

黄连的3D-HPLC特征指纹图谱研究^Δ

岳清洪*, 唐 策, 杨永东, 范 刚, 赖先荣, 邝婷婷, 张 艺[#](成都中医药大学民族医药学院, 成都 611137)

中图分类号 R284.1;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)07-0624-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.07.18

摘要 目的:对不同黄连品种、不同产地味连中生物碱类成分进行比较分析,并建立其3D-高效液相色谱(HPLC)特征指纹图谱。方法:采用HPLC-二极管阵列检测器(DAD)法。色谱柱为Xtimate™ C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为30 mmol/L碳酸氢铵溶液(含0.1%三乙胺、0.7%氨水)-乙腈(梯度洗脱),检测波长为200~400 nm,柱温为30 ℃,流速为1.0 ml/min。利用相似度评价软件和SPSS 18.0软件对31批味连、6批雅连、4批云连270 nm波长下的指纹图谱进行相似度评价和聚类分析。结果:建立了黄连的3D-HPLC-DAD指纹图谱,共得到11个特征指纹峰,其共有峰面积占总峰面积的90%以上。通过与对照品对照,标定了木兰花碱、盐酸药根碱、盐酸非洲防己碱、盐酸表小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱7种生物碱类成分。其中,盐酸表小檗碱含量的差异是3种黄连主要的鉴别特征。结论:本方法具有良好的精密性、稳定性和重复性,建立的特征指纹图谱可以作为黄连质量评价的主要依据之一。

关键词 道地药材;黄连;3D-高效液相色谱-二极管阵列检测器法;特征指纹图谱;生物碱

Study on 3D-HPLC Characteristics Fingerprints of *Coptidis Rhizoma*

YUE Qing-hong, TANG Ce, YANG Yong-dong, FAN Gang, LAI Xian-rong, KUANG Ting-ting, ZHANG Yi (College of Ethnic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the alkaloids component of various *Coptidis Rhizoma* from different producing areas, and to establish 3D-HPLC characteristics fingerprints. METHODS: HPLC-DAD was adopted. The determination was performed on Xtimate™ C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm) column with mobile phase consisted of 30 mmol/L ammonium hydrogen carbonate solution (including 0.1% triethylamine, 0.7% ammonia water)-acetonitrile (gradient elution) at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 200-400 nm and column temperature was 30 ℃. The similarity evaluation and cluster analysis were carried out to obtained fingerprints of 31 batches of *Coptis chinensis*, 6 batches of *C. deltoidea*, 4 batches of *C. teeta* at 270 nm by similarity evaluation software and SPSS18.0 software. RESULTS: 3D-HPLC-DAD fingerprints of *Coptidis Rhizoma* were set up to obtain 11 characteristic fingerprint peaks; the common peak area took up over 90% of total peak area. 7 kinds of alkaloids were demarcated by comparing with substance control, such as magnoflorine, jateorrhizine hydrochloride, palmatine hydrochloride, epiberberine hydrochloride, coptisine hydrochloride, palmatine hydrochloride and berberine hydrochloride. Content difference of epiberberine hydrochloride was symbolic feature of 3 kinds of *Coptidis Rhizoma*. CONCLUSION: The method is accurate, stable and reproducible. The established characteristic fingerprints can be taken as one of main criteria of quality evaluation of *Coptidis Rhizoma*.

KEY WORDS Genuine medicinal materials; *Coptidis Rhizoma*; 3D-HPLC-DAD; Characteristic fingerprints; Alkaloid

量;烘干方式对龙胆苦苷含量的影响居中,在初期影响较大,后期较小,但几乎能一直保持相对稳定,利于质量控制。总体而言,不同干燥方法对龙胆苦苷含量的影响:阴干<烘干<自然干燥。

由本试验结果可知,随着龙胆原药材中龙胆苦苷含量降低,龙胆苦苷受干燥方法影响的变化渐小,但含量下降到一定程度后即保持稳定的原因有待进一步研究。实际生产中,由

^Δ 基金项目:国家科技支撑计划项目资助(No.2007BAI40B05; No.2007BAI40B03);四川省支撑计划项目资助(No.2008SZ0045);成都中医药大学基金资助项目(No.ZRZD201103;No.ZRYB201117)

* 硕士研究生。研究方向:中药质量标准及药效物质基础。E-mail: qinglinjoy@126.com

[#] 通信作者:研究员,博士研究生导师,博士。研究方向:中药及民族药的系统开发。电话:028-61800274。E-mail: 9006zmy@sina.com

于药材购进后未必及时使用,为满足更广泛的生产和使用,建议采用烘干方式炮制,以保持龙胆苦苷含量稳定、质量可控。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:89.
- [2] 曹斐华,李冲.龙胆属植物化学成分及药理作用的研究进展[J].中国新药杂志,2008,17(1):27.
- [3] 曹悦,左代英,孟庆龙,等.不同采收期和加工方法对龙胆药材含量的影响[J].中国药事,2010,24(1):75.
- [4] 饶高雄,普建英,高运玲,等.加工方法对龙胆生药中龙胆苦甙含量的影响[J].云南中医学院学报,2002,25(2):1.

(收稿日期:2012-03-07 修回日期:2012-10-11)

黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.、三角叶黄连 *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 或云连 *C. teeta* Wall. 的干燥根茎, 药材依次习称为“味连”、“雅连”、“云连”^[1]。味连主产于湖北利川和四川、重庆一带; 雅连产于四川峨眉、洪雅一带; 云连产于云南。黄连的主要活性成分为异喹啉类生物碱化合物^[2], 且结构相似, 其中小檗碱 (berberine) 含量最高, 此外还含有药根碱 (jatrorrhizine)、非洲防己碱 (columbamine)、表小檗碱 (epiberberine)、黄连碱 (coptisine)、巴马汀 (palmatine) 和木兰花碱 (magnoflorine) 等生物碱。不同产地的药材由于生态环境不同, 其化学成分可能存在一定的差异。对不同产地黄连药材的化学指纹图谱进行比较分析, 有助于黄连产地溯源研究。

中药指纹图谱是运用现代分析技术对中药化学信息以图形的方式进行表征并加以描述的一种综合分析多种成分的有效手段, 能够成为中药自身的“化学条形码”^[3]。但现代普遍所采用的化学指纹图谱不能同时体现某化学成分的纯度、结构、含量、保留时间等综合信息, 信息量相对单一。Iwao Sakakibara^[4]曾用 3D-高效液相色谱 (HPLC) 指纹图谱对中药质量进行过有效评价, 该方法能同时体现某化学成分的纯度、结构、含量和保留时间等综合信息; 能同步检测多组物质, 尤其能区分保留时间相同而紫外吸收波长不同的物质, 体现多信息的优势。因此, 建立多个成分同时表征的 3D-HPLC 特征指纹图谱, 对于不同品种的药材质量控制具有重要意义。笔者建立了黄连中 7 种生物碱同时表征的 3D-HPLC 方法, 并对不同产地、不同品种的黄连药材进行指纹图谱相似度评价及聚类分析。

1 材料

1.1 仪器

1200 HPLC 仪, 配备二极管阵列检测器 (DAD) (美国 Agilent 公司); ULUP-I-10T 优普超纯水机 (成都超纯科技有限公司); CQ-250 超声波清洗器 [必能信超声 (上海) 有限公司]; BP211D 十万分之一电子天平 (德国 Sartorius 公司)。

1.2 试剂

木兰花碱对照品 (成都瑞芬思生物科技有限公司, 纯度 > 98%); 盐酸药根碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号分别为 0733-200005、110732-200506、110713-200609); 盐酸黄连碱、盐酸表小檗碱、盐酸非洲防己碱对照品由重庆市中药研究院提供, 经核磁共振 (NMR) 和质谱 (MS) 鉴定, 并采用 HPLC 面积归一化法计算, 纯度均 > 98%; 乙腈 (色谱纯, 美国 Fisher 公司); 水为超纯水, 其他试剂均为分析纯。

1.3 药材

黄连样品 41 批 (均秋季采挖), 经成都中医药大学民族医药学院张艺研究员鉴定分别为毛茛科植物黄连 *C. chinensis* 的样品 31 批、三角叶黄连 *C. deltoidea* 的样品 6 批、云连 *C. teeta* 的样品 4 批, 根茎按产地加工方法干燥后粉碎 (过 100 目筛)。样品来源分别见表 1、表 2。

2 方法

2.1 色谱条件

色谱柱: Xtimate™ C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 30 mmol/L 碳酸氢铵溶液 (含 0.1% 三乙胺、0.7% 氨水, A)-乙腈 (B), 梯度洗脱 (0~15 min, 10% → 25% B; 15~25 min, 25% → 30% B; 25~40 min, 30% → 45% B); 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 200~400 nm; 柱温: 30 °C; 进样量: 10 μl; 采样时间: 45 min。

表 1 不同产地味连样品的来源

Tab 1 Sources of *C. chinensis* from different areas

编号	来源	品种	编号	来源	品种
S1	四川彭州市白鹿镇白鹿场甘树子山	味连	S17	重庆石柱县黄水镇黄连 GAP 示范基地	味连
S2	四川彭州市白鹿镇回水村 10 组	味连	S18	重庆石柱县枫木乡昌坪村冉田湾	味连
S3	四川彭州市白鹿镇红华村 2 组	味连	S19	重庆石柱县石家乡黄龙村	味连
S4	四川彭州市小渔洞镇中坝村 5 组 2 号	味连	S20	重庆石柱县沙子镇 (栗新乡) 盘龙村	味连
S5	四川洪雅县红石沟	味连	S21	重庆南川区金佛山扇子坪	味连
S6	四川洪雅县石板沟	味连	S22	湖北利川市建南镇大刀角村 1 组	味连
S7	四川洪雅县	味连	S23	湖北利川市国营福宝山林场内子娅	味连
S8	四川洪雅县瓦屋山镇燕远村	味连	S24	湖北咸丰县黄金洞乡水杉坪村	味连
S9	四川峨眉山市龙池镇白果村 8 组	味连	S25	湖北恩施市新塘乡太山庙原种场鱼儿坪	味连
S10	四川峨眉山市龙池镇大岗村	味连	S26	湖北利川市建南镇箭竹溪乡龙塘沟村 4 组	味连
S11	四川峨眉山市大为镇民主村 2 组	味连	S27	湖北利川市谋道镇药材村 2 组	味连
S12	四川峨眉山市黄湾乡万年村 8 组	味连	S28	湖北竹溪县丰溪镇界梁村 4 组	味连
S13	四川北川县擂鼓镇茶坊村 3 组	味连	S29	陕西平利县广佛镇八角村 9 组	味连
S14	四川北川县擂鼓镇双流村 3 组	味连	S30	陕西平利县广佛镇八角村 10 组	味连
S15	四川北川县擂鼓镇楠竹村 3 组	味连	S31	陕西镇坪县钟宝镇	味连
S16	重庆石柱县黄水镇	味连			

表 2 不同产地雅连、云连样品的来源

Tab 2 Sources of *C. deltoidea* and *C. teeta* from different areas

编号	来源	品种	编号	来源	品种
S32	四川洪雅县瓦屋山镇燕远村农户屋后	雅连	S37	四川洪雅县高庙镇黑林村 2 组	雅连
S33	四川洪雅县七里坪	雅连	S38	云南昆明市菊花园中药材专业市场	云连
S34	四川洪雅县瓦屋山	雅连	S39	云南大理市三月街	云连
S35	四川峨眉山市	雅连	S40	云南昆明市官渡区旺达中药材经营部	云连
S36	四川洪雅县高庙镇黑山村三个石	雅连	S41	云南迪庆藏族自治州中甸县	云连

2.2 对照品溶液的制备

分别精密称取木兰花碱、盐酸药根碱、盐酸非洲防己碱、盐酸表小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱对照品适量, 加盐酸-甲醇 (1:100, V/V) 溶解配制质量浓度依次为 320、1 060、1 040、256、456、480、1 104 mg/L 的各对照品贮备液。

分别精密吸取木兰花碱、盐酸药根碱、盐酸非洲防己碱、盐酸表小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱对照品贮备液依次为 3、0.4、0.6、4、4、3、6 ml, 置于同一 25 ml 量瓶中, 加盐酸-甲醇 (1:100, V/V) 定容, 作为混合对照品贮备液。

2.3 供试品溶液的制备

取黄连粉末约 0.1 g, 精密称定, 置 100 ml 锥形瓶中, 精密加入盐酸-甲醇 (1:100, V/V) 50 ml, 称定质量, 超声处理 (功率: 200 W, 频率: 40 kHz) 30 min, 放至室温, 再称质量, 以盐酸-甲醇 (1:100, V/V) 补足失质量, 摇匀, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

2.4 指纹图谱方法学考察

2.4.1 精密度考察 取样品 S8 的供试品溶液适量, 按“2.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 计算各特征指纹色谱峰的相对峰面积与相对保留时间。结果, RSD 均 < 3%, 表明本方法精密度良好, 符合指纹图谱的检测要求。

2.4.2 重复性考察 取样品 (S8) 适量, 共 6 份, 分别按“2.3”项下方法制备供试品溶液, 照“2.1”项下色谱条件进行 HPLC 测定, 计算各特征指纹色谱峰的相对峰面积与相对保留时间。

结果,RSD均<3%,表明本方法重复性良好,符合指纹图谱的检测要求。

2.4.3 稳定性考察 取样品S8的供试品溶液适量,分别于0、2、4、8、12 h进样测定,计算各特征指纹色谱峰的相对峰面积与相对保留时间。结果,RSD均<3%,表明供试品溶液在12 h内稳定。

2.5 样品测定

取41批黄连样品,分别按“2.3”项下方法制备供试品溶液,照“2.1”项下色谱条件进样检测,记录色谱图。结果,共获得12个色谱峰,指认了7个共有峰,分别为木兰花碱(峰2)、盐酸药根碱(峰7)、盐酸非洲防己碱(峰8)、盐酸表小檗碱(峰9)、盐酸黄连碱(峰10)、盐酸巴马汀(峰11)、盐酸小檗碱(峰12)。

2.6 3D-HPLC 特征指纹图谱的建立

2.6.1 参比峰的选择 在各批次样品3D图谱中,盐酸小檗碱色谱峰(峰12)的分离度良好、峰面积较大且为所有样品共有,所以确定盐酸小檗碱峰为参照峰。

2.6.2 HPLC 指纹图谱的建立 详细比较41批样品的3D色谱图及270 nm波长下的2D色谱图,选择稳定性和重复性好、吸收较强、特征明显的色谱峰为共有峰,最终标定了11个特征指纹峰构成黄连3个品种指纹图谱的共有峰,占总峰面积的90%以上。根据3D指纹图谱中紫外吸收轮廓的变化趋势,将指纹图谱分为I、II、III3个区,其中III区为黄连的特征区。黄连3个品种指纹图谱的共有模式见图1;味连与雅连、云连3D-HPLC指纹图谱的对比分别见图2、图3。

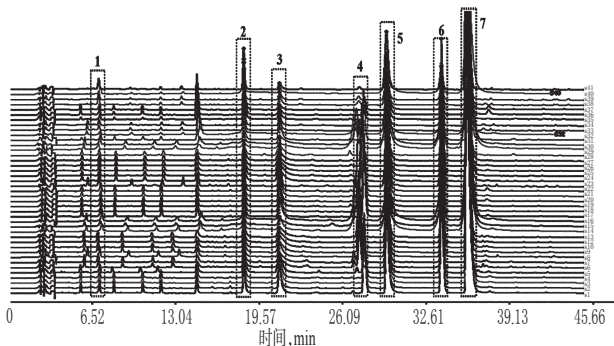


图1 黄连3个品种指纹图谱的共有模式

1.木兰花碱;2.盐酸药根碱;3.盐酸非洲防己碱;4.盐酸表小檗碱;5.盐酸黄连碱;6.盐酸巴马汀;7.盐酸小檗碱

Fig 1 Common model of chromatographic fingerprints of 3 varieties of *Coptidis Rhizoma*

1. magnoflorine; 2. jatrorrhizine hydrochloride; 3. columbamine hydrochloride; 4. epiberberine hydrochloride; 5. coptisine hydrochloride; 6. palmatine hydrochloride; 7. berberine hydrochloride

2.6.3 相似度评价 根据上述方法对41批不同品种黄连样品进行测定的结果,提取270 nm波长下的数据,使用“中药色谱指纹图谱相似度评价软件(2004A版)”,选取“时间窗”宽度为0.10 min,设定S1为参照谱,选择11个共有峰设定匹配模式,并将谱峰自动匹配,进行整体相似度评价。通过“中药色谱指纹图谱相似度评价软件”得出各样品与参照药材色谱图的差异,其相似度为:S1~S4相似度在0.998以上,S5~S15相似度基本在0.970~0.980以内,S16~S21相似度在0.990以上,S22~S31相似度基本在0.970~0.980以内,S32~S41相似度基本小于0.970。由此可见,黄连药材总体指纹图谱相似,相似度均在0.900以上;虽然总体特征相似,但不同品种和不同产

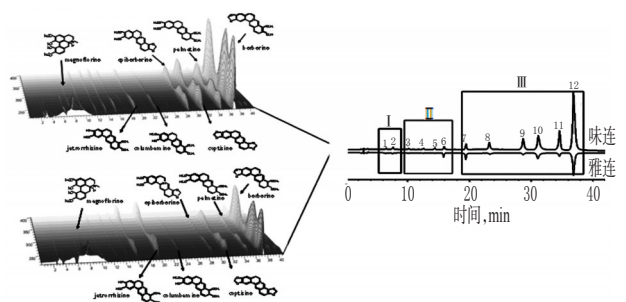


图2 味连与雅连3D-HPLC 指纹图谱对比

2.木兰花碱;7.盐酸药根碱;8.盐酸非洲防己碱;9.盐酸表小檗碱;10.盐酸黄连碱;11.盐酸巴马汀;12.盐酸小檗碱

Fig 2 Comparison of 3D-HPLC fingerprints of *C. chinensis* and *C. deltoidea*

2. magnoflorine; 7. jatrorrhizine hydrochloride; 8. columbamine hydrochloride; 9. epiberberine hydrochloride; 10. coptisine hydrochloride; 11. palmatine hydrochloride; 12. berberine hydrochloride

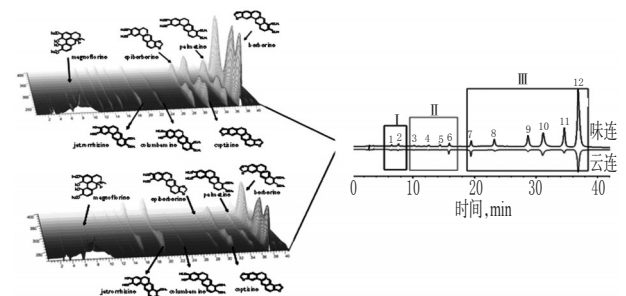


图3 味连与云连3D-HPLC 指纹图谱对比

2.木兰花碱;7.盐酸药根碱;8.盐酸非洲防己碱;9.盐酸表小檗碱;10.盐酸黄连碱;11.盐酸巴马汀;12.盐酸小檗碱

Fig 3 Comparison of 3D-HPLC fingerprints of *C. chinensis* and *C. teeta*

2. magnoflorine; 7. jatrorrhizine hydrochloride; 8. columbamine hydrochloride; 9. epiberberine hydrochloride; 10. coptisine hydrochloride; 11. palmatine hydrochloride; 12. berberine hydrochloride
地药材间还是存在一定差异。

2.6.4 聚类分析 以11个特征指纹峰在270 nm波长下的相对峰面积数据为变量,41个不同产地黄连药材为样品号,利用SPSS18.0统计软件,采用系统聚类分析法得出聚类分析树状图,详见图4。

样品聚类分析结果表明,不同黄连品种各自聚为一类。不同产地味连样品中,湖北、陕西及部分重庆样品较为相似,聚为一类;四川省内的北川、洪雅、峨眉山、彭州样品聚为一类,有少数样品例外;部分重庆样品与其他例外样品聚为一类。

3 讨论

本试验建立了不同产地黄连药材的3D-HPLC特征指纹图谱,分离分析效率高,且各色谱特征峰保留时间稳定,所建立的指纹图谱具有稳定性和可控性;共标定11个共有峰,确定了其中7种主要生物碱成分,同时体现出黄连中各生物碱的纯度、结构、含量、保留时间等综合信息,与一测多评^[9]相比各有特点。本方法为不同产地黄连样品的质量研究提供了更客观的评价指标与简便、科学的方法,可用于黄连的质量控制,以保证其临床疗效稳定。

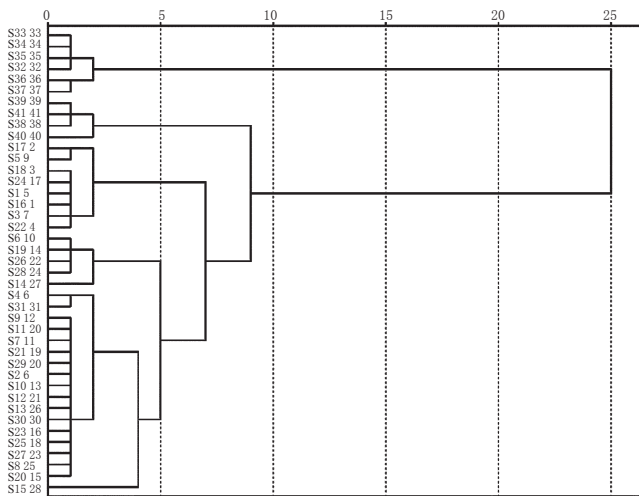


图4 不同品种黄连、不同产地味连的聚类分析树状图

Fig 4 Cluster analysis tree of different varieties of *Coptidis Rhizoma* and *C. chinensis* from different areas

本方法能同步检测多组物质,尤其能区分保留时间相同而紫外吸收波长不同的物质;对于紫外吸收差异较大的物质可以多波长同步检测,同时收集数据进行处理,显示了3D-HPLC的多信息优势。多信息优势体现在把具有紫外吸收的所有物质(包括专属性成分)记录下来,建立3D-HPLC指纹图谱可以完整全面地体现药材各成分的特征,更具有专属性,使其在质量评价上更有意义。

比较不同品种黄连的三维指纹图谱,能够显示出不同品种黄连中所含化学成分及比例的差异。对比雅连和味连(图2), I、II区轮廓相同,比例上无明显差异, III区中6个特征峰的吸光度比例具有显著差异,结合前期黄连含量测定结果^[6], 盐酸表小檗碱含量的差异是3种黄连主要的鉴别特征,盐酸表小檗碱在味连中与雅连中的含量相差最大。对比云连和味连(图3),云连I区1号峰未检测出, II区6号峰和III区9号峰(盐酸表小檗碱)含量甚微,在某些批次中甚至未检测到。因此,未知峰1是其主要特征。

从3D-HPLC指纹图谱与有效物质结构可以看出, III区中6种成分在200~400 nm波长范围内具有类似的紫外吸收轮廓,结合结构式分析,6种化学物质都具有相同的母核;而I区2号峰木兰花碱的紫外吸收异于7~12号峰,结合结构式分析,其母核正好也异于7~12号峰。对比结构,小檗碱型生物碱是

3个苯环共轭,明显共轭结构更长,所以在超过350~400 nm的长波段具有紫外吸收;木兰花碱是2个苯环共轭,而木兰花碱没有吸收。基于II区3~6号峰有类似的紫外吸收轮廓,因此推测其可能是具有同一母核的化学物质。

道地药材经过数千年的临床实践证实其疗效确切,是公认的质量优良的药材。道地药材一般都有固定的产地、明确的采集期和讲究的加工方法,因此道地药材的质量和疗效一般说来比较稳定。可认为道地药材本身具有最合适的有效成分含量范围以及最佳的各成分之间的比例关系。结合前期黄连含量测定研究^[6],采用3D-HPLC指纹图谱可进一步探索出味连与雅连主要生物碱之间的比例关系。味连与雅连6种主要生物碱之间的含量比例趋于稳定。经过同等数据处理,黄连中6种生物碱含量比例(盐酸药根碱:盐酸非洲防己碱:盐酸表小檗碱:盐酸黄连碱:盐酸巴马汀:盐酸小檗碱)在味连中趋于1:2:4:6:5:21,在雅连中趋于2:0.5:0.5:4:1.5:12,盐酸表小檗碱在味连中与雅连中的含量相差最大。云连与雅连、味连比较,缺少未知峰1是其主要特征。

样品聚类分析结果与相似度评价结果基本一致,说明化学指纹图谱的差异与药材品种及产地有一定的相关性,从而为道地药材黄连的质量控制及其产地溯源系统的建立提供了参考依据。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 285.
- [2] 崔学军. 黄连及其有效成分的药理研究进展[J]. 中国药师, 2006, 9(5): 469.
- [3] 刘文, 蒋世云. 中药指纹图谱研究与应用进展[J]. 中国药房, 2011, 22(19): 1 819.
- [4] Iwao Sakakibara. 3D-HPLC fingerprints of *Kampo medicines* and botanical raw materials[J]. *Folia Pharmacol Japon*, 2008, 132(5): 265.
- [5] 匡艳辉, 朱晶晶, 王志民. 一测多评法测定黄连中小檗碱、巴马汀、黄连碱、表小檗碱、药根碱含量[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(5): 390.
- [6] 耿志鹏, 郑海杰, 张艺, 等. RP-HPLC测定不同产地黄连中6种生物碱的含量[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(19): 2 576.

(收稿日期:2012-03-02 修回日期:2012-04-22)

四部委(局)合力推进新修订的药品GMP加快实施

本刊讯 国家食品药品监督管理局、国家发改委、工信部、卫生部《关于加快实施新修订药品生产质量管理规范(GMP)促进医药产业升级有关问题的通知》已正式印发。在坚持标准不降低、时间不放宽的要求下,四部委(局)推出兼并重组、认证检查、审评审批、委托生产、价格调整、招标采购和技术改造等7个方面的鼓励措施,鼓励和引导药品生产企业尽快达到新修订药品GMP。具体如下:一是鼓励药品生产向优势企业集中。二是鼓励优势企业尽快通过认证。三是限制未按期通过认证企业的药品注册。四是严格药品委托生产资质审查和审批。五是充分发挥价格杠杆作用。六是实行药品集

中采购优惠政策。七是支持企业药品GMP改造项目。

在通知中,四部委(局)要求各级药品监管、发展改革、工信、卫生行政部门通过加强各项政策的协调配合,形成政策合力。同时,要建立跨部门的领导小组或协调会议机制。要加强行业管理和运行监测,研究预判和及时解决可能影响药品正常供应的问题,保障临床用药需求。要将实施情况及时向地方政府报告,落实有关政策,在当地政府统一领导下切实做好新修订药品GMP实施各项工作。对于因实施新修订药品GMP而停产关闭的药品生产企业,要提前预判,制定预案,妥善处置,切实维护社会稳定。