

· 检验检测 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.15.010

2017 年防风通圣丸评价性抽验结果及分析

缙慧君,任 杰,卢 军,许雪峰,杨 滢,李 帆

(陕西省汉中市食品药品检验检测中心,陕西 汉中 723000)

摘要:目的 评价防风通圣丸的产品质量。方法 按评价性抽验计划总体要求,采用法定检验方法结合探索性研究对 19 个生产企业的 60 批次样品进行检验,分析检验结果,并评价防风通圣丸的质量现状。结果 防风通圣丸检验合格率为 100.00%;建立了甘草、桔梗的薄层鉴别方法,增加了防风通圣丸的薄层鉴别;增加重金属、砷盐的检查限度,以全面控制防风通圣丸的安全性。结论 该品种现行标准基本可行,质量控制较好但不全面。建议防风通圣丸增加甘草、桔梗的鉴别和重金属、砷盐的安全性限度检查。

关键词:防风通圣丸;评价性抽验;质量评价

中图分类号:R284.1;R286.0

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)15-0029-05

Results and Analysis of Evaluative Selective Acceptance Test of Fangfeng Tongsheng Pills in 2017

Gou Huijun, Ren Jie, Lu Jun, Xu Xuefeng, Yang Ying, Li Fan

(Hanzhong Testing and Inspection Center for Food and Drug Control, Hanzhong, Shannxi, China 723000)

Abstract: Objective To evaluate the quality of Fangfeng Tongsheng Pills. **Methods** According to the general requirements of evaluative selective acceptance test project, 60 batches of samples from 19 manufacturers were detected by using statutory test methods combined with the exploratory research. The detection results were analyzed and the quality status quo of Fangfeng Tongsheng Pills was evaluated. **Results** The qualification rate of Fangfeng Tongsheng Pills was 100.00%, the TLC methods of *Radix liquiritiae* and *Radix platycodonis* were established, the TLC identification of Fangfeng Tongsheng Pills was established, the heavy metals and arsenic salt limits were established in order to control the safety of Fangfeng Tongsheng Pills in an all-round way. **Conclusion** The existing standard of Fangfeng Tongsheng Pills is basically feasible with better quality control but not comprehensive. It is suggested that the identification of *Radix liquiritiae* and *Radix platycodonis* and safety limit test of the heavy metals and arsenic salt should be added in standard of Fangfeng Tongsheng Pills.

Key words: Fangfeng Tongsheng Pills; evaluative selective acceptance test; quality evaluation

防风通圣散出自于金代名医刘完素的《黄帝素问宣明论方》卷三,为外散风邪、内清蕴热的表里双解剂,由

第一作者:缙慧君(1983-),女,硕士研究生,主管药师,主要从事中药材及中成药检验工作,(电子信箱)gou_huijun@163.com。

积溶出度均较高,因此选择 0.1 mol/L 盐酸溶液为溶出介质。

3.3 转速选择

取样品(编号为 2)适量,以 0.1 mol/L 盐酸溶液为溶出介质,溶出介质体积为 600 mL,转速分别为 50, 75, 100 r/min,于 5, 15, 30, 45, 60 min 时取样(同时补充等量同温介质),依法制备供试品溶液,按拟订色谱条件进行测定,考察样品在不同转速、不同时间点的平均累积溶出度。结果,100 r/min 转速的平均累积溶出度较好,因此选择转速为 100 r/min。

3.4 滤膜滤过率确定

取对照品溶液,用过滤供试品溶液的同型滤膜过滤,取对照品溶液及滤液分别注入高效液相色谱仪测定,取主峰面积平均值计算滤膜吸附率,结果滤膜的滤过率不低于 99.5%。

综上所述,以高效液相色谱法对制剂中的氢氯噻嗪溶出度进行测定,可为该制剂的口服吸收行为提供科学参考,所建立方法简便,易操作,结果可靠。

参考文献:

- [1] WS-1001-(HD-1089)-2002,国家药品标准·化学药品地方标准上升国家标准(第十一册)[S].
- [2] 魏农农,王 霞,苏 敏.药物溶出度试验方法研究进展[J].中国新药杂志,2013,22(10):1119-1124.
- [3] 孟 姝,江婷玉,卜春景,等.中药制剂溶出度的研究进展[J].临床合理用药,2015,8(11):180-181.
- [4] 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.
- [5] 李思源,欧嘉娜.HPLC 法测定磷酸伯氨喹片溶出度[J].海峡药学,2016,28(6):73-75.
- [6] 王茉莉,敦洁宁,郭 毅,等.复方炔诺酮片的溶出度测定方法研究及质量评价[J].中国药房,2016,27(12):1695-1698.
- [7] 陈丽姣,杨冬霞,赵艳霞.HPLC 法测定他米巴罗汀片的溶出度[J].中国药房,2016,27(30):4304-4306.
- [8] 金 鹏,刘 艳,卜媛媛.不同厂家盐酸贝那普利片溶出度考察[J].中国药事,2015,29(2):183-185.
- [9] 李博然,黄志军,向 阳,等.脉君安胶囊中氢氯噻嗪的溶出度研究[J].医药导报,2014,33(1):106-107.

(收稿日期:2017-12-28)

防风、大黄、芒硝、栀子、滑石、白术、白芍、当归等 17 味中药组方,主治风热壅盛、表里俱实证。近年来,此药在治疗肥胖症、皮肤疾病、中风、高血脂、偏头痛等外寒内热症上亦取得了一定的疗效^[1]。为了评价防风通圣制剂的质量,本研究中对生产、流通及使用单位的制剂进行了抽验,按照评价性抽验计划总体要求,对检验结果进行汇总分析,以期对药品质量现状作出客观评价,并为今后药品监督管理提供参考。同时,也希望通过此次药品评价性抽验结果的信息反馈,使各有关单位在了解药品质量现状的同时,客观评价本单位药品采购供应渠道的质量状况^[2]。

1 药品评价性抽样情况

1.1 药品的生产企业与批准文号数量

查询国家食品药品监督管理局(SFDA)数据库得知,防风通圣制剂的生产企业全国共有 135 个,批准文号共有 146 个(截至 2017 年 12 月)。生产企业分布范围较广,遍布除云南、西藏、安徽、浙江、海南、台湾、香港、澳门以外的全国 26 个省、自治区和直辖市。

1.2 药品抽样情况

此次抽样共涉及 19 家生产企业的 60 批次样品,占生产企业总数的 14.07%;涉及药品生产批准文号数 19 个,占药品生产批准文号总数的 13.01%。抽样药品涉及北京、甘肃、广东、河北、河南、内蒙古、山东、陕西、山西、四川等 10 个省、自治区和直辖市,占药品生产企业省份总数的 38.46%。样品的剂型主要为包衣或不包衣的水丸,复合膜袋包装,规格为每袋 6 g,共有 52 批次,占样品总量的 86.67%;浓缩丸的包装为塑料瓶,每 8 丸相当于原药材 3 g,每瓶 200 丸,共有 8 批次,占样品总量的 13.33%。

1.3 采用标准

防风通圣丸(水丸)收载于 2010 年版《中国药典》第一增补本^[3]和 2015 年版《中国药典(一部)》^[4],浓缩丸收载于《卫生部药品标准中药成方制剂·第十五册》(简称部颁标准)^[5]。

2 检验结果与分析

2.1 抽验结果

2.1.1 总体情况

对 19 家药品生产企业的 60 批次防风通圣丸进行逐项检验。其中,8 批次为浓缩丸,检验标准为部颁标准;其余 52 批次均为水丸,由于生产日期的原因,7 批次按照 2010 年版《中国药典》第一增补本检验,45 批次按照 2015 年版《中国药典(一部)》检验,但检验项目和标准规定均相同,样品全检率 100.00%。60 批次防风通

圣丸检验结果均符合规定。

2.1.2 性状

《中国药典》规定:“为包衣或不包衣的水丸,丸芯颜色为浅棕色至黑褐色;味甘、咸、微苦。”52 批次水丸中,9 个生产企业 23 批次采用包衣工艺,9 个生产企业 29 批次采用不包衣工艺;10 批次丸芯为浅棕色,42 批次均为黑褐色。8 批次浓缩丸均为兰州佛慈制药股份有限公司生产,性状与部颁标准规定一致,符合规定。

2.1.3 鉴别

《中国药典》针对水丸采用显微鉴别和薄层色谱鉴别,检验水丸中防风(显微,5-O-甲基维斯阿米醇苷),荆芥穗、石膏、白芍、黄芩、甘草、白术、连翘(显微),麻黄(显微,麻黄、盐酸麻黄碱),大黄(显微,大黄),栀子(显微,栀子苷)的投料,结果均符合规定。只是显微特征寻找的难易程度和薄层色谱鉴别中斑点的清晰程度,不同生产企业间有差异,可能与粉碎的细度(影响显微特征观察的难易)和混合的均匀程度(影响薄层色谱鉴别中某一项鉴别斑点的清晰程度)有关。

部颁标准中针对浓缩丸采用显微鉴别、理化鉴别和薄层色谱鉴别的方式,检验浓缩丸中防风、白芍、甘草、川芎(显微),大黄(显微,大黄、大黄酸),芒硝(理化)的投料,结果均符合规定。由于生产企业单一,故检验结果无显著性差异。

2.1.4 检查

水分:60 批次防风通圣丸的水分检查结果均符合规定($\leq 9.0\%$)。相同药品生产企业不同批号样品间的水分检查结果趋于一致,显示同一药品生产企业防风通圣丸的生产工艺重复性较好。

重量差异/装量差异:60 批次防风通圣丸中,8 批次是浓缩丸,重量差异检查结果均符合规定($\pm 8\%$);52 批次为水丸,规格为每袋 6 g,装量差异检查结果均符合规定($\pm 6\%$)。

溶散时限:60 批次样品中,8 批次为浓缩丸,溶散时限检查结果均不超过 2 h,均符合规定;52 批次为水丸,溶散时限检查结果均不超过 1 h,均符合规定。

微生物限度检查:本次抽验的防风通圣丸涉及生产厂家 19 个,所有厂家均按照要求提供了该品种的方法适用性试验资料。经复核确认,均通过方法适用性试验。60 批次样品中涉及 2015 年版《中国药典(四部)》的有 50 批次,涉及 2010 年版《中国药典(一部)》的样品有 10 批次(生产日期在 2015 年 12 月 1 日前),60 批次样品检验结果均符合药典规定,微生物污染控制良好。

2.1.5 含量测定(黄芩苷)

经检验,60批次样品中,有52批次根据《中国药典》规定进行了黄芩苷含量测定的检验,结果均符合标准规定。部分生产企业不同批号的药品含量测定结果趋于一致,显示其生产工艺的重复性较好。有少数批次药品含量测定结果处于标准规定的边缘,需要引起相关药品生产、经营和使用单位的关注,切实控制好药品原料的前处理、生产工艺流程、药品运输、存储和保管等环节,以切实保证药品的质量。详见图1。可见,在52批次防风通圣丸中,有36批次样品黄芩苷的含量测定值为7.7~10.9 mg,约占总抽样批次数的69.23%;有11批次样品黄芩苷的含量测定值为6.1~7.7 mg,约占总抽样批次数的21.15%;52批次防风通圣丸样品黄芩苷的含量均值为8.9 mg。

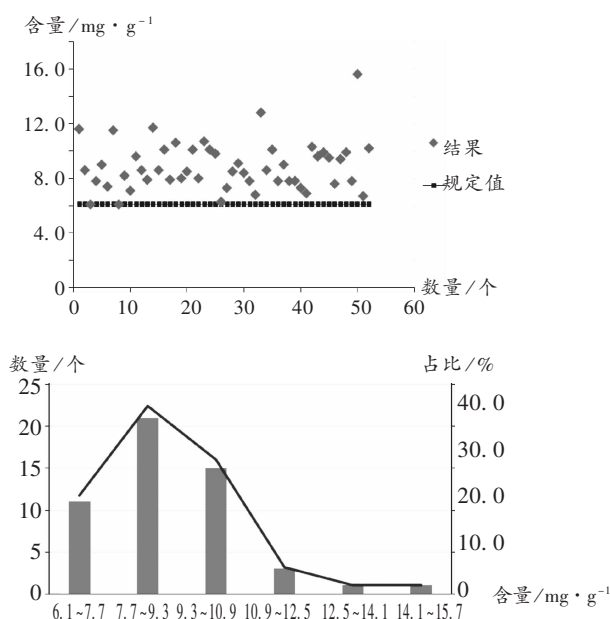


图1 防风通圣丸的黄芩苷含量测定结果及分布情况

2.2 探索性研究及分析

2.2.1 薄层色谱鉴别

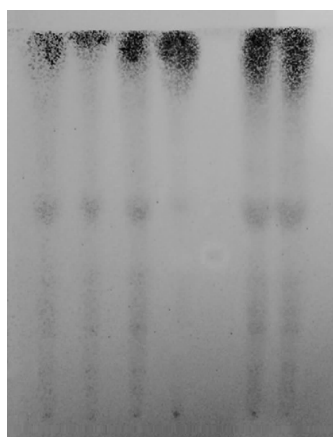
甘草:从《中国药典》及部颁标准处方中各味药的比例来看,甘草在处方中占比仅次于滑石,且在全方中起和中缓急、调和药性的作用。但标准中仅用显微特征考察了甘草是否原粉投料,无法评价甘草的优劣及投料的多少。为此,对防风通圣丸中甘草的薄层色谱鉴别进行了深入研究^[4]。取本品5 g,研细,加乙酸乙酯50 mL,超声处理40 min,滤过,滤液蒸干,残渣加甲醇1 mL使溶解,作为供试品溶液。另取甘草对照药材1 g,同法制成对照药材溶液。再取甘草苷对照品,加甲醇制成每1 mL含1 mg的溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法(通则

0502)试验,吸取上述3种溶液各10 μL,分别点于同一硅胶G薄层板上,以乙酸乙酯-甲酸-冰醋酸-水(15:1:1:2)为展开剂,展开,晾干,喷以5%香草醛硫酸溶液,在105℃加热至斑点显色清晰,在日光下检视。供试品溶液色谱中,在与对照药材溶液色谱相应位置上显相同颜色的主斑点,在与对照品溶液色谱相应位置上,显相同颜色的斑点。色谱图见图2。

桔梗:桔梗在防风通圣丸处方中起清热泻火解毒,以清肺胃之火的作用。按照处方中各味药占比排序,桔梗与石膏、黄芩并列居第3位。但标准中却没有任何项目考察桔梗是否投料。为此,参考文献[4],对桔梗的薄层色谱鉴别方法进行了探索性研究。取本品15 g,研细,置250 mL锥形瓶中,加7%硫酸乙醇溶液-水(1:3)的混合溶液40 mL,加玻璃珠或沸石数粒,加热回流3 h,放冷,用布氏漏斗抽滤,药渣用水洗涤3次,每次20 mL,合并滤液,用三氯甲烷振摇提取2次,每次20 mL,合并三氯甲烷提取液,加水30 mL洗涤,弃去水洗液,三氯甲烷液用铺有无水硫酸钠的漏斗滤过,滤液蒸干,残渣加甲醇1 mL使溶解,作为供试品溶液。另取桔梗对照药材1 g,同法制成对照药材溶液。照薄层色谱法(通则0502)试验,吸取上述两种溶液各10 μL,分别点于同一硅胶G薄层板上,以三氯甲烷-乙醚(1:1)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以10%硫酸乙醇溶液,在105℃加热至斑点显色清晰,在日光下检视。供试品溶液色谱中,在与对照药材溶液色谱相应位置上显相同颜色的主斑点。色谱图见图3。

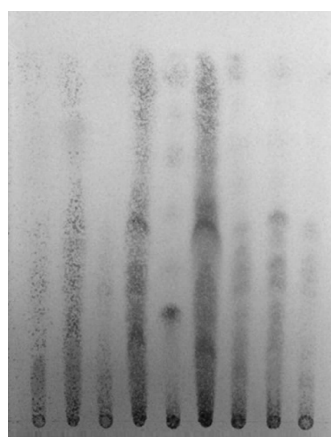
2.2.2 安全性检查

重金属:增加安全性检查指标是中药标准提升的必然趋势。防风通圣丸处方中,滑石、石膏、芒硝3味矿物药占比分别为21.8%、7.3%、3.6%,其比例总和约占处方的1/3。其中,滑石在处方中占比居第1,石膏居第3。3种药材及饮片质量标准中均有重金属检查限度的规定(滑石为40 mg/kg,石膏、芒硝分别为10 mg/kg)。在含有矿物类中药的制剂中,也有重金属的检查,如黄连上清丸(处方中含石膏)重金属限度为25 mg/kg。《中国药典》和部颁标准均未收载防风通圣丸的重金属限度检查方法。为此,参考《中国药典》中滑石、石膏、芒硝的重金属检查限度和黄连上清丸的重金属检查限度设计试验。由于防风通圣丸处方中既有矿物类中药,又有植物类中药,故供试品不能按照《中国药典》中滑石和石膏中供试品方法制备(直接溶解),而是参考《中国药典》中黄连上清丸中供试品制备方法,将样品完全灰化后进行检查,故样品制备的方法与黄



004 005 006 甘草 甘草苷 025 028

图 2 甘草薄层色谱鉴别标准色谱图



16 2 28 10 对照 73 24 7 72

图 3 桔梗薄层色谱鉴别标准色谱图

连上清丸的供试品制备方法一致。取样量为 1 g。《中国药典》(通则 0821)重金属检查法^[6]第二法中标准铅溶液使用液的质量浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 因此甲管标准铅溶液的加入量为 1.0, 2.5, 4.0 mL, 可以制成相当于 10, 25, 40 mg/kg 的溶液, 分别称之为甲管 1、甲管 2、甲管 3。分别将每批次供试品 1 g 制成的乙管比色溶液, 与甲管 1、甲管 2、甲管 3 进行显色比较, 找出样品(乙管)所在的限度范围。同时, 将每批次样品用原子吸收的方法测定其铅的含量, 来验证试验结果范围。检查结果显示, 60 批次样品中有 16 批次检查结果小于 10 mg/kg , 44 批次检查结果在 10 ~ 25 mg/kg 。60 批次样品用原子吸收法测定其铅的含量的结果见图 4。可见, 60 批次防风通圣丸中铅的含量均低于该处方中甘草药材含铅量的规定限度(5 mg/kg)。重金属检查结果与原子吸收测定结果存在一定差异的原因可能为, 供试品制成的乙管溶液中存在其他金属离子, 对溶液的颜色产生了干扰。综合原子吸收测定结果和重金属检查结果, 确定防风通圣丸中重金属的限度为 25 mg/kg 。最终确定的检查方法为, 取本品 15 g, 研碎, 取约 1 g, 精密称定, 照

炽灼残渣检查法(通则 0841)炽灼至完全灰化, 取遗留的残渣, 依法检查(通则 0821 第二法), 含重金属不得超过 25 mg/kg 。

砷盐: 砷盐的检查是中药中安全性检查的又一指标。3 种药材及饮片质量标准中均有砷盐检查限度的规定(滑石、石膏分别为 2 mg/kg , 芒硝为 10 mg/kg), 而且黄连上清丸砷盐检查限度为 2 mg/kg 。砷盐是有毒物质, 故有必要增加防风通圣丸中砷盐的检查。由于防风通圣丸处方组成的原因, 故供试品的制备方法与黄连上清丸的供试品制备方法一致, 取样量为 1.0 g。《中国药典》通则 0822 砷盐检查法^[6]第一法中标准砷溶液取用量为 2 mL, 因此标准砷溶液的质量浓度分别为 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 可制成相当于质量浓度 2 mg/kg , 10 mg/kg 的标准砷斑, 分别称之为标准砷斑 1、标准砷斑 2。分别将每批次供试品 1.0 g 制成的供试品砷斑, 与标准砷斑 1、标准砷斑 2 进行比较, 找出样品所在限度范围。同时, 将每批次样品用原子吸收法测定其砷的含量, 来验证试验结果范围。检查结果显示, 60 批次防风通圣丸砷盐的检查结果均低于 2 mg/kg 。60 批次样品用原子吸收

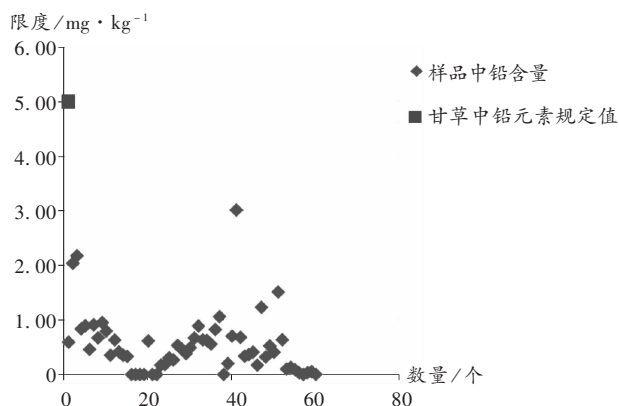


图 4 防风通圣丸中铅的含量测定结果

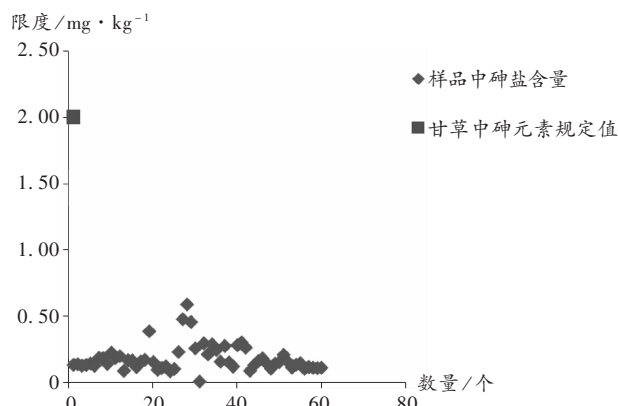


图 5 防风通圣丸中砷盐的含量测定结果

法测定其砷含量的结果见图5。可见,60批次防风通圣丸中砷的含量均低于该处方中甘草药材含砷量的规定限度(2 mg/kg)。砷盐检查结果与原子吸收测定结果基本一致。因此,确定防风通圣丸中砷盐的限度为2 mg/kg。最终确定的检查方法为,取本品15 g,研碎,过2号筛,取1.0 g,称定质量,加无砷氢氧化钙1 g,加少量水,搅匀,烘干,用小火缓缓炽灼至炭化,再在500~600℃炽灼至完全灰化(同时作空白,留做标准砷斑用),放冷,加盐酸7 mL使溶解,再加水21 mL,依法检查(通则0822第一法),含砷量不得超过2 mg/kg。

3 讨论

3.1 总体评价

综合上述分析,2017年评价性抽验防风通圣丸的质量情况总体较好,所有抽样均符合标准规定要求,但药品质量分析和评价结果仍显示出目前防风通圣丸质量方面存在一些共性问题,如各药品生产企业间的生产工艺水平仍存在一定差距等。同时,检验中也发现了个别企业药品质量存在一些问题,如生产过程中各药材的混合不均匀导致同一生产厂家不同批号的含量测定结果差异较大。虽然标准中规定的“制法”较简单,仅为粉碎、过筛、混匀,但各药材的性质、质地不尽相同,粉碎和混合的顺序会影响到处方中各药材的比例和制丸过程中各药材混合的均匀性。通过实地考察或电话调研等方式咨询生产企业的生产工艺,发现先混合再粉碎,可保证原药粉的均匀性,但需要考虑粉碎过程中的损耗;先粉碎再混合,可以保证混合时处方的比例不变,但在混合过程中需要注意均匀性。因此,此次药品评价性抽验在对防风通圣丸的质量现状作出客观评价的同时,也为今后相关药品的监督管理提供了参考依据,对个别问题的生产企业还应继续进行跟踪抽验并指导企业优化生产工艺,提高产品质量的稳定性。

3.2 对该品种现行标准的探讨

本次抽验中有52批次为水丸,涉及18个生产企业,在国家食品药品监督管理局数据库申报的规格中,大多数按照药典规格(每20丸重1 g)申报,也有生产企业规格写成每袋6 g(承德天原药业股份有限公司)。由于防风通圣丸水丸的用量是1次6 g,1日2次,

且本次抽验所检样品生产企业实际的包装均为每袋装6 g。按照《中国药典》【制剂通则】

中丸剂的规定:“单剂量包装的丸剂检查【装量差异】”“凡进行【装量差异】检查的单剂量包装丸剂,不再进行【重量差异】检查”。在实际检验过程中,只检查装量差异,而不检查重量差异,故标准中规定的【规格】“每20丸重1 g”形同虚设。建议《中国药典》根据全国各生产企业的生产情况和患者的实际使用情况考虑修订【规格】中的规定。

同时,综合法定检验和探索性研究结果,发现目前已执行的药品标准未能全面控制防风通圣丸的质量,应根据处方中各味药的使用量、功效及在生产过程中难于控制质量的关键环节来优化质量标准。本次评价性抽验通过探索性研究,增加了甘草、桔梗的薄层色谱鉴别,旨在更有效地控制防风通圣丸的质量,其他控制该药品质量的检测项目有待进一步研究。

《国家药品安全“十二五”规划》将开展药品标准提高行动作为提高药品质量、保障公众用药安全的重要工作。加强中药矿物质药中重金属及有害元素的控制是提高药品标准的一个重要方面。本次评价性抽验中,应用理化检查法和原子吸收法综合确定了重金属和砷盐的检查限度,旨在呼吁加强中药的安全性检查。建议增加重金属和砷盐的检查,以更好地控制产品质量。

综上所述,在评价性抽验结果出来后,不应束之高阁,而应加强评价性抽验结果的共享,建立顺畅的沟通机制和渠道,将结果通报给被抽样厂家,使他们看到自身产品的不足之处及存在的隐患^[7]。毕竟,促进生产企业改进生产工艺、提高药品的质量才是评价性抽验所要达到的最终目标。

参考文献:

- [1] 徐靖君. 防风通圣新老适应症综述[J]. 人人健康(医学导报), 2007, 12(3): 53-55.
- [2] 苗爱东, 杨静, 阙秀燕, 等. 盐酸吗啉胍片军队评价性抽验的质量分析[J]. 中国医药科学, 2012, 2(3): 12-14.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(第一增补本)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 176-177.
- [4] 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: 889-892.
- [5] WS₃-B-2889-98, 中华人民共和国卫生部药品标准·中药成方制剂(第十五册)[S].
- [6] 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: 101-103, 205-207.
- [7] 汪磊, 陈玉文, 郝桂明. 国家评价性抽验结果论硝酸甘油片的质量[J]. 沈阳药科大学学报, 2016, 33(3): 249-252.

(收稿日期:2017-12-28)

