

## 从六味地黄制剂多剂型间的质量差异探索中成药质量控制

冯霞霞<sup>1,2</sup>, 易红<sup>2</sup>, 闫利华<sup>2</sup>, 张文文<sup>2</sup>, 闫钰<sup>2</sup>, 斯琴<sup>2</sup>, 刘晓谦<sup>2\*</sup>, 王智民<sup>2\*</sup>

(1. 陕西中医药大学药学院, 陕西咸阳 712046;

2. 中国中医科学院中药研究所中药质量控制技术国家工程实验室, 北京 100700)

**[摘要]** 目的:通过对市售不同厂家的六味地黄制剂的质量进行全面评估、分析,并结合生产工艺等因素,探讨六味地黄制剂质量控制中的关键因素,为提升六味地黄方质量控制水平提供参考。方法:在HPLC测定六味地黄方中3个现行质量控制指标(莫诺昔、马钱苷、丹皮酚)基础上,参照2015年版《中国药典》所记载的检测方法,以乙腈(A)-0.3%磷酸水溶液(B)为流动相梯度洗脱(0~5 min, 5%~8%A; 5~20 min, 8%A; 20~35 min, 8%~20%A; 35~45 min, 20%~60%A; 45~55 min, 60%A),丹皮酚检测波长274 nm,莫诺昔、马钱苷检测波长均为240 nm。对来源于不同厂家的5个剂型(大蜜丸、水蜜丸、浓缩丸、胶囊、软胶囊)的六味地黄产品中指标成分进行含量测定并进行统计分析;结合数据结果和生产工艺的实际情况,挖掘潜在的质量控制弱点,并探讨其质量控制策略。结果:128批六味地黄产品的指标成分含量测定结果均符合2015年版《中国药典》的相关规定,但部分剂型的现行标准的含量限度存在不合理之处,如水蜜丸与大蜜丸,其生产工艺一致,但是日服生药量大蜜丸约为水蜜丸的2倍(分别为15.00, 8.57 g),但其指标成分的日服含量限度却完全一样。结论:对于中成药工艺无质的改变的剂型间含量测定指标及其限度,建议应尽可能保持一致,有利于多剂型产品纵向和横向的质量一致性对比。中成药质量标准的研究应深入探索质量标准的赋存特征,充分尊重药材、饮片质量属性传递规律和中成药生产过程规律。

**[关键词]** 六味地黄制剂; 莫诺昔; 马钱苷; 丹皮酚; 含量测定; 高效液相色谱法; 质量控制

**[中图分类号]** R22;R914;R28;O657 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)02-0138-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201556

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200521.1021.001.html>

**[网络出版日期]** 2020-5-21 14:00

### Discussion for Quality Control of Chinese Patent Drugs from Quality Difference Among Different Dosage Forms of Liuwei Dihuang Preparations

FENG Xia-xia<sup>1,2</sup>, YI Hong<sup>2</sup>, YAN Li-hua<sup>2</sup>, ZHANG Wen-wen<sup>2</sup>, YAN Yu<sup>2</sup>,  
SI Qin<sup>2</sup>, LIU Xiao-qian<sup>2\*</sup>, WANG Zhi-min<sup>2\*</sup>

(1. College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xiayang 712046, China;

2. National Engineering Laboratory for Quality Control Technology of Chinese Herbal Medicine, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** Through comprehensive evaluation and analysis of the quality of Liuwei Dihuang (LWDH) preparations from different manufacturers and combining factors such as production technology, the key factors in the quality control of LWDH preparations are explored to provide a reference for improving the quality control level of LWDH preparations. **Method:** Morroniside, loganin and paeonol as quality control markers of LWDH products were determined by high performance liquid chromatography (HPLC), the mobile phase was acetonitrile (A) -0.3% phosphoric acid aqueous solution (B) for gradient

**[收稿日期]** 20200401(020)

**[基金项目]** 国家中药标准化项目(ZYBZH-C-JL-24)

**[第一作者]** 冯霞霞, 硕士, 从事中药质量评价研究, E-mail: 1433041096@qq.com

**[通信作者]** \* 刘晓谦, 副研究员, 从事中药制剂与质量控制, Tel/Fax: 010-84017310, E-mail: lianyu1127@126.com;

\* 王智民, 研究员, 从事中药药效物质基础及质量评价研究, Tel/Fax: 010-84014128, E-mail: zhm123@263.net

elution (0-5 min, 5%-8%A; 5-20 min, 8%A; 20-35 min, 8%-20%A; 35-45 min, 20%-60%A; 45-55 min, 60%A), the detection wavelength of paeonol was at 274 nm, and the detection wavelengths of morroniside and loganin were at 240 nm. The quality characteristics of LWDH preparations with different dosage forms (big candied pills, water-honeyed pills, concentrated pills, hard capsules and soft capsules) from different manufacturers were analyzed. Combined these results with their actual production processes, the key-points of quality control in the whole production process were discussed. **Result:** The contents of three index ingredients in 128 batches of LWDH preparations were all in conformity with the standards of the 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia*, however, the content limit of some dosage forms in the current standard was unreasonable. For example, although the daily dose of crude drugs for big candied pills were almost twice the dose of water-honeyed pills (15.00, 8.57 g, respectively), they got exactly the same daily limits of the contents for both the quality markers. What's more, these two formulations had the same process, so the differences between the process obviously could not be the reason of these differences. **Conclusion:** It is recommended that for the products with different dosage forms should have a similar content limits, if there are no obvious distinctions between their production processes. Which may benefit the quality control of the products with multi-dosage forms. The research on the quality standards of proprietary Chinese medicines should deeply study the existing characteristics of the quality standards, and fully respect the laws of the quality attributes of traditional Chinese medicines and the rules of the production process of Chinese patent medicines.

**[Key words]** Liuwei Dihuang preparations; morroniside; loganin; paeonol; content determination; high performance liquid chromatography (HPLC); quality control

六味地黄方为滋阴补肾的经典名方,由酒萸肉、牡丹皮、泽泻、山药、茯苓、熟地黄6味药材精制而成,用于治疗头晕耳鸣、腰膝酸软、遗精盗汗等肾阴虚症状<sup>[1]</sup>。现代药理研究表明,六味地黄方具有保护肾脏<sup>[2]</sup>、调节免疫力<sup>[3-4]</sup>、抗肿瘤<sup>[5-6]</sup>、抗衰老<sup>[7]</sup>、降血糖<sup>[8]</sup>、调节钙磷代谢<sup>[9]</sup>等功效。经检索,目前市售的六味地黄制剂共涉及8个剂型,800余个批文。目前,六味地黄制剂多选择测定酒萸肉中马钱苷、莫诺苷和牡丹皮中丹皮酚成分的含量作为质量控制标准<sup>[10-12]</sup>,近年来有关于HPLC测定六味地黄胶囊中马钱苷<sup>[13]</sup>、丹皮酚及熊果酸<sup>[14]</sup>,以及没食子酸、马钱苷、芍药苷和丹皮酚<sup>[15]</sup>同时测定的报道,但多是仅对某一剂型进行的研究。鉴于不同剂型、同剂型不同厂家间价格差异巨大,是否不同剂型存在质量的差异,该品种是中药大品种,其整体质量状况如何,迄今没有系统的评价。基于此,本实验拟对不同剂型、不同厂家生产的六味地黄制剂中3个成分(马钱苷、莫诺苷、丹皮酚)含量进行测定,通过对不同剂型、不同厂家样本的质量特征分析,发现潜在的质量控制弱点,并探讨可行的控制策略,以期为提高产品质量、保证临床用药安全有效提供支撑。

## 1 材料

LC-20A型高效液相色谱仪(日本岛津公司,包

括SIL-20A型自动进样器,SPD-M20A型二极管阵列检测器,LC-Solution色谱工作站),BSA224S-CW型1/1万电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司],XS206型1/10万电子天平[梅特勒-托利多国际贸易(上海)有限公司]。莫诺苷、马钱苷、丹皮酚对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为M-027-160425, M-010-160516, D-002-170217,纯度依次为>97.4%, >99%, >99.9%);六味地黄胶囊、软胶囊、浓缩丸、水蜜丸、大蜜丸均为市售产品,来自13个厂家128个批次,具体样品信息见表1。水为娃哈哈纯净水,甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

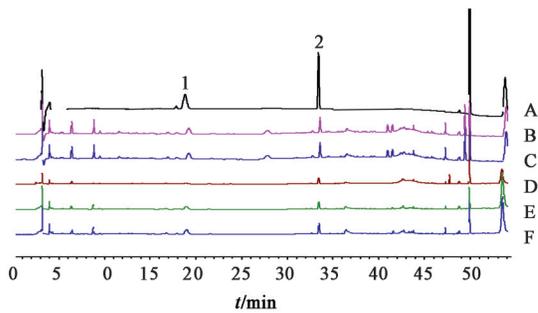
**2.1 色谱条件** 采用SilGreen C<sub>18</sub>色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm),流动相乙腈(A)-0.3%磷酸水溶液(B)梯度洗脱(0~5 min, 5%~8%A; 5~20 min, 8%A; 20~35 min, 8%~20%A; 35~45 min, 20%~60%A; 45~55 min, 60%A),流速1.0 mL·min<sup>-1</sup>,柱温35 °C,丹皮酚检测波长274 nm,莫诺苷、马钱苷检测波长均为240 nm。见图1,2。

**2.2 供试品溶液的制备** 称取装量差异项下的六味地黄胶囊或软胶囊内容物约1 g;取六味地黄水蜜丸或浓缩丸适量,研细,取约1 g,精密称定;或取重量差异项下的六味地黄大蜜丸剪碎,取约2 g,精密

表 1 六味地黄制剂的样品信息

Table 1 Sample information of Liuwei Dihuang (LWDH) preparations

剂型	来源	数量/批	批号
浓缩丸	CP-a	11	17074389, 17072009, 17072003, 17071999, 17071979, 17071966, 17071965, 17071678, 17070999, 17070987, 17070964
	CP-b	16	171020, 170941, 170906, 170734, 170658, 170636, 170612, 170531, 170520, 170141, 170140, 170138, 161203, 161042, 160515, 141222
	CP-c	14	201712057, 201709029, 201707061, 201707036, 201707034, 201707001, 201706024, 210706005, 201705041, 201702045, 201702044, 201702021, 201701011, 201701009
	CP-d	8	1801022, 1710142, 1709139, 17080073, 1707094, 1702031, 16150058, 1603052
	CP-e	7	180111, 171205, 170607, 170523, 170415, 161210, 161203
	CP-f	6	170925, 170924, 170721, 170518, 170206, 160414
	CP-g	3	20170106, 20161119, 20161105
	CP-h	3	1801079, 1701031, 1601057
水蜜丸	WHP-a	15	17030157, 17030145, 16034165, 16032669, 16032604, 16032543, 16032024, 16032023, 16031953, 16031389, 16031369, 16031342, 16030029, 16030019, 16030014
大蜜丸	HP-a	10	17012451, 17011174, 17010293, 17010268, 17010263, 17010256, 16012745, 16012770, 16010850, 15013240
软胶囊	SC-a	9	19170109, 19170108, 19170107, 18170966, 18170572, 18170064, 18170051, 18170034, 17170280
胶囊(规格 1)	HC-A	11	20181107, 20181106, 20181105, 20181104, 20181103, 20181102, 20181101, 20181007, 20181001, 20180701, 20180601
	HC-B	5	ZCA1708, ZCA1707, ZCA1704, ZJA1605, ZCA1601
	HC-C	4	20190508, 20190205, 20190204, 20181211
	HC-D	3	190606, 190309, 180604
	HC-E	3	190803, 190601, 190403



A. 对照品; B. 浓缩丸; C. 胶囊; D. 软胶囊; E. 水蜜丸; F. 大蜜丸(图 2 同); 1. 莫诺昔; 2. 马钱苷

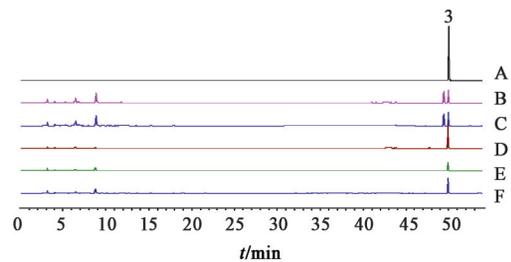
图 1 六味地黄制剂在 240 nm 处的 HPLC

Fig. 1 HPLC chromatograms of different LWDH preparations at 240 nm

称定,置具塞锥形瓶中,精密加入 50% 甲醇 50 mL,称定质量,加热回流 60 min,放冷,再称定质量,用 50% 甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

**2.3 对照品溶液的制备** 分别精密称取莫诺昔、马钱苷、丹皮酚对照品适量,加甲醇制成每 1 mL 含莫诺昔 149  $\mu\text{g}$ , 马钱苷 139  $\mu\text{g}$ , 丹皮酚 933  $\mu\text{g}$  的混合对照品溶液,即得。

**2.4 样品测定** 对 128 批六味地黄制剂样本按 2.2



3. 丹皮酚

图 2 六味地黄制剂在 274 nm 处的 HPLC

Fig. 2 HPLC chromatograms of different LWDH preparations at 274 nm

项下方法分别制备供试品溶液,每个样品平行 2 份,按 2.1 项下色谱条件测定,结果见表 2~6。

**2.5 不同剂型间六味地黄产品标准对比** 通过查阅 2015 年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)(一部)各六味地黄制剂项下的处方及制成量、用法用量及含量测定等信息,发现各剂型虽然服用剂量按成药计存在较大差别,但折算成生药量计,则各剂型除大蜜丸外基本一致,不过指标成分的限度标准却差异很大,见表 7。原因可能是考虑到不同制剂工艺的差别,故而对这 5 种剂型中酒肉肉、牡丹皮的工艺进行整理,其示意图见图 3。结合表 7 中

表2 六味地黄胶囊中3个成分的质量分数 (n=2)

**Table 2 Contents of three ingredients in LWDH capsules (n=2)** mg·g<sup>-1</sup>

来源	批号	莫诺昔	马钱苷	莫诺昔+马钱苷	丹皮酚	来源	批号	莫诺昔	马钱苷	莫诺昔+马钱苷	丹皮酚
HC-A	20181102	3.452	9.084	12.536	13.922	HC-B	ZCA1601	3.347	5.808	9.155	20.439
	20181101	2.355	7.686	10.041	16.830		ZCA1708	3.577	4.223	7.800	15.561
	20181107	2.266	7.013	9.279	15.806		ZCA1704	3.158	3.903	7.061	16.674
	20181001	2.323	7.038	9.361	18.813	HC-C	20190508	3.497	2.763	6.260	14.817
	20181007	2.102	6.533	8.635	12.946		20190205	4.296	2.854	7.150	17.912
	20181106	2.274	6.917	9.191	15.874		20190204	4.559	2.989	7.548	19.588
	20181103	2.209	7.325	9.534	15.974	20181211	2.627	2.684	5.311	19.431	
	20180601	1.541	6.978	8.519	15.039	HC-D	190309	3.628	2.008	5.636	18.599
	20180701	1.690	7.047	8.737	15.105		190606	3.665	2.053	5.718	17.475
	20181104	2.522	9.230	11.752	15.079	180604	3.159	1.620	4.779	18.273	
20181105	2.280	7.869	10.149	16.701	HC-E	190403	5.067	3.102	8.169	16.376	
HC-B	ZJA1605	2.063	3.237	5.300		17.255	190601	4.872	3.252	8.124	17.793
	ZCA1707	3.696	4.245	7.941	15.699	190803	3.802	2.930	6.732	18.543	

注:2015年版《中国药典》规定莫诺昔+马钱苷、丹皮酚的含量限度分别为4.7,10 mg·g<sup>-1</sup>。

表3 六味地黄浓缩丸中3个成分的质量分数 (n=2)

**Table 3 Contents of three ingredients in LWDH concentrated pills (n=2)** mg·g<sup>-1</sup>

来源	批号	莫诺昔	马钱苷	莫诺昔+马钱苷	丹皮酚	来源	批号	莫诺昔	马钱苷	莫诺昔+马钱苷	丹皮酚	
CP-a	17071999	2.298	2.371	4.669	4.047	CP-c	201707036	1.993	1.728	3.721	4.558	
	17072009	2.318	2.424	4.742	3.908		201705041	1.751	1.780	3.531	4.189	
	17072003	2.584	2.405	4.989	4.005		201702044	1.876	1.884	3.760	4.300	
	17071678	1.361	1.120	2.481	3.821		201707001	1.604	1.649	3.253	4.582	
	17071979	2.120	2.377	4.497	3.979		201702045	1.980	1.726	3.706	4.438	
	17070964	2.101	2.278	4.379	3.946		201707034	1.667	1.668	3.335	4.122	
	17071966	2.201	2.301	4.502	3.896		201702021	1.892	1.661	3.553	4.161	
	17071965	1.336	1.101	2.437	3.869		201701011	1.748	1.610	3.358	4.381	
	17070987	2.046	1.823	3.869	3.953		201709029	1.712	1.528	3.240	4.706	
	17070999	2.127	2.356	4.483	3.915		201707061	1.861	1.734	3.595	4.319	
	17074389	2.158	2.218	4.376	3.694		201706024	1.549	1.571	3.120	4.361	
	CP-b	171020	1.947	2.026	3.973		6.445	201701009	1.343	1.748	3.091	4.157
		170636	1.832	2.075	3.907		6.442	210706005	1.295	1.626	2.921	4.189
170531		2.074	2.269	4.343	7.013	201712057	1.646	1.607	3.253	4.729		
170906		2.053	2.138	4.191	6.529	CP-d	1801022	1.732	1.927	3.659	4.508	
170138		1.890	2.215	4.105	6.660		1603052	2.355	2.167	4.522	3.677	
170941		2.129	2.126	4.255	6.395		1707094	1.915	1.748	3.663	4.616	
170140		2.016	2.296	4.312	6.882		1702031	2.392	2.050	4.442	3.528	
170734		2.165	2.057	4.222	6.874		1710142	2.155	1.906	4.061	4.378	
160515		1.773	1.893	3.666	3.833		1709139	1.847	1.588	3.435	4.073	
141222		1.463	1.977	3.440	3.762		16150058	1.267	2.369	3.636	4.004	
170658		1.988	2.190	4.178	6.737		17080073	1.223	1.798	3.021	2.965	
170612		2.057	2.264	4.321	6.792		CP-f	170924	1.777	1.800	3.577	3.521
170141		2.190	2.287	4.477	7.076			170518	1.915	2.314	4.229	2.779
170520	1.850	2.217	4.067	6.705	170925		1.718	1.777	3.495	3.670		
161203	1.980	2.177	4.157	5.246	160414		2.892	2.712	5.604	3.517		
161042	2.173	2.105	4.278	4.125	170206		1.757	2.221	3.978	3.537		
CP-e	170607	1.459	2.278	3.737	4.415	170721	1.874	1.922	3.796	3.316		
	170415	1.959	2.127	4.086	4.262	CP-g	20170106	1.690	1.631	3.321	3.531	
	170523	1.755	2.081	3.836	4.380		20161119	1.805	1.891	3.696	3.242	
	161203	1.037	1.828	2.865	4.123	20161105	2.300	1.939	4.239	4.438		
	161210	1.531	2.397	3.928	4.156	CP-h	1601057	2.117	2.580	4.697	4.444	
	180111	1.355	2.049	3.404	4.354		1801079	2.089	2.071	4.160	4.374	
	171205	1.408	2.130	3.538	3.792		1701031	1.374	1.821	3.195	3.678	

注:2015年版《中国药典》规定莫诺昔+马钱苷、丹皮酚的含量限度分别为2.1,1.8 mg·g<sup>-1</sup>。

表4 六味地黄软胶囊中3个成分的质量分数 (n=2)

**Table 4 Contents of ingredients in LWDH soft capsules (n=2)**

批号	mg·g <sup>-1</sup>			
	莫诺昔	马钱昔	莫诺昔+马钱昔	丹皮酚
19170109	2.623	2.203	4.826	5.911
19170108	2.692	2.366	5.058	5.661
19170107	2.215	1.984	4.199	6.252
18170966	2.033	1.873	3.906	5.908
18170572	2.209	1.907	4.116	5.684
18170064	2.321	2.010	4.331	5.445
18170034	2.656	2.155	4.811	5.771
18170051	2.322	1.855	4.177	5.715
17170280	2.113	1.849	3.962	7.522

注:2015年版《中国药典》规定马钱昔、丹皮酚的含量限度分别为0.8,1.9 mg·g<sup>-1</sup>。

表5 六味地黄水蜜丸中3个成分的质量分数 (n=2)

**Table 5 Contents of three ingredients in LWDH water-honeyed pills (n=2)**

批号	mg·g <sup>-1</sup>			
	莫诺昔	马钱昔	莫诺昔+马钱昔	丹皮酚
16031389	0.951	0.817	1.768	2.746
16032023	0.846	0.886	1.732	3.074
16034165	0.996	0.892	1.888	2.570
16032543	1.089	0.904	1.993	2.699
17030157	0.918	0.840	1.758	2.592
16031342	0.977	0.834	1.811	3.090
16030014	0.768	0.848	1.616	2.910
16031953	1.024	0.896	1.920	2.679
16031369	1.009	0.821	1.830	2.771
16030019	0.787	0.854	1.641	2.810
16030029	0.827	0.873	1.700	2.957
16032024	0.931	0.888	1.819	2.945
16032669	1.047	0.905	1.952	2.519
16032604	0.907	0.886	1.793	2.503
17030145	0.788	0.758	1.546	2.409

注:2015年版《中国药典》规定莫诺昔+马钱昔、丹皮酚的含量限度分别为0.75,1.05 mg·g<sup>-1</sup>。

各剂型的日服生药量及日服指标成分的限度标准,

表7 不同六味地黄制剂中指标成分的含量限度比较

**Table 7 Contents limits of index ingredients in LWDH preparations**

剂型	质量分数/mg·g <sup>-1</sup>		日服量	日服生药量/g	日服指标成分量/mg	
	马钱昔+莫诺昔	丹皮酚			马钱昔+莫诺昔	丹皮酚
胶囊	4.70	10.00	1粒(0.3g)/次,每日2次	8.80	2.82	6.00
浓缩丸	2.10	1.80	8丸(1.44g)/次,每日3次	9.00	9.07	7.78
水蜜丸	0.75	1.05	6g/次,每日2次	8.57	9.00	12.60
大蜜丸	0.50	0.70	1丸(9g)/次,每日2次	15.00	9.00	12.60
软胶囊	0.80 <sup>1)</sup>	1.90	3粒(1.14g)/次,每日2次	9.00	1.82 <sup>1)</sup>	4.33

注:<sup>1)</sup>软胶囊中只计算马钱昔。

表6 六味地黄大蜜丸中3个成分的质量分数 (n=2)

**Table 6 Contents of three ingredients in LWDH big candied pills (n=2)**

批号	mg·g <sup>-1</sup>			
	莫诺昔	马钱昔	莫诺昔+马钱昔	丹皮酚
17011174	0.789	0.619	1.408	2.551
16012745	0.664	0.611	1.275	2.027
17010256	0.529	0.566	1.095	2.279
16010850	0.772	0.609	1.381	2.380
17010293	0.534	0.558	1.092	2.298
17012451	0.655	0.578	1.233	2.452
17010263	0.605	0.540	1.145	2.252
17010268	0.613	0.551	1.164	2.321
15013240	0.684	0.601	1.285	1.855
16012770	0.763	0.596	1.359	2.246

注:2015年版《中国药典》规定莫诺昔+马钱昔、丹皮酚的含量限度分别为0.5,0.7 mg·g<sup>-1</sup>。

发现六味地黄胶囊及软胶囊中酒萸肉相关指标的限度明显低于丸剂,其是否与醇提过程中的损失有关有待商榷。而丹皮酚在浓缩丸、胶囊及软胶囊中限度降低也可能受水蒸气蒸馏过程中丹皮酚的收率影响。但另一个值得关注的问题是,大蜜丸中各指标限度仅约为水蜜丸的一半,而二者均为全粉入药,仅成型过程中炼蜜的用量有所不同,其原因有待深入研究。

**2.6 不同厂家之间离散程度直观分析** 分别对各厂家样本中3个成分的含量范围进行统计,见表8。结果发现所有批次样本中3个成分含量均符合2015年版《中国药典》要求,各厂家自身产品批间差异较小,表明原料品质、工艺稳定性较好,但不同厂家之间的含量差异较大。

**2.7 不同剂型间的六味地黄产品品质对比** 对市售不同剂型的六味地黄(胶囊、浓缩丸、水蜜丸、大蜜丸、软胶囊)样本中3种成分的含量进行分析,结

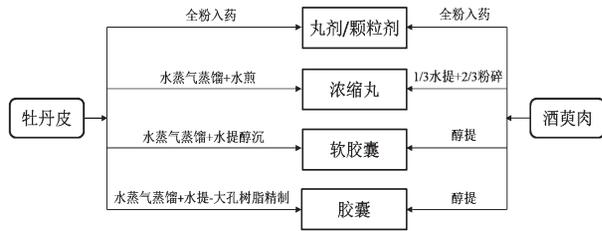


图3 不同六味地黄制剂中酒萸肉、牡丹皮的工艺流程示意  
Fig. 3 Process diagram for wine-processed Corni Fructus and Moutan Cortex in LWDH preparations

果发现3种成分含量均符合标准,2015年版《中国药典》限度位于所收集样品的中位水平,见图4。但值

表8 不同厂家六味地黄制剂样品中指标成分的质量分数

Table 8 Content distribution of index components in LWDH preparations from different manufacturers

剂型	来源	莫诺昔/mg·g <sup>-1</sup>	马钱昔/mg·g <sup>-1</sup>	马钱昔+莫诺昔		丹皮酚	
				数值/mg·g <sup>-1</sup>	RSD/%	数值/mg·g <sup>-1</sup>	RSD/%
胶囊	HC-A	1.541~3.452	6.533~9.230	8.519~12.536	13.6	12.946~18.813	9.9
	HC-B	2.063~3.696	3.237~5.808	5.300~9.155	19.0	15.561~20.439	11.6
	HC-C	2.627~4.559	2.684~2.989	5.311~7.548	15.2	14.817~19.588	12.3
	HC-D	3.159~3.665	1.620~2.053	4.779~5.718	9.7	17.475~18.599	3.2
	HC-E	3.802~5.067	2.930~3.252	6.732~8.169	10.6	16.376~18.543	6.3
浓缩丸	CP-a	1.336~2.584	1.101~2.424	2.437~4.989	21.1	3.694~4.047	6.9
	CP-b	1.463~2.190	1.893~2.296	3.440~4.477	6.4	3.762~7.076	19.1
	CP-c	1.295~1.993	1.528~1.884	2.921~3.760	7.7	4.122~4.729	4.7
	CP-d	1.223~2.392	1.588~2.369	3.021~4.522	13.4	2.965~4.616	14.0
	CP-e	1.037~1.959	1.828~2.397	2.865~4.086	11.2	3.792~4.415	5.1
	CP-f	1.718~2.892	1.777~2.712	3.495~5.604	18.9	2.779~3.670	2.5
	CP-g	1.690~2.300	1.631~1.939	3.321~4.239	12.3	3.242~4.438	16.7
	CP-h	1.374~2.117	1.821~2.580	3.195~4.697	18.9	3.678~4.444	10.2
水蜜丸	WHP-a	0.768~1.089	0.758~0.905	1.546~1.993	6.5	2.409~3.090	7.7
大蜜丸	HP-a	0.529~0.789	0.540~0.619	1.092~1.408	9.6	1.855~2.551	8.8
软胶囊	SC-a	2.033~2.692	1.849~2.366	3.906~5.058	9.5	5.445~7.522	10.3

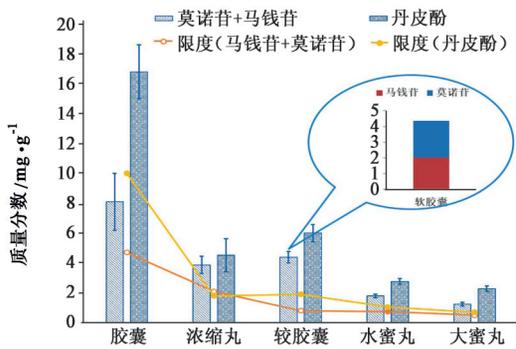
采用系统聚类分析法分别对六味地黄胶囊和六味地黄浓缩丸不同厂家样品的数据进行分析,观察不同厂家间的质量差异。将指标成分含量测定结果导入SPSS 22.0软件,采用组间平均数联结法,选用平方欧式距离为参数进行聚类分析,见图6,7。当平方欧式距离为10时,5个厂家的六味地黄胶囊被分为两类,厂家HC-A为一类,其余厂家为另一类;8个厂家的六味地黄浓缩丸被分为两类,厂家CP-b为一类,其余厂家为另一类。

2.9 同厂家不同剂型之间的对比 考虑到同一厂家的药材来源、品质较为一致,选择同一厂家进行不同剂型产品的质量对比也相对可控,故选择同一

得关注的是,除浓缩丸外,其他剂型的限度要求均为丹皮酚>马钱昔+莫诺昔,且该规律与实际测定结果相一致。因此,浓缩丸标准的科学性有待商榷。

2.8 相同剂型不同厂家间六味地黄产品的差异分析 基于不同厂家间样本存在一定的差异,对六味地黄产品相同剂型不同厂家之间的样本进行对比,见图5。结果显示各厂家的六味地黄胶囊和浓缩丸的批间差异存在不同程度的问题;胶囊剂的差异主要来自于莫诺昔+马钱昔含量,而浓缩丸的差异则突出表现为厂家CP-b的产品中丹皮酚含量明显高于其他厂家。

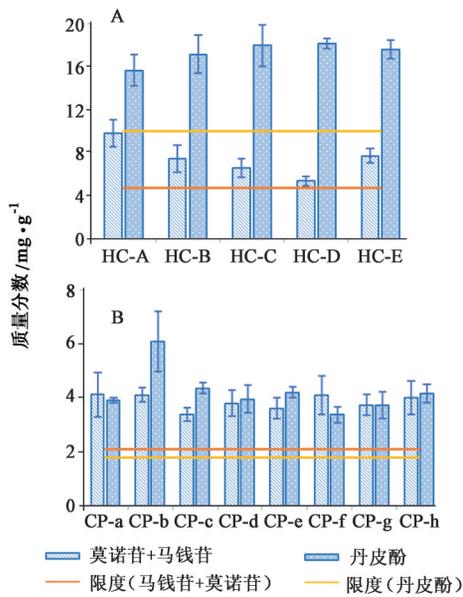
厂家(a)不同剂型的六味地黄制剂质量(CP-a浓缩丸,WHP-a水蜜丸,HP-a大蜜丸和SC-a软胶囊)进行对比。为保证不同剂型间结果的可比性,采用日服指标成分的剂量为纵坐标进行比较,见表9。结果发现4种剂型之间指标成分的日服量变化趋势与所有样本中各剂型的日服量相对高低结果一致,各指标成分日服量均表现为大蜜丸>水蜜丸>浓缩丸>软胶囊。同时结合生产工艺,可以看出牡丹皮、酒萸肉经提取者在生药量保持一致的条件下,指标成分的量明显降低,推测可能与其提取转移率较低有关,但不排除是采用不同品质饮片投料引起的差异。尤为值得注意的是水蜜丸与大蜜丸的结果,大



软胶囊的马钱苷+莫诺苷限度仅以马钱苷计

图4 不同六味地黄剂型中3种成分的含量比较

Fig. 4 Content comparison of three components in different LWDH preparations



A. 胶囊; B. 浓缩丸

图5 不同厂家的六味地黄胶囊和浓缩丸中3种成分含量的对比

Fig. 5 Comparison of contents of three ingredients in LWDH capsules and concentrated pills from different manufacturers

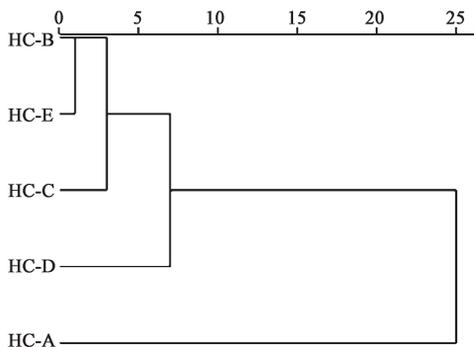


图6 不同厂家六味地黄胶囊的聚类分析

Fig. 6 Cluster analysis of LWDH capsules from different manufacturers

蜜丸日服生药量约为水蜜丸的2倍,且同为全粉入药,但指标分量却基本一致,值得排查。

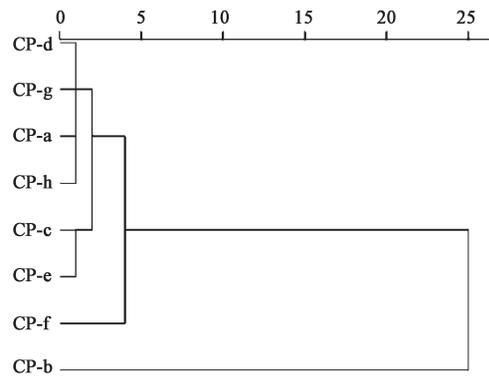


图7 不同厂家六味地黄浓缩丸的聚类分析

Fig. 7 Cluster analysis of LWDH concentrated pills from different manufacturers

表9 不同剂型六味地黄制剂指标成分日服剂量对比

Table 9 Comparison of daily dose of three components in different LWDH dosage forms

剂型	a厂家		所有样本	
	马钱苷+莫诺苷	丹皮酚	马钱苷+莫诺苷	丹皮酚
水蜜丸	21.42±1.46	33.02±2.45	21.42±1.46	33.02±2.45
大蜜丸	22.38±1.99	40.79±3.41	22.38±1.99	40.79±3.41
软胶囊	9.99±0.89	13.66±1.32	9.99±0.89	13.66±1.32
浓缩丸	17.80±3.59	16.89±0.39	16.68±2.51	19.48±4.75
胶囊	-	-	4.85±1.15	10.07±1.09

### 3 讨论

在2015年版《中国药典》六味地黄制剂项下含量测定方法基础上,本研究主要对13个厂家生产的128批次、覆盖5个剂型的六味地黄产品中莫诺苷、马钱苷和丹皮酚3个成分含量进行了测定并对其结果进行分析,是首次对该复方不同剂型产品开展的横向对比研究。从各制剂的指标成分含量来分析,目前市售产品的质量状况基本稳定。从不同剂型产品的实测结果来看,所有剂型的丹皮酚含量均高于马钱苷+莫诺苷,故建议质量标准的限度各剂型应保持一致,同时对两类指标成分含量的相对高低有所体现,提示六味地黄浓缩丸中丹皮酚的含量限度应有所提高。支持该建议的另一个推断来自于牡丹皮提取工艺在六味地黄浓缩丸、软胶囊、胶囊剂间不存在质的差异,因而不存在生产工艺不同造成丹皮酚转移率低于软胶囊及胶囊剂的情况,故而提升浓缩丸中丹皮酚含量限度有其现实基础。此外,从含量检测情况看,提示丹皮酚的提取转移率可能较低,值得生产方关注。本文仅对方中酒萸肉和牡丹皮2味药的特征性有效成分进行了检测与分析,且与相应药材、饮片的质控指标一致,是否需

要进一步增加质控指标来保障其质量完整性是下一步质量提升的任务。

中成药多剂型问题较为普遍,质量标准及限度不同也较为常见。六味地黄制剂的各剂型在服用剂量折算成饮片计时,除大蜜丸外基本一致,因此,对于工艺无质改变的剂型间的含量测定指标及其限度,建议应尽可能保持一致,这样有利于多剂型产品纵向和横向的质量一致性对比。同时,应深入理解中成药的质量赋存特征,在充分明确药材、饮片质量属性规律和中成药生产过程规律的基础上,逐步实现标准的科学性,提升质量控制水平和能力。由于2015年版《中国药典》未对六味地黄制剂成药的详细工艺参数进行记载,故本文无法完全还原真实的生产工艺,故未对其工艺造成的质量差异进行试验验证,有待进一步深入研究探讨。

#### [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,2015:28,172,707.
- [2] 蔡惠芳,谭元生,何泽云,等. 六味地黄丸对大鼠5/6肾切除肾功能的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2007,27(2):17-19.
- [3] 吴炜景,李立平,赵亚刚. 六味地黄丸免疫调节作用的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(32):4080-4082.
- [4] 刘博. 六味地黄丸免疫调节作用进展[J]. 医药导报,2010,29(8):1051-1053.
- [5] 郑里翔,林栋美,刘红宁,等. 滋阴经方经TGF- $\beta$ 途径

抑制小鼠自发乳腺癌生长的机理[J]. 中成药,2011,33(10):1793-1795.

- [6] 饶斌,谢斌,余功,等. 滋阴方六味地黄丸抗肿瘤研究进展[J]. 江西中医药大学学报,2014,26(1):84-87.
- [7] 朱坤杰,孙建宁. 六味地黄丸对D-半乳糖所致衰老大鼠学习记忆的改善作用及机理[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(8):44-46.
- [8] 张璐,方朝晖. 六味地黄丸治疗糖尿病研究进展[J]. 中医药临床杂志,2018,30(12):162-165.
- [9] 韩旭华,王世民,张乃钰. 六味地黄汤对骨质疏松大鼠骨生物力学特征和钙磷含量的影响[J]. 中药药理学与临床,2002,8(3):1-2.
- [10] 温建丽,李艳红. HPLC法测定六味地黄胶囊中酒黄肉的含量[J]. 科学之友,2010(9):15-16.
- [11] 赵洪芝,孟宪生,叶挺祥,等. 双波长融合HPLC测定六味地黄丸中马钱苷、丹皮酚的含量[J]. 中国中药杂志,2008,33(19):2182-2184.
- [12] 张乔,俞洋洋,王勤辉,等. 六味地黄制剂多类型成分快速分析和“一测多评”方法建立[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(6):81-86.
- [13] 水彩红,曹红. HPLC法测定山茱萸药材及六味地黄胶囊中马钱苷的含量[J]. 中国药品标准,2005,6(4):17-20.
- [14] 谢宝刚,钟琳,朱思琪,等. HPLC-UV法同时测定六味地黄制剂中丹皮酚与熊果酸[J]. 中成药,2013,35(5):970-973.
- [15] 王灵霞,朱东亮,柴逸峰. 高效液相色谱法同时测定3种不同剂型六味地黄丸中4种成分的含量[J]. 药学实践杂志,2013,31(4):296-299.

[责任编辑 刘德文]