

· 专题 ·

# 从雷公藤多苷片看中药制剂临床相关 质量标准的建立思路<sup>△</sup>

孙昱<sup>1</sup>, 王亚丹<sup>2</sup>, 文海若<sup>2\*</sup>, 汪祺<sup>2\*</sup>, 马双成<sup>2</sup>

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022;

2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050

**[摘要]** 对活性较强、安全性风险较高的雷公藤多苷片的质量控制情况进行研究。探讨进一步加强中药制剂质量控制的关键问题: 1) 如何提高中药制剂的批间质量一致性; 2) 如何建立中药制剂临床相关的质量标准(如功效成分、毒性成分的研究和控制)。建议重点关注活性较强、安全性风险较高的中药制剂品种, 旨在为建立中药制剂临床相关的质量标准提供参考。

**[关键词]** 质量标准; 批间一致性; 均一化处理; 生物活性

**[中图分类号]** R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2021)08-1331-04

**doi:**10.13313/j.issn.1673-4890.20200903002

## Considerations on Establishing Clinically Relevant Specifications of Traditional Chinese Medicine Preparations with *Tripterygium Glycoside Tablets* as An Example

SUN Yu<sup>1</sup>, WANG Ya-dan<sup>2</sup>, WEN Hai-ruo<sup>2\*</sup>, WANG Qi<sup>2\*</sup>, MA Shuang-cheng<sup>2</sup>

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China;

2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

**[Abstract]** This article studies the quality control of *Tripterygium Glycoside Tablets* with high activity and high safety risk. The key issues on further strengthening the quality control of traditional Chinese medicine (TCM) preparations are discussed: 1) how to improve the quality consistency of TCM preparations between batches; 2) how to establish clinically relevant specifications for TCM preparations (such as research and control of active ingredients and toxic ingredients). It is recommended to focus on the TCM preparations with strong activity and high safety risks. This article aims to provide a reference for establishing clinically relevant specifications of TCM preparations.

**[Keywords]** specification; batch-to-batch consistency; homogenization; biological activity

中药制剂普遍存在因药材中化学成分含量的固有差异, 导致制剂质量产生波动的情况。如何提高中药制剂质量的批间一致性, 如何建立中药制剂临床相关的质量标准(例如功效成分、毒性成分的研究和控制), 成为进一步研究和加强中药制剂质量控制的关键问题。为了更好地保证药品的有效、安全、质量可控, 建议重点关注活性较强、安全性风险较高的中药制剂品种。

本文对活性较强、安全性风险较高的雷公藤多

苷片的质量控制情况进行研究。雷公藤俗称断肠草、山砒霜, 有大毒。其根皮毒性远大于去皮的根心, 传统以去皮的雷公藤根心入药。雷公藤多苷片为雷公藤去皮根部提取物经色谱净化后得到的粉末制成的中药片剂。该制剂具有抗炎、抗肿瘤、免疫调节等作用<sup>[1]</sup>, 临床上用于风湿热痹、毒邪阻滞所致的类风湿性关节炎、肾病综合症、白塞氏三联症、麻风反应、自身免疫性肝炎等。临床应用时, 其治疗指数低、不良反应发生率高且严重。雷公藤中成药制

<sup>△</sup> **[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81503347, 81503068)

\* **[通信作者]** 文海若, 研究员, 研究方向: 药理毒理; Tel: (010) 67876252, E-mail: hairuowen@163.com

汪祺, 副研究员, 研究方向: 中药质量及安全性评价; Tel: (010) 67395282, E-mail: sansan8251@sina.com

剂可涉及多系统损害,主要发生在消化系统、血液系统、泌尿系统、心血管系统、生殖/内分泌系统、神经系统等<sup>[2-4]</sup>。雷公藤多苷片致不良反应主要有白细胞减少、胃肠道反应、月经不调和肝功能异常<sup>[5]</sup>。

## 1 雷公藤多苷片相关的药材及制剂质量标准

雷公藤多苷片目前收录于《国家基本药物目录》2018年版<sup>[6]</sup>,全国有12家生产企业及12个批准文号,规格均为10 mg,即每片含雷公藤多苷10 mg。10个厂家产品正常生产<sup>[7]</sup>,现行标准为国家药品标准(WS<sub>3</sub>-B-3350-98-2011);2个厂家停产,现行标准为国家药品标准(WS<sub>3</sub>-B-3350-98)。

### 1.1 雷公藤药材标准

通过对地方药材标准<sup>[8]</sup>中收录的雷公藤药材标准进行对比可知,大部分药材标准未包含含量测定项,仅湖北省、福建省中药材标准中分别制定了雷公藤甲素、雷公藤内酯醇的含量下限。各地方药材标准中,雷公藤的日服用量范围较广,为1~25 g,大部分雷公藤的日服用量<9 g,见表1。

### 1.2 雷公藤多苷片的质量标准

有文献报道,二维液相色谱结合四极杆飞行时间质谱(LC×LC-QTOF-MS)用于雷公藤多苷片的化学成分分析,可用于表征、鉴定和半定量雷公藤多苷片中的化学成分(大部分为二萜、三萜和生物碱)<sup>[9]</sup>。雷公藤多苷片主要的活性成分如雷公藤甲素<sup>[10-11]</sup>、雷公藤红素<sup>[12-13]</sup>既是有效成分也是毒性成分;而雷公藤内酯甲文献报道的临床相关的活性或毒性信息较少。另有文献提议,将雷公藤次碱作为雷公藤多苷片的生物活性和毒性成分<sup>[14]</sup>。

根据以上临床相关的活性或毒性研究,建议进一步进行药效毒理等实验,在此基础上增加含量测定指标,如雷公藤甲素、雷公藤红素、雷公藤次碱,并制定含量范围(上、下限)。如已将雷公藤甲素、雷公藤红素、雷公藤次碱列入含量测定项,并提供研究资料证明雷公藤内酯甲的临床相关的活性和毒性较弱,则可考虑无需将雷公藤内酯甲列入标准。雷公藤多苷片的质量标准(WS<sub>3</sub>-B-3350-98-2011)见表2。

表1 雷公藤药材标准

序号	药材标准	日服用量	含量测定
1	《山东省中药材标准》2012年版	10~12 g	
2	《湖南省中药材标准》2009年版	3 g; 除尽外皮者15~25 g	
3	《湖北省中药材标准》2009年版	1~5 g	雷公藤甲素不得低于0.000 9%
4	《福建省中药材标准》2006年版	外用	雷公藤内酯醇应不低于0.000 6%
5	《上海市中药材标准》1994年版	4.5~9.0 g	
6	《安徽省中药饮片炮制规范》2019年版	10~25 g	
7	《上海市中药饮片炮制规范》2018年版	4.5~9.0 g	
8	《天津市中药饮片炮制规范》2018年版	1.5~4.5 g	
9	《浙江省中药饮片炮制规范》2015年版	6~9 g	
10	《甘肃省中药饮片炮制规范》2009年版	通常作制剂原料用,或遵医嘱	
11	《江苏省中药饮片炮制规范》2002年版	遵医嘱	

表2 雷公藤多苷片的质量标准

序号	项目	国家药品标准 WS <sub>3</sub> -B-3350-98	国家药品标准 WS <sub>3</sub> -B-3350-98-2011
1	处方		雷公藤多苷10 mg
2	制法		取雷公藤多苷,加辅料适量,混匀,制粒,干燥,压制1000片,即得
3	鉴别	取雷公藤酯甲薄层色谱法(TLC)鉴别	雷公藤内酯甲TLC鉴别
4	检查		雷公藤甲素不得过10 μg
5	含量测定	含雷公藤酯甲不得少于0.1 mg·g <sup>-1</sup> 。	雷公藤内酯甲不得少于10 μg
6	用法与用量	口服,按体质量1.0~1.5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ,分3次饭后服用,或遵医嘱。	口服,按体质量1~1.5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ,分3次饭后服用,或遵医嘱

雷公藤多苷提取物没有批准文号,雷公藤多苷片的现行标准中未附处方药味中提取物的质量标准,仅在20世纪90年代,浙江、上海等地方药品标准中表述为“雷公藤多甙为雷公藤去皮根部提取物经层析净化后得到的粉末”。经调研发现,雷公藤多苷提取物由雷公藤多苷片生产企业自行制备,生产工艺基本分为5步:1)雷公藤根部去皮;2)乙醇提取;3)三氯甲烷或三氯甲烷-乙醇萃取;4)硅胶柱色谱分离;5)减压干燥。但不同厂家在乙醇体积分数、提取温度、萃取溶剂、柱色谱馏分收集溶剂比例等技术参数方面存在差异<sup>[15]</sup>。

### 1.3 完善雷公藤多苷片质量标准的建议

1)建立临床相关的功效及毒性成分(如雷公藤甲素、雷公藤红素、雷公藤次碱)的含量范围(上、下限);2)进行指纹图谱研究,如中性成分(二萜、三萜及碱性)或酸性成分的指纹图谱研究;3)生产工艺中如使用有机溶剂,需建立相应的溶剂限度;4)考虑建立生物活性(或毒性)测定方法,从一定程度上反映雷公藤多苷片的有效性和安全性;5)对于已列入标准中含量测定项的检测指标(如雷公藤内酯甲),可考虑无需将该含量测定指标列入标准的鉴别项;6)建议研究制定处方药味雷公藤多苷的质量标准,并附于制剂质量标准之后。

## 2 不同厂家雷公藤多苷片的质量控制对比

### 2.1 化学成分含量测定或指纹图谱研究

对不同厂家雷公藤多苷片的化学成分含量或指纹图谱研究显示,不同生产企业的雷公藤多苷片的质量存在一定差异<sup>[16-18]</sup>。雷公藤多苷片制剂不同企业及相同企业不同批次间样品崩解时限差异大,雷公藤甲素及雷公藤内酯甲含量相差悬殊。雷公藤内酯甲含量测定结果表明,该成分含量为11~62 μg/片,提示该产品整体质量不稳定<sup>[19]</sup>。

### 2.2 体内药效或毒性研究

对不同厂家雷公藤多苷片的体内抗炎药效和体内肝肾毒性研究显示,不同厂家雷公藤多苷片在抗炎药效及肝肾毒性方面均存在较大差异<sup>[20]</sup>。不同厂家雷公藤多苷片在致小鼠急性肝损伤方面也存在差异<sup>[21]</sup>。

### 2.3 快速检测研究

对不同厂家雷公藤多苷片的紫外光谱分析<sup>[22]</sup>、红

外光谱分析<sup>[23]</sup>显示,同一厂家不同批号药品质量差别较小,不同厂家药品的质量差别较大。应用紫外吸收光谱法或红外吸收光谱法进行检测快速、无损,可考虑将其用于不同厂家雷公藤多苷片的快速鉴别分析。

### 2.4 提高雷公藤多苷片批间一致性的建议

建立临床相关的质量标准,即对临床相关的功效/毒性化学成分进行质量研究和控制。在此基础上,根据已选择的含量测定指标,可考虑依据《中药均一化研究技术指导原则(试行)》<sup>[24]</sup>相关建议,对【处方】项下的“雷公藤多苷10 mg”进行均一化处理。

## 3 结语

本文通过对雷公藤多苷片的质量研究情况进行分析可知,对于建立中药制剂临床相关的质量标准,有以下提示。

### 3.1 研究对象的确定

1)可选择亟待关注的毒性药材相关制剂,特别是可能引起肾损害的药材(如雷公藤、马兜铃、天仙藤、昆明山海棠、草乌、附子、寻骨风)<sup>[25]</sup>,以及可能引起肝损害的药材(如雷公藤、菊三七)<sup>[26]</sup>相关制剂。2)还可依据药品上市后的不良反应情况,特别关注高风险制剂品种(如中药注射剂、中药吸入制剂、中药眼用制剂等),确定有待重点研究的品种。

### 3.2 确定临床相关的功效/毒性成分并制定含量范围

根据上市后不同厂家同品种的质量对比情况,横向分析该品种药品中可能的功效成分和毒性成分,并结合动物体内活性研究或毒理实验,确定临床相关的功效/毒性成分。建议对于活性较高且安全性较好、或活性较高且毒性较大的成分,制定含量范围(上、下限);对于活性较弱但毒性较大的成分,制定含量上限。

### 3.3 建立生物活性(或毒性)测定方法

对于存在较严重不良反应,但暂时难以确定临床相关化学成分的品种,可考虑对品种进行活性和毒性的体外实验研究,如建立生物活性(或毒性)测定方法,以建立能体现药品有效性和安全性的质量标准。

### 3.4 中药制剂临床相关的质量标准研究关注点

通过积累已上市中药制剂临床相关的质量控制

研究数据,为中药制剂临床相关的质量标准研究关注点提供参考。如制剂中同时存在活性和/或毒性较强的化学成分/大类成分,以及活性和毒性较弱的化学成分/大类成分时,可重点对活性和/或毒性较强的化学成分/大类成分建立含量范围(上、下限),而活性和毒性较弱的化学成分/大类成分则可作为辅助的含量测定指标,不一定需列入标准,可视情况列入。

### 参考文献

- [1] 姜森,张海波,丁樱.雷公藤多苷药理作用及临床应用研究进展[J/OL].(2020-08-17)[2020-09-01].<https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20200817.1322.196.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理局.国家食品药品监督管理局关于修订雷公藤中成药说明书的通知(国食药监注[2012]298号)[EB/OL].(2012-10-18)[2020-09-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypshmsxsdgg/20121018120001866.html>.
- [3] 杨冬梅,刘俊.雷公藤多苷临床应用及不良反应的研究进展[J].中国医院药学杂志,2018,38(20):2185-2190.
- [4] 李波,金伶佳,吴美兰.雷公藤临床应用、毒性及减毒增效研究进展[J].中华中医药杂志,2020,35(7):3539-3541.
- [5] 曹艳,运乃茹,邹爱英.雷公藤多苷片致不良反应的Meta分析[J].中国药房,2018,29(1):125-130.
- [6] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局.关于印发国家基本药物目录(2018年版)的通知(国卫药政发[2018]31号)[EB/OL].(2018-10-25)[2020-09-01].<http://www.nhc.gov.cn/yaoszs/7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml>.
- [7] 国家药品监督管理局.国产药品数据查询[EB/OL].(2020-09-01)[2020-09-01].[http://app1.nmpa.gov.cn/data\\_nmpa/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=%B9%FA%B2%FA%D2%A9%C6%B7&bcId=152904713761213296322795806604](http://app1.nmpa.gov.cn/data_nmpa/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=%B9%FA%B2%FA%D2%A9%C6%B7&bcId=152904713761213296322795806604).
- [8] 药智网.药智数据[EB/OL].(2020-09-01)[2020-09-01].<https://www.yaozh.com/>.
- [9] QU L, XIAO Y, JIA Z, et al. Comprehensive two-dimensional liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry for chemical constituents analysis of *Tripterygium* glycosides tablets[J]. J Chromatogr A, 2015, 1400:65-73.
- [10] 马光朝,章从恩,马致洁,等.基于LC/IT-TOF-MS技术的雷公藤甲素干预溃疡性结肠炎的代谢组学研究[J].中草药,2020,51(13):3493-3500.
- [11] 王亚楠,闫明,汪祺,等.雷公藤甲素致L5178Y细胞及小鼠 *Pig-a* 基因突变风险评估[J].中国现代中药, 2020,22(10):1630-1637.
- [12] 杨静,马景涛,闫骏.雷公藤红素通过PI3K/AKT/mTOR信号通路对胃癌MFC细胞增殖和凋亡的影响[J].现代药物与临床,2020,35(8):1517-1523.
- [13] 李雅静,李森,吴建芝,等.雷公藤红素对胆管细胞的毒性作用及机制研究[J].中草药,2020,51(14):3700-3707.
- [14] GAO X, DU X, AN L, et al. Wilforine, the Q-marker and PK-maker of *Tripterygium* glycosides tablet: Based on preparation quantitative analysis and PK-PD study[J]. Phytomedicine, 2019, 54:357-364.
- [15] 王亚丹,汪祺,张建宝,等.雷公藤制剂的化学成分及质量研究现状[J].中国中药杂志,2019,44(16):3368-3373.
- [16] 运乃茹.雷公藤多苷片的HPLC指纹图谱和模式识别研究[J].临床医药实践,2016,25(8):598-601.
- [17] 李晓红,刘姿,姜明燕.不同厂家雷公藤多苷片HPLC指纹图谱研究[J].药物评价研究,2016,39(6):995-998.
- [18] 黄海燕,钟建理,饶伟文.市售雷公藤多苷片中雷公藤内酯甲含量比较[J].中国药业,2018,27(21):38-40.
- [19] 汪祺,王亚丹,郑笑为,等.不同企业雷公藤多苷片的制剂质量比较与评价[J].中国现代中药,2020,22(9):1534-1538.
- [20] 林兵,杨海跃,刘志宏,等.不同厂家雷公藤多苷片指纹图谱及体内抗炎药效、毒性比较研究[J].中国药师, 2019,22(2):206-210.
- [21] 刘春芳,张晶璇,李逸群,等.6个不同厂家雷公藤多苷片致小鼠急性肝损伤的比较研究及机制探索[J].中国中药杂志,2019,44(16):3494-3501.
- [22] 王秀文,顾金瑞.不同厂家雷公藤多苷片的紫外光谱学特征研究[J].山西中医学院学报,2019,20(5):329-332.
- [23] 王秀文,闫润红,宋晓娟.不同厂家雷公藤多苷片的质量控制及其快速鉴别方法研究[J].广州化工,2019,47(23):100-102.
- [24] 国家药品监督管理局药品审评中心.国家药监局药审中心关于发布《中药均一化研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年第38号)[EB/OL].(2020-11-05)[2021-01-17].<http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=1e0dd4a2067b4926>.
- [25] 国家药品监督管理局.总局关于发布中药新药用于肠易激综合征临床研究技术指导原则等5个临床研究技术指导原则的通告(2017年第217号)[EB/OL].(2017-12-27)[2020-09-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20171227183101142.html>.
- [26] 国家食品药品监督管理局.国家食品药品监督管理局关于发布中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则的通告(2018年第41号)[EB/OL].(2018-06-19)[2020-09-01].<https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtg/20180619172601728.html>.

(收稿日期:2020-09-03 编辑:王笑辉)