

A woman and a child are shown in profile, blowing bubbles in a grassy field during sunset. The scene is bathed in warm, golden light, with numerous bubbles floating in the air. The woman is wearing a blue patterned top, and the child is wearing an orange top. A large red shape is overlaid on the bottom left of the image, containing the text.

中药配方颗粒  
Thermo scientific  
色谱质谱解决方案

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

# 目 录

中药配方颗粒背景 .....	1
中药配方颗粒研究挑战 .....	2
指纹谱图的关键：液相色谱仪 .....	3
智能指纹谱图方法开发系统 .....	5
指纹谱图的核心：色谱柱 .....	6
通用型中药成分检测器：CAD 检测器 .....	8
中药配方颗粒成分表征 .....	11
中药材产地溯源 .....	14
有害残留检测 .....	15

## 中药配方颗粒背景

中药配方颗粒是由单味中药饮片经提取、浓缩、干燥、制粒而成，在中医临床配方后，供患者冲服使用，是对传统中药饮片的补充。

2001年7月，国家药品监督管理局颁布了《中药配方颗粒管理暂行规定》和《中药配方颗粒质量标准研究的技术要求》，规定中药配方颗粒于2001年12月1日起正式纳入中药饮片管理的范畴，并实行批准文号管理。规定试点6家生产企业，包括江阴天江药业有限公司、广东一方药业、培力(南宁)药业有限公司、深圳三九现代中药有限公司、四川绿色药业科技发展股份有限公司以及北京康仁堂药业有限公司。目前，国家已将中药配方颗粒纳入医保的范畴，国内越来越多的医院开始接受中药配方颗粒，临床应用不断扩大，疗效也不断得到验证。据报道，未来几年中药配方颗粒将保持30%左右增速，到2016年市场整体规模突破110亿元，至2018年将快速增长到188亿元。

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的技术准备阶段。



# 中药配方颗粒研究挑战

《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求（征求意见稿）》明确要求：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。

由于配方颗粒失去了饮片的外观形态，难以直观鉴别。因此，其质量标准控制更加严格，既要满足颗粒剂的各项鉴别要求，又要满足相应饮片的内涵和物质基础。不同批次的配方颗粒比饮片要求更加均一和稳定。

中药配方颗粒药品标准的制定，应与标准汤剂作对比研究，充分考虑与中药饮片基本属性的一致性与性状缺失的特殊性，充分考虑在药材来源、饮片炮制、中药配方颗粒生产及使用等各个环节影响质量的因素，加强专属性鉴别和多成份、整体质量控制。

赛默飞拥有完整的色谱、质谱、微量元素解决方案，卓越的仪器性能能够有效的满足中药配方颗粒企业对于指纹图谱、含量测定、成分表征，中药产地溯源、农药残留、真菌毒素、重金属残留和辅料检测的全部需求，助力药企达到质量控制的先进水平，实现质量源于设计的理念。

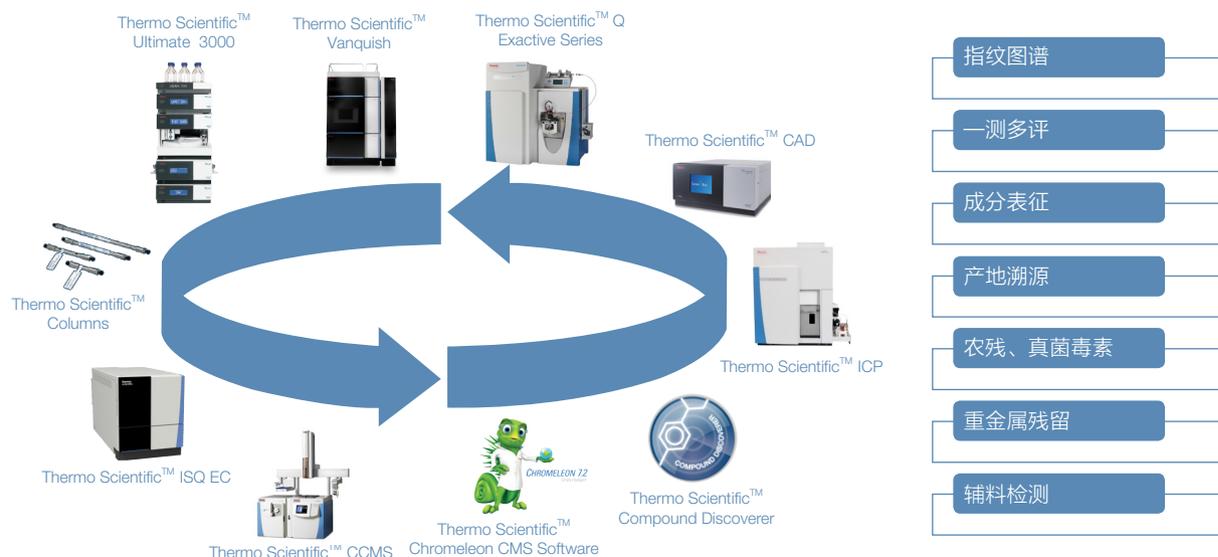


图 1. 赛默飞中药配方颗粒完整解决方案

## 指纹谱图的关键：液相色谱仪

《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“中药配方颗粒特征图谱 / 指纹图谱一般采用色谱法，如高效液相色谱法，根据中药配方颗粒品种多批次多检验量大的特点，亦可考虑采用超高效液相色谱法。”赛默飞提供从经典 Thermo Scientific™ Ultimate U3000 液相到高端 Thermo Scientific™ Vanquish 液相的全套设备方案，结合方法转换工具和性能优越的色谱柱，可以实现方法之间的无缝转换。

作为 Pittcon 2015 “科学家选择奖” 超佳分离产品的 Vanquish 超高效液相色谱，从前端的泵、到进样器、再到检测器，整个部件都有创新设计，该系统使用的专利技术多达 25 个。在高通量多批次检验的情况下，仍可以保证分析物色谱峰拥有尖锐峰形，具有优异的稳定性和重复性，为结果的稳定性和重复性提供了可靠保障，确保能够在短时间内分析大量样品，满足中药配方颗粒从方法开发到质控的全面需要。



图 2. Pittcon 2015 “科学家选择奖” 超佳分离产品：Vanquish 超高效液相色谱

《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求（征求意见稿）》提到：“指纹或特征图谱：建议采用 HPLC 或 GC 法，比较各批次标准汤剂指纹图谱的相似度，确定终产品可接受范围；或比较主要成分色谱峰的个数，规定其相对保留时间及峰面积的比例。”由此可知，色谱保留时间的重现性对于指纹谱图的评价有重要的意义。

Smart 进样技术可以完全消除压力波动，延长色谱柱使用寿命，保留时间精密度提升两倍以上，重新定义了分析结果重现性；

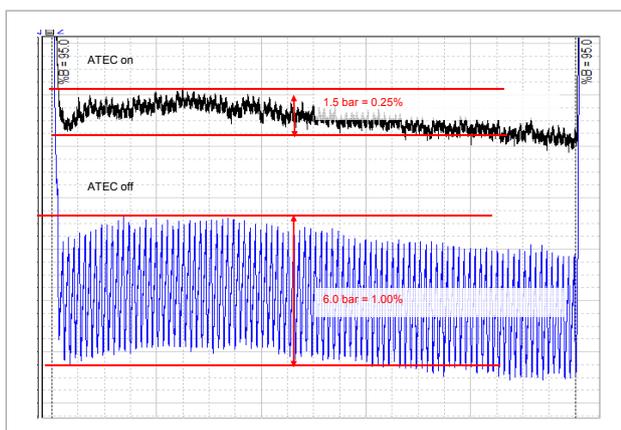


图 4. ATEC 技术降低压力波动至 1/4

LightPipe 技术实现超低的检测池扩散，噪音水平低至  $< \pm 3 \mu\text{AU}$ ，高达 3000mAU 的动态范围可以同时检测高低浓度差异的中药有效组分。常规 HPLC 可以检测到银杏提取物 316 个组分，采用 LightPipe 技术的 Vanquish 可以同时检测 507 个组分。

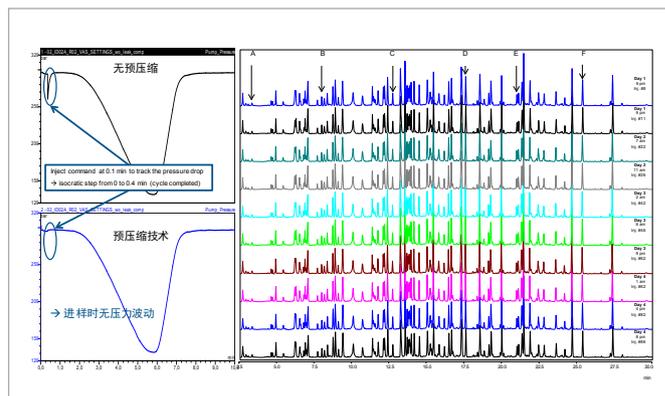


图 3. Smart 进样技术消除压力波动，提升保留时间紧密度

液相泵采用双马达设计，全流速范围泵耐压 1500 bar (22,000 psi)，2 × 3 溶剂通道，9 种组合方式智能便捷的进行中药配方颗粒方法开发，ATEC- 适应性热效应补偿技术，通过泵头压缩推送技术的优化，即使在高压下仍能保持低压力波动；

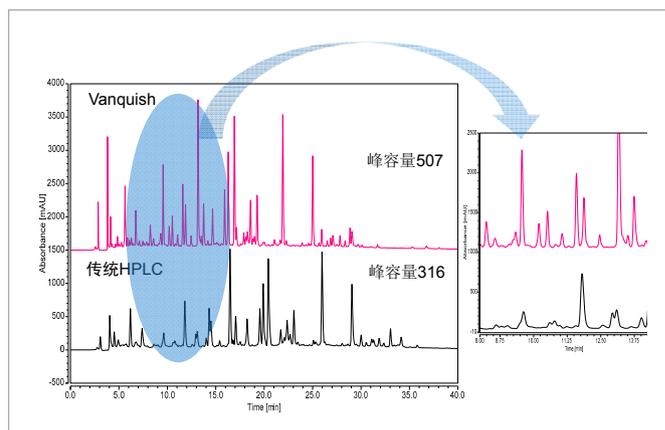


图 5. Vanquish 和普通 HPLC 银杏提取物分析比对

# 智能指纹谱图方法开发系统

中药配方颗粒品种众多，涉及方法开发时间较长，需要一个有效的系统能对各品种进行快速的方法开发。赛默飞液相方法开发工具包通过增加部分配置，将液相打造成具有强大自动方法开发筛选功能的系统。

方法开发工具包在超高效液相基础上额外包含了 10 位 -11 通溶剂选择阀，Accucore 色谱柱选择套装及 Fusion QbD 软件，通过溶剂切换阀自动选择不同色谱柱和有机相，考察在不同流动相 pH、梯度条件，柱温等多因子条件下的分离情况，选择出超优化条件。

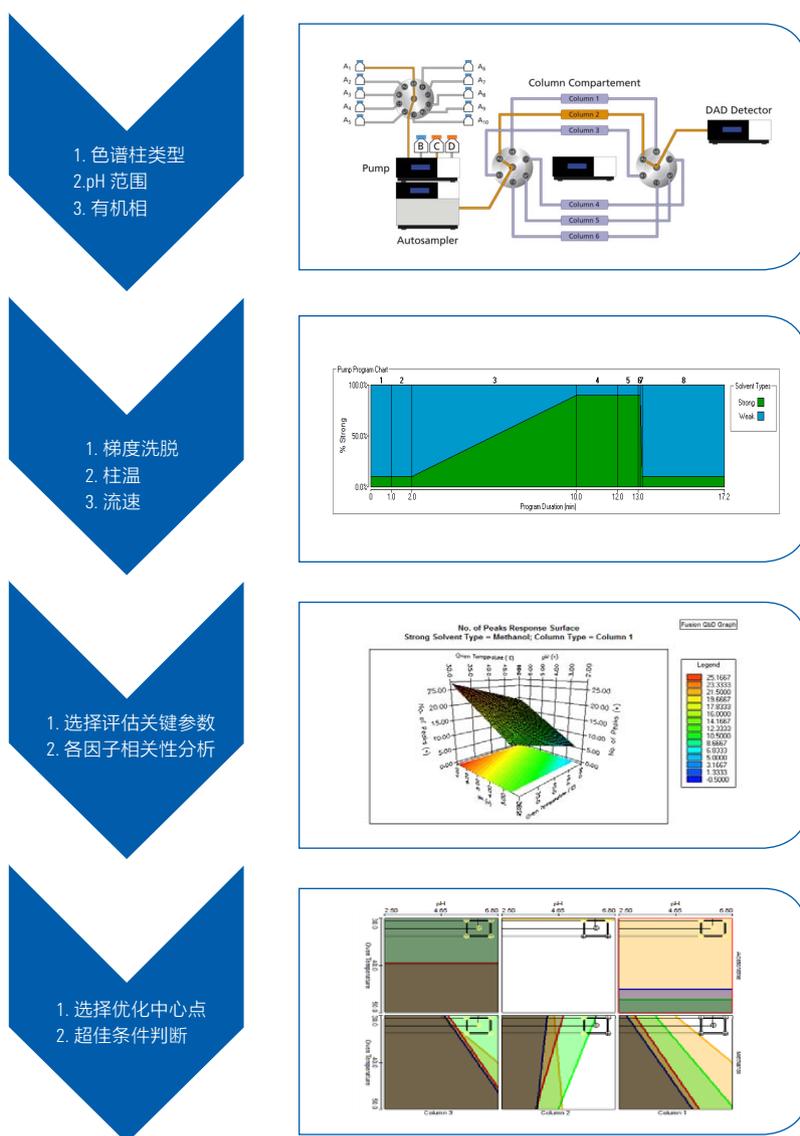


图 6. 指纹谱图智能方法开发系统工作流程

# 指纹谱图的核心：色谱柱

中药涵盖的化学成分复杂，极性跨度大，对于色谱柱的分离度和选择性有较高的要求。赛默飞液相色谱柱种类丰富，包含 Hypersil, Accucore, Synchronis, Acclaim 等色谱柱类型，囊括从 Hilic, 离子交换, C18 到 C30 等多种色谱柱填料，能够满足中药不同类型成分的分析需求，获得卓越的分​​离效果。



图 7. 赛默飞色谱填料满足不同中药组分分析需求

Hypersil GOLD 色谱柱采用改良的高纯硅胶基质、独特的致密封端技术，能够在保留 C18 选择性的同时显著减少峰拖尾，获得出色的柱效和分离度。在人参提取物分析中，Hypersil GOLD C18 对人参皂苷 Rg1 和 Re 的分离度可达 3.46，远高于其他品牌 1.4 的分离度。

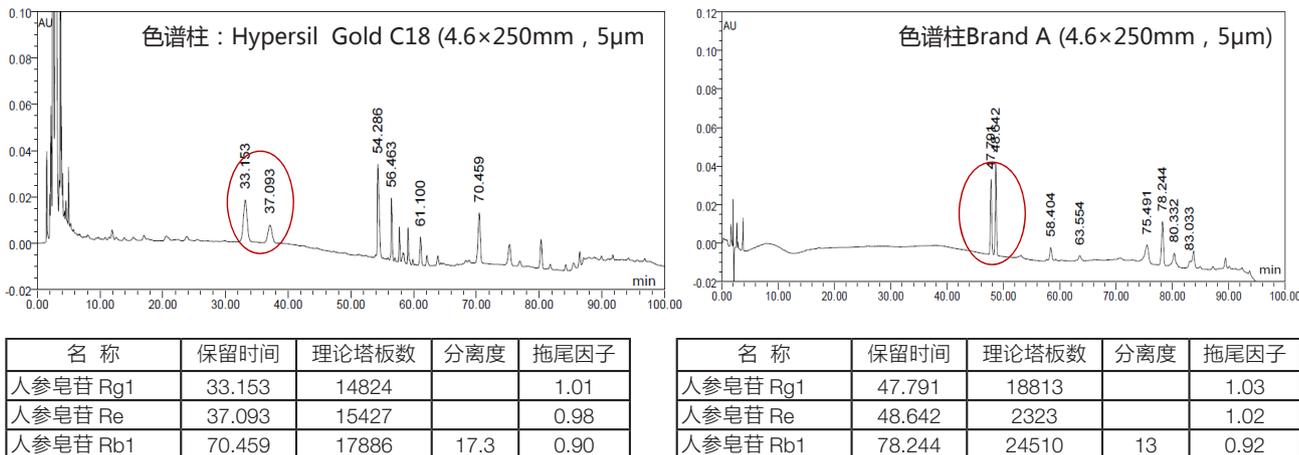
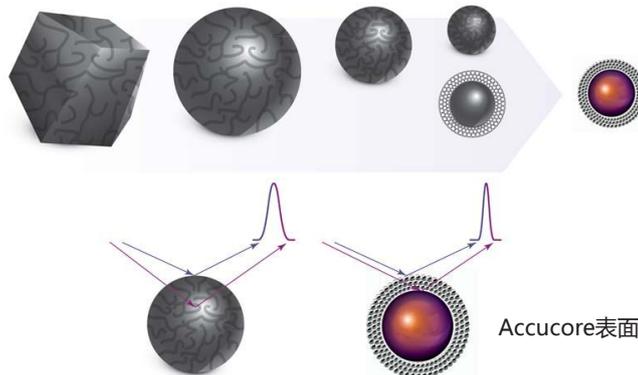


图 8. Hypersil Gold C18 与其他品牌色谱柱分离比对照

自 HPLC 问世以来，为使分离更好更快，色谱柱填料的尺寸和形状已经经历了数十年的发展，Accucore 表面多孔增强核技术再次引发了一场色谱颗粒技术的革命。此颗粒不属于完全多孔型硅胶，它们具有实心核结构以及以及表面键合均匀分布的多孔小球。表面多孔实心核设计能够将传质阻力降至超低，与全多孔相比有更高的柱效。能够有效



Accucore表面多孔增强核颗粒

的提升分离效率，使传统中药分析速度提升 3 倍以上。，同时其较低的反压，适用于常规 HPLC 仪器。能满足在 HPLC 上实现 UPLC 的分离效果。

方法转换软件是一个非常容易将传统梯度方法转换成超快速 / 超高分离度方法的工具，结合 Accucore 表面多孔增强核颗粒技术，在不降低任何分离能力的情况下，能够将 70 分钟的中药传统分析时间缩短到 20 分钟完成。

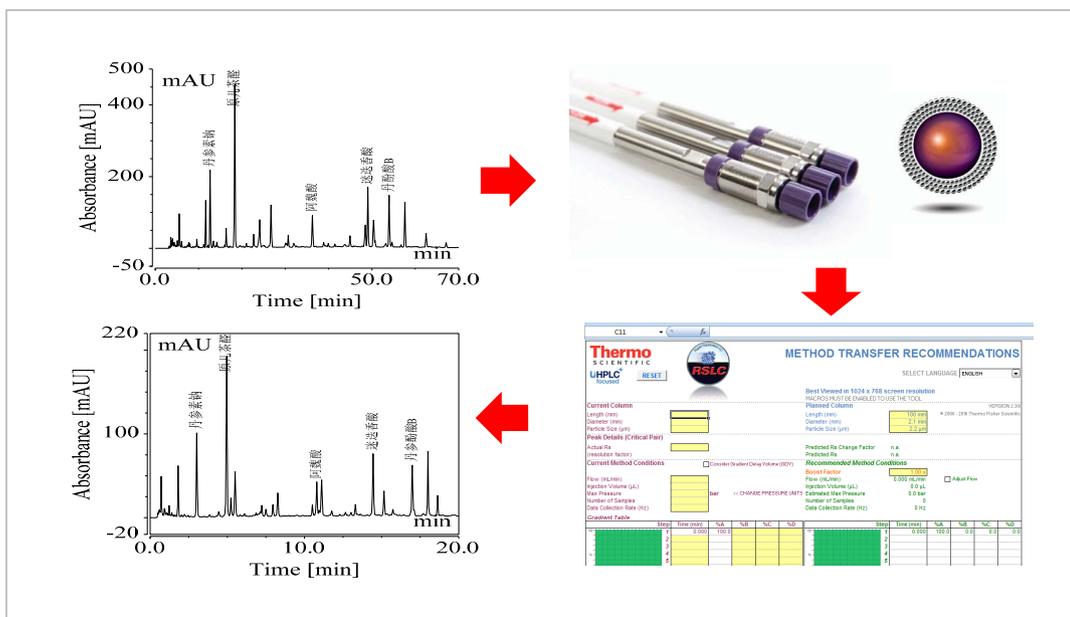


图 9. Accucore 色谱技术结合加速计算器，实现方法的快速转换

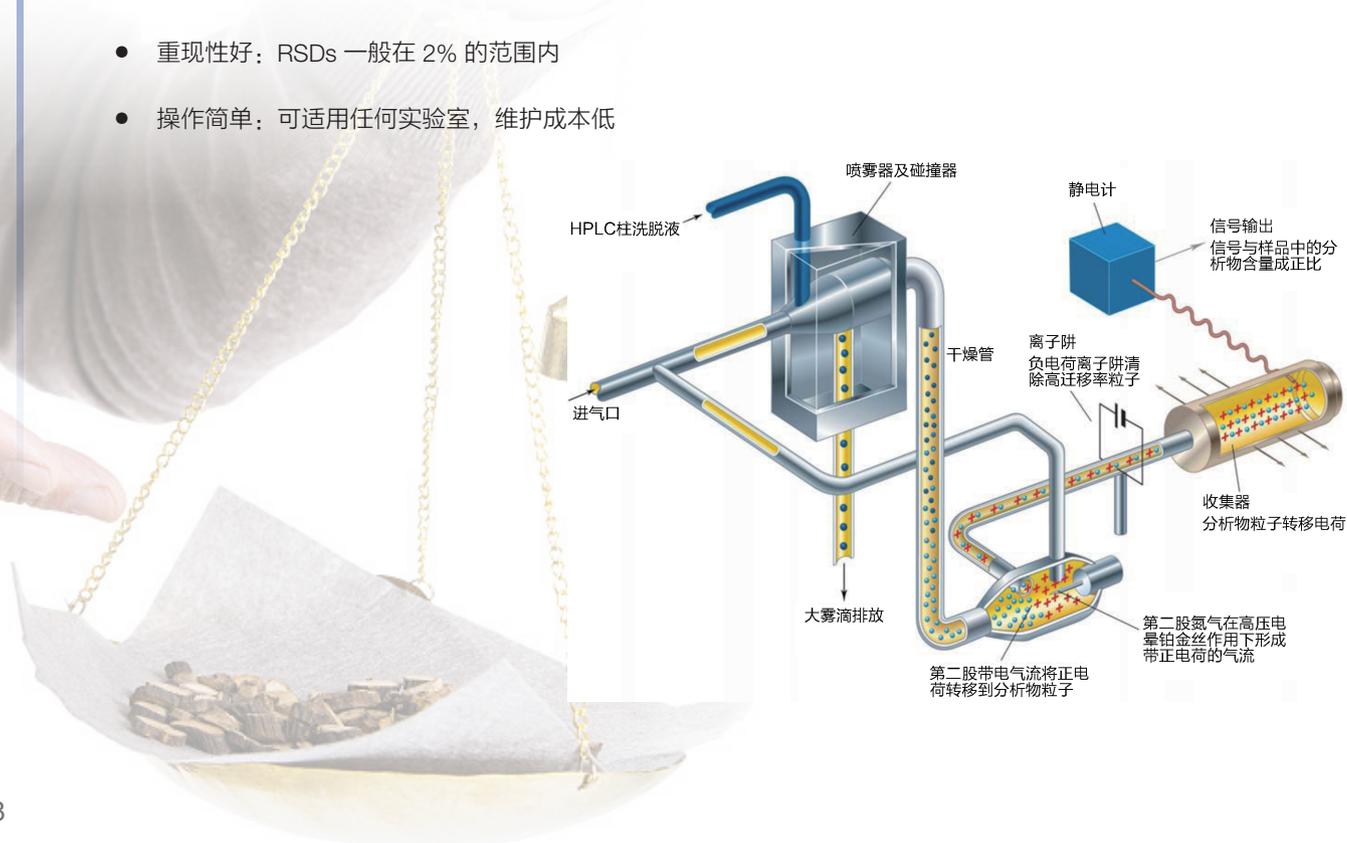
## 通用型中药成分检测器：CAD 检测器

紫外检测器是中药指纹谱图中超常用的检测手段，但是因其特异性，无法检测到所有中药成分，如皂苷类、糖类、甾体类、二萜类、有机酸类等在外紫外中呈现弱吸收甚至无吸收的情况，对配方颗粒质量的有效控制形成了挑战。



CAD 是一种新型的、质量型通用检测器，不需要发色团，也不需要离子化，可以检测任何非挥发性和半挥发性物质，具有以下优势：

- 高灵敏性：检测低至 ng 级（柱上样量）
- 更一致的响应
- 响应与分子结构无关
- 当没有标准品时可做相对测量，中药一测多评
- 宽动态范围：4 个数量级（ng ~ ug）
- 适用范围广：分析任何非挥发性物质（Non-VOC）和许多半挥发性有机物（SVOC）
- 重现性好：RSDs 一般在 2% 的范围内
- 操作简单：可适用任何实验室，维护成本低



在图黄芪配方颗粒研究中，紫外谱图中 13min~30min 时间无明显色谱峰，而 CAD(Charged Aerosol Detectors) 检测谱图中可以明显看到大量的皂苷成分存在，对黄芪配方颗粒指纹谱图的评价各位客观而全面。

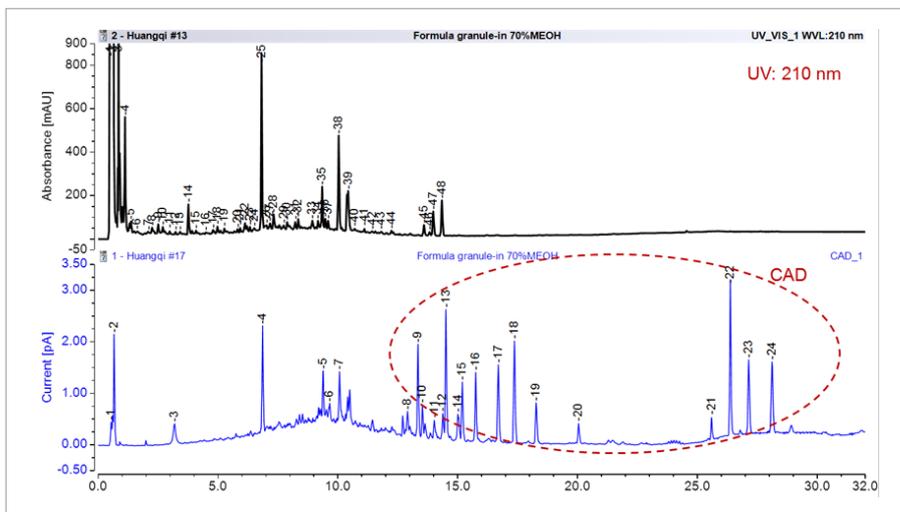


图 10. 紫外 210nm 与 CAD 分析黄芪指纹谱图比对

《中国药典》2020 年版编制大纲（征求意见稿）指出“为加强有效性的质量控制，，将积极采用现代科研成果，重点引入一测多评等新的分析方法和检测技术”。一测多评是以中药中某一成分为内参物，建立该成分与其他成分间的相对响应因子，通过相对响应因子计算其他成分含量。以解决多指标质量控制面临的对照品短缺和检测成本高昂等问题，实现了多成分同步测定。

与传统 ELSD 检测干燥气溶胶的散射光不同，CAD 检测聚集在干燥气溶胶上的电荷，其响应值仅与物质的质量相关，而与物质化学结构和分子大小无关，因此非常适合应用于配方颗粒一测多评。选取 24 个结构迥异的非挥发性化合物，在相同浓度下检测，其响应值偏差仅为 10.7%。

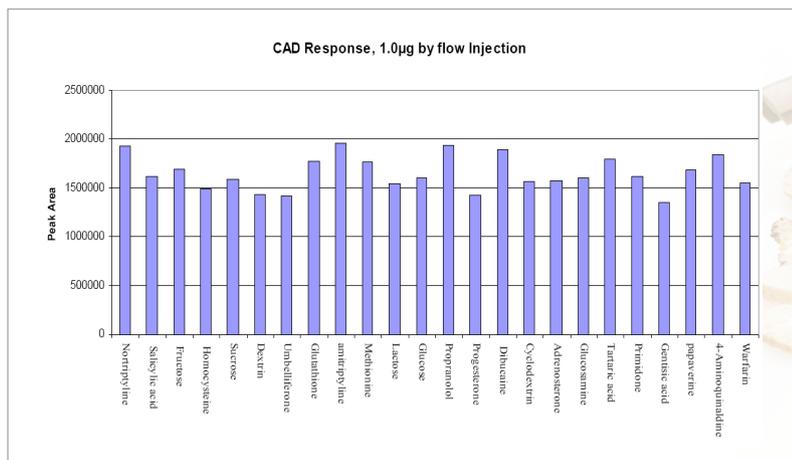
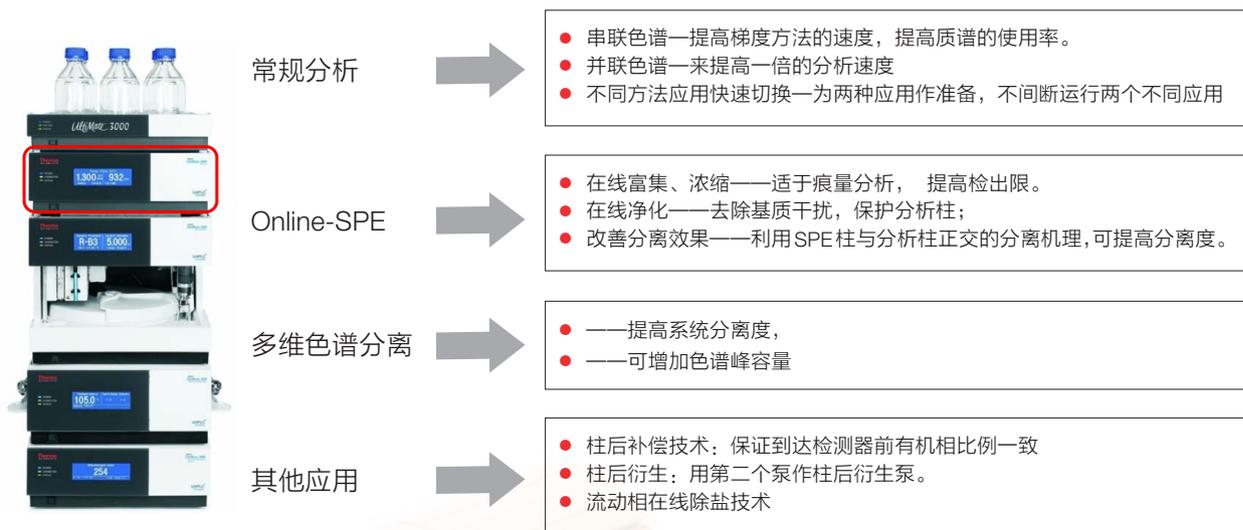
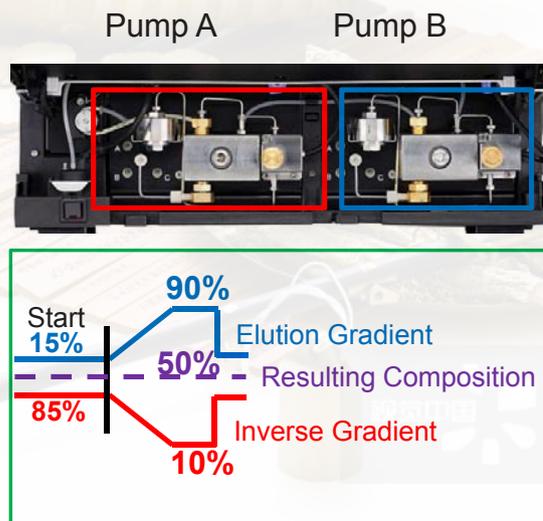


图 11. CAD 在相同浓度下分析结构不同组分的响应比对应图

赛默飞特有的双三元液相技术在一套液相体系内同时配备了两套三元梯度泵，通过共享自动进样器、柱温箱、软件实现两套分析系统的功能，可实现在线固相萃取、在线除盐、并联、串联等多种联用技术。



其中反梯度补偿通过 B 泵走与 A 泵相反的梯度洗脱流动相比例，使得整个梯度洗脱过程中到达检测器的有机相比例保持恒定。结合双三元反梯度补偿技术与 CAD 检测器技术，人参皂苷 Rg1、Re、Rh1、Rb1、F1、Rd、CK、Rh2、原人参二醇（PPD）、原人参三醇（PPT）响应因子的 RSD 低至 3.92%，实现了从一测多评到一测全评的跨越。



# 中药配方颗粒成分表征

中药的功效已为几千年的历史和现代临床验证所肯定。但中药的作用本质、物质基础、作用机理的研究尚且面临诸多挑战，其核心就是中药中所含的化学成分复杂。

《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：“由于中药配方颗粒已经不具备饮片性状鉴别的特征，应建立以对照药材为随行对照的特征图谱或指纹图谱”，“主要成分在特征或指纹图谱中应尽可能得到指认”。随着中药样品和研究的复杂程度日趋增加，要在保持超佳分析性能的同时获得高质量的目标组分数据则面临着更大的难度。高分辨质谱因其高分辨率、高灵敏度和高质量精度，在中药及复方化学成分分析中有着广泛的应用。

赛默飞 Orbitrap 高分辨质谱具有高灵敏度、高分辨率、高质量精度和高通量的卓越性能，离子阱质谱具有多级碎裂仍保持高灵敏度的能力，而被广泛的应用于中药成分表征中。

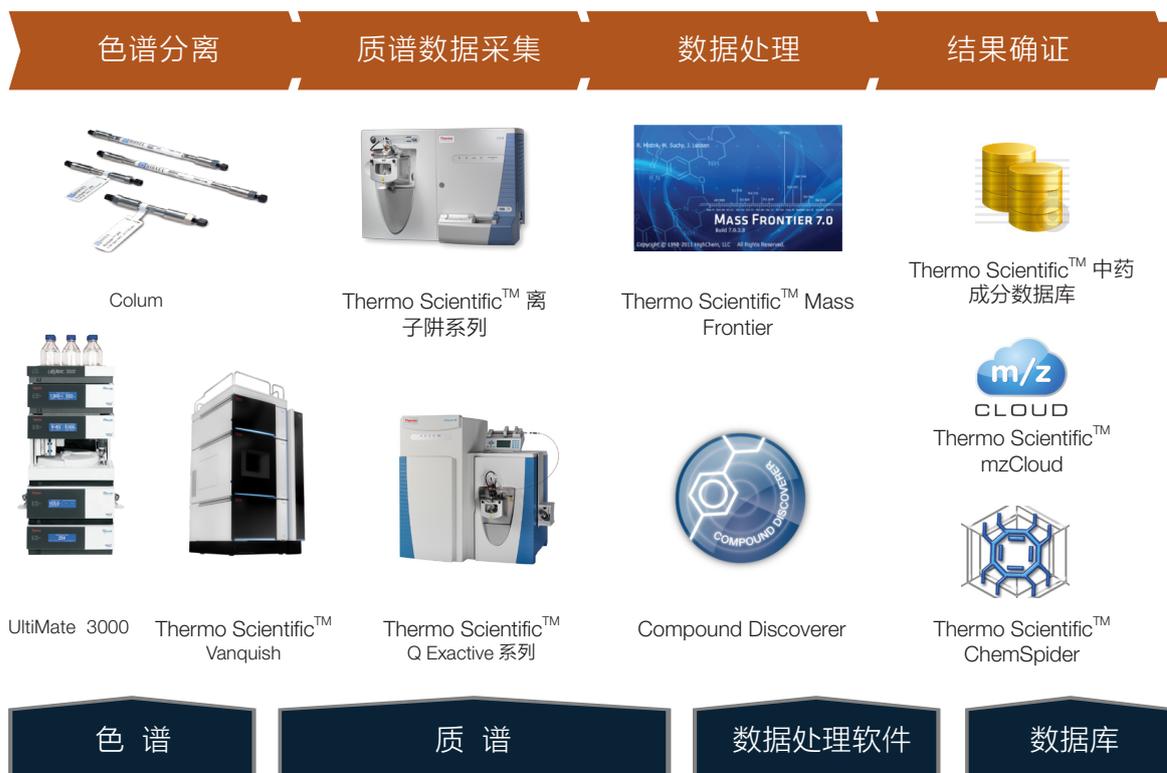
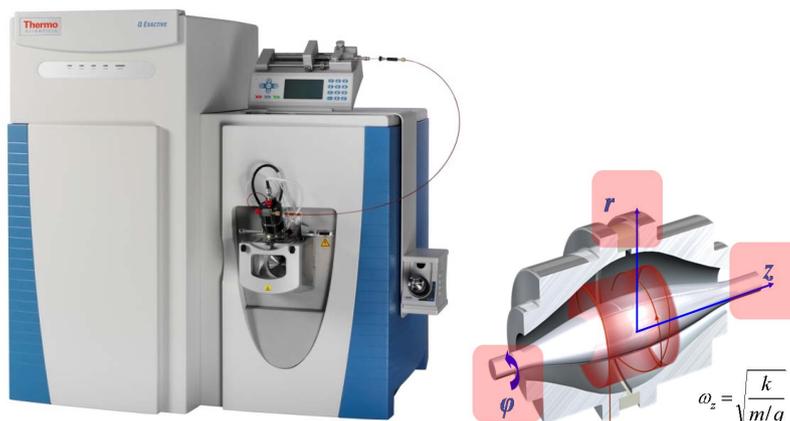


图 12. 赛默飞基于离子阱与高分辨质谱技术的配方颗粒成分表征 workflow

Q Exactive 系列是基于 Orbitrap 静电场轨道阱技术的高分辨质谱，将高性能四极杆的母离子选择性与高分辨的准确质量数 Thermo Scientific™ (HR/AM) Orbitrap 检测技术相结合，提供优异性能和出色多功能性。Q Exactive 系列质谱仪能进行高精度的目标中药成分筛选或非目标中药成分鉴定，高品质的数据可提供更加可靠的成分表征和定量检测。



- > 70,000 的分辨率以及 < 1 ppm 的质量精度实现可靠的鉴定
- 多重检测和先进的信号处理技术能够更好的与 UHPLC 兼容，确保数据采集速度以提高通量
- 在 MS 和 MS/MS 模式下扫描间正负极性的快速切换确保在单次运行中检测更多化合物
- 快速的正 / 负极性切换扫描能够检测超广泛的化合物类型

## 高质量精度对成分表征的优势

Q Exactive 系列扫描速度可与 UHPLC 完美兼容，在对毛蕊异黄酮苷的检测中，无论是低浓度的数据点还是高浓度的数据点 Q Exactive 系列都获得了于 1ppm 的精确分子量。高质量精度贯穿整个采样过程，每个采样点的数据都值得信赖，无需经过谱图的平均，可以生成准确的元素组成。

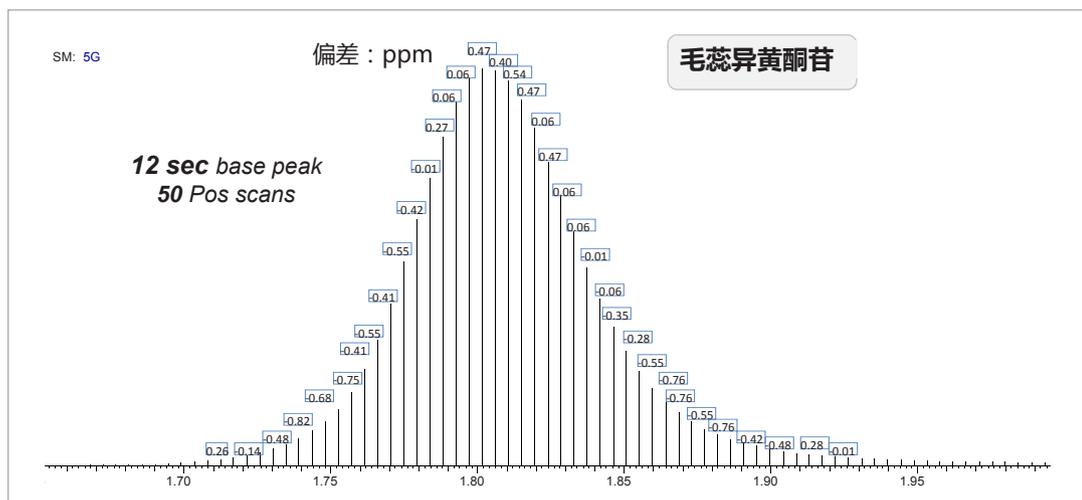


图 13. Q Exactive 扫描速度与每个谱图的质量精度

## 高分辨率对中药成分表征的优势

高分辨高质量精度 (HRAM) 的一级和二级质谱数据是中药成分表征的有力工具, 但质量精度是以分辨率为前提的, 中药样品基质复杂, 成分众多, 基质与关注成分之间常常存在同质异素体 (质量数相同, 元素组成不同), 给成分准确鉴定带来了干扰。如图原花青素 B1  $m/z$  为 577.13515, 大豆甙元-7,4-二氧葡萄糖甙  $m/z$  为 577.15628, 在 30,000FWHM 的分辨率下, 质量偏差仍然高达 10ppm, 当分辨率到达 70,000 FWHM 时, 两者质谱峰可以达到基线分离, 质量偏差  $<1$ ppm, 两者得以分别准确定性。

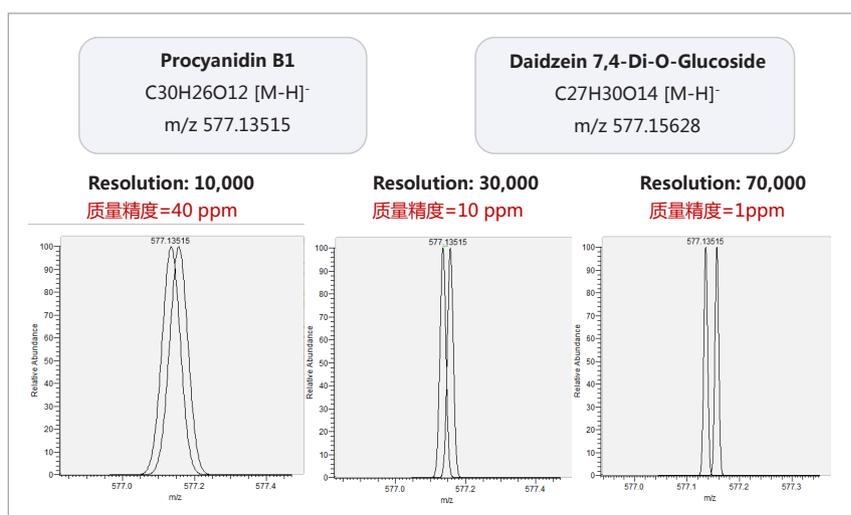


图 14. 高分辨率有效分辨中药同质异素体

## 快速正负切换对于中药成分表征的优势

中药中的组分在不同电离极性之间的电离效率可能会有巨大差异。Orbitrap 在保持高质量精度的同时, 可在 MS 和 MS/MS 模式下进行快速有效的正负极性切换, 可以确保在单次色谱运行中超大限度地检测各种性质的中药成分并加以鉴定。

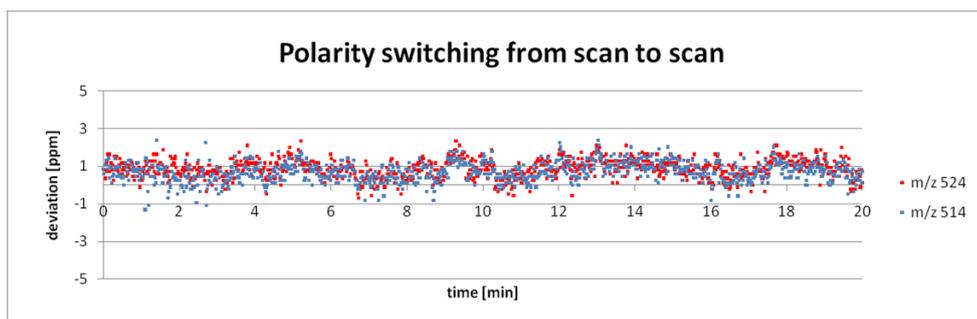


图 15. Orbitrap 可实现有效的快速正负切换

# 中药材产地溯源

《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：“生产企业应当对所用原料药材进行资源评估并实行完全追溯……不同种的中药材不可互相混用，提倡使用道地药材。”现行的中药质量控制模式针对主要成分进行量的控制，及通过指纹谱图中的共有峰进行相似度评价，该种方式是关注中药材之间的相似性，而无法对未知组分进行比对进行分析不同产地药材间的差异。

赛默飞中药代谢组学技术结合了 Orbitrap 高分辨质谱的优质数据和 Compound Discoverer 先进的代谢组学数据处理系统，通过对中药组分的轮廓分析，利用多元统计学的手段，准确的找到不同组间的差异成分，进而利用高分辨多级质谱数据对差异成分进行鉴定。赛默飞中药代谢组学作为指纹谱图的良好互补，在道地药材质量评估、非药用部位非法添加等应用中发挥着重要作用。

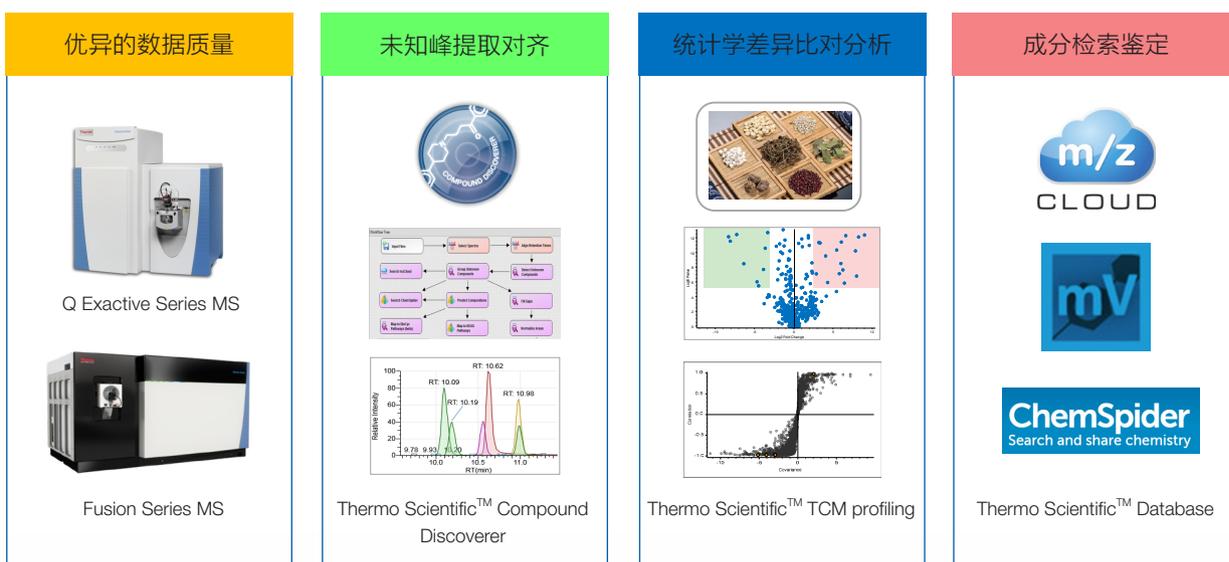


图 16. 赛默飞基于 Orbitrap 高分辨质谱的中药材产地溯源 workflow

# 有害残留检测

《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：“所有中药配方颗粒都应进行有毒有害物质的检查研究。以栽培中药材为原料生产的中药配方颗粒，农药残留检查可根据可能使用农药的种类进行研究；以易于霉变的中药材如种子类、果实类中药材等为原料生产的中药配方颗粒，应进行真菌毒素的检查研究。”

针对药典中涉及的 11 种真菌毒素、22 种有机氯、12 种有机磷及 3 种拟除虫菊酯，赛默飞已经开发了成熟的液相和气相方法供常规目标检测。如需对超标结果进行进一步验证判定，赛默飞提供 16 种真菌毒素三重四级杆液质的定量确证方法包、51 种真菌毒素的高分辨液质筛查方法包和 76 种农残的气质质筛查方法包，可以同步移植到药企用户端，使用户立即开展工作，与常规液相气相检测形成良好的互补，对药品质量风险进行更好的把控。

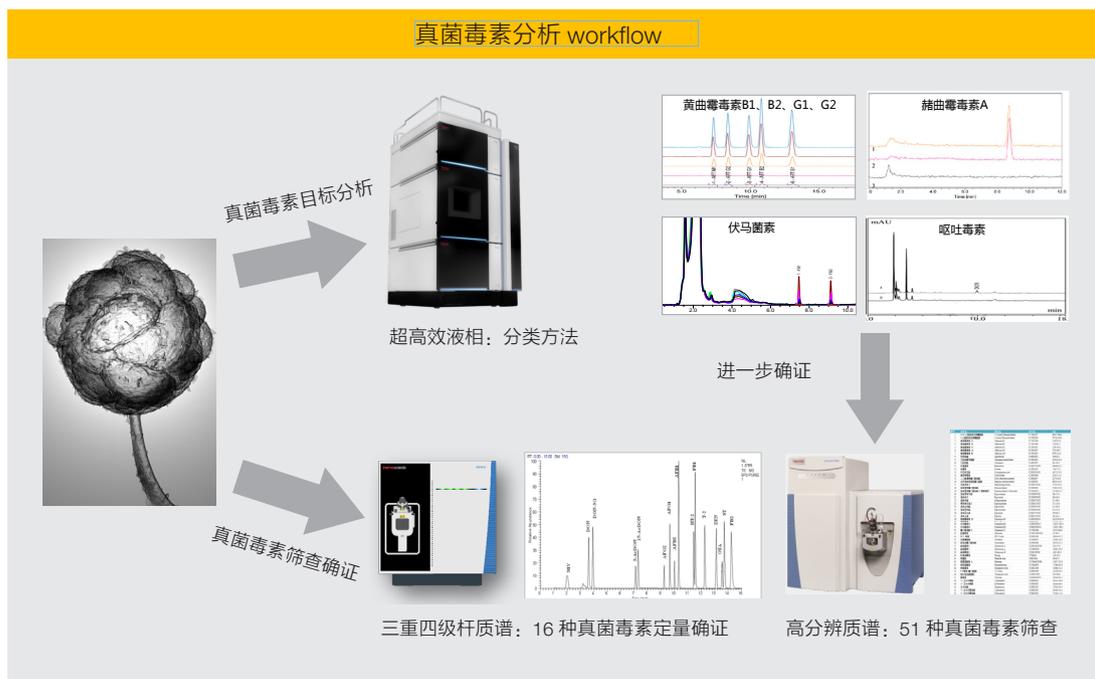


图 17. 赛默飞中药配方颗粒真菌毒素分析 workflow

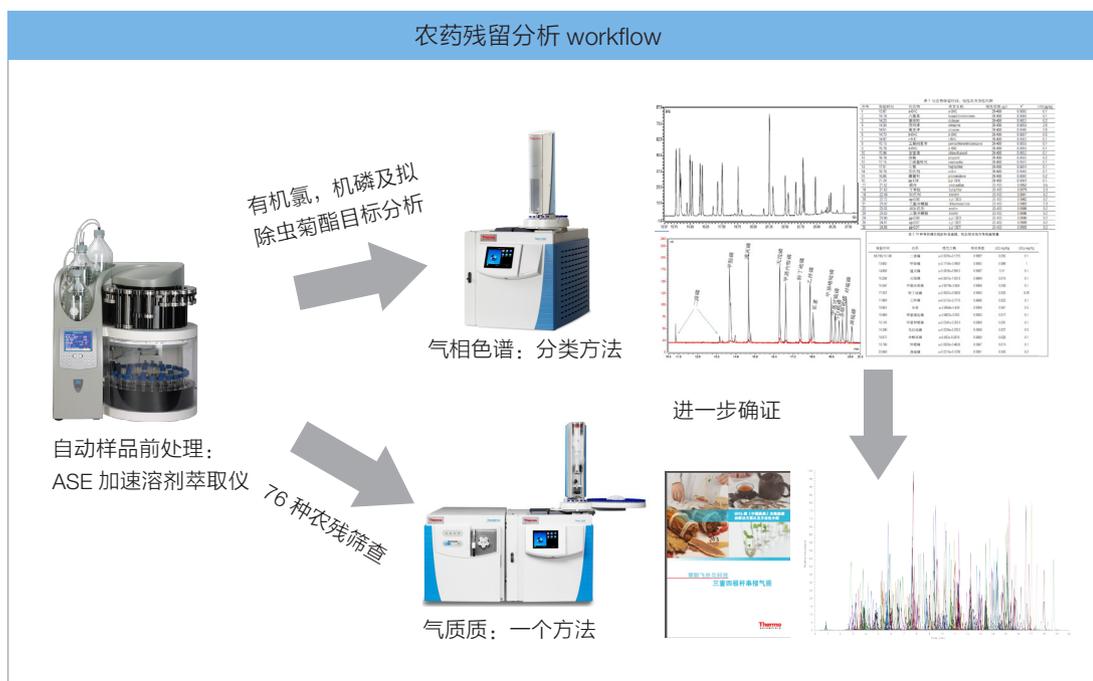


图 18. 赛默飞中药配方颗粒农残分析 workflow

《中国药典》2020 年版编制大纲（征求意见稿）指出：“一部中药安全性方面：开展中药材安全性（农药残留、重金属）限量标准的研究，参照食品安全风险评估方法，基于中药材有关污染物大规模监测数据，制定有关药食两用中药材品种的约 50 种禁用农药残留、重金属以及微生物污染限量标准。”

由此看出，除了上述农药残留、真菌毒素需要严格管控外，重金属残留也是中药有害残留重点监控指标之一。赛默飞提供从单元素 ppb 级的 AAS 到多元素 ppt 级的 ICP-MS 多种微量重金属元素分析仪器，可满足中药重金属残留检测的不同需求。多种联用方式更可对中药中 As、Hg、Cr 等不同形态的重金属元素进行分析，如 IC-ICP-MS 联用可在 800 秒内完成 10 种 As 形态的分离。

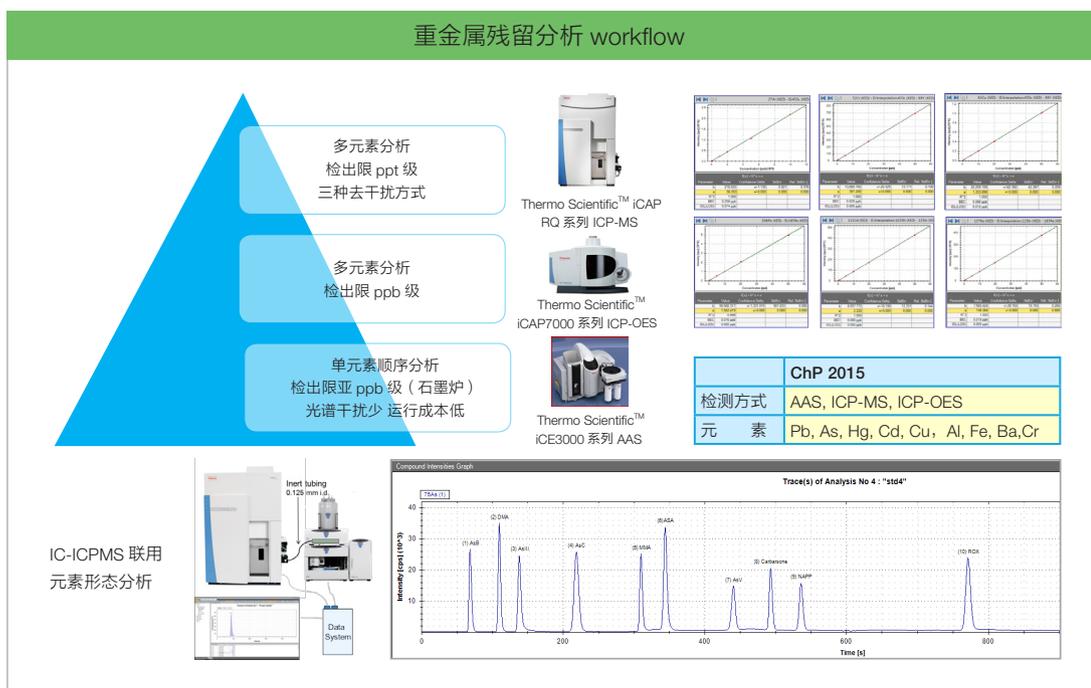


图 19. 赛默飞中药配方颗粒重金属残留分析 workflow



## 赛默飞世尔科技

---

### 上海

上海市浦东新区新金桥路 27 号 3,6,7 号楼  
邮编 201206  
电话 021-68654588\*2570

### 生命科学产品和服务业务

上海市长宁区仙霞路 99 号 21-22 楼  
邮编 200051  
电话 021- 61453628 / 021-61453637

### 北京

北京市安定门东大街 28 号雍和大厦西楼 F 座 7 层  
邮编 100007  
电话 010-84193588\*3229

### 生命科学产品和服务业务

北京市朝阳区东三环北路 2 号南银大厦 1711 室  
邮编 100027  
电话 010-84461802

### 广州

广州国际生物岛寰宇三路 36、38 号合景星辉  
广场北塔 204-206 单元  
邮编 510000  
电话 020-82401600

### 成都

成都市临江西路 1 号锦江国际大厦 1406 室  
邮编 610041  
电话 028-65545388\*5300

### 沈阳

沈阳市沈河区惠工街 10 号卓越大厦 3109 室  
邮编 110013  
电话 024-31096388\*3901

### 西安

西安市高新区科技路 38 号林凯国际大厦  
1006-08 单元  
邮编 710075  
电话 029-84500588\*3801

### 南京

南京市中央路 201 号南京国际广场南楼 1103 室  
邮编 210000  
电话 021-68654588\*2901

### 武汉

武汉市东湖高新技术开发区高新大道生物园路  
生物医药园 C8 栋 5 楼  
邮编 430075  
电话 027-59744988\*5401

### 昆明

云南省昆明市五华区三市街 6 号柏联广场写字  
楼 908 单元  
邮编 650021  
电话 0871-63118338\*7001

---

欲了解更多信息，请扫描二维码关注我们的微信公众账号

赛默飞世尔科技在全国共有 21 个办事处。本资料中的信息，说明和技术指标如有变更，恕不另行通知。



赛默飞  
官方微信



赛默飞色谱  
和质谱中国

热线 800 810 5118  
电话 400 650 5118  
[www.thermofisher.com](http://www.thermofisher.com)

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC