

· 中药工业 ·

不同生产厂家赤芍配方颗粒对比研究[△]李军山^{1,2*}, 常云凤¹, 霍保军¹, 李雪利¹, 高晗¹, 李振江¹

(1. 神威药业集团有限公司, 河北 石家庄 051430;

2. 河北省中药配方颗粒工程技术研究中心, 河北 石家庄 050200)

[摘要] 目的: 对不同生产厂家赤芍配方颗粒的质量进行分析, 为制定统一的质量控制方法提供依据。方法: 依据《中华人民共和国药典》制剂通则颗粒剂项下的有关要求对6个不同生产厂家的样品进行性状、粒度、水分、溶化性、装量、药物引湿性、浸出物和含量进行测定, 考察其质量。结果: 6个厂家样品粒度、水分、溶化性、装量均符合规定, 但不同生产厂家产品的浸出物、含量差距较大。结论: 不同生产厂家的赤芍配方颗粒质量存在较大差距, 提示用药需加以注意。

[关键词] 不同生产厂家; 赤芍; 配方颗粒; 对比研究

Quality Comparative Analysis of Paeoniae Rubia Radix Formula Granule from Different Manufacturers

LI Jun-shan^{1,2*}, CHANG Yun-feng¹, HUO Bao-jun¹, LI Xue-li¹, GAO Han¹, LI Zhen-jiang¹

(1. Shineway Pharmaceutical Group Ltd., Shijiazhuang 051430, China;

2. TCM Formula Granule Engineering Technology Research Center of Hebei, Shijiazhuang 050200, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the quality of Paeoniae Rubia Radix formula granule from different manufacturers and provide the basis for the establishment of a unified quality control method. **Methods:** Accordance with for six different manufacturers The particle size, moisture, dissolubility, weight, drug induced moisture, extraction and content of Paeoniae Rubia Radix formula granule from different manufacturers were examined according to the "Chinese Pharmacopoeia" 2015 quality standards. **Results:** the particle size, moisture, dissolubility, weight of all samples were in compliance with the standard, but the extraction and content were varied greatly. **Conclusion:** The quality of Paeoniae Rubia Radix formula granule of different manufacturers is not consistent, which may affect the clinical use.

[Keywords] Different manufacturers; Paeoniae Rubia Radix; formula granule; comparative analysis

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20170911004

赤芍配方颗粒由毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 或川赤芍 *Paeonia veitchii* Lynch 的干燥根^[1]采用现代生产工艺制成, 具有清热凉血、散瘀止痛的作用。用于热入营血, 温毒发斑, 吐血衄血, 目赤肿痛, 肝郁胁痛, 经闭痛经, 癥瘕腹痛, 跌扑损伤, 痈肿疮疡^[2-8]。赤芍中含有单萜苷、鞣质、三萜皂苷、儿茶素、芳香酸等多类化学成分。目前研究多认为单萜苷类化合物(即赤芍总苷)是赤芍的主要活性成分, 赤芍总苷主要包含芍药苷、苯甲酰芍药苷、羟基芍药苷、芍药内酯苷等化合物, 其中芍药苷占赤芍总苷的75%

以上。药理研究表明芍药苷具有抗炎作用, 对不同佐剂诱发的关节炎有显著的抑制作用, 并能改善 IgE 复合体诱导的过敏炎症反应; 芍药苷还具有镇痛作用, 保肝护肝、抗胃溃疡、调节免疫、抗氧化、抗肿瘤、抗抑郁等作用^[3-9]。故芍药苷的含量常作为评价赤芍配方颗粒质量优劣的指标性成分^[9-12]。本研究采用《中华人民共和国药典》颗粒剂的有关要求(通则 0104)对6个厂家的赤芍配方颗粒的相关质量指标进行测定^{[13]7-8}, 发现不同厂家检验指标存在较大的差异, 临床用药需加以注意, 统一质量标准势在必行。

[△] [基金项目] 河北省科技计划项目(16272510); 河北省重点研发计划项目(17272505D)

* [通信作者] 李军山, 正高级工程师, 研究方向: 药物工艺及质量标准研究; E-mail: swljs@sina.com

1 仪器与材料

1.1 仪器与试剂

Sartorius CP225D 型天平(十万分之一);上海精宏实验设备有限公司 DHG-9140 A 型电热鼓风干燥箱;昆山禾创超声仪器有限公司 KH-3200 E 超声波清洗器;岛津 LC-20 AT 高效液相色谱仪,带 Labso-lution 分析软件;药典标准筛。

1.2 试剂

乙腈为色谱纯,芍药对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110736-201640),其它试剂均为分析纯。

1.3 材料

从市场上购买6个厂家的赤芍配方颗粒,分别以 M1~M6 表示,各厂家样品信息见表1。

表1 各厂家样品信息一览表

厂家	当量(每袋装量/相当于饮片量)	批号
M1	0.9/10	1509036
M2	2.0/10	6031121
M3	2.0/10	15030321
M4	2/10	1506001w
M5	1.5/10	1512129
M6	1/10	16004332

2 方法与结果

2.1 外观性状

将6个不同厂家的样品分别置于日光下,摊开并参考标准比色卡观察,比较不同厂家赤芍配方颗粒的颜色及气味。结果 M1、M2、M3、M5 厂家颜色均为浅棕色,气微,味微苦、酸涩;M4 厂家为浅棕色和棕褐色,花粒现象明显,气微,味微苦、酸涩;M6 厂家为棕色,气微,味微苦、酸涩。

2.2 粒度的测定

按照粒度和粒度分布测定法(通则 0982 第二法双筛分法)测定^{[13]133},不能通过一号筛与能通过五号筛的总和不得超过15%。

2.3 水分的测定

照水分测定法(通则 0832)测定^{[13]103},除另有规定外,水分不得超过8.0%。

2.4 溶化性的测定

供试品10 g,加热水200 mL,搅拌5 min,立即观察,可溶颗粒应全部溶化或轻微浑浊。

2.5 装量差异的测定

取供试品10袋,除去包装,分别精密称定每袋内容物的重量,求出每袋内容物的装量与平均装量。每袋装量与平均装量相比较,超出装量差异限度(表2)的颗粒剂不得多于2袋,并不得有1袋超出装量差异限度1倍。

表2 颗粒剂装量差异限度要求

平均装量或标识装量	装量差异限度(%)
1.0 g 及 1.0 g 以下	±10
1.0 g 以上至 1.5 g	±8
1.5 g 以上至 6.0 g	±7
6.0 g 以上	±5

2.6 浸出物的测定

取供试品约2~4 g,精密称定,置100~250 mL的锥形瓶中,精密加乙醇50~100 mL,密塞,称定重量,静置1 h后,连接回流冷凝管,加热至沸腾,并保持微沸1 h。放冷后,取下锥形瓶,密塞,再称定重量,用乙醇补足减失的重量,摇匀,用干燥滤器滤过,精密量取滤液25 mL,置已干燥至恒重的蒸发皿中,在水浴上蒸干后,于105℃干燥3 h,置干燥器中冷却30 min,迅速精密称定重量。以干燥品计算供试品中醇溶性浸出物的含量(%)。

2.7 药物引湿性测定

参考药物引湿性试验指导原则(通则 9103)测定^{[13]378-379}。取干燥的具塞玻璃瓶(外径50 mm,高为15 mm),于实验前一天置于室温条件下的恒湿干燥器内,精密称定重量;取不同厂家颗粒适量,平铺于上述称量瓶中,厚度一般约为1 mm,精密称定重量;将称量瓶敞口并与瓶盖一同置于上述恒湿条件下24 h后,每隔2 h测定称量瓶重量。使用 origin8 软件绘制吸湿曲线,各厂家吸湿曲线见图1。

2.8 芍药苷含量测定

2.8.1 色谱条件 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;流动相:乙腈-0.1%磷酸溶液(15:85);检测波长:230 nm。柱温:30℃,进样量:10 μL,理论板数按芍药苷峰计算应不低于3000。

2.8.2 对照品溶液的制备 取经五氧化二磷减压干

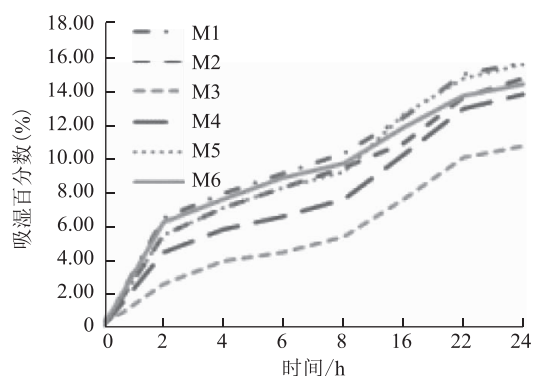


图1 各厂家样品吸湿曲线

燥器中干燥 36 h 的芍药苷对照品适量,精密称定,加甲醇制成每 1 mL 含 30 μg 的溶液,即得。

2.8.3 供试品溶液的制备 取本品适量,研细,取约 0.1 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入 70% 甲醇 25 mL,称定重量,超声处理(功率 250 W,频率 33 kHz)30 min,放冷,再称定重量,加 70% 甲醇补足减失的重量,摇匀,滤过,精密量取续滤液 2 mL,置 10 mL 量瓶中,加 70% 甲醇至刻度,摇匀,即得^[1,14-18]。

2.8.4 线性关系考察 精密吸取对照品溶液 2、6、8、12、16、20 μL 进行色谱测定,按上述色谱条件测定峰面积,以峰面积积分值对进样浓度进行回归处理,芍药苷在 0.060 24 ~ 0.602 4 μg 范围内呈现良好的线性关系。回归方程为: $Y = 1\,285.461\,4 + 692\,553.293\,1X$, $r = 0.999\,9$ 。

2.8.5 精密度试验 取芍药苷对照品溶液,按 2.7.1 项下色谱条件测定,连续进样 6 次,测其峰面积,计算得 $\text{RSD} = 0.32\%$,表明仪器精密度良好。

2.8.6 重复性试验 取同一批样品,平行 6 份,按 2.7.3 项下方法制备供试品溶液,依照上述色谱条件进样测定,计算得 6 份供试品溶液芍药苷含量 $\text{RSD} = 0.51\%$,说明此方法重复性良好。

2.8.7 稳定性试验 取同一供试品溶液,室温放置 0、2、4、6、8、10 h 后,按 2.7.1 项下色谱条件进行测定,结果芍药苷在不同时间峰面积的 $\text{RSD} = 0.63\%$,表明供试品溶液在 10 h 内稳定。

2.8.8 准确度试验 采用加样回收法,取同一批已知含量的样品 9 份,每份约 0.1 g,精密称定。分别按样品中芍药苷含量的 80%、100%、120% 加入芍药苷对照品各 3 份,按供试品溶液制备方法制备,依照上述色谱条件测定,平均回收率为 101.14%,结果见表 3。

表3 准确度考察结果($n=9$)

序号	取样量/g	样品芍药苷的量/mg	加入芍药苷的量/mg	测出芍药苷的量/mg	回收率(%)	平均回收率(%)
1	0.098 4	6.789 6	5.520 0	12.440 4	102.37	101.14
2	0.098 6	6.803 4	5.520 0	12.337 8	100.26	
3	0.098 5	6.796 5	5.520 0	12.456 7	102.54	
4	0.100 2	6.913 8	6.900 0	14.049 1	103.41	
5	0.101 2	6.982 8	6.900 0	13.750 3	98.08	
6	0.098 2	6.775 8	6.900 0	13.864 2	102.73	
7	0.099 6	6.872 4	8.280 0	15.257 6	101.27	
8	0.100 9	6.962 1	8.280 0	15.094 7	98.22	
9	0.098 7	6.810 3	8.280 0	15.201 3	101.34	

2.8.9 测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μL ,注入液相色谱仪,测定,即得。对照品及供试品色谱图见图 2、图 3。

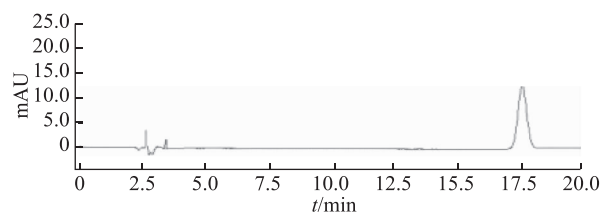
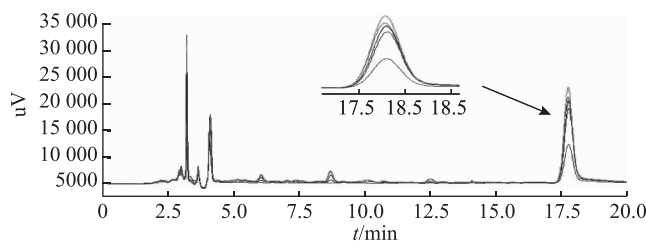


图2 芍药苷对照图谱



注: 芍药苷含量由高至低依次为: M2 > M5 > M6 > M3 > M4 > M1。

图3 供试品色谱图

赤芍配方颗粒各项检验结果见表 4。

表4 赤芍配方颗粒各项检验结果

厂家	粒度(%)	水分(%)	溶化性	装量差异	浸出物(%)	含量/ $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$
M1	9.60	3.2	符合规定	符合规定	36.9	35.0
M2	10.20	3.9	符合规定	符合规定	49.6	87.7
M3	9.90	4.6	符合规定	符合规定	39.8	69.5
M4	8.66	2.3	符合规定	符合规定	49.1	69.0
M5	10.26	2.7	符合规定	符合规定	55.8	85.9
M6	10.65	1.6	符合规定	符合规定	33.7	76.3

2.9 结果

由表 4 可知,不同厂家芍药苷的含量测定结果差距较大。6 个厂家的赤芍配方颗粒的粒度、水分、

溶化性和装量差异均符合药典规定。浸出物6个厂家相差不大;芍药苷含量厂家M2是M1厂家的2.51倍,差距较大,M2、M5两个厂家含量接近,M3、M4两个厂家含量接近。

3 讨论

配方颗粒有免煎易服、携带方便、剂量准确、调配方便等优点,受到广大医药患者的青睐。配方颗粒质量越均一,其作用和量越容易控制。因此,各厂家生产的配方颗粒的同一性显得尤为重要^[19]。芍药苷为赤芍的主要有效成分,目前市场上各厂家赤芍配方颗粒中芍药苷的含量存在一定差异,会对其疗效产生影响。这需要配方颗粒生产厂家和相关部门在今后做更多的工作,进一步研究赤芍配方颗粒的工艺、有效成分及配方颗粒与饮片的等效性、量值传递等,制定出科学、统一的质量标准,使市场上使用的配方颗粒质量更加一致和稳定,以发挥更大的作用。

配方颗粒应具备汤剂的基本属性,以水为提取溶媒,其药效物质应与中药饮片水煎汤剂保持基本一致;除另有规定外,配方颗粒应符合《中华人民共和国药典》制剂通则颗粒剂项下的有关规定;配方颗粒应按照一致性原则,建立从原料、生产到使用的全产业链质量控制体系。配方颗粒的质量标准应包括名称、来源、制法、性状、鉴别、检查项、浸出物、特征图谱/指纹图谱、含量测定及规格等项,其范围可由15批以上药材样品,依“中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(送审稿)”制成“标准煎液”得出。

按照2015年版《中华人民共和国药典》有关方法进行检验,分析检测结果差异的原因:其一可能是不同厂家使用的中药材产地、采收条件、质量等级等不尽相同^[20-21];其二可能各厂家加辅料的比例不同;其三可能不同厂家的提取工艺、提取设备不尽相同。

目前,中药配方颗粒没有统一的国家标准,各厂家执行自己的企业标准,导致产品质量控制存在差异,为有效控制产品质量、保证消费者用药安全和有效,统一质量标准和工艺势在必行。

参考文献

- [1] 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,2015:158.
- [2] 陆小华,马骁,王建,等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药,2015,46(4):595-602.

- [3] 张永超,黄世敬. 芍药抗抑郁作用机制探析[J]. 环球中医药,2013,6(10):795-798.
- [4] 将芳莉. 重用赤芍治疗慢性乙型重度黄疸型肝炎的临床观察[J]. 山西医药杂志,2014,43(3):325-326.
- [5] 莫恭晓,蔡慧,韦邱梦,等. 赤芍总苷对失血性休克大鼠血流动力学影响[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(23):2156-2160.
- [6] 潘婕,刘增援,梁政,等. 赤芍水提物与抗菌药联合对耐药大肠杆菌抑菌作用的研究[J]. 中国畜牧兽医,2015,42(11):3080-3086.
- [7] 王瑞,鲁岚,李颖伟,等. 赤芍与白芍的药理作用比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(7):112-114.
- [8] 金英善,陈曼丽,陶俊. 芍药化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2013,27(4):745-749.
- [9] 陈述. HPLC法测定不同产地赤芍中芍药苷的含量及重金属和残留农药的分析[J]. 世界中医药,2014,9(9):1224-1227.
- [10] 马冰,王晶,刘春明,等. 不同提取方法对赤芍中芍药苷含量影响的高效液相色谱法对比研究[J]. 时珍国医国药,2013,24(8):1820-1822.
- [11] 陆小华,马骁,王建,等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药,2015,46(4):595-602.
- [12] 陶春,宣丽颖,林琳. 赤芍的主要化学成分及药理作用研究概况[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版),2014,29(2):198-201.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
- [14] 余婕婧,吴金雄,梁亚凤,等. HPLC同时测定赤芍和白芍中没食子酸等6种成分的量[J]. 中草药,2015,46(11):1673-1677.
- [15] 胡杰,李月婷,侯靖宇,等. UPLC-MS同时测定赤芍中五个指标成分的含量[J]. 天然产物研究与开发,2015,27(2):282-285.
- [16] 周海玲,许舜军,杨柳. HPLC法测定赤芍中芍药苷的含量[J]. 临床医学工程,2011,18(4):487-488.
- [17] 吴绍敏,杨红艳. 高效液相色谱法测定赤芍合剂中芍药苷含量[J]. 中国药业,2011,20(3):20-21.
- [18] 张韻慧,姜辉,张旺,等. HPLC法测定赤芍提取物中芍药苷的含量[J]. 光谱实验室,2013,30(5):2424-2427.
- [19] TU Y S, BI X L, LOU W H, et al. Quality Control of Traditional Chinese Medicine Formula Granules[J]. World Sci Tech Mod Tradit Chin Med Mater Med(世界科学技术—中医药现代化),2011,13(1):41-46.
- [20] 王知斌,武立华,刘秀,等. HPLC法测定不同产地赤芍中芍药苷的含量及重金属和残留农药的分析[J]. 中医药信息,2013,30(5):58-61.
- [21] 胡媛,赵梓辰,杨昌林,等. 野生赤芍和栽培芍药的芍药苷、苯甲酸含量测定[J]. 中药与临床,2014,5(6):3-5,12.

(收稿日期 2017-09-11)