中药配方颗粒

沃特世解决方案

Waters

THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.®

中药配方颗粒背景

国家政策的发展历程

中药配方颗粒研究难点及沃特世解决方案

分离-色谱柱

分离-液相色谱仪

挥发性药材的分析

成分鉴定：Q-Tof+UNIFI解决方案

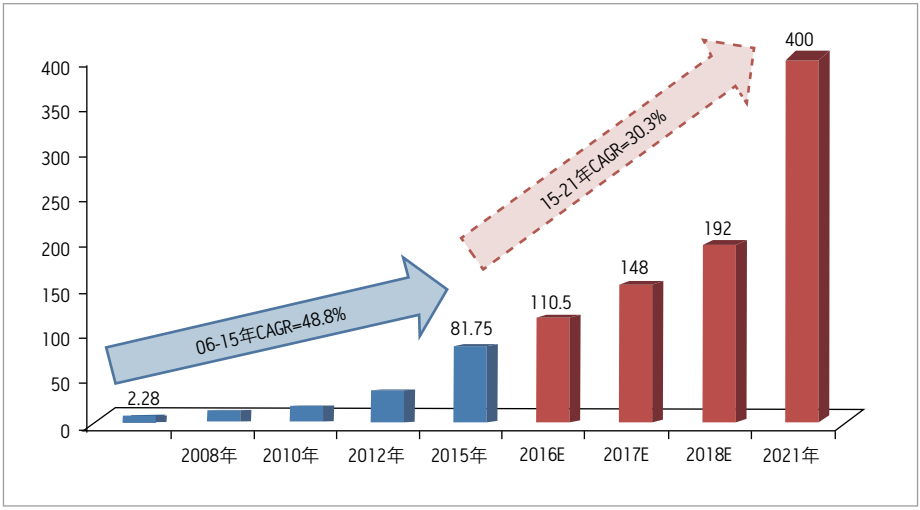
方法转化的利器：ACQUITY QDa检测器

中药配方颗粒背景

“中药配方颗粒的概念于上世纪七十年代提出，本质上是中药饮片的现代化形式，使用现代化提取及浓缩技术(复制制备汤药的传统方法)提取而得。配方颗粒产品包括单方和复方两种：单方产品仅由单味中药饮片制成颗粒；复方产品则为根据中国药典及其他权威中医文献所记载配方由多味中药组合制成颗粒。目前在中国配方颗粒仅单方产品可以生产与销售。

中药配方颗粒的制备，除成型工艺外，其余应与传统汤剂基本一致，即以水为溶媒提取，以物理方法固液分离、浓缩、干燥、颗粒成型等工艺生产。中药配方颗粒药效物质应与中药饮片水煎汤剂保持基本一致。

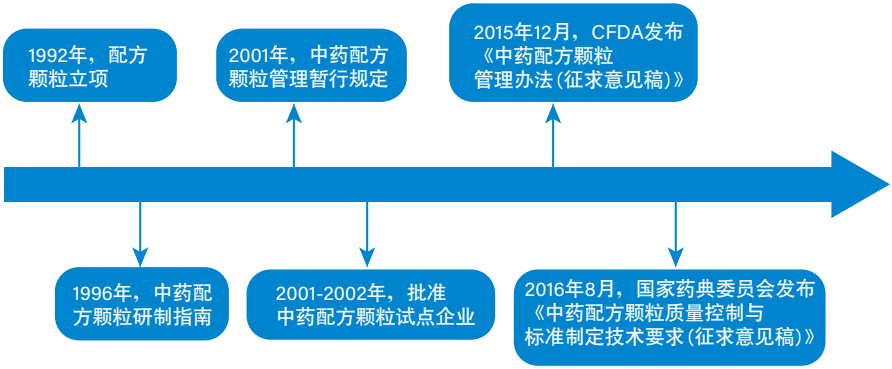
自2001年国家规定试点6个生产企业后，未增加其他生产企业。此6家企业包括江阴天江、广东一方(被中国中药公司收购)，华润三九，南宁培力，北京康仁堂，四川绿色；作为一个“年均增长率50%、净利润上亿元”的行业，中药配方颗粒吸引着众多企业。2009 年国内配方颗粒市场销售规模10.9亿元，到2016年市场整体规模接近110亿元，至2018年将快速增长到192亿元；配方颗粒市场潜力巨大，日本、韩国、东南亚国家承认配方颗粒是药材的主要流通方式，净利润非常高。



来源：前瞻研究院

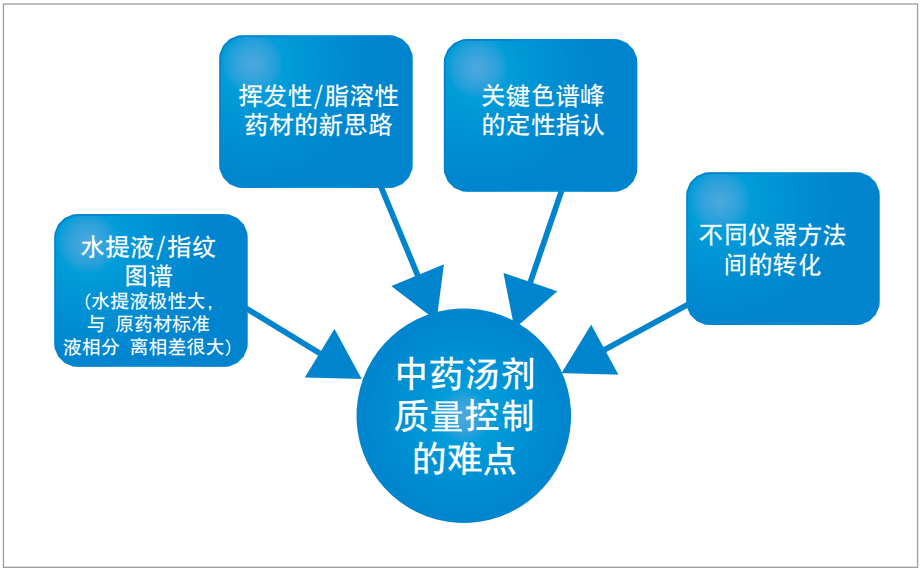
国家政策的发展历程

为了更好地规范市场，近年国家频繁出台相关政策文件：2015年12月，CFDA发布《中药配方颗粒管理办法(征求意见稿)》，拟开放配方颗粒市场；2016年2月，国务院将配方颗粒纳入《中医药发展战略规划纲要2016 - 2030年》，将配方颗粒作为中医药国家战略的重要组成部分；2016年8月，国家药典委员会发布《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求（征求意见稿)》，配方颗粒进了入市场开放前的最后一步 - 技术准备阶段。



由于中药配方颗粒的品种多、批次多、检验数据量大，在选择测定方法时，可优先考虑采用超高效液相色谱方法。高效液相色谱方法与超高效液相色谱方法转换应进行必要的方法学验证。包括分离度、峰纯度和重现性。如果转换前后待测成分色谱峰顺序及个数不一致、检测结果明显不一致，或涉及不合格情况，应放弃方法转换。

中药配方颗粒研究难点及沃特世解决方案



■ 分离-色谱柱

《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》中提到：中药配方颗粒提取用溶媒为制药用水，不得使用酸碱和有机溶媒。由于水提液极性大，所提取成分与原药材标准中样品成分相差很大，需要重新考察色谱方法。

色谱柱是分离的心脏，选择合适的色谱柱是色谱方法开发的前提条件。沃特世(Waters®)色谱柱不同的填料平台，为分离提供丰富的选择性，充分满足中药研发的需要。同时，填料平台可在HPLC-UPLC间无忧切换，可完美转换到超高效液相色谱方法，满足技术要求的规定。

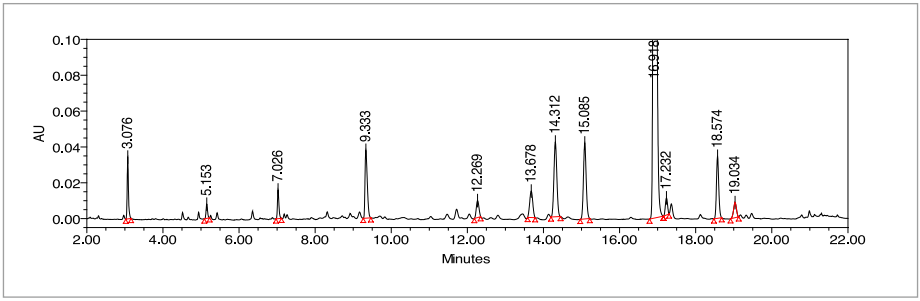
中药涵盖的化学成分极性跨度大，HSS T3色谱柱能同时涵盖极性大与强保留化合物，在一针内分离更多化合物。在复方丹参滴丸、护肝颗粒、灵芝三萜酸等指纹图谱的研究中， 该类型色谱柱表现非常出色。

CORTECS® C_{18}色谱柱能得到中药多组分更好的分离度，更高的峰容量，在蛇床子素、绿原酸、松果菊苷等中药分析中得到了广泛的应用。

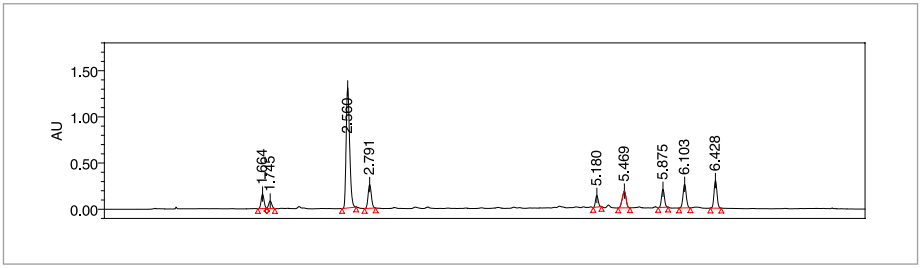
关注更多的中药研究领域的色谱柱信息，请扫描右侧二维码。

应用案例：

丹参，Column: HSS T3, 2.1 x 150 mm, 1.8 µm, P/N: 186003539



金银花，Column: CORTECS C_{18}, 2.1 x 100 mm, 1.6 µm, P/N: 186007095



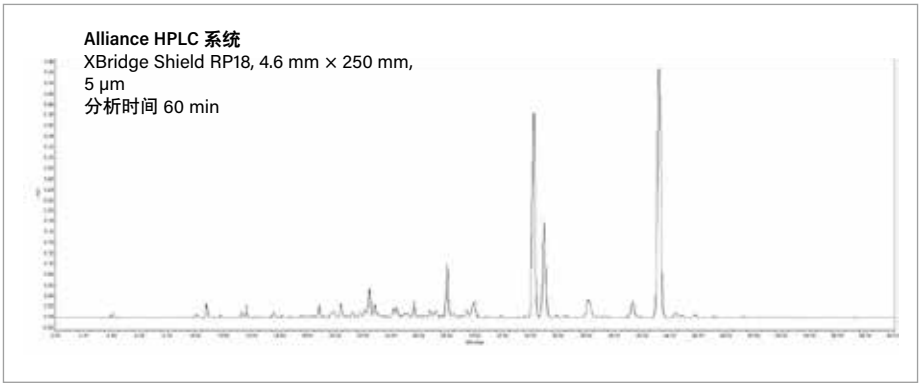
■ 分离-液相色谱仪

在《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》中明确指出，由于中药成分复杂，同时品种多、批次多、检验数据量大，在选择测定方法时，技术要求中推荐优先考虑采用超高效液相色谱法。

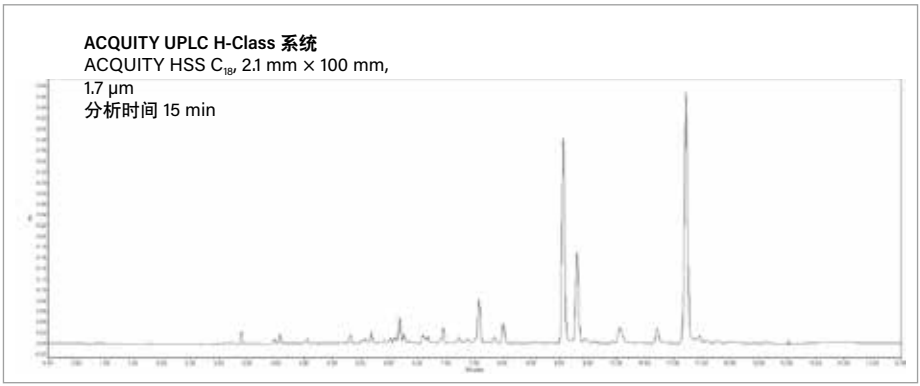
ACQUITY UPLC® H-Class系统是一套经过优化的先进系统，具有四元溶剂混合的灵活性和简易性，并带有一个流通针式进样器，可实现UPLC®分离的先进性能 - 高分离度、高灵敏度和高通量，同时还保持了ACQUITY®系统所被公认的耐用性和可靠性。选择ACQUITY UPLC H-Class，您可以在面向未来的LC平台上继续运行现有的HPLC方法，并可实现向UPLC分离的无缝转换。当您一切准备就绪后，即可使用集成系统工具和可靠的色谱柱工具包进行方法转换和方法开发，以简化过渡流程。

ACQUITY UPLC H-Class

丹参酮提取物指纹图谱的HPLC图谱：



丹参酮提取物指纹图谱的UPLC图谱：



■ 挥发性药材的分析

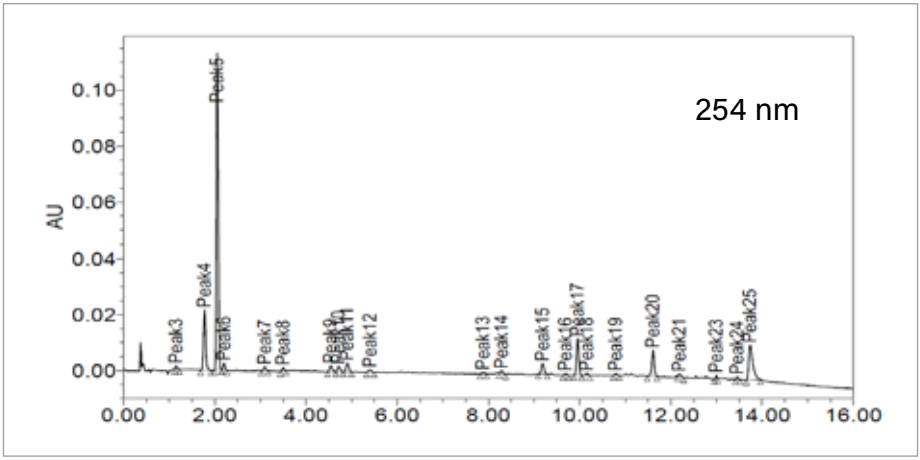
在《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》中规定，对于中医临床属于解表类、清热类、芳香类含挥发油的中药材，大生产时可先行提取挥发油，然后按相同品种标准汤剂中挥发油含量成比例重新加入。因此对配方颗粒中的挥发性成分的分析也十分重要。

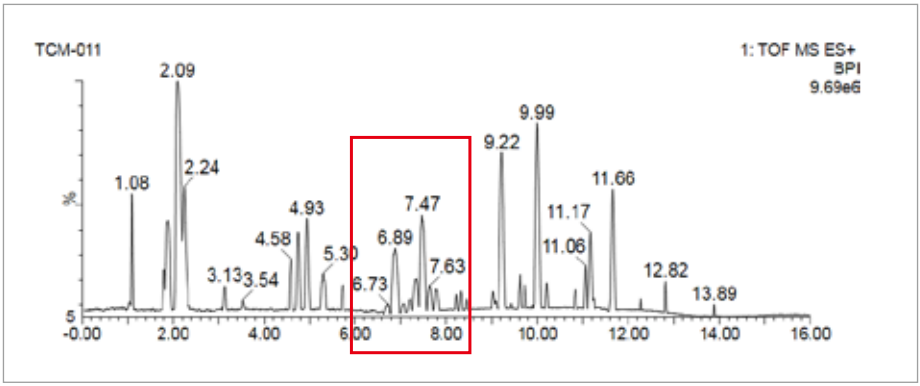
- 传统中药组分分析(与LC互补);
- 手性化合物，同分异构体的分离;
- 易挥发性组分， 脂溶性成份分析;
- 中药或天然产物强极性化合物分析;
- 中药产品的二次开发;
- 天然产物及香料精油分析检测;

Acquity UPC²

超临界流体色谱和液相色谱以及气相色谱有不同的选择性，可以和液相色谱以及气相色谱形成很好的正交互补性，对于复杂体系样品，超临界流体色谱结合其它的色谱分离手段可以更加完整的对样品进行表征。

以当归挥发油为例，采用超临界流体色谱串联高分辨质谱(QTof MS)，可以提供很好的分离和定性分析结果；如下图所示，是UPC²-PDA-QTof MS分析当归挥发油的分析结果，上图为PDA检测图谱，其中的有效成分藁本内酯和阿魏酸同时得到很好的分离(peak5为藁本内酯，peak17为阿魏酸)，下图为QTof的分析图谱，定性分析挥发性组分的同时又能检测到大量的非挥发性的甘油酯组分，如下图中的红色方框所示。





■ 成分鉴定：Q-TOF+UNIFI解决方案

在《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》中规定：根据中药配方颗粒的特点，加强专属性鉴别和多成分、整体质量控制。应建立与药效相关的活性成份或指标成份的含量测定项，并采用指纹图谱或特征图谱等方法进行整体质量评价，必要时可建立生物活性评价方法。新规定对分离能力的要求大大提高，同时也需要对配方颗粒中相关成分进行结构鉴定，确认需要考察的特征峰或者指纹图谱的Mark峰。

- 中药物质基础的研究， 化学组分的定性及定量；
- 中药复方，制剂，配方颗粒有效成分鉴定；
- 中药非法添加西药的快速筛查；
- 中药中农药残留，毒素等快速识别；
- 不同批次药材，产品的差异化比较；
- 极性类似， 同分异构体等的离子淌度分析；
- 可以接不同离子源，拓展全方位应用；
- 成像应用，药物在组织中分布， 植物组织特征marker识别；

Xevo®

MassLynx®

UNIFI® SCIENTIFIC INFORMATION SYSTEM

Empower® 3

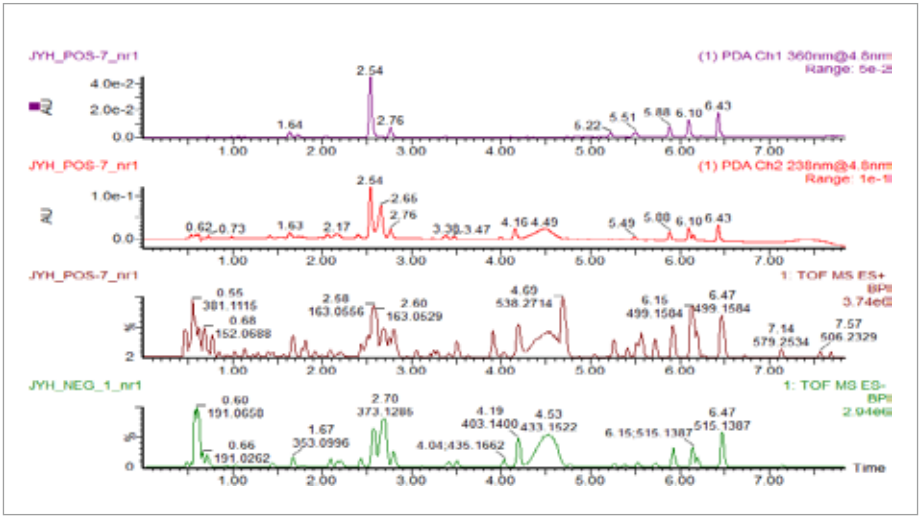
NuGenesis® LAB MANAGEMENT SYSTEM

特征峰的定性，UNIFI中药数据库

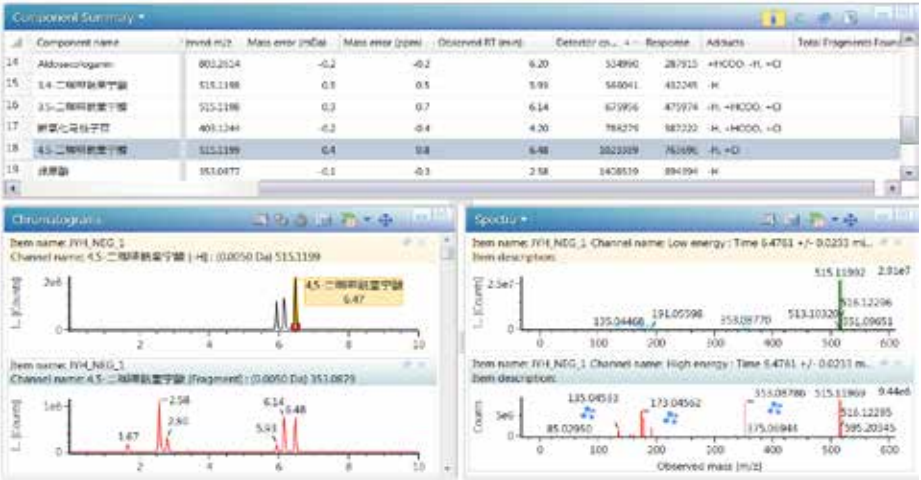
Xevo® G2-XS QTof采用IntelliStart™专利模式自动校正质量轴，同时采用LockSpray 专利技术进行实时校正，保证采集到的数据的准确性，获得质量偏差小于1 mDa的准确质量数。采用MS^{E}专利采集方式，一针进样同时获得母离子及碎片离子的高分辨、高质量精确数据，其中包括了母离子扫描、子离子扫描和中性丢失扫描的结果，并且避免了信号的丢失。

再通过软件快速自动确定杂质的相关信息。智能的UNIFI®软件自动给出与主峰结构相关的大部分化学成分，在化合物列表中，可通过左侧的工作流程(workflow) 快速筛选出目标化合物。在目标杂质处设上"标签"。以下是UNIFI软件界面，软件中质谱图上 处均对应有结构式， 鼠标放在上面即可显示。

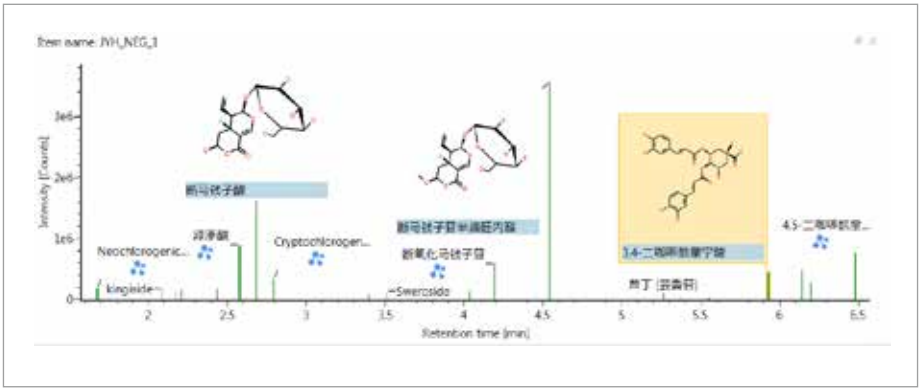
金银花紫外及质谱图:



UNIFI处理界面



UNIFI鉴定结果

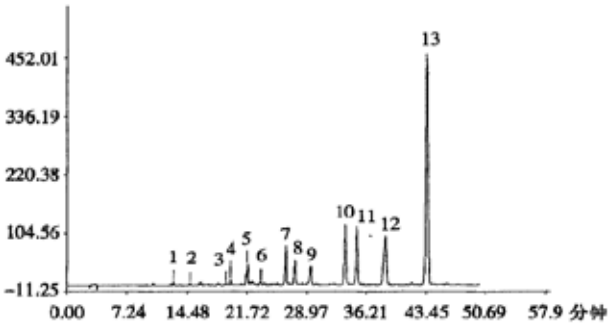


■ 方法转化的利器：ACQUITY QDa检测器

在指纹/特征图谱研究过程中， 特征峰不能仅依靠对照品相对保留时间来确认，而且，很多成分分离困难、对照品昂贵，或根本无法买到对照物质；另外，在进行方法转换时，由于色谱条件改变，可能发生峰保留时间漂移甚至峰错位的情况。QDa能快速进行MS分析，得到一级质谱数据，较快的分析出化合物的分子量，对结构明确的化合物可以进行快速匹配，完美的解决以上的问题。同时，很多中药组分没有紫外吸收， 该质谱检测器能互补性的检测常规紫外检测器检测不到的成分，对于质量的监控起到了关键的作用， 而且对于中药质量标准的提高也提供了好的工具。

- 可以与任何液相， 制备仪器无缝衔接；
- 即开即用， 操作简易，无需质谱背景；
- 弥补传统日常质控检测没有紫外吸收的不足；
- 提高化合物检测的灵敏度；可定量；
- 提升方法转化效率，快速峰定位；

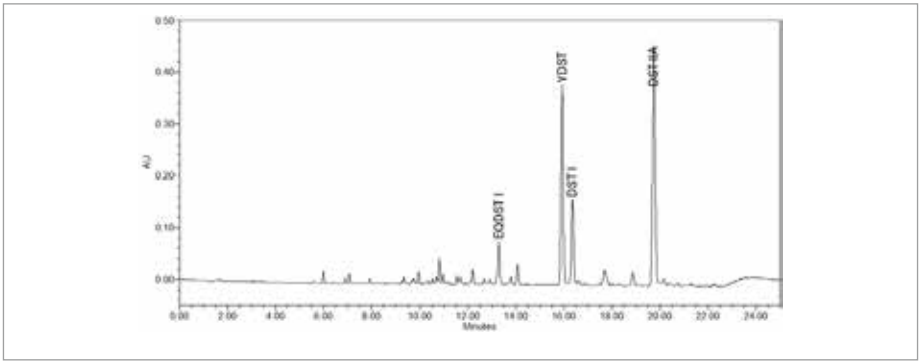
采用紫外检测器并联QDa检测器，对色谱峰进行确认。下图为药典中丹参酮提取物对照指纹图谱，在进行HPLC-UPLC方法转换没有对照品时，紫外检测结果难以进行峰归属，使得进行指纹图谱对比时，mark峰难以对应。采用QDa检测器，能非常容易实现指纹图谱的峰归属，更好的提高指纹图谱对比的准确性。



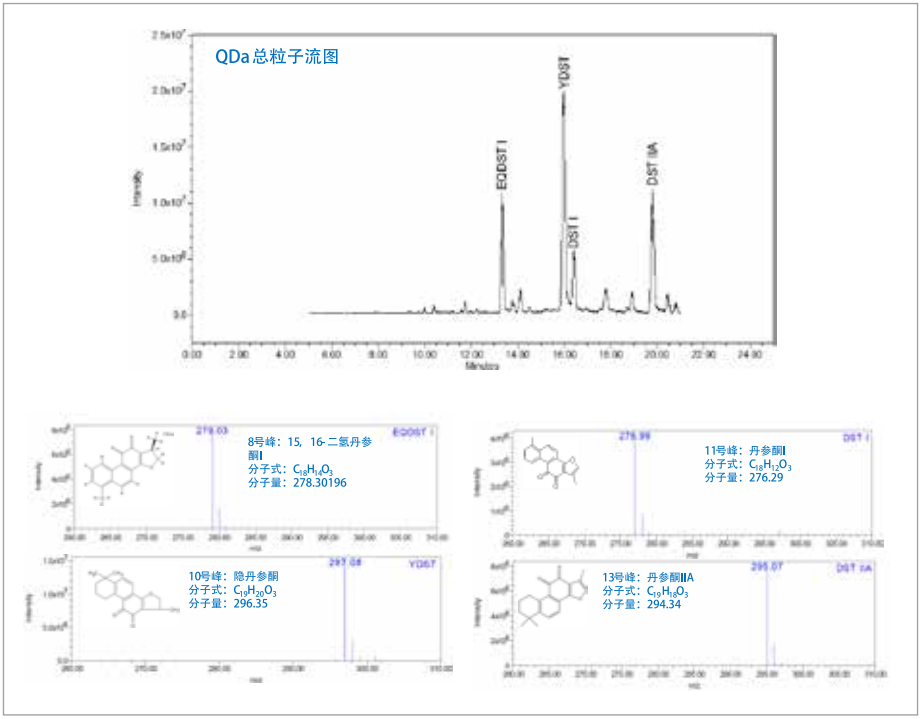
对照指纹图谱

13 个共有峰中 峰 8：15,16-二氢丹参酮 I 峰 10：隐丹参酮 峰 11：丹参酮 I 峰 13：丹参酮 II A

紫外检测器检测图谱



ACQUITY QDa检测图谱



ACQUITYQDa质谱检测器，适用于所有分离，无论是HPLC，UPLC，还是UPCC，LC还是SFC纯化。可与您现有仪器进行完美整合。与传统质谱仪相比，它占用的实验台空间更少，能耗也更低，可以作为您常规工作流程的一部分。

了解更多详情，请联系沃特世相关人员：

王丹丹：dandan_wang@waters.com;

范自全：ziqun_fan@waters.com;

乔立瑞：lirui_qiao@waters.com

扫一扫，关注沃特世微信

Waters

THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.®

Waters和The Science of What's Possible是沃特世公司的注册商标。

©2016 沃特世公司　2016年8月

沃特斯中国有限公司
沃特世科技(上海)有限公司

北京：010 - 5209 3866
上海：021 - 6156 2666
广州：020 - 2829 6555
成都：028 - 6765 3588
香港：852 - 2964 1800

免费售后服务热线：800 (400) 820 2676
www.waters.com