

高品质中药配方颗粒与关键制造要素

李远辉¹, 李慧婷¹, 李延年¹, 齐娅汝¹, 伍振峰^{2*}, 杨明^{1,2*}

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 610072

2. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘要: 近年来, 中药配方颗粒取得了快速发展, 成为新的中药饮片使用形式。不断提升中药配方颗粒的质量, 更有力地保障大众身体健康, 是促进其产业健康发展的关键。因此, 在文献调研的基础上, 通过简述中药配方颗粒的发展现状, 分析中药配方颗粒的高品质特征与关键制造要素, 以期为提升中药配方颗粒的质量提供新思路。

关键词: 中药配方颗粒; 高品质特征; 中药饮片; 制造要素; 质量提升

中图分类号: R283.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)16-3259-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.16.002

High quality dispensing granules of Chinese materia medica and key manufacturing elements

LI Yuan-hui¹, LI Hui-ting¹, LI Yan-nian¹, QI Ya-ru¹, WU Zhen-feng², YANG Ming^{1,2}

1. College of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China

2. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China

Abstract: In recent years, Chinese materia medica (CMM) prescription granule has made rapid progress and becomes a new form of CMM decoction pieces. It is the key to promote the healthy development of industry to continuously improve the quality of CMM dispensing granules and to better protect the public health. Therefore, based on literature investigation, through the brief description of the development status of CMM dispensing granules, the high quality characteristics and key manufacturing elements were analyzed, so as to provide new ideas for improving the quality of CMM dispensing granules.

Key words: dispensing granules of Chinese materia medica; high quality features; Chinese materia medica decoction pieces; manufacturing elements; quality improvement

中药配方颗粒是由单味中药饮片经水提、浓缩、干燥、制粒而成, 经中医临床配方后, 供患者冲服使用的一种颗粒制剂, 是对传统饮片的补充。中药配方颗粒是为适应现代社会需求而出现的一种新的饮片使用形式, 具有免煎易服、剂量准确、安全卫生、便于携带等优点, 既满足了中医临床辨证论治、随证加减的临床用药特点, 又有利于药房调剂及中药的标准化。20多年来, 中药配方颗粒在国内外取得了较好的发展, 引起了医药工作者的广泛关注, 本文就中药配方颗粒的发展现状、中药配方颗粒的高品质特征以及关键制造要素进行总结, 为提升中

药配方颗粒的质量提供新思路。

1 中药配方颗粒的发展现状

1.1 中药配方颗粒的发展历史

汤剂作为一种中药传统剂型, 在千百年的防病治病中做出了突出的贡献, 具有起效迅速、能根据中医临床辨证论治随症加减的特点。但汤剂配制麻烦、煎煮费时、服用量大、携带不便, 难以满足现代快节奏生活方式的需求; 一些煎煮方法不易为大众掌握, 一定程度上影响了疗效; 用于急症时, 因配制、煎煮时间较长, 错过了治疗时机, 体现不了汤剂的治疗效果。因此, 开发一种既能保持汤剂原

收稿日期: 2017-07-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81673613); 江西省科技条件平台建设项目(20142BCD40037)

作者简介: 李远辉(1989—), 男, 博士研究生, 专业方向为中药新剂型与新技术。Tel: 18782008224 E-mail: 18782008224@163.com

*通信作者 杨明(1962—), 男, 博士生导师, 教授, 从事中药新剂型与新技术/中药新药开发研究。

Tel/Fax: (0791)87118108 E-mail: lab215@163.com

伍振峰(1982—), 男, 博士, 从事中药新剂型与新技术/中药制药装备研究。

Tel/Fax: (0791)87118658 E-mail: zfwu527@163.com

有的特点和疗效,又能方便配制服用的新剂型成为发展中医药的重要课题。

20 世纪 50 年代,邱晨波教授在广州星群药厂研究开发了 300 余种单味中药水剂,这种“汤剂的浓缩物”在当时广东省等地的医疗机构供不应求^[1]。1984 年,张志伟先生提出中药汤剂改革的一个“设想”:将较为常用的中药依法炮制后,用水煎煮提取,水提液经离心分离除去泥屑杂质,低温浓缩成稠膏,再按比例加入适宜辅料,冷冻干燥,制成规定量的干颗粒,按服用量密封分装成各种规格^[2]。该建议随即引起业内广泛讨论,但认可度不高,并未推广^[3]。1993 年,国家中医药管理局科技司提出单味中药饮片浓缩颗粒项目立项,开始着手制定饮片浓缩颗粒研究计划和规划。1996 年 8 月,国家中医药管理局出台了《单味中药精制颗粒科研规范(讨论稿)》。2001 年,国家食品药品监督管理局(CFDA)首次将“单味中药浓缩颗粒”“免煎饮片”“中药免煎颗粒”等统一命名为“中药配方颗粒”,并正式发布了《中药配方颗粒管理暂行规定》及《中药配方颗粒质量标准研究的技术要求》,将中药配方颗粒纳入中药饮片管理范畴,并逐步实施批准文号管理。这标志着中药配方颗粒取得了合法身份,同时为中药配方颗粒的科学化、规模化、产业化、标准化发展打下了重要基础。

1.2 中药配方颗粒的优势

1.2.1 有助于标准化管理 中药配方颗粒的生产对原药材的产地、产地加工、炮制、质量标准、运输、贮存等各环节都有一套相应的管理规定,半成品及成品质量控制较为完善,配方颗粒的质量较传统煎剂更加稳定可控。同时,患者可直接加水溶解后服用,避免了传统汤剂由患者自己煎煮,但往往对加水量、火候、煎煮时间以及特殊的煎煮方法如先煎、后下等不甚了解,或怕麻烦不按要求煎煮,从而影响疗效。

1.2.2 便于服用、携带、储存 中药配方颗粒采用科学制备工艺,服用时只需按医师处方以开水冲服即可,省去了临用前煎煮的麻烦,服用方便;采用精细化小剂量包装,方便携带,且产品不易吸潮,避免了中药贮藏、运输、保管不当带来的虫蛀、霉变等质量问题,减少了污染;采用智能化调配系统,调配更加方便、卫生、快捷,可有效减小传统中药手抓、称称带来的分剂量误差,也改变了对传统中药房的不好印象。

1.3 中药配方颗粒产业的发展

配方颗粒在日本、韩国和中国台湾地区起步较早,产品均列入医疗保险^[4]。日本自 20 世纪 80 年代起发展汉方颗粒,取得了瞩目的成就,目前已生产中药配方颗粒 200 多种,产品销往欧洲等地;韩国于 20 世纪 90 年代开始研制中药配方颗粒,至今已开发 300 多个品种,并将其列入了保健用药范围;中国台湾地区于 20 世纪 80 年代按日本模式生产中药配方颗粒,目前已拥有 400 多个品种,并以“健康食品”为名进入美国,且在美国应用的中药配方颗粒大多是台湾产品。近年来,欧美国家对植物药越来越重视,由于历史和文化背景的差异,当地居民更易于接受中药配方颗粒^[5-6]。

国内的中药配方颗粒经过 20 年的发展,有 6 家企业[广东一方药业、江苏天江药业、华润三九现代中药、北京康仁堂药业、四川新绿色药业、培力(南宁)药业有限公司]获 CFDA 认可,作为中药饮片改革试点单位,约 1 200 种中药材中超过一半的品种已实现配方颗粒工业化生产,产品不但在 30 个省的 1 000 多家医院供临床使用,部分厂家的产品还远销美国、英国、德国、澳大利亚等 28 个国家和地区^[6-7]。广东、北京等省份和直辖市最早将中药配方颗粒纳入基本医疗保险和工伤保险药品目录^[8]。

由于中药配方颗粒实行按饮片管理,不算药占比,暂时未受医保控费、招标限价等政策影响,成为了中药行业中最突出的增长点。据《中国调研报告网发布的中国中药配方颗粒行业现状调研分析及发展趋势预测报告(2016 年版)》显示,2006—2014 年,中药配方颗粒市场规模由 2.28 亿元增长至 48.96 亿元,每年正以 50% 以上的速度递增,预计 2016 年及 2018 年中药配方颗粒市场规模将分别达到 110 亿元和 200 亿元。2015 年 12 月 31 日,CFDA 发布了《中药配方颗粒管理办法(征求意见稿)》,决定放开企业准入门槛,这将进一步促进配方颗粒的产业发展。

1.4 中药配方颗粒存在的问题

1.4.1 缺乏统一的国家质量标准 由于技术水平、研发投入等方面的制约,中药配方颗粒尚未形成统一的国家质量标准。目前,试点生产企业多依据自身的条件与以往的生产经验探索生产工艺与质量标准,采用的工艺流程、提取溶媒及提取、干燥、制粒过程的工艺参数存在差异,选用的药用辅料品种、

规格、用量也不同,引起不同厂家的产品质量存在一定差异,最终影响临床药效的稳定性^[9]。

1.4.2 原料质量存在差异 中药配方颗粒的生产原料是中药饮片,而中药饮片又是由中药材经过适当的工艺炮制而成,因此中药材的质量和炮制对配方颗粒的质量有很大的影响。但中药材“一药多源”的现象十分普遍,种植、采收、产地加工方法具有地域性,造成中药材质量稳定性差;加之中药饮片还没有统一的炮制规范,现有的《中国药典》《全国中药材炮制规范》和地方炮制规范共同构成了中药饮片的 3 级质量标准,“一药数法”和“各地各法”现象比较普遍,还存在 3 级标准不完善,部颁标准、地方标准大多年代已久,质量标准较低的问题,导致市面上的中药饮片质量优劣有别。

1.4.3 制备工艺存疑 (1) 把配方颗粒的提取工艺明确为水提,在某种意义上等于限制了各类先进提取工艺在配方颗粒中的应用,阻碍了配方颗粒生产技术的进步,放弃了中药饮片中水溶性不好的成分;且传统中药饮片还有烊化、兑服等服用方法,还有入丸散和直接打粉入药的可能性,将配方颗粒限定为冲服一种方式,其合理性有待商榷。(2) 单煎与合煎存在较大争议。从古至今,复方中药汤剂以群药合煎为主,由于化学成分众多,在煎煮过程中易发生成分间的多种物理化学反应,如吸附、沉淀、增溶、助溶、水解、酶解、中和、氧化、还原、分解、聚合等,其成分可能并不是简单的单味中药成分之和^[10]。而配方颗粒未经温度、不同性质成分共处等物理化学环境影响,所含化学成分的量 and 组成与“群药共煎”不完全相同,在有效性、安全性、生物等效性方面可能与合煎存在差异,医生和患者易产生疑虑。如周赟等^[11]通过对比研究中药传统煎剂与配方颗粒保留灌肠治疗妇科盆腔炎的疗效,结果发现,传统中药饮片煎剂灌肠治疗慢性盆腔炎疗效更为显著;张兆旺等^[12]研究发现四逆汤(附子、干姜、甘草)合煎液的强心作用显著而持久,毒性降低,但将干姜、甘草与附子分煎后再混合,附子的毒性未能减小。

1.4.4 规格不统一,医师处方费时 配方颗粒是原药材按照一定比例关系转换得到用药剂量的,不同企业因生产工艺与质量标准不同,同一配方颗粒产品的剂量存在差异,规格尚未统一。如市场上的天麻配方颗粒,1 g 颗粒有的相当于 6 g 原药材,有的相当于 5 g 原药材,有的相当于 2.5 g 原药材^[13]。导

致医生必须对所开配方颗粒的生产厂家规格进行细致了解,从而给医师调配处方带来了较大麻烦,降低了医生的处方效率,直接影响医生使用配方颗粒的积极性,还增大了医院药房的工作量。

1.4.5 中药配方颗粒剂市场价格较高,多数患者难以接受 目前,由于中药配方颗粒的生产要经过 GMP 认证,对中药材的质量要求比普通饮片高,需要生产设备和先进生产工艺,技术含量高于传统中药饮片,所以价格比传统中药饮片高。较高的价格制约了中药配方颗粒的推广。刘传明等^[14]通过对在南方医院中医门诊就医的 526 例患者进行历时 3 年及该医院 56 名中医师进行历时 4 周的问卷调查,结果显示,超过一半的患者认为配方颗粒价格较高而没有选择配方颗粒,有 46.4% 的医生也认为中药配方颗粒的价格应下调。

1.5 中药配方颗粒的发展趋势

中药配方颗粒是对中药传统饮片进行改革的一项重大成果,自 1993 年在我国诞生至今,中药配方颗粒产业科研成果丰厚,在品种扩展、市场开拓等方面取得了很大进展,目前已逐步走上了“标准化、规范化、国际化”的快速发展轨道。但我国中药配方颗粒仍处于科研试点生产研究阶段,还存在上述不足,目前的生产、销售规模较小,且多限于国内使用。因此,在国家政策利好的时代背景下,如何攻坚克难,研制出临床应用安全有效、质量稳定可控、为群众和医疗工作者广泛认可的中药配方颗粒,成为中药配方颗粒的发展方向。

1.5.1 建立中药配方颗粒规范化生产与管理的技术标准体系 对不同品种以及不同厂家生产的同一中药配方颗粒品种的生产工艺与质量评价体系进行规范化研究,建立一套中药配方颗粒规范化生产与质量控制的技术标准体系,通过统一配方颗粒的生产工艺与质量标准,减小同一品种因不同企业采用的不同生产工艺与质量标准引起的剂量、规格以及临床药效的差异,以便于医生调配,减小医院药房工作量,有利于临床药效稳定,最终更好地促进中药配方颗粒剂的推广与使用。

1.5.2 推行智能调配系统 中药配方颗粒智能调配系统是一种用于取代传统手工抓药、称量、调配及封装的中药配方智能调配设备,可根据医生处方中药饮片的使用量自动换算为配方颗粒的使用量,完成自动调配并分装。智能调配系统调配速度快,缩短了调配时间,降低了医院药房工作量;避免了中

药调剂过程中出现的人为差错,装量更为准确;全程封闭调配,减少粉尘和交叉污染,更加卫生^[5]。因此,推行智能调配系统能提高医生的处方效率,提高医生使用配方颗粒的积极性,有利于加速配方颗粒的推广使用。

1.5.3 重视原料药材和饮片炮制的规范化研究 药材和饮片的质量稳定可控是保证配方颗粒质量的关键,因此有必要建立规范化的配方颗粒原药材和饮片炮制的相关研究。从原药材的生产源头做起,通过控制影响药材质量的各因素,如种质、种植、产地筛查、产地加工、采收时节等,规范药材生产各个环节,以实现药材真实、优质和质量稳定可控,并建立标准种子库,以保证原料药的种质一致性;通过文献研究、生产调研等对全国中药炮制规范和地方炮制规范进行系统整理和研究,制定全国统一的炮制规范,为饮片的生产过程、质量评价提供依据,使中药饮片向标准化、规范化发展。

1.5.4 加强对比研究,保证中药配方颗粒的疗效 中药配方颗粒的复方水溶液不完全等同于传统复方中药水煎剂,应从化学成分、药理药效、临床疗效、生物等效性等方面进行系统、科学的对比研究,为中药配方颗粒的临床使用提供参考依据,以疗效确切的中药配方颗粒服务于临床,提高患者与医疗工作者对中药配方颗粒的认可度。

1.5.5 推广新工艺、新技术、新辅料的应用,提高配方颗粒的品质 质量稳定、生物利用度高、剂量小、口感好以及无糖等品质特征将会是中药配方颗粒未来发展的主要方向。而制备工艺与技术是影响中药配方颗粒品质的重要因素。因此,应加强制药新工艺、新技术、新辅料与制造中药配方颗粒的适应性研究,深入揭示其工作机制,推广制药新工艺、新技术、新辅料应用于中药配方颗粒的实际生产中,最终提高中药配方颗粒的品质。

1.5.6 开展中药配方颗粒的药物经济学研究 药物经济学是基于经济学的原理与方法,研究和评估药物的治疗成本与其效果的关系。通过药物经济学研究,可分析、对比不同的药物治疗方案之间的性价比,从而筛选出最优治疗方案,以促进临床合理用药,有效利用药物资源^[15]。有学者提出,通过引入中药配方颗粒的药物经济学研究,将其与相同组方的中药饮片进行成本-效果、成本-效益、成本-效用对比分析,综合评价中药配方颗粒的经济效果,结果发现,达到相同的治疗效果有的配方颗粒比中药

饮片花费高,有的比中药饮片花费低,与中成药的交际效果比较结果亦如此^[16]。因此,引入药物经济学研究能更加科学地计算各种治疗方案的性价比,为临床用药决策提供科学依据。

2 中药配方颗粒的高品质特征

目前,国内研究更多关注于中药材、中药饮片、提取物及中成药质量标准的建立和产品质量的终端检测。这种事检测的质量控制方法无法及时发现生产中出现的会影响产品质量的因素,也无法及时调整参数,难以保证生产出质量优良的中药。国际制药领域倡导的“质量源于设计”的理念,明确了药品质量不是检测出来而是通过设计赋予的。因此,中药配方颗粒的高品质特征应体现在原料质量、整个生产过程以及便捷的调配方式等方面。

2.1 高质量标准汤剂

中药配方颗粒是中药饮片传统煎剂的固化产物,是在中药汤剂的基础上经过浓缩、干燥、颗粒成型、包装等工艺制备而成。因此,研制高品质中药配方颗粒首先要获得高质量标准汤剂。从制剂学角度来看,中药汤剂的制备是严格的药物制剂过程,制备的技术参数是否合理、制备工艺是否规范、质量控制是否能体现临床疗效,直接关系到中药疗效的发挥和稳定。因此,高质量标准汤剂应是通过科学的制备方法、合理的工艺参数、规范化的工艺流程制备而成,并有一套能反映其内在质量的质量评价方法。

要获得高质量中药标准汤剂,首先要对文献进行深入研究,包括对炮制品种选择依据、临床常用剂量、煎煮及服用方法等方面进行整理,针对其临床应用进行归纳、总结、分析,为高品质标准汤剂的制备研究提供依据。在此基础上,再进行标准汤剂的制备工艺与质量控制研究:充分考虑到可能影响煎剂质量的各种因素(如煎药器具、煎药用水、加水量、煎前浸泡、煎煮火候、煎煮时间、煎煮次数等),利用现代制药技术对传统中药汤剂制备工艺进行系统研究,制定其标准化、规范化的制备工艺流程,并将先煎、后下、久煎等这些模糊描述直观化、客观化,并应用现代科学技术,多角度、多层次地分析、评价其质量^[17],如一测多评、指纹图谱、生物活性检测以及固含量、pH值、折光性等物理指标检测,通过对多批煎剂的质量研究,建立易操作、重复性和稳定性良好的能反映其内在质量的质量控制方法。

2.2 道地性原料

中药配方颗粒由中药原料经过一系列工艺制备而成,以质量优良的中药原料投料,为生产高品质中药配方颗粒提供了重要保障。中医用药讲究“道地”,但道地药材由地方演绎发展而来,具有一定的地方保护色彩,并没有经过广泛的产地筛选,并且由于时空的变化,道地药材原产区的气候、土质发生变化,品种退化、变异严重。因此,应摒弃传统观念,充分调研,广泛筛选、比较,采用现代科学技术手段,以临床疗效为主要评价指标,结合化学成分、药理活性,对道地产区进行再评价,最终以真正的道地药材服务于临床。

2.3 符合中药配方颗粒特点的制剂工艺

中药配方颗粒作为一种新型饮片,应同样具备与传统饮片一致的“性味”特征。因此,开发中药配方颗粒不能简单地理解为开发中药颗粒剂,应建立一套符合中药配方颗粒特点的制剂工艺,每个环节应该做到最大限度的“保味存性”,使中药配方颗粒同传统中药饮片相比,做到“变形而不变性”^[17]。设计符合中药配方颗粒特点的工艺,应该以建立在对传统中医药理论与实践有充分认识的标准汤剂为参比,首先要保证中药饮片提取液与标准汤剂“性味”相同,在纯化、分离、浓缩、干燥以及颗粒成型过程中尽量最大限度地保留其“性味”。

2.4 精细化质量控制

随着现代质量控制方法的完善与质量评价技术的进步,中药的质量控制越来越精确,越来越多元化,为控制配方颗粒的内在质量奠定了重要基础。精细化质量控制包括3个方面:(1)利用现代的色谱分析、多指标定量分析、指纹图谱、代谢组学技术等方法,建立能反映中药内部质量的质量评价方法,质量控制方法准确、有效、实用;(2)将中药产品的过程控制引入中药大生产,通过对药材、饮片、原料药到成品等各生产环节进行质量控制,实现“安全、有效、可控、稳定”的中药生产;(3)采用中药生产过程的在线质量控制技术,对各生产环节进行实时采集、在线测量,并对生产过程信息进行在线反馈和控制,及时消除影响产品质量的不利因素。

2.5 适应性强的配套装备^[18]

中药制药装备的发展状况是衡量我国中药制药行业发展水平的重要标志。制药工艺是形成中药产品的手段,也是中药生产过程的核心,而制药装备

则是实现制药工艺的有力工具,只有制药装备与生产工艺对接好,才能顺利实现工艺条件,制造出优质产品。中药制药过程除了包括制剂生产工艺外,还包括复杂的中药材前处理工序,如药材的切制、粉碎、灭菌、提取、浓缩以及干燥等,这是中药制药区别于化学药的特点之一,同时也决定了中药制药装备的复杂性。因此,适应性强的配套装备应与上述过程相适应,最大限度地保留中药有效成分,并且应符合新版GMP的要求,具有技术先进、高效、节能、生产自动化、控制智能化、适应大生产等特征。但是,目前我国中药制药装备技术水平整体上仍较低,低水平仿制现象严重,完全拥有自主知识产权的先进中药制药装备仍不足;一些新的制药装备如加压润药机、超声辅助提取、微波辅助提取、冷冻浓缩、膜浓缩、红外干燥等先进技术和设备,由于设备复杂、价格相对较高,在使用上有局限性。

2.6 智能化的调配方式

中药配方颗粒因不同企业的生产工艺与质量控制标准不同,相同产品的剂量存在差异,规格尚不统一,由医师调配处方比较费时,还容易出现剂量换算失误的现象,影响到配方颗粒的疗效。而中药配方颗粒智能调配系统能很好地解决这些问题,对提高中药配方颗粒的品质具有重要意义。第一,智能调配系统调配速度快,提高了调配效率,并大大降低了医院药房工作量;第二,调配剂量准确,减小了中药调剂过程中出现的人为误差,使患者用药更安全;第三,采用密封袋小剂量包装,防潮防蛀,更加卫生。目前,已有部分医院引进了中药配方颗粒智能调配系统,受到了医疗工作者和患者的好评,无形中提高了大众对中药配方颗粒的认可度,有助于中药配方颗粒的快速发展。

3 中药配方颗粒关键制造要素

《中药配方颗粒管理办法(征求意见稿)》指出:“中药配方颗粒是由单味中药饮片经水提、浓缩、干燥、制粒而成”,还规定“生产中药配方颗粒的中药生产企业应当具有中药饮片炮制、提取、浓缩、干燥、制粒等完整生产能力”,明确了饮片炮制、提取、浓缩、干燥、制粒等环节构成了中药配方颗粒的关键制造要素。由于中药配方颗粒作为饮片使用,应在整个工艺过程尽可能地做到“保味存性”,以确保临床配伍准确。

3.1 炮制

对中药材进行炮制是生产中药配方颗粒的第一

步, 中药配方颗粒以中药饮片为原料进行生产。中药炮制是我国独有的传统制药技术, 是中医药学的一大特色。炮制可以达到增效、减毒、扩大用药范围、便于储存和制剂、纯净药材等作用。中药炮制要根据炮制目的, 以各级炮制规范和文献为依据来确定炮制方法、建立质量评价方法、考察最佳炮制工艺、制定饮片质量标准。

3.2 提取

要保证中药配方颗粒“变形而不变性”, 首先在提取环节保留中药饮片的“性味”, 保证中药饮片提取液基本或完全等效于标准中药汤剂。这种等效性应包括 4 个方面: 化学等量性、生物等效性、药理等效性、临床等效性^[19-20]。目前, 较容易实现的就是化学等量性的比较研究, 因此, 还需要在实践中不断地完善对生物等效性、药理等效性、临床等效性的研究。中药提取, 首先要考察提取方法、提取设备的适宜性, 然后就是对工艺参数如溶剂用量、提取时间、提取次数等考察研究。中药提取的另一重要操作就是固液分离, 应根据饮片的理化性质选择合适的分离方法, 重点应关注药渣吸附问题, 以及对药液中混悬物的确认及取舍问题^[21]。

3.3 浓缩、干燥

中药配方颗粒的生产还需要将中药提取液进行浓缩、干燥处理。浓缩、干燥是中药制药过程中较长时间的热处理过程, 若加热方式不当, 加热时间过长或加热温度过高, 均可能造成药效成分量或各成分的组成发生变化, 引起配方颗粒发生“变性”, 从而引起复方配伍发生变化, 影响药效。要针对药液以及各已知药效物质成分的理化性质, 并结合有关药理活性和生物学研究来选择适宜的浓缩、干燥方式以及合理的工艺参数。一般认为浓缩、干燥的温度越低, 时间越短, 越有利于成分稳定, 满足“保味存性”的要求。

宋力飞等^[22]报道了冷冻浓缩技术在中药生产中的应用, 该技术采用高效制冷系统将药液冷却并生成药液与冰晶的混合物, 然后离心分离得到浓缩药液。该创新技术不仅节能环保, 还能减小有效成分的损失, 避免了常规浓缩可能产生的焦化、凝聚、黏结等现象, 提高浓缩效率, 保障了制剂稳定性, 为“保味存性”提供了技术保障。此外, 还有采用低温(20~60℃)浓缩技术对中药药液进行浓缩的研究报道^[23], 该技术是利用干燥的空气具有容纳水蒸气的能力, 且空气温度越高, 这种能力越强, 通

过空气和溶液逆流接触, 进行热质交换, 使空气中的水蒸气容纳药液中的部分水分, 并随空气带走, 达到药业浓缩的目的。采用该技术不仅能循环使用热空气, 提高了热效率, 且在较低的温度下, 样品不易结垢, 有效成分得到了极大的保留。

目前, 常用于中药浸膏干燥的干燥技术有常压烘干法、箱式减压干燥法、喷雾干燥法、箱式微波真空干燥法、冷冻干燥法、带式真空干燥法等^[24]。每种干燥方法有各自的优势和适用范围, 如喷雾干燥速度快, 生产效率高, 能获得较小粒径的粉体(30~500 μm), 产品流动性和速溶性好, 适用于干燥热敏性的中药浸膏, 但易出现物料粘壁问题而导致物料损失, 且难以处理高浓度、高黏性的中药浓缩液^[25]; 冷冻干燥适用于热敏性或易氧化药品的干燥, 由于低温操作, 能有效保护药液中的有效成分, 但其设备复杂、耗能大、干燥成本高等限制了其在中药工业中的应用^[26]。因此, 应根据中药的特性, 选择合理的干燥方法, 以最大限度地保证中药浸膏的质量并节能降耗、降低生产成本。

在中药配方颗粒生产过程中, 浓缩、干燥作为将中药提取液由液态转化为固态所不可或缺的热处理工艺单元, 无论选择何种技术工艺, 都可能或多或少地引起某些化学成分的变化。理想的浓缩、干燥工艺就是在经济成本允许的条件下, 将理化性质变化控制在最小范围内。为保证配方颗粒临床用药的安全有效, 有必要通过科学的研究确定化学成分的组成与含量, 甚至是药理活性、临床疗效的变化范围和幅度, 并订入产品的质量标准。

3.4 制粒

中药配方颗粒多采用干法制粒, 干法制粒虽然可能不会直接引起中药浸膏药效物质成分的改变, 但制剂辅料的选择、成型工艺参数是否合理将直接影响制剂的稳定性以及疗效的发挥。中药配方颗粒制粒的辅料与工艺筛选, 应根据干浸膏粉的流动性、吸湿性以及粒径等物理参数, 并结合有效指标成分的溶出度、溶出速率等质量评价指标进行选择。中药配方颗粒服用方式为加水溶解后服用, 故辅料的选择一般以用量少、水溶性大、成型性好为原则。常用的中药制粒方法主要包括湿法制粒、干法制粒、喷雾制粒、流化床制粒 4 类。

3.4.1 湿法制粒 湿法制粒技术应用最为广泛, 主要包括挤出制粒、转动制粒、高速搅拌制粒 3 种方式。经湿法制粒所得颗粒具有外形美观、耐磨性强、

压缩成型性好等优点,但由于湿法制粒过程中,物料处于高湿、高热环境,因此不适用于湿、热敏感药物^[27]。

3.4.2 干法制粒 干法制粒是近年来发展起来的一种新制粒技术,包括滚压法与重压法 2 种方式,该技术省却了制软材和干燥过程,避免了加入大量糖和糊精等辅料,可减少辅料用量、提高了载药量。与湿法制粒相比,干法制粒对药物成分影响较小,适宜于对湿、热敏感的中药颗粒制备^[28]。但在中药制粒中的应用仍较少,主要是由于中药浸膏黏性大,极易吸湿,制粒过程中易出现粘轮、黏冲等问题。因此,干法制粒不适用于吸湿性强、黏性大的中药浸膏^[27]。

3.4.3 喷雾制粒 喷雾制粒技术在中药制剂领域发展迅速,它集混合、制粒、干燥于一体,先将浓缩液或混悬液于干燥室内雾化,再通过热气流的作用使雾滴迅速干燥,直接获得球状干颗粒。根据干燥机制的不同,分为压力喷雾干燥法、离心喷雾干燥法、气流式喷雾干燥法。喷雾制粒的制粒速度快,物料受热温度低,且制粒前药液不需浓缩至稠膏,适用于热敏性物料的处理;由于没有受到机械挤压作用,制成的颗粒疏松多孔,能快速溶解,并具有良好的分散性和流动性。但是黏性大、吸湿性强的物料易粘壁而难以制粒,需加入适宜的辅料进行改善^[29]。

3.4.4 流化床制粒 流化床制粒是利用热气流使底料悬浮成沸腾状,将药液均匀喷入使之聚结成粒的方法,由于在一台设备内完成混合、制粒、干燥,也称一步制粒。与其他制粒方式相比,流化床制粒减少了大量的操作环节,提高了工作效率,制得的颗粒粒度分布均匀、流动性好、易于溶解,含量低的药物组分在颗粒中分布更均匀。由于生产在密封环境中进行,不但可防止环境对药物的污染,还可减少操作人员接触具有刺激性或毒性药物和辅料的机会,更加符合 GMP 规范要求^[30]。但在流化床制粒过程中,有时会出现起团或塌床的问题,可能是黏合剂的流速或浓度过大,湿颗粒来不及干燥而相互粘连所致,也可能是由于制粒机中的相对湿度太大,超过了颗粒本身的临界相对湿度所致,可通过降低黏合剂流速或黏度,适当加大进风量或提高进口温度^[31]。

3.5 包装

中药饮片具有直观的性状特征,药房调配时做

到有序摆放,很容易区分。而中药配方颗粒失去了中药饮片的外形特征,且不同品种的配方颗粒性状较为相似,辨识度低,给医院药房的分类管理带来了不便,还增大了出现调剂差错的可能性。因此,对中药配方颗粒进行包装,提高不同中药配方颗粒之间的辨识度尤为重要。但是,通过文献调研^[32-34],许多中药调剂师诟病中药配方颗粒的包装存在问题:一些中药配方颗粒的包装存在印刷不清、不同品种的中药配方颗粒包装外观一致而难以区分等,加大了处方调配和核对的难度。因此,应重视配方颗粒的包装问题,要确保印刷清晰无误;不同品种配方颗粒的包装应有自己的特点,可通过改进颜色、图案加以区分。还可根据中药配方颗粒的性能、功效进行分类包装,比如解表药用绿色包装袋,补益类使用黄色包装袋^[33]。

4 展望

中药汤剂的固体化是传统中药现代化的一个方向。由于中药配方颗粒免于煎煮,且携带、贮藏、生产和运输各方面都比较方便,适应现代生活节奏,又受到国家政策支持,中药配方颗粒产业规模和效益不断提升,配方颗粒越来越受到医生和患者的认可,在临床应用中占有越来越重要的地位,生产和应用之间已形成良性循环。虽然我国中药配方颗粒已有 20 多年的发展,但是在科研、生产乃至法规政策等各方面仍存在一些不足,还需要不断地深入研究和完善。现阶段应加强中药配方颗粒与传统汤剂的等效性研究,加强适应性强的制药新工艺、新技术、新辅料、新装备的研究,进一步开展中药配方颗粒的药物经济学研究,加快推行智能调配系统的应用,加快建立中药配方颗粒全国统一的质量标准,为加速中药配方颗粒的发展以及中药现代化打下坚实基础。

参考文献

- [1] 丘晨坡,李华祥.中药浸提制剂技术和质量监控 [M]. 北京:中国医药科技出版社,1995.
- [2] 张志伟.汤剂剂型改革探讨 [J].上海中医药杂志,1984,10(8):30-31.
- [3] 张红梅,宋景政,谭红胜,等.从汤剂到颗粒剂:中药配方颗粒 20 年回顾与展望 [J].世界科学技术—中医药现代化,2012,14(4):1740-1753.
- [4] 杨家福.中药配方颗粒的研究进展 [J].中国医疗前沿,2007,2(19):30-31.
- [5] 刘晖晖,李盛青,詹若挺,等.中药配方颗粒发展现状与临床推广应用面临的主要问题分析 [J].世界科学技

- 术—中医药现代化, 2011, 13(1): 9-17.
- [6] 李松林, 宋景政, 徐宏喜. 中药配方颗粒研究浅析 [J]. 中草药, 2009, 40(增刊): 1-7.
- [7] 柴玉. 推广使用中药配方颗粒 [N]. 中国中医药报, 2008-04-03(001).
- [8] 肖诗鹰, 王智民. 国家中药技术标准战略与对策 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005.
- [9] 王乙同. 中药配方颗粒剂的发展现状与未来趋势 [J]. 大家健康: 学术版, 2014, 8(13): 325-327.
- [10] 毛翼, 李霞, 翁德会, 等. 免煎中药配方颗粒与传统中药汤剂的比较 [J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(11): 62-63.
- [11] 周赟, 田亦平, 孙桂萍. 中药颗粒免煎剂与传统煎剂用于妇科炎症疗效比较 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 35(18): 4369-4370.
- [12] 张兆旺, 孙秀梅, 张琦新, 等. 中药饮片改革的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2002, 4(2): 34.
- [13] 饶君凤, 陈晓红. 中药饮片水溶性浸出物与配方颗粒标示装量所表示饮片量比较研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(11): 2666-2667.
- [14] 刘传明, 李华, 杨汝文. 中药配方颗粒剂临床推广的制约因素调查 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(23): 168-169.
- [15] 牛恒立, 李平. 药物经济学在临床合理用药中的应用 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(4): 308-310.
- [16] 谭伯森, 谭大刚. 中药配方颗粒与中药饮片的成本及效果分析 [J]. 中国民间疗法, 2010, 18(5): 59-60.
- [17] 陈周全, 张宁. 中药配方颗粒研究的思考 [J]. 中成药, 2010, 32(9): 1573-1578.
- [18] 杨明, 伍振峰, 王雅琪, 等. 中药制药装备技术升级的政策、现状与途径分析 [J]. 中草药, 2013, 44(3): 247-252.
- [19] 李学林, 刘瑞新. 中药剂型改革应加强中药等效性研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(9): 1100-1102.
- [20] 杜小莉, 李大魁, 朱珠. 生物等效性评价方法的选择 [J]. 中国临床药理学杂志, 2000, 16(3): 220-224.
- [21] 冯有龙, 余伯阳. 采用 LC/MS² 法分析泻心汤沉淀物的组成 [J]. 中成药, 2009, 31(8): 1250-1254.
- [22] 宋力飞, 刘乡乡, 黄胜. 香雪药业的创新之路 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2001, 3(3): 78-79.
- [23] 饶宾期, 方德明, 肖杰明. 中药提取液低温浓缩技术的研究 [J]. 食品与机械, 2007, 23(5): 128-130.
- [24] 詹娟娟, 伍振峰, 尚悦, 等. 中药浸膏干燥工艺现状及存在的问题分析 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2365-2370.
- [25] 李静. 喷雾干燥技术在中药制药中使用研究进展 [J]. 生物技术世界, 2013, 13(7): 113.
- [26] 闫家福, 全燕, 王锦玉, 等. 冷冻干燥技术及其在中药研究中的应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(12): 65-69.
- [27] 吴司琪, 伍振峰, 岳鹏飞, 等. 中药制粒工艺及其设备的研究概况 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(3): 341-346.
- [28] 李奇豫, 郑璐璐, 张贵君. 中药制剂的制粒技术研究进展 [A] // 第二届全国中药商品学术大会论文集 [C]. 定西: 中国商品学会, 2010.
- [29] 程新梅. 喷雾制粒技术在中成药固体制剂中的应用 [J]. 中国药业, 2008, 1(2): 58.
- [30] 郭良然, 孙佩男, 潘卫三. 流化床制粒特点及影响因素 [J]. 中国药剂学杂志, 2005, 3(6): 346-351.
- [31] 刘怡, 冯怡. 流化床制粒影响因素的探讨 [J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(9): 54-56.
- [32] 韩志祥, 范志红, 刘敏, 等. 中药配方颗粒在处方调配中存在的问题及改进意见 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(1): 85-86.
- [33] 伍延婷, 闫亚玲. 中药配方颗粒剂处方调配存在的问题与对策探讨 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(2): 42-43.
- [34] 刘百祥. 临床使用中药配方颗粒的体会 [J]. 中医临床研究, 2011, 3(9): 85-86.