@icmm.ac.cn

score ratio of 62%, and the maximum up to 80%. The technological advancement of the manufacturer was outstanding. The score ratio of quality control was only 31% that the internal quality standard of each manufacture almost stayed at the qualified line, which was equal to the national standard, and the consistency of products was insufficient. The post-marketing research was lacking with the score ratio of 37%. Manufacturers with high brand awareness and market share were upper scores, while the others lagged far behind. The results of this evaluation are in line with the overall prediction, which can provide a reference for the high-quality evaluation of Chinese patent medicine, and supply the scientific data for high-quality and high-price application.

[Keywords] Chinese patent medicines; one product with many manufacturers; high-quality evaluation; Jianwei Xiaoshi tablets; production cycle; consistency evaluation; high performance liquid chromatography (HPLC)

中成药具有便于携带、服用方便等优势^[1-3],但在质量方面仍存在一些质量问题。如国家药品监督管理局在对上市品种的抽检中发现,目前仍存在小比例药品质量不合格的现象,在2020—2021年317批次药品抽检中,50批中成药(占比15.8%)为不合格产品,并对此提出了“监管部门要时刻提醒生产企业强化质量主体意识,始终把药品质量与安全放在第一位,在各生产环节中充分防控风险”的要求^[4]。而对于大部分的合格品种,产品质量的差异较为突出^[5-6],由于药品质量直接影响其疗效,且关乎患者的生命健康,因此中药的质量分析与提升仍是当前研究的热点与需求。

“一品多家”是指某一中成药品种,由具备国家药品监督管理局审批的批准文号的多个生产企业共同生产出售,如六味地黄丸、强力枇杷露、藿香正气水等。在实际应用中,“一品多家”品种是大品种中成药的重要组成部分,也是《国家基本药物目录》的重要组成部分,使用范围广。然而,多厂家的生产销售也带来了较多困扰,由于利润、竞争等商业要求,导致同品种中成药市售价格波动较大、产品质量差异明显等问题^[7-10],给临床选择和使用造成了一定困扰。同时,针对当前中成药集采问题,优质的产品是核心所需。因此,如何有效区分中药品质优劣便是关键。

为推动药品优质优价政策实施,破解中成药集采困境,本课题组于2018年建立了“以质量为核心的优质中成药评价标准”^[11],集成了从原料、生产、质量控制、上市后研究等多维度全生产周期的评价策略。原料质量是中成药质量的基础,是中成药生产流程化的前提条件,对成品的质量及疗效发挥具有核心作用;生产过程是中成药的具体形成环节,各单元环节对中成药的质量均有影响;建立和完善质量控制标准是当前提升中成药质量的关键控制

手段,特别是产品质量的一致性控制;药物上市后研究是确保用药安全、有效的重要手段,也是对新药评价的扩大和延伸。本评价标准在多个品种的实践中不断完善,已具有合理、明确的优质中成药评价作用。通过联合中华全国工商业联合会医药业商会,已共同开展两届全国中成药优质产品评选工作,并顺利评选出6个常见“一品多家”品种的优质产品^[12-13]。

健胃消食片属于第二届全国优质中成药评选品种。处方由陈皮、山楂、太子参、炒麦芽、山药组成,具有健胃消食功效。临床主要用于脾胃虚弱所致的食积,证见不思饮食、噯腐酸臭、脘腹胀满^[14]。本品属非处方药(OTC),其药味均为药食同源成分,彼此配伍成方,疗效明确,应用广泛。据国家药品监督管理局数据记载,健胃消食片的批准文号共计56个;市场调研发现,当前健胃消食片的常见市售厂家亦有5~8家。同时,据报道,该品种存在不同厂家产品价格(每片0.15~0.42元不等)、质量差异较大的现象^[15-19]。而当前研究主要集中于不同批次产品指标成分含量差异的比较,尚无对不同厂家健胃消食片生产全周期进行优质评价和系统分析的研究报道。因此,针对消化类常用药健胃消食片,其优质性评价结果与指引作用具有重要意义。本文针对此次征集的5个健胃消食片生产厂家的优质评选结果进行深入分析解读,旨在反映品种质量现状及优劣,突出优质健胃消食片,以期全面促进该品种的高质量发展。

1 材料

ME204T/02型1/1万电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司],XSR105/A型1/10万电子分析天平(瑞士Mettler-Toledo公司),1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司,包括G1311B型四元梯度泵,G1329B型自动进样器,G1316A型柱温箱,

G4212A型二极管阵列检测器)。芸香柚皮苷、橙皮苷对照品(成都普思生物科技股份有限公司,批号分别为PS011543、PS010632,纯度均 $\geq 98\%$),水为娃哈哈纯净水,乙腈、磷酸为色谱纯,其他试剂均为分析纯。健胃消食片样品来自5个厂家(编号依次为S1~S5),各厂家5个不同批次样本,共25批(批号分别为S1:201806007、201812006、201901012、201905031、201912010, S2:180659、181080、191186、191293、200101, S3:20040001、20060001、20070085、20050002、20070076, S4:190101、200105、200404、190301、200304, S5:180402、190202、190323、190506、200311),参评样品涵盖市场流通主要产品,具有评价意义。

2 方法

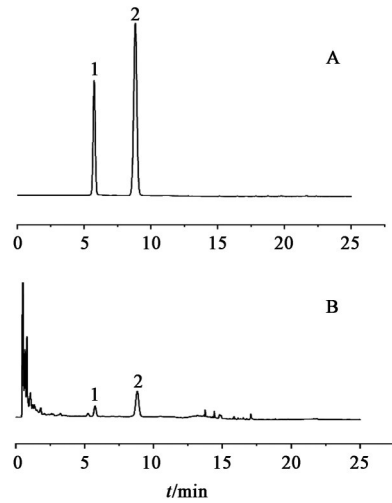
2.1 优质中成药评价标准 采用“以质量为核心的优质中成药评价标准”作为评价准则^[11],优质中成药评价细则见增加出版附加材料,对收集的样品进行优质评选。由厂家提供生产证明材料;结合本课题组建立的健胃消食片含量测定方法,测定待评价产品的质量一致性;经专家评价打分(专家数为单数,得分去掉最高与最低分后计算平均分),各厂家按实际得分(质量常数)排序,并根据百分质量常数进行优质层次划分(百分质量常数=样品的质量常数/所有参评样品的最高质量常数 $\times 100$)。其中,“质量控制”项基于本课题组提出的中成药质量一致性研究思路^[20],建立健胃消食片多成分含量测定方法,对参评的样品进行质量一致性评价。从当前药理活性研究^[21-29]和质量控制技术^[30-33]报道可知,橙皮苷和芸香柚皮苷是健胃消食片主要的健胃、消食、散积活性成分,可作为其质量控制的指标成分,故建立同时测定健胃消食片中芸香柚皮苷和橙皮苷含量的高效液相色谱法(HPLC)。

2.2 芸香柚皮苷和橙皮苷的HPLC含量测定

2.2.1 色谱条件 采用Poroshell 120EC-C₁₈色谱柱(4.6 mm \times 50 mm, 2.7 μ m),柱温30 $^{\circ}$ C,检测波长282 nm,流动相0.1%磷酸水溶液(A)-乙腈(B)梯度洗脱(0~10 min, 85%A; 10~25 min, 85%A~15%A),流速1 mL \cdot min⁻¹。色谱图见图1。

2.2.2 对照品溶液的制备 取芸香柚皮苷与橙皮苷对照品适量,精密称定,加甲醇制成每1 mL分别含芸香柚皮苷0.098 mg和橙皮苷0.210 mg的混合对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 取本品5片,研细,取约2 g,精密称定,精密加入甲醇20 mL,称定质量,超



注:A.混合对照品;B.供试品;1.芸香柚皮苷;2.橙皮苷

图1 健胃消食片的HPLC

Fig. 1 HPLC of Jianwei Xiaoshi tablets

声处理20 min(600 W, 40 kHz),放冷,称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,0.45 μ m微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.2.4 方法学验证 取芸香柚皮苷与橙皮苷对照品适量,精密称定,加甲醇制成每1 mL含芸香柚皮苷0.489 mg和橙皮苷1.052 mg的混合对照品母液;分别精密量取该母液1 mL于1、2、5、10、20、50 mL量瓶中,加甲醇分别稀释至刻度,得系列混合对照品溶液,按2.2.1项下色谱条件测定,以各指标成分质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,计算芸香柚皮苷和橙皮苷的线性回归方程及线性范围。分别取健胃消食片(批号20050002)适量,按2.2.3项下方法制备供试品溶液,按2.2.1项下色谱条件测定。其中,同日连续进样6次测定计算其日内精密密度,连续3 d进样测定其日间精密密度;分别在供试品溶液制备后0、2、4、6、8、12、24 h进样,测定其稳定性;平行制备6份供试品溶液,考察该方法的重复性。取已知指标成分含量的健胃消食片(批号20050002)适量,样品量减半,加入等量对照品,平行6份,按2.2.3项下方法制备供试品溶液,按2.2.1项下条件测定,计算各指标成分加样回收率及相对标准偏差(RSD)。

3 结果与讨论

3.1 原料选材 参评厂家的“原料选材”项平均分12.8分,得分率43%,整体得分较低,实际得分见表1,说明生产厂家对原料重视程度普遍不足,尤其在保障原料质量一致性方面仍有较大的提升空间;饮片规格等级低仍是原料质量的主要问题,建立切实可行的饮片等级划分标准是饮片质量研究的迫切需要^[34-37]。

表1 健胃消食片各参评厂家的“原料选材”项得分

Table 1 Scores of raw material selection of each participating manufacturer of Jianwei Xiaoshi tablets 分

分项(分值)	内容(分值)	厂家得分					平均值
		S1	S2	S3	S4	S5	
药材质量(10)	固定来源(5)	1	1	1	1	1	1.0
	物种清晰(5)	2	2	2	2	2	2.0
饮片质量(20)	炮制规范(5)	4	5	5	3	4	4.2
	质量一致性(8)	4	1	5	1	1	2.4
	规格等级(4)	1	1	1	1	1	1.0
	存储条件(3)	3	2	2	2	2	2.2

药材“固定来源”的设定是基于中药材具有天然属性的特征,其质量受多方面生态因素影响,因此产地固定较为重要。评价标准依据药材来源不同,设置不同分数。据资料反馈,参评厂家药材来源多为外购,原料供应产地较多,实际收集仅固定到省份,对于保障产品的质量均一性不利。如厂家S2的山药产地为河北、山楂产地为山东、陈皮源于湖北等,未提供更加明确的药材产地证明,无法保证更为“专一”的原料来源,针对原料药的溯源探究还有待强化。关于原料物种鉴定,各参评厂家对生产使用的药材均采用法定要求进行检测,保证药材质量合格;但均未采用更为丰富的鉴定手段,药材基原研究不充分,优质性亦无法体现。

关于投料饮片的质量评价,各厂家“炮制规范”类别得分均较高,参评厂家所用饮片多来自固定或自有饮片厂,均能按规定方法炮制加工饮片。如厂家S3委托亳州市中信中药饮片厂加工太子参、陈皮、炒麦芽、山楂等饮片,并提供上游企业饮片加工标准作业程序(SOP)证明,饮片工艺规程明确,此项评价得满分。厂家S3在饮片“质量一致性”方面得分较好,提供的饮片质量检验报告规范,并包含相关外源性污染控制数据。厂家在保证饮片质量检验合格的基础上,其投料饮片质量一致性较佳,5批陈皮的质检报告提示其橙皮苷含量变化范围<30%。但是该厂家尚未形成系统的饮片一致性控制方法与标准。因此,建议各厂家应重视药材及饮片一致性的源头控制,以保障中成药的质量一致性。所有参评厂家在饮片规格方面得分较低,当前该品种使用的原料皆为统货或者更低,这与目前中药饮片等级划分没有统一标准有一定关系,提示合理的中药饮片等级评价方法亦是中成药质量提升的关键所在。在存储条件方面,厂家S1提供了完备的库房监测记录,如温度、湿度等,记录内容规范严谨;此外,

厂家S2~S5的饮片储存均严格按照规范要求,可保证原料药存储的稳定性。

3.2 生产过程 “生产过程”项平均得分15.6分,得分率62%,相较于其他评价项目,此项得分整体较高,说明实施药品生产质量管理规范(GMP)对保障生产过程规范性作用明显,智能制造能够全面促进中药产品质量提升。由表2可知,在生产规范完善性方面,各厂家都能达到3分及以上,说明厂家生产都有较明确的全过程SOP和较完整的过程记录。如厂家S2关键岗位SOP记录表明,其建有详细的净选、洗润、干燥、灭菌、粉碎、水提、浓缩、称量配料、制粒、压片、包衣、内包装及外包装岗位标准操作及清场操作规程,整体岗位操作规范化、标准化。关于技术工艺,各厂家实际得分为4分及以上,表明厂家实际工艺均实现关键设备自动化,整体工艺较为先进。厂家S3得分最高,其拥有智能生产线和国内单体面积最大的中药科研中心,健胃消食片的生产过程已实现全自动化,所建立的基地主要进行中药提取环节,是国家智能制造新模式专项示范项目和国内第1个中药提取智能化工厂;制剂环节在具备大量自动化装备的基地进行。如提取全自动生产线包括无人驾驶自动导引运输车(AGV)运送药材,中药材全自动洗、切、烘一体化处理,中药材输送与分配系统,吊篮式提取、可视化过程,机械式蒸汽再压缩(MVR)设备及直燃式喷雾干燥设备。

表2 健胃消食片各参评厂家的“生产过程”项得分

Table 2 Scores of production process of each participating manufacturer of Jianwei Xiaoshi tablets 分

分项(分值)	内容(分值)	厂家得分					平均值
		S1	S2	S3	S4	S5	
生产规范(6)	规范完善(6)	4	4	4	4	3	3.8
技术工艺(8)	自动化程度(5)	3	3	5	3	3	3.4
	工艺先进性(3)	1	1	2	1	1	1.2
监控体系(6)	监控程度(6)	5	4	6	3	3	4.2
质量传递(5)	规律清晰(5)	4	3	3	3	2	3.0

从监控体系角度考察,各厂家监控程度基本完善,厂家S3中药材提取过程包括洗、切、烘生产线中312个控制点,吊篮式提取516个控制点及浓缩干燥307个控制点等,实现过程数字化、可视化;药材输送与分配采用信息条形码跟踪系统;厂家S1得分也较高,其坚持双体系认证,在技术与管理上同步监管;架构明确,分级设岗,可高效保证药品质量。从质量传递规律角度考察,得益于智能化生产改造,

厂家S1提供的数据反映其健胃消食片关键生产过程及参数较明确,对生产各环节的主要有效成分进行质量追踪,10批样品数据统计结果显示,橙皮苷平均转移率25.1%,RSD 11.0%,质量传递清晰稳定,说明其生产过程的可控性较佳。厂家S2提供的30批样品质量传递数据表明,浸膏至中间体的平均转移率25.3%,中间体至成品的平均转移率72.8%,生产过程控制参数依据充分,传递规律清晰。

3.3 质量控制 本项平均得分7.8分,得分率31%,提示质量控制整体较差。在5个厂家中,最高得分为12分,最低4分,说明不同厂家差异较大,见表3。各厂家都能严格执行国家标准对产品进行质量控制,以保证产品的合格性。但在优质性方面,各厂家的质量控制差异较大,主要体现在对产品质量监控的指标种类有限、尚未重视质量一致性等方面,导致健胃消食片批间质量一致性普遍较差^[6,12-13]。

表3 健胃消食片各参评厂家的“质量控制”项得分
Table 3 Scores of quality control of each participating manufacturer of Jianwei Xiaoshi tablets 分

分项(分值)	内容(分值)	厂家得分					平均值
		S1	S2	S3	S4	S5	
质量标准(13)	内控标准(3)	2	1	1	1	1	1.2
	指纹/特征图谱(5)	3	4	0	0	1	1.6
	制剂稳定(5)	1	0	4	1	2	1.6
一致性评价(12)	一致性控制方法(3)	3	0	3	0	0	1.2
	批内一致性(3)	2	2	2	2	2	2.0
	批间一致性(6)	1	0	0	0	0	0.2

在“质量标准”分项,各厂家关于“内控标准”均能得到1分及以上。在厂家S3内控标准中,各检查项要求普遍严于国家标准。如重量差异检查项指出片重0.8 g的产品要求其质量波动范围在±4.0%;片重0.5 g的产品,其规定质量波动范围-4.5%~3.5%。厂家S2提出关于中间体的质量标准,要求崩解时限不得>50 min,脆碎度减重不应超过1%等。然而,在实际生产中采用指纹/特征图谱进行全程质量控制的实施还有待提高,此项评价存在得分为0的多个厂家。厂家S2在此项得分最高,其实际工艺对原料和成品的质量均采用指纹/特征图谱加以控制,如10批太子参原料药指纹图谱相似度0.865~1.000,且原料成分能在成品指纹/特征图谱中具有清晰稳定的辨识度。厂家S1成品亦采用指纹图谱进行质量控制,共鉴定11个成分。“制剂稳定”是基于效期内要求产品的质量稳定而提出的。据厂家

S3的产品年度回顾报告显示,36个月内,样本的片重范围均在0.475~0.525 g,变化限度介于±5.0%;橙皮苷质量在0.15~0.17 mg/片,RSD 8.5%;崩解时限32~36 min,RSD 8.9%(<20%),产品稳定性考察结果良好。而厂家S1、S3的“一致性控制方法”项得分均为3分,对产品一致性控制有实际方法要求。厂家S1的“一致性控制方法”指出,其效期一致性评价标准包括考察产品在48个月内的各检查项结果,即性状、鉴别、崩解时限、重量差异等;同时,设定了严格要求,如水分不超过6%,橙皮苷含量不得少于0.20 mg/片等。批内一致性和批间一致性评价类别依据实验室对参评样品的含量测定结果进行评价赋分。

3.3.1 HPLC含量测定方法学验证 经计算,芸香柚皮苷和橙皮苷的线性回归方程分别为 $Y=8.087X+73$ ($r=0.994$)、 $Y=8.054X+225$ ($r=0.991$),线性范围分别为0.010~0.489、0.021~1.052 g·L⁻¹。二者日内精密密度RSD分别为0.8%、1.2%,日间精密密度RSD分别为1.7%、0.1%,说明仪器精密密度良好;稳定性试验中芸香柚皮苷和橙皮苷峰面积的RSD分别为1.8%、1.5%,表明供试品溶液在24 h内稳定;芸香柚皮苷和橙皮苷平均质量分数分别为0.13、0.33 mg·g⁻¹,RSD分别为3.2%、2.7%,表明该方法重复性良好;回收率试验结果表明,芸香柚皮苷、橙皮苷平均加样回收率分别为104.0%、104.7%,RSD分别为1.9%、2.9%,说明该方法准确可靠,相关数据见表4。

3.3.2 样品含量测定及“一致性评价” 所建立的含量测定方法经前处理考察和方法学验证,可用于健胃消食片的含量测定。采用“一致性差异值”^[6]评价产品的质量一致性。各厂家取3个不同批号样本(每个批号取3个独立包装),同一厂家3个批号的批内一致性结果均值记作该厂家批内一致性差异值A。各厂家5个批号样本的一致性差异值记为该厂家批间一致性差异值B。计算公式为 A 或 $B=($ 样品中指标成分的最大值-样品中指标成分最小值)/样品指标成分的平均值×100%。表5为厂家S1样品中指标成分含量测定结果及其一致性差异值,其余厂家一致性计算过程与此一致。本研究应用的优质中成药评价标准,重点比较样本的指标成分含量一致性结果,以此关联实际生产周期的“原料选材”和“生产过程”项的控制。5个参评厂家批内和批间一致性差异值结果见表6。

在实际评价中,各厂家以指标成分一致性差异值的最大值作为厂家的一致性评价结果,如厂家S1

表4 健胃消食片中芸香柚皮苷和橙皮苷回收率含量测定的加样回收试验

Table 4 Recovery test for determination of narirutin and hesperidin in Jianwei Xiaoshi tablets

成分	称样量/g	样品中量/mg	加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
芸香柚皮苷	1.003	0.130	0.147	0.281	102.7	104.0	1.9
	1.001	0.130	0.147	0.285	105.4		
	1.002	0.130	0.147	0.284	104.8		
	1.002	0.130	0.147	0.280	102.0		
	1.003	0.130	0.147	0.280	102.0		
	0.999	0.130	0.147	0.287	106.8		
橙皮苷	1.003	0.331	0.316	0.668	106.6	104.7	2.9
	1.001	0.330	0.316	0.660	104.4		
	1.002	0.331	0.316	0.648	100.3		
	1.002	0.331	0.316	0.659	103.8		
	1.003	0.331	0.316	0.659	103.8		
	0.999	0.330	0.316	0.675	109.2		

表5 厂家S1健胃消食片中指标成分含量及其一致性差异值

Table 5 Contents and consistency differences of index components in Jianwei Xiaoshi tablets from manufacturer S1

批号	芸香柚皮苷			橙皮苷		
	质量分数/ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	一致性差异值/%		质量分数/ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	一致性差异值/%	
		A	B		A	B
201806007	204.7	1.9	26.8	477.9	1.7	23.2
	202.5			469.7		
	200.9			471.1		
201812006	160.5	5.1		387.7	6.1	
	155.8			376.1		
	152.5			364.6		
201901012	187.5	5.2		391.4	4.6	
	189.7			395.5		
	197.4			409.7		
201905031	159.6	-		399.6	-	
201912010	157.0	-		440.2	-	

芸香柚皮苷、橙皮苷的B分别为26.8%、23.2%，则厂家S1的B为26.8%。产品一致性结果显示，厂家S1~S5的A介于1.6%~4.5%，批内指标成分含量变化范围均<7.0%，各厂家均得2分，说明样品批内一致性整体较佳；B介于26.8%~147.4%，优质评价仅厂家S1得1分，整体得分低，提示产品批间一致性整体较差。该评价结果直观反映了中成药质量一致性的短板，即批间不一致问题较为突出。由其生产周期的实际影响可知，厂家原料的控制使用与成品批间一致性密切相关。在上述评价中，“原料选材”项平均得分率43%，得分较低，提示整体原料控制有待规范化，一致性控制需重视；而“批间一致

性”分项平均得分率仅3%，可知原料的质量差异“放大”体现在成品质量上，说明中药源头质量控制对中成药质量提升至关重要^[38-39]。

3.4 上市后研究及其他 “上市后研究”项得分见表7，平均得分7.4分，得分率37%，其中最高16分，最低4分，相差4倍。此评价结果说明，本品作为“成熟”的中成药品种，厂家S3市场占有率较高，品牌建设相对完善，提示厂家应注重品种的上市后研究^[40-41]。据厂家S3的2019年个体不良反应报告显示，其产品安全性良好，所提供的“健胃消食片临床试验总结报告”具有详细的研究数据，本品中医证候疗效实验组总有效率达92.8%，Leeds量表疗效

表6 5个厂家健胃消食片批内和批间一致性差异值
Table 6 Consistency differences of intra-batch and inter-batch of Jianwei Xiaoshi tablets from five different manufacturers %

厂家	一致性分类	芸香柚皮苷	橙皮苷
S1	A	4.1	4.1
	B	26.8	23.2
S2	A	3.4	2.6
	B	147.4	68.8
S3	A	1.8	2.0
	B	54.6	41.1
S4	A	1.1	1.6
	B	49.6	46.1
S5	A	3.9	4.5
	B	34.2	19.7

试验组总有效率88.3%;厂家S3自主开展的有效性研究论文4篇,研究较为充实;关于产品建设,S3已获得国家科学技术进步二等奖等,并通过自主研

表7 健胃消食片各参评厂家的“上市后研究”项得分

分项(分值)	内容(分值)	厂家得分					平均值
		S1	S2	S3	S4	S5	
安全性(4分)	安全性研究(4分)	3	3	3	2	2	2.6
有效性(4分)	有效性研究(4分)	2	2	3	2	1	2.0
科技体现(9分)	成果获奖或文章与专利(9分)	1	1	7	1	1	2.2
市场状况(3分)	市场占有率(3分)	0	0	3	0	0	0.6

3.5 优质中成药评价结果 参评的5个厂家,总得分(即质量常数)介于35~66分,计算其百分质量常数并划分等级,结果见表8。根据百分质量常数,确定 ≥ 80 分为一等品;百分质量常数 < 80 分且 ≥ 60 分,为二等品; < 60 分为三等品。一等品被中华全国工商业联合会医药业商会授予中成药优质产品金奖,二等品被授予银奖。通过对健胃消食片参评厂家打分评价,结果发现各厂家实际得分差异较大,说明不同厂家对于产品的生产控制存在较大差异;产品质量和市场占有率呈正相关,说明市场占有率高的厂家更加注重产品质量。采用优质中成药评价标准对健胃消食片进行生产全周期打分,评分结果具备较好的区分度,能有效反映不同厂家产品的品质差异,并突出产品生产的质量控制关键点,对实际生产改善具有指导作用。

3.6 品种整体分析 健胃消食片的实际生产,各环节优劣势不同。“生产过程”得分率在各评价项目中最高,各项得分差异反映出不同厂家对品种的生产

研究,发表多篇学术论文,积极推动产品学术探究;关于市场状况,据相关健胃消食类品牌排名数据表明,厂家S3该产品的市场销售排名第一,占比50%以上,评价得3分。厂家S1资料证明其2005年首次获批健胃消食片未包衣的素片制备,后期为改善口感,提高服药依从性,创新工艺,增加薄膜包衣和联合矫味技术,并获得相应批准文号。厂家S2安全性研究充分,临床不良反应监测数据详细;其不断提升产品质量,规范使用说明书的表述,以此保障用药安全;另外,该厂家还提供了“一种健胃消食片剂及其制备方法”发明专利证书,反映出厂家S2积极促进品种工艺创新,提升产品质量。从“其他”附加项得分可知,参评厂家品种创新程度均为“同名同方药”,得2分;有关品种的国际化进程研究,只有厂家S3产品出口美国而得2分。另外,厂家S1~S5产品均未出现扣分,说明这些产品消费者投诉和抽查不合格率为零,本品总体质量合格、安全性较好。

表8 健胃消食片参评厂家的优质评价得分
Table 8 Scores of high-quality evaluation of each participating manufacturer of Jianwei Xiaoshi tablets 分

厂家	质量常数	百分质量常数	等级
S3	66	100	一等
S1	52	79	二等
S2	42	64	二等
S5	35	53	三等
S4	35	53	三等

环节关注与控制各异,提示优质产品的生产需从多环节共同推动。通过梳理后发现,在健胃消食片的实际生产中,厂家普遍对原料质量重视度不够,原料优质性体现不足,尤其是当前基本无针对原料选购的质量一致性控制标准,中药原料的天然属性造成客观的差异存在,丰富的原料来源无法保证终产品质量的稳定性和均一性,因此,厂家和学者应努力探索提升中药质量一致性的方案,为中药质量提升做出实际推动力;GMP作用明显,实际工艺先进、

智能化发展加速了中药产品的研发与应用;产品质量控制有待提升,优质标准亟需建立,产品优质才是硬道理。建议各厂家应关注产品一致性,尤其是批间一致性的探究与提升,质量一致是疗效稳定的基础;另外,厂家对品种的上市后研究重视程度整体尚不足,创新及追踪研究还需深入,厂家应重视对品种及企业品牌的维护与提升。

优质中成药评价标准并非追求绝对的数值,而是希望通过分值差异体现造成品种质量差异的关键点,并追踪分析实际生产影响因素。对各项评价指标赋值可使评价结果更加直观,便于理解和比较,分值的差异可在一定程度上反映各厂家在产品生产周期内的不同关注点。本研究为优质中成药评价提供了参考实例,可促进中成药质量标准提升,进而推动中成药市场良性竞争与高质量发展。

[利益冲突] 本研究不存在任何利益冲突。

[致谢] 黑龙江葵花药业股份有限公司、健民集团叶开泰国药(随州)有限公司、江中药业股份有限公司等企业为本研究提供样品和数据支撑材料。

[参考文献]

[1] 罗晗,鲁鹏. 常规抗菌治疗下应用中成药制剂治疗肺部感染的临床疗效分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(30):144-147.

[2] 王星洁. 我院2018~2019年皮肤科门诊中成药使用情况分析[J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(20):42-43.

[3] 王慧懿,潘晓琤. 我院中成药使用情况的调查分析与思考[J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(18):95-96.

[4] 姚闯,周雷罡,周萍,等. 2020—2021年317批次药品抽检不合格问题分析[J]. 药品评价, 2021, 18(18):1101-1104.

[5] 刘静,朱嘉亮,冯磊,等. 2020年国家药品抽检中成药质量状况分析[J]. 中国现代中药, 2021, 23(5):755-759.

[6] 赵桢熠. 以复方丹参制剂等三种制剂为示范的中成药“一致性”质量评价策略及应用研究[D]. 太原:山西医科大学, 2021.

[7] 李柯,戚建中,符国成,等. 复方板蓝根颗粒标准研究与产品评价[J]. 中医药导报, 2021, 27(9):78-81, 90.

[8] 余为. 在渝流通双黄连口服液质量分析[J]. 中国药业, 2021, 30(19):61-64.

[9] 曾桢,李婷婷,王欣,等. 风热感冒颗粒气相色谱特征图谱研究[J]. 中国药业, 2021, 30(14):55-58.

[10] 胡一冰,罗虹,潘春晖,等. 基于光谱法的六味地黄系列制剂质量再评价研究[J]. 成都大学学报:自然科学版, 2020, 39(4):368-373.

[11] 刘艳,吁海超,章军,等. 以质量为核心的优质中成药

评价标准研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(21):4356-4360.

[12] 刘艳,赵桢熠,倪凤燕,等. 六味地黄丸产品优质性评价和分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(5):1194-1201.

[13] 赵桢熠,刘艳萍,陈莎,等. 基于优质中成药评价标准的复方丹参制剂生产质量优劣性分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(17):4814-4822.

[14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:1474-1475.

[15] 达娃卓玛,杂藏卓玛. 健胃消食片HPLC指纹图谱研究[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(8):14-16.

[16] 史贺,张巧月,杨浩天,等. HPLC-MS/MS法同时测定健胃消食片中8种化学成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(9):1606-1611.

[17] 李培,潘广洲. 高效液相色谱法测定消食健胃片中熊果酸含量[J]. 中国药业, 2014, 23(11):36-38.

[18] 马文学. 高效液相色谱法测定健胃消食片中橙皮苷的含量[J]. 质量安全与检验检测, 2020, 30(6):41-43.

[19] 陈华,李岚,陈小荣,等. 健胃消食片HPLC指纹图谱研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5):79-82.

[20] 赵桢熠,倪凤燕,陈彭月,等. 以一致性为核心的中成药质量研究现状及优质评价新模式探讨[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15):3740-3748.

[21] 万建华,詹扬,杨妮,等. 小儿健胃消食片对离乳大鼠的毒性研究[J]. 中国当代医药, 2021, 28(15):20-25.

[22] 王红兵. 探讨小儿脾胃虚弱型厌食症使用健脾和胃汤进行治疗的临床疗效[J]. 北方药学, 2018, 15(4):134-135.

[23] 马生存,刘忠琴. 健胃消食片联合西药治疗功能性消化不良的疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(3):132.

[24] 周静,尧梅香. 健胃消食片治疗功能性消化不良的临床研究[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(8):39-40.

[25] VAISHALI A, HARDEEP S T, FALAK T, et al. Molecular mechanisms of action of hesperidin in cancer: Recent trends and advancements[J]. Exp Biol Med, 2020, 245(5):486-497.

[26] SILVIA T, SAMUEL P, MIQUEL M, et al. Potential anti-inflammatory effects of hesperidin from the genus *Citrus*[J]. Curr Med Chem, 2018, 25(37):4925-4945.

[27] KIM D S, LIM S B. Extraction of flavanones from immature *Citrus unshiu* pomace: Process optimization and antioxidant evaluation[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):19950.

[28] HUANG R, ZHANG Y, SHEN S Y, et al. Antioxidant

- and pancreatic lipase inhibitory effects of flavonoids from different *Citrus* peel extracts: An *in vitro* study [J]. *Food Chem*, 2020, 326: 126785.
- [29] NIU L Y, WEI J H, LI X W, et al. Inhibitory activity of narirutin on RBL-2H3 cells degranulation [J]. *Immunopharm Immunotoxicol*, 2020, 43(1): 68-76.
- [30] 乔培, 杨凌宇, 李谕光, 等. 健胃消食片浸膏真空带式干燥工艺与粉体物性相关性分析[J]. *现代中药研究与实践*, 2021, 35(2): 55-60.
- [31] 吴建程, 罗晓健, 刘旭海, 等. 近红外光谱快速测定健胃消食片薄膜包衣膜厚度研究[J]. *江西中医药*, 2018, 49(4): 63-67.
- [32] 朱明辉, 邹佩, 王桂华, 等. 吊篮式提取与传统提取方式所得健胃消食片浸膏粉对老鼠胃排空及小肠推进的影响研究[J]. *机电信息*, 2017, 11(32): 41-45.
- [33] 周青青, 刘建华. 健胃消食颗粒的制备工艺与质量标准研究[D]. 贵阳: 贵州大学, 2017: 1-92.
- [34] 石佳, 章军, 赵小亮, 等. 质量常数方法应用于麸炒苍术饮片等级评价研究[J]. *中国现代中药*, 2021, 23(12): 2148-2154.
- [35] 巨珊珊, 李耀磊, 林志健, 等. 中药质量控制模式的现状分析与思考[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18): 269-274.
- [36] 王雪莲, 穆成林, 卢焘韬, 等. 主客观组合赋权法结合质量常数法划分酒黄连饮片的等级[J]. *中国药房*, 2020, 31(23): 2853-2857.
- [37] 张萍, 郭晓晗, 荆文光, 等. 2020年全国中药材及中药饮片质量情况分析[J]. *中国现代中药*, 2021, 23(10): 1671-1678.
- [38] 钟文, 陈莎, 章军, 等. 重点是原料, 还是工艺? ——以葛根芩连汤为例探讨中成药质量一致性控制方法[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(6): 1027-1032.
- [39] 马双成, 王莹, 魏锋. 中药质量控制未来发展方向思考[J]. *中国药学杂志*, 2021, 56(16): 1273-1281.
- [40] 凌霄, 李春晓, 李学林, 等. 中成药上市后临床安全性再评价研究的思考[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(9): 5363-5367.
- [41] 梁倩. 中成药上市再评价亟待加速推进[N]. *经济参考报*, 2021-08-04(006).

[责任编辑 刘德文]