

3种已上市中成药中指标成分量的状况分析及思考

周跃华

(国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038)

摘要:以已上市银杏叶片、六味地黄丸、复方丹参片为对象,通过对10所省级药品检验所抽检数据的分析,了解已上市中成药中指标成分量的波动情况,在此基础上,建议在中成药质量标准的含量测定项中,根据品种特点,规定指标成分量的合理量范围,以提高不同批次产品质量的均一性。另建议按含量测定项的作用进行分类,将仅规定低限的含量测定项改为限量检查项。

关键词:银杏叶片;六味地黄丸;复方丹参片

中图分类号:R284 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2008)07-1115-04

“含量测定”是中成药质量标准中的定量分析项目,是评价产品质量的重要指标。为了解已上市中成药中指标成分的量波动状况,笔者选择银杏叶片、六味地黄丸、复方丹参片为对象进行了调查,以期确定为中成药中指标成分量的限度和保证不同批次产品质量的均一性提供参考。

1 3种已上市中成药中指标成分定量数据的来源及要求

1.1 数据来源:从10个省级药检所2006、2007年度抽检的检验报告中,查阅了按《中国药典》2005年版进行检验的银杏叶片、六味地黄丸、复方丹参片的数据,包括:品名、批号、规格、含量测定数据(1)、含量测定数据(2)、生产企业名称等。将以上内容汇总后剔除不符合要求的部分,形成供分析用的数据资料。

1.1.1 银杏叶片:分析的数据中,银杏黄酮醇苷的定量数据共有106批,涉及26家企业的产品。其中有1批数据的企业数为8家,2批数据的企业数为4家,3批的5家,4批3家,5批1家,6批1家,8批1家,11批2家,22批1家。银杏内酯的定量数据共有112批,涉及28家企业的产品,其中有1批数据的企业数为7家,2批数据的企业数为5家,3批的7家,4批3家,5批1家,6批1家,7批1家,11批1家,12批1家,21批1家。

1.1.2 六味地黄丸:马钱苷的定量数据大蜜丸97批,水蜜丸69批,小蜜丸27批,共193批。大蜜丸涉及31家企业,水蜜丸涉及35家企业,小蜜丸涉及12家企业,不同规格之间有交叉,共涉及72家企业。其中,有1批数据的32家,2批数据的19家,3批数据的10家,4批数据的5家,5批3家,7批1家,11批1家,26批1家。另有14批生产单位不明。丹皮酚的定量数据大蜜丸86批,水蜜丸68批,小蜜丸27批,共181批,涉及72家企业。其中,有1批数据的33家,2批数据的19家,3批数据的12家,4批数据的2家,5批3家,6批1家,10批1家,21批1家。另有14批生产单位不明。

1.1.3 复方丹参片:丹参酮Ⅱ_A的定量数据共有258批,涉及87家企业。其中有1批数据的企业数为39家,2批数据的

企业数为22家,3批的9家,4批5家,5批3家,6批2家,7批1家,8批1家,9批1家,11批1家,12批1家,23批1家,25批1家,另有6批生产单位不明。丹参酚酸B的定量数据共有221批,涉及77家企业,其中有1批数据的企业数为37家,2批数据的企业数为15家,3批的11家,4批3家,5批2家,6批3家,7批1家,8批1家,9批1家,12批1家,18批1家,21批1家,另有6批生产单位不明。

1.2 数据要求:按照《中国药典》2005年版执行,要求规格明确,质量符合标准。对于数据不合格的批次,删除该批次的的数据。不同省级药检所检验的同批次产品,或者同一省级药检所对同批次样品的重复检验数据,取平均值按1个批次录入。对于测定项目不全的批次,取已有数据录入。此外,删除了规格不明确、标准来源不明确或执行其他标准的数据。其中,复方丹参片中丹参酚酸B量不合格的批次较多,占总数的8%左右,均剔除。

由于不同品种的测定指标不同,同品种不同规格量的限度也不同,难以直接进行相互之间的数据比较,所以,本文采用实际定量数据与量的限度的比值(相对量)为指标进行分析。如《中国药典》2005年版规定银杏叶片每片含黄酮醇苷不低于9.6 mg,某批银杏叶片黄酮醇苷量为14.4 mg,则其相对量为1.5;六味地黄有大蜜丸、小蜜丸、水蜜丸3种规格,其量的限度各不相同,采用相对量可以进行不同规格之间的比较。

2 三种已上市中成药中指标成分相对量数据的分布状况

2.1 指标成分相对量数据的频数分布:从表1~3的数据看,银杏叶片中黄酮醇苷相对量的波动范围在1.0~1.5,其中92.4%批次的黄酮醇苷量在1~1.3。银杏萜类内酯的相对量在1.0~3.0,数据相对较分散,其中92.0%的萜类内酯的相对量在1~2。六味地黄丸中马钱苷的量在1.0~5.0,其中96.39%批次在1.0~2.5,88.42%批次在1.0~2.0。丹皮酚的相对量在1.0~3.5,其中93.38%在1.0~2.4,88.41%的批次在1.0~2.2。复方丹参片中丹参酮Ⅱ_A的离散度较大,87.11%批次的相对量在1.0~3.0,最高达到8.5。而丹参酚

表1 银杏叶片中指标成分相对量的频数分布

Table 1 Frequency distribution for relative content of target constituents in Yinxingye Tablet

相对量范围	萜类内酯		黄酮醇苷	
	批次	比例/%	批次	比例/%
1.0 ≤ n < 1.1	11	9.82	44	41.51
1.1 ≤ n < 1.2	9	8.04	38	35.85
1.2 ≤ n < 1.3	18	16.07	16	15.09
1.3 ≤ n < 1.4	13	11.61	6	5.66
1.4 ≤ n < 1.5	6	5.36	2	1.89
1.5 ≤ n < 1.6	11	9.82		
1.6 ≤ n < 1.7	10	8.93		
1.7 ≤ n < 1.8	10	8.93		
1.8 ≤ n < 1.9	7	6.25		
1.9 ≤ n < 2.0	6	5.36		
2.0 ≤ n < 2.2	3	2.68		
2.2 ≤ n < 2.4	5	4.46		
2.4 ≤ n < 3.0	3	2.68		

表2 六味地黄丸中指标成分相对量的频数分布

Table 2 Frequency distribution for relative content of target constituents in Liuwei Dihuang Pill

相对量范围	丹皮酚		相对量范围	马钱苷	
	批次	比例/%		批次	比例/%
1.0 ≤ n < 1.2	30	16.57	1.0 ≤ n < 1.2	65	33.68
1.2 ≤ n < 1.4	36	19.89	1.2 ≤ n < 1.4	37	19.17
1.4 ≤ n < 1.6	30	16.57	1.4 ≤ n < 1.6	36	18.65
1.6 ≤ n < 1.8	29	16.02	1.6 ≤ n < 1.8	23	11.92
1.8 ≤ n < 2.0	19	10.50	1.8 ≤ n < 2.0	11	5.70
2.0 ≤ n < 2.2	16	8.84	2.0 ≤ n < 2.5	14	7.25
2.2 ≤ n < 2.4	9	4.97	2.5 ≤ n < 3.0	4	2.07
2.4 ≤ n < 2.6	5	2.76	3.0 ≤ n < 4.0	1	0.25
2.6 ≤ n < 2.8	1	0.55	4.0 ≤ n < 5.0	2	1.04
2.8 ≤ n < 3.0	5	2.76			
3.0 ≤ n < 3.5	1	0.55			

表3 复方丹参片中指标成分相对量的频数分布

Table 3 Frequency distribution for relative content of target constituents in Compound Danshen Tablet

相对量范围	丹皮酚 I _A		相对量范围	丹参酚酸 B	
	批次	比例/%		批次	比例/%
1.0 ≤ n < 1.5	45	17.44	1.0 ≤ n < 1.2	90	40.72
1.5 ≤ n < 2.0	88	34.11	1.2 ≤ n < 1.4	60	27.15
2.0 ≤ n < 2.5	61	23.64	1.4 ≤ n < 1.6	33	14.93
2.5 ≤ n < 3.0	31	12.02	1.6 ≤ n < 1.8	16	7.24
3.0 ≤ n < 3.5	17	6.59	1.8 ≤ n < 2.0	12	5.43
3.5 ≤ n < 4.0	10	3.88	2.0 ≤ n < 2.5	7	3.17
4.0 ≤ n < 4.5	4	1.55	2.5 ≤ n < 3.0	2	0.90
4.5 ≤ n < 8.5	2	0.78	3.0 ≤ n < 3.5	1	0.45

酸B相对量的数据较集中,95.48%的相对量在1.0~2.0,最高不超过3.5,考虑到约有总批次8%的复方丹参片因丹参酚酸B量不合格而被剔除,故认为,复方丹参片中丹参酚酸B的实际量分布比表中数据更为分散。

2.2 指标成分相对量的分布趋势:将106批银杏叶片黄酮醇苷的相对量数据按生产单位、生产批号、检验省所分别排序后做散点图,均未见明显规律,大部分相对量在1~1.4。112批银杏叶中萜类内酯相对量数据按生产单位排序后所

做散点图(图1)显示,数据的波动似与生产单位有一定关系,第3~14批样品为某生产企业的产品,数据波动较大,第89批以后,大于2.0的批次分别来自2个提供数据较少的企业。

六味地黄丸中马钱苷相对量的散点图(图2-A)中,前97批为大蜜丸,98~165批为水蜜丸,166~193批为小蜜丸,除小蜜丸的高散度相对较小外,均未表现出明显的规律。六味地黄丸中丹皮酚相对量的散点图(图2-B)中,1~86批为大蜜丸,87~154批为水蜜丸,155~181批为小蜜丸,其中小蜜丸中丹皮酚相对量的高散度相对较大,且与生产单位有关。丹皮酚相对量的高散度总体上稍大于马钱苷。

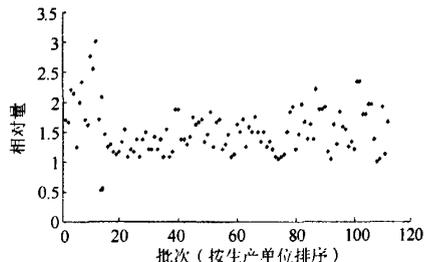


图1 银杏叶片中萜类内酯的相对量状况
Fig. 1 Situation of relative content of ginkgo terpene lactones

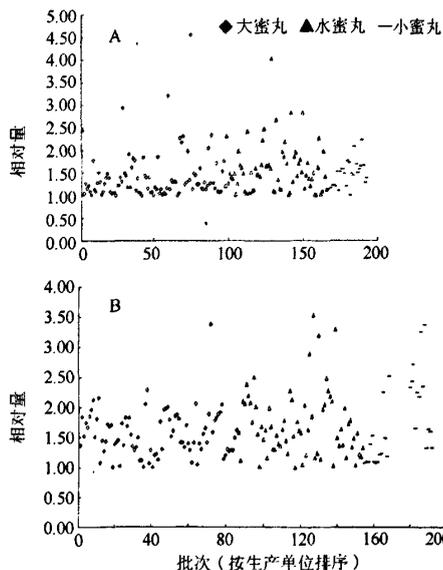


图2 六味地黄丸中马钱苷(A)和丹皮酚(B)的相对量状况
Fig. 2 Situation on relative content of loganin (A) and paeonol (B) in Liuwei Dihuang Pill

258批复方丹参片中丹参酚 I_A 的相对量波动较大,有2批产品的量达到8(图3-A)。221批复方丹参片丹参酚酸B的相对量波动相对较小,大部分数据在1.0~2.5(图3-B)。此外,相对量数据的高散度似乎与生产单位有关,一定程度上反映了企业产品质量管理的状况。

2.3 指标成分相对量的波动状况:从表4中银杏黄酮醇苷及银杏内酯相对量的标准差看,不同企业产品的量波动相差

较大,其中有些生产单位的质量控制较好,如企业1、企业4,其产品质量的均一性较好,而企业2的量波动大于不同单位单一批次产品混合组(单批混合)的波动。总体上,银杏叶片中黄酮醇苷的数据离散度小于银杏内酯,可能与以下因素有

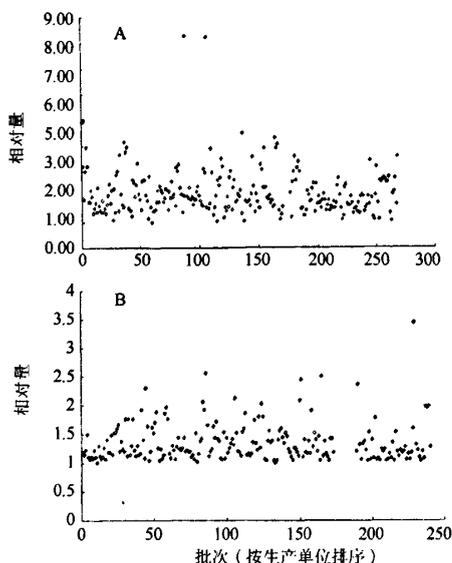


图3 复方丹参片中丹参酮Ⅰ_A(A)和丹参酚酸B(B)的相对量状况

Fig. 3 Situation on relative content of tanshinone I_A (A) and salvianolic acid B (B) in Compound Danshen Tablet

关:1)银杏叶片为提取物投料的品种,其质量标准中同时有两个指标成分,通常在保证其中一个指标符合要求,且量相对稳定的同时,另一个指标的量波动相对较大;2)黄酮醇苷的测定采用水解后测定苷元的方法,黄酮醇苷的变化难以准确反映出来,而银杏内酯的稳定性较差,量波动也相对较大。

表5显示六味地黄丸中马钱苷和丹皮酚的量波动,在不同生产单位产品之间差异较大,且不同企业生产的单批产品混合组的离散度较大,表现出不同生产单位之间质量控制方面的差异对产品质量的影响。在同企业的产品中,马钱苷的量波动与丹皮酚并不同步,可能与两个指标成分分别源于不同药材有关。六味地黄丸为药材直接粉碎入药的品种,其中指标成分的量波动情况主要由药材的质量波动引起,如果规定药材的产地、采收、贮藏,加强其质量控制,可以减少不同批次中成药之间指标成分的波动。此外,从丹皮酚量的波动看,大蜜丸波动较小,而小蜜丸和水蜜丸波动较大,可能与工艺有关,大蜜丸不用干燥,而水蜜丸及小蜜丸需要低温干燥,对挥发性的丹皮酚的量有一定影响。

从表6可见,复方丹参片中丹参酮Ⅰ_A及丹参酚酸B的量波动情况与企业有关,企业3的波动较小,而企业1的波动较大。多个企业单批混合组的量波动也较大。丹参酚酸B的波动整体小于丹参酮Ⅰ_A,可能与统计时剔除了约总数8%的不合格样品有关。此外,从《中国药典》2005年版中复方丹参片及丹参药材的质量标准推算,丹参酮Ⅰ_A的理论转移率仅为22.2%,丹参酚酸B为37%,也从一个侧面反映出工艺对指标成分在制剂中保留量的影响,需要固定工艺参数,加强生产过程的质量管理。

表4 不同来源的银杏叶片中指标成分相对量的比较

Table 4 Comparison with relative constant of target constituents in Yinxingye Tablet from different sources

品种来源	黄酮醇苷			银杏内酯		
	批次	相对量平均值	相对量标准差	批次	相对量平均值	相对量标准差
企业1	22	1.134 9	0.069 9	21	1.267 8	0.140 4
企业2	11	1.215 4	0.108 4	12	1.988 8	0.500 8
企业3	11	1.132 6	0.126 4	11	1.431 8	0.255 7
企业4	8	1.121 1	0.061 5	7	1.517 9	0.183 0
单批混合	7	1.108 6	0.065 6	7	1.511 9	0.292 4
全部品种	106	1.142 0	0.097 2	112	1.534 4	0.384 7

表5 不同来源的六味地黄丸中指标成分相对量的比较

Table 5 Comparison with relative content of target constituents in Liuwei Dihuang Pill from different sources

品种来源	马钱苷			丹皮酚		
	批次	相对量平均值	相对量标准差	批次	相对量平均值	相对量标准差
企业1	26	1.405 0	0.381 2	21	1.786 3	0.381 5
企业2	11	1.496 5	0.526 4	10	1.485 1	0.180 0
企业3	7	1.790 0	0.298 7	6	1.690 5	0.382 9
企业4	5	1.696 0	0.225 1	5	2.688 6	0.582 7
单批混合	32	1.683 2	0.693 7	32	1.674 1	0.567 8
大蜜丸	97	1.407 1	0.526 0	86	1.556 7	0.373 8
水蜜丸	69	1.586 7	0.543 5	68	1.691 0	0.584 3
小蜜丸	27	1.463 0	0.291 3	27	1.772 0	0.695 5
全部品种	193	1.479 1	0.511 2	181	1.648 6	0.506 7

表 6 不同来源的复方丹参片中指标成分相对量的比较

Table 6 Comparison with relative content of target constituents in Compound Danshen Tablet from different sources

品种来源	丹参酮 I _A			丹参酚酸 B		
	批次	相对量平均值	相对量标准差	批次	相对量平均值	相对量标准差
企业 1	25	2.530 0	1.772 3	21	1.317 1	0.337 8
企业 2	23	1.660 0	0.350 3	18	1.230 0	0.137 9
企业 3	12	2.050 0	0.275 9	12	1.126 7	0.073 0
企业 4	11	1.950 0	0.365 7	9	1.551 1	0.315 0
单批混合	39	1.885 9	0.700 4	37	1.404 3	0.397 0
全部品种	258	2.137 6	0.882 7	221	1.347 5	0.335 4

3 讨论

3.1 本文分析的 3 个不同品种之间指标成分的相对量波动有一定差异。其中,银杏叶片为提取物投料经简单加工制成的制剂,六味地黄丸为全生药粉入药制成的制剂,复方丹参片为经醇、水提取后制成的制剂。从数据看,指标成分相对量的稳定性或均一性的趋势为:提取物投料较优,生药粉入药其次,药材提取相对较低。建议固定中成药制备的工艺参数,加强生产过程的质量控制,减少提取等工艺对产品质量均一性的影响。对于处方药味单独提取的新药复方制剂,可考虑采用提取物兑兑投料的形式,将提取物的制备过程放到提取物的标准中,附于制剂质量标准后,仅供制备该制剂用,在一定程度上可提高不同批次产品质量的均一性。如银杏叶片指标成分的量波动相对较小,若将符合质量标准要求而量不同的数批提取物按量高低进行兑兑后投料,可以进一步提高不同批次间产品质量的均一性。

3.2 相同品种不同生产企业之间指标成分的相对量波动有一定差异。相同品种指标成分的量波动状况也反映了不同企业质量控制水平,企业生产用药材的质量、工艺过程的控制都会对产品质量产生影响,需要加强对于影响药品质量的各环节的质量控制。

3.3 从 3 个已上市中成药指标成分的量波动情况看,大部分批次产品的量相对集中,偏离平均值的批次较少。虽然,指标成分与中药的有效性、安全性之间的关联不明确,但是,指标成分量的高低往往与理化性质相似的多类成分的量相关,因而,其量的波动可能影响到药品的生物效应,若产品中指标成分的量远高于毒理研究以及临床实验用样品,将可能给临床用药带来安全隐患。所以,建议中成药质量标准的量测定项规定一个合理的量范围(即同时规定上限、下限),以提高不同批次产品质量的相对稳定性。特别是当指标成分既是有效成分又是毒性成分时,应规定其量的范围。

3.4 目前,大部分中成药质量标准的量测定项下仅规定量的下限,使其变成了限量检查,其重点不是测定中成药中指标成分的精确量,而在于比较中成药中该指标成分的量是否超过某一规定的限度。目前中成药质量标准中的量测定项分成两种类型:(1)目的在于检查指标成分的量是否超过某一规定的限度,在该限度以上不需要确定样品中指标成分的精确量。可将该含量测定改为检查项,仅规定指标成分量的下限即可,在实际检验时也可简化操作,以降低质量检验的成本。(2)目的在于确认中成药中指标成分的量是否在规定的范围内,在该范围内需要确定样品中指标成分的精确量。可在质量标准中保留该量测定项,并规定量的上下限(范围),其方法学应按要求进行规范的研究。

3.5 《中国药典》2005 年版银杏叶片的质量标准中,在规格项明确标示量的同时,量测定项仅规定了量的低限,使得规格项实际上失去意义。银杏叶片标准中黄酮醇苷与银杏内酯的量限度之比为 4:1,而以上两类成分的实际量平均值之比约为 3:1。从本文分析的银杏叶片黄酮醇苷、银杏内酯的量状况看,90%以上批次的黄酮醇苷量在 9.6~12.5,银杏内酯在 2.4~4.8,建议在银杏叶片质量标准的含量测定项下,明确该限度范围,并取消规格项下的规定。也可同时在质量标准中规定黄酮醇苷与银杏内酯的比例范围。

本文仅从 10 所省级药检所对 3 个已上市中成药的部分抽检数据进行了初步的分析,结果表明:不同品种、不同企业之间的指标成分的相对量数据均有一定差异,建议对影响产品质量的各种因素进行控制,并在质量标准中将含量测定的低限改为规定量测定的范围,以提高不同批次产品质量的均一性。由于采集的数据有限,而影响中成药中指标成分量的因素较多,建议进一步扩大调查范围,增加样本数,对已上市中成药中指标成分的量波动情况进行进一步的研究。

3种已上市中成药中指标成分量的状况分析及思考

作者: [周跃华](#)
作者单位: [国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京, 100038](#)
刊名: [中草药](#) [ISTIC](#) [PKU](#)
英文刊名: [CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年, 卷(期): 2008, 39(7)
被引用次数: 1次

本文读者也读过(10条)

1. [张佳蕊](#). [刘永利](#). [赵莉](#). [木其尔](#). [刘有平](#). [邸欣](#). [ZHANG Jia-ru](#). [LIU Yong-li](#). [ZHAO Li](#). [MU Qi-er](#). [LIU You-ping](#). [DI Xin](#) 柱前衍生化毛细管区带电泳法测定六味地黄丸中蜜二糖的含量[期刊论文]-[沈阳药科大学学报](#)2008, 25(3)
2. [张建国](#) 六味地黄丸剂型浅析[期刊论文]-[海峡药学](#)2005, 17(3)
3. [冯堃](#). [FENG Kun](#) HPLC法测定浓缩六味地黄丸中马钱苷含量[期刊论文]-[郑州大学学报\(医学版\)](#) 2008, 43(4)
4. [张继红](#). [焦晓明](#). [曹芳洪](#). [王晓成](#). [周新华](#). [王伟](#) 地黄丸对运动大鼠心肌和骨骼肌损伤的影响[期刊论文]-[中国康复医学杂志](#)2009, 24(4)
5. [姜建萍](#). [曹音](#). [李建芳](#). [Jiang Jianping](#). [Cao yin](#). [Li Jianfang](#) 六味地黄丸含量测定方法研究进展[期刊论文]-[中药导报](#)2010, 16(6)
6. [李佳](#). [薛耀明](#). [潘永华](#). [朱波](#). [张燕](#) 六味地黄丸对自发性糖尿病OLETF鼠脂代谢的影响[期刊论文]-[广东医学](#) 2009, 30(5)
7. [宋丽军](#). [赵文昌](#). [熊志玲](#). [詹冬华](#). [陈贤聪](#) 六味地黄水蜜丸大生产工艺优选[期刊论文]-[广东药学](#)2002, 12(6)
8. [赵新峰](#). [孙毓庆](#) 六味地黄丸的高效液相色谱/电喷雾电离-质谱分析[期刊论文]-[色谱](#)2003, 21(5)
9. [赵洪芝](#). [孟宪生](#). [叶挺祥](#). [刘征辉](#). [程奕](#). [罗国安](#). [ZHAO Hong-zhi](#). [MENG Xian-sheng](#). [YE Ting-xiang](#). [Liu Zheng-hui](#). [CHENG Yi](#). [LUO Guoan](#) 双波长融合HPLC测定六味地黄丸中马钱苷、丹皮酚的含量[期刊论文]-[中国中药杂志](#) 2008, 33(19)
10. [宋宇](#). [宋颖](#). [段冷昕](#). [赵文杰](#). [刘小熙](#). [SONG Yu](#). [SONG Ying](#). [DUAN Leng-xin](#). [ZHAO Wen-jie](#). [LIU Xiao-xi](#) 六味地黄丸及其不同工艺提取物对小鼠免疫功能的影响[期刊论文]-[北京中医药大学学报](#)2008, 31(6)

引证文献(1条)

1. [周跃华](#) 关于中药复方新药投料方式的思考[期刊论文]-[中成药](#) 2009(10)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200807052.aspx