

• 专 论 •

中药配方颗粒的现状与发展新思路

何 军, 朱旭江, 杨平荣, 宋平顺

甘肃省药品检验研究院, 甘肃省中药品质与安全评价工程技术中心, 甘肃省中藏药检验检测技术工程实验室, 甘肃 兰州 730070

摘 要: 中药配方颗粒是传统中药饮片、汤剂的改良产品, 其最突出的优点是使用方便, 但缺乏统一的质量标准、一致性基础研究不系统、难以评价单煎的配方颗粒与合煎的传统汤剂的等效性是最突出的问题和争议。因此, 建立统一、完善的国家标准, 实现全程质量控制和规范管理, 开展系统的合煎和分煎等效性对比研究, 开发经方(复方)颗粒, 加强中医药传统理论指导, 实现产地化提取将有利于保证中药配方颗粒的安全有效, 有利于促进产业持续健康发展, 有利于中医药走向世界。通过了解中药配方颗粒的历史和发展现状, 对其优点及存在的问题和争议进行深入分析, 有针对性地提出今后发展的新思路。

关键词: 中药配方颗粒; 经方; 合煎与分煎; 等效性; 统一标准

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)20-4717-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.20.001

Current situation and new ideas on future trends of Chinese materia medica granules for prescriptions

HE Jun, ZHU Xu-jiang, YANG Ping-rong, SONG Ping-shun

Gansu Institute for Drug Control, Gansu Engineering Technology Center for Chinese Materia Medica Quality and Safety Evaluation, Gansu Engineering Laboratory for Chinese and Tibetan Medicine Control Technology, Lanzhou 730070, China

Abstract: Chinese materia medica (CMM) granules for prescriptions is one of the improved products of decoction pieces, which is easy to use its most prominent advantage. However, lack of unified quality standards, non-systematic basic research on equivalences that is difficult to evaluate the equivalence on ingredients and treatment outcome between granules for prescriptions from single decocting and traditional decoction from combined decocting, which are the most prominent problems and controversial issues. Therefore, establishing unified and perfect national standards, achieving quality control and standardized management throughout the whole process, carrying out systematic treatment outcome equivalence comparison research between combined decoction and single decoction, developing (compound) granules of classical prescriptions, strengthening treatment guidance by traditional Chinese medicine (TCM) theory, and realizing extraction on the place of origin will be conducive in ensuring safety and efficacy of CMM granules for prescriptions, promoting healthy and sustainable development of the industry, and leading TCM into the world. Through understanding the history and present situation of CMM granules for prescriptions, analyzing deeply its advantages, existing problems and controversies, the new ideas for future development are proposed.

Key words: CMM granules for prescriptions; classical prescriptions; combined decoction and separated decoction; equivalence; unified standard

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, 供患者即冲即服的颗粒, 是传统中药饮片和汤剂改良产品, 是中药现代化的有益尝试, 其很大程度上解决

了传统中药服用、携带不方便的问题, 使中药更易于被患者接受, 让具有几千年历史的传统中医药焕发了青春。其主要优势在于: (1) 方便使用。中药配方颗粒免除了煎煮环节, 体积不到原饮片的 1/10,

收稿日期: 2018-05-24

基金项目: 甘肃省重大科技专项 (172D2FA009); 甘肃省食品药品科研项目 (2018GSFDA004)

作者简介: 何 军 (1966—), 男, 高级工程师, 主要从事药物分析、中药新技术与药物化学研究。Tel: 18693102525 E-mail: 1019277864@qq.com

*通信作者 朱旭江 (1968—), 女, 主任药师, 主要从事中药分析研究。Tel: 13919906006 E-mail: 1078751173@qq.com

只需开水冲服即可,急诊患者也可随取随服,方便使用、携带、运输和仓储,有利于中药的推广。(2)便于调配。中药配方颗粒可以按照中医临床辨证论治原则,随证加减,可以满足个体化给药的需要,有利于中药标准化。(3)质量更有保证。中药配方颗粒为企业化规范生产,对药材种植、饮片炮制、颗粒制备等进行了标准化、规范化的质量控制,采用了高效液相、指纹图谱等先进检测技术,很大程度上保证了质量的均一性和稳定性,减少了煎药时人为差异等影响产品质量的不确定性因素,避免了中药饮片的发霉、虫蛀、变味等问题。中药配方颗粒也存在一些问题和争议,随着其市场的迅速扩大,统一质量标准等问题的解决迫在眉睫。

1 中药配方颗粒的研究现状

1.1 国外研究概况

日本于 20 世纪 60 年代开始“汉方药”(Kampo medicine)颗粒研究,开发了我国汉代张仲景《伤寒论》等收录的 210 个中药复方颗粒,其中 147 个被批准为“医疗用医药品”,相当于处方药;其余 63 个为“一般用医药品”,相当于非处方药;有单味中药浓缩颗粒 200 多种,供临方调配使用。汉方药颗粒保持了中药传统汤剂水煎方法,采取膜分离、减压浓缩、喷雾干燥或冷冻干燥等现代工艺,其产品用量小,溶出、口感好,患者服用体验极佳。在日本,经方以水煎方式制作的汉方药,注册不需要进行动物药效、安全性和临床研究,只需提供工艺、标准等药学研究资料。汉方药生产可以饮片投料,也可以提取物投料。汉方药 20 世纪 80 年代纳入日本国民健康保险的范围,产品畅销欧洲,目前占据了全世界 90% 的中药市场销售份额^[1]。日本汉方药也有不足,其主要由注册西医在临床上开处方使用,由于缺少辨证论治的整体观念,治疗疾病时对病不对证,早年发生的“小柴胡汤事件”充分暴露了此缺点^[2]。

韩国 20 世纪 90 年代初开始生产中药颗粒,主要生产单味中药颗粒,有 300 多个品种,均纳入国民医保用药范畴^[3]。在新加坡等国,配方颗粒已经基本取代中药饮片^[4]。

1.2 国内研究现状

中药配方颗粒的产生源于对传统汤剂的改革,我国最早于 20 世纪 50 年代开展研究,当时广东星群制药厂创新使用煎煮的单味中药水剂代替中药饮片,服用方便,且深受群众欢迎。后来中药水剂的研究因当

时政策、技术条件等原因,受阻停滞。中药配方颗粒正式研究始于 1993 年,江苏江阴天江药业有限公司和广东一方制药有限公司承担了国家中医药管理局课题“中药免煎饮片研究”,于 1996—1997 年相继研制出产品^[5-6]。2001 年国家药品监督管理局发布了《中药配方颗粒管理暂行规定》,统一了“中药新饮片”“单味中药浓缩颗粒”“免煎饮片”等名称,正式定名“中药配方颗粒”,中药配方颗粒正式纳入中药饮片管理范畴,实行批准文号管理。先后批准江苏江阴天江药业、广东一方制药、深圳华润三九现代药业、北京康仁堂药业、四川新绿色药业、培力(南宁)药业有限公司 6 家试点生产企业。目前,我国对于配方颗粒的生产仍处于试验研究阶段,对生产企业采取试点生产、从严管控的政策,现有 700 多个品种,基本涵盖了中医临床常用中药饮片品种,占到 1 200 余种商业中药饮片的一半以上,涉及中药材 513 个品种,其中《中国药典》2015 年版收载品种 403 个,如人参、当归、党参、黄芪、大黄等,占全部收载品种的 65.2%;其他药品标准(中药材)收载的品种 110 个,如《中华人民共和国卫生部药品标准》收载的品种九节菖、《中国药典》1977 年版收载的品种五灵脂、地方中药材标准收载的品种刘寄奴等;其他为中药材的相应炮制品,如大黄除了有大黄生品配方颗粒外,还有其炮制品大黄炭配方颗粒、酒大黄配方颗粒、熟大黄配方颗粒等。中药配方颗粒在我国 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。北京、广东等省份最早将中药配方颗粒纳入基本医疗保险用药目录^[7]。由于中药配方颗粒按中药饮片管理,不算药占比,暂时未受医保控费、招标限价等政策影响,成为了中药行业中突出的增长点。2006—2016 年,中药配方颗粒全国销售额由 2.28 亿元上升到 118.25 亿元,年平均增长率 48.42%,远高于同期中药饮片 26.7% 的增速。2016 年中药配方颗粒销售同比增长 46.3%,预计 2017 年销售近 125 亿元。目前江苏天江、广东一方都成为国药集团旗下的企业,占据中药配方颗粒国内份额的一半以上^[8]。2015 年 12 月 31 日,原国家食品药品监督管理总局发布了《中药配方颗粒管理办法(征求意见稿)》,拟实施中药配方颗粒品种由省级药品监管部门备案,有进一步放开企业准入门槛的意向,因存在争议,该办法至今仍未出台^[9]。

中国台湾省把中药配方颗粒称为“科学中药”，很受欢迎，其注册要求较低，现有中药生产厂家30多个，复方400余种，单味中药400余种，并成为供应美国市场的重要来源。台湾研制的单味中药配方颗粒，采取电子机器调配，临时包装，有别于之前的固定式包装。

2 中药配方颗粒存在的问题

中药配方颗粒作为一种传统饮片、汤剂的升级产品，其方便使用的优势非常明显，但也存在一些问题与争议，最突出也是最重要的有2个，都和疗效一致性相关：一是分煎的配方颗粒与合煎的传统汤剂疗效一致性的争议；二是因没有统一的国家标准，不同厂家标准、工艺不一致可能引发的同品种中药配方颗粒疗效一致性的问题。另外，还存在配方颗粒价格高、临床调配不精准、中医辨证施治理论指导不充分等问题。由于早期试点的条件限制和认识局限，没有开展充分、系统的疗效一致性等基础研究。需要特别引起注意的是，随着中药配方颗粒的市场越来越大，基础研究不足的问题显得越来越突出，如不及时解决，势必会对其安全有效、质量可控及产业持续健康发展产生不利影响^[10]。

2.1 中药配方颗粒（单煎）与传统汤剂（合煎）等效性争议

等效性（疗效一致性）是中药配方颗粒开始研究时就存在的学术界争议焦点，至今尚无一致的意见。虽然目前有很多从成分溶出、药理作用、临床疗效方面的对比研究报道，但还没有形成公认的配方颗粒与传统汤剂疗效一致性评价方式和评价标准，研究还不够系统、规范，研究资料和数据没有进行系统的整理和归纳。目前，合煎的传统汤剂与分煎的中药配方颗粒对比结果为等效（或相当）与不等效的均有报道，总体来说结论为等效（或相当）的报道相对较多，赵自明等^[11]统计了31篇中药配方颗粒有效性研究文献，所有文献均认为中药配方颗粒在功能主治范围内用药是有效的，中药配方颗粒药效低于传统汤剂的论文仅占8.1%。但也有人认为绝大多数情况下中药配方颗粒与传统汤剂是不等效的^[12]，非第3方机构的对比研究结论的客观性有待考证，还存在相同方剂的对比研究结论相反的个别现象。传统中药汤剂为群药合煎，由于化学成分众多，在高温煎煮过程中会发生成分间的多种物理、化学反应，如络合、吸附、沉淀、增溶、助溶、水解、酶解、中和、氧化、还原、分解等，这会引起

成分溶出量的变化，甚至会产生新的成分，所以传统汤剂合煎成分往往不是简单的单味中药配方颗粒单煎成分之和^[13]，成分的一致性差异势必会引起疗效一致性的差异，这是中药配方颗粒与传统中药汤剂等效性争议的逻辑所在。夏云等^[14]研究发现，生脉散（人参、麦冬、五味子）全方合煎时人参皂苷Rb₁、Rb₂、Rc、Rd、Re、Rg₁均消失，而原来的微量成分人参皂苷Rg₃、Rh₁的量明显增加，转化为主要成分，其量分别高出单味人参煎剂的54.89%、52.40%。从生脉散全方合煎液中还分离得到1个不同于各味药单煎的化学成分，鉴定为5-羟甲基-2-糠醛^[15]。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75%，但将干姜、甘草与附子分煎后再混合，附子的毒性未能减小^[12]。临床对比研究方面，成海燕^[16]对黔南州中医医院应用传统中药汤剂与中药配方颗粒接受治疗的80例急慢性缺血性脑血管病患者资料进行回顾性分析，结果显示，中药配方颗粒组40例，总有效率为95%；传统中药汤剂组40例，总有效率为85%。黄琪等^[17]观察了四物汤传统汤剂与配方颗粒在治疗血虚证的临床疗效，发现两者临床疗效相当，配方颗粒与汤剂的有效率分别为96.88%和96.55%。有研究对独活寄生汤传统饮片汤剂与配方颗粒对类风湿关节炎的疗效进行比较^[6]，在对87例类风湿性关节炎患者随机分组治疗后，结果表明，二者临床疗效相近，配方颗粒组的总有效率为77.27%，饮片汤剂组的总有效率为79.07%。周赞等^[18]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炎症的疗效，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。

2.2 中药配方颗粒质量标准不统一问题

中药配方颗粒质量标准不统一是个系统问题，涉及到标准提高、工艺规范以及饮片、药材质量控制方面的问题，几个方面相互影响。

2.2.1 目前中药配方颗粒没有统一的国家质量标准由试点生产企业自行制定，由于工艺不同，相关质量指标不尽相同，不同厂家的产品有效成分含量存在差异，有的品种相差悬殊，如有的企业规定黄连配方颗粒中小檗碱的质量分数不得低于15%，有的企业规定不得低于7%^[19]。每单位质量颗粒折合饮片量不尽相同，如市场上不同厂家天麻配方颗粒每克相当于饮片的量为2.5~6.0 g，差异较大，这给临床调配和使用造成诸多不便，也势

必会对临床疗效的一致性、稳定性产生不利影响,也会阻碍中药配方颗粒产业的健康发展^[20-21]。广东、天津、甘肃等省先后制定了中药配方颗粒的地方标准,为统一标准做出了探索。为了保证成分和疗效的一致性,统一的中药配方颗粒国家标准亟待出台。

2.2.2 现有的中药配方颗粒质量标准有待提高 由于配方颗粒失去了中药材和饮片的形态学特征,质量标准中成分鉴别、含量测定等应该有更高的要求,主要组分都应有鉴别指标,最好有多个组分的含量测定。现有中药配方颗粒标准往往是药材标准的翻版,一般只有 1 个化学成分(有些还不是主要有效成分)的含量测定,没有多组分含量测定指标,部分中药配方颗粒甚至没有指标成分含量测定标准,不能全面、客观地评价配方颗粒的质量。还存在没有指纹图谱、缺乏炮制品中药配方颗粒专属性检测指标及安全性指标等问题。

2.2.3 中药配方颗粒制备工艺不同 工艺与标准的关联紧密,不同的工艺往往会引起标准指标的差异。目前,试点生产企业多依据自身的条件与生产经验探索生产工艺,采用的工艺流程不同,提取、浓缩、干燥等工艺参数不同,选用的药用辅料品种、规格、用量也不同,有些差异很大,如有些厂家黄连配方颗粒是水提入药,有些厂家的是打粉入药,这就造成不同厂家的产品成分的差异,临床疗效的一致性、稳定性难以保证^[22]。还应该注意的是,标准的检测指标毕竟有限,即使按标准检测符合要求,工艺的差异也会导致生物等效性的不一致。

2.2.4 饮片质量存在差异 中药配方颗粒以饮片投料,饮片的质量差异会对配方颗粒的质量产生直接影响。中药材经炮制成为饮片,炮制起到减毒、增效的作用。目前,全国的中药炮制规范尚未统一,中药饮片实行《中国药典》《全国中药材炮制规范》和地方炮制规范 3 级质量标准,“一药数法”和“各地各法”现象比较普遍,炮制方法不同势必导致中药饮片质量差异。如熟地黄,《中国药典》中有 2 个工艺,即蒸熟地黄和酒熟地黄,如果还以熟地黄中药配方颗粒笼而统之的话,其质量的一致性难以保证。对于饮片外观性状缺失的配方颗粒来说,缺乏炮制前后专属性检测指标也是一个突出问题。

2.2.5 药材质量存在差异 药材是中药配方颗粒原料的源头,是饮片炮制的原料。药材基原、产地、采收季节、植物部位、干燥及贮存方法等的差异对

药材的有效成分含量都会产生影响。目前中药材“一药多源”的现象十分普遍,《中国药典》2015 年版一部药材中 153 种为多基原药材,占到全部药材的近四分之一,如大黄的基原包括掌叶大黄、唐古特大黄、药用大黄,党参包括党参、素花党参、川党参。药材种植、采收、产地加工方法具有地域性,另外产区的气候、土质、水质变化和药材品种退化、变异以及农户种植、采收、产地加工不规范等问题,也都会影响药材的质量一致性和稳定性,势必会对配方颗粒的质量产生影响。

3 中药配方颗粒的发展思路

近年来,中药配方颗粒产业高速增长,越来越受到业界的关注,其药效一致性等基础研究不足的问题也越来越突出。如果这些问题不能妥善解决,尤其是标准不统一等突出问题不能尽快解决的话,按现有方式进行监督管理,甚至简单放开,其安全有效和质量可控不能充分保证,产业也不可能健康和可持续发展,甚至会给公众健康埋下重大隐患。针对存在的问题和争议,深入思考其深层次原因和内在逻辑,笔者提出对中药配方颗粒发展的思路,吸收了一些业内专家的观点,有些观点首次提出,供业界参考。

3.1 尽快建立统一的中药配方颗粒国家标准

国家开展中药配方颗粒试点生产已近 20 年,尚没有统一的质量标准。随着中药配方颗粒用量的不断扩大,必须尽快解决统一标准的问题。应采用“质量源于设计”理念,对药材到成品各个环节实行全程质量控制,在基于对配方颗粒产品及其工艺充分理解的基础上,对其工艺进行规范,确定关键质量控制点,建立统一的中药配方颗粒国家标准,避免同一品种因不同企业采用不同的质量标准引起的成分、溶出及规格的差异,保证中药配方颗粒质量可控和临床疗效的一致性、稳定性。统一中药配方颗粒标准极为迫切,这是保证其安全有效和质量可控的基础性工作,应尽快列出时间表,3~5 年内解决。可以规定再注册时,没有国家标准的中药配方颗粒暂缓;规范生产工艺、控制饮片和药材质量等相关工作一并进行。

3.1.1 建立统一的中药配方颗粒质量标准 既然中药配方颗粒是中药饮片的升级产品,其质量标准不仅要统一,还要升级。标准制定应充分考虑中药配方颗粒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分含量测定,加强整体质量控制,应充分体现现阶段药品质量控制的先进水平和理念^[8,23]。标准的格式和用语应在与最新版《中国药典》保持一致的基础上,向国际先进标准看齐,为中药配方颗粒国际标准制定打下基础^[24]。主要包括名称、来源、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、指纹图谱或特征图谱、含量测定、规格、贮藏等。应在确定出膏率等指标基础上,统一颗粒折算饮片比例。应完善农药残留、重金属与有害元素、真菌毒素及内源性有毒有害成分的限量等安全性指标。质量标准既要能反映内在质量,还要易操作、重复性和稳定性良好。操作上,在现有试点生产企业注册品种的基础上,建立《中药配方颗粒国家标准目录》并制定时间表,由试点生产企业对品种进行竞标,中标企业制定国家标准。鉴于中药配方颗粒大量成分尚不明确、含量测定指标少且成分不一定是有效成分等特点,应当探索建立能反映中药整体质量特征的检测方法。制备能保证药材、饮片等全环节质量均一性的标准汤剂不失为一种有效的方法,质量标准参考标准汤剂对比研究的内容,如与标准汤剂指纹图谱或特征图谱进行相似度比较。探索把标准汤剂标定为质量标准的对照提取物,实现多组分含量的“一标多测”等,更全面、高效地控制中药配方颗粒质量^[25]。对不同炮制工艺的饮片配方颗粒分别建立标准,如对蒸熟地黄和酒熟地黄2个工艺的熟地黄,应分别建立配方颗粒标准,探索建立不同炮制品的专属性鉴别方法。标准制定企业的产品检测合格后,提交药学研究资料进行再注册,通过的企业成为中药配方颗粒正式生产的原研企业。其他企业生产该品种,除了成品要符合标准要求外,还要提供与原研企业产品或标准汤剂进行一致性评价的资料。鉴于中药配方颗粒具有制剂属性,且配方颗粒失去了饮片的形态性特征,以及目前饮片生产企业质量管理水平普遍不高的现状,应该对中药配方颗粒企业按照颗粒剂生产的要求严格管理,不能简单放开,否则生产不规范,质量无保证,容易出现“一放就乱”的局面。可以不限企业数量,但质量要求不能降低,保持产品注册或备案由国家实施的方式为妥,通过严格的质量管理技术壁垒保证配方颗粒的安全有效和质量可控。

3.1.2 建立中药配方颗粒的全程质量保证体系 制备工艺是中药配方颗粒质量的关键,药材、饮片是中药配方颗粒质量的源头,所谓全程质量保证体

系就是不仅要在统一中药配方颗粒质量标准、规范其制备工艺上下功夫,还要向药材和饮片的源头延伸,实现全程质量控制和可追溯,这其实也是“质量源于设计”理念的进一步体现。要规范药材种植、饮片炮制、提取生产等各个环节的管理,企业要在统一中药配方颗粒国家标准的基础上,建立不低于国家标准的企业内控标准,并建立中药材、中药饮片、提取物等原料和中间体标准,建立各环节加工工艺规程和标准作业程序(SOP),建立全过程质量保证体系。

3.1.3 规范中药配方颗粒制备工艺 工艺与标准密切相关,要建立高质量的中药配方颗粒标准就必须用“质量源于设计”理念对其工艺进行规范,在基于对配方颗粒产品及其工艺充分理解的基础上,采取风险管理工具识别关键原材料属性及关键工艺参数,制定有针对性的控制策略,使产品质量始终介于可控制的范围内,并结合质量体系运行情况对质量进行持续改进^[26]。规范的制备工艺要具备科学的制备方法、规范的工艺流程、合理的工艺参数的特征,中药配方颗粒制备包括提取、浓缩、干燥、制粒等工序,要符合《中国药典》颗粒剂制剂通则的规定,并达到新版GMP的要求。中药配方颗粒作为传统中药汤剂的固化产物,鉴于其组分众多等特点,制备高质量的标准汤剂是工艺研究的关键^[27]。要在控制药材、饮片质量的基础上,开展制备工艺研究。要尽可能保持传统水煎方法,工艺的每个环节都要尽最大限度“保味存性”,采取固液膜分离、减压低温浓缩、喷雾干燥或冷冻干燥、一步制粒等现代工艺,建立标准化、规范化的制备工艺流程,并不断优化。其他溶媒的提取方式,提取成分及含量往往会变化较大,必须进行成分、药理、毒理以及临床试验等与传统水煎一致性研究的基础上,才可采用。提取要充分考虑到可能影响煎剂质量的各种因素(如煎药水量、浸泡时间、煎煮火候、煎煮时间、煎煮次数等),浓缩、干燥、制粒是传统汤剂没有的加工环节,应尽可能采取低温等能有效成分保留的工艺条件,采取正交设计等方法,确定最佳工艺参数,工艺固定后,制备标准汤剂。在此基础上,对标准汤剂工艺放大为大生产工艺,在充分验证的基础上,确定生产工艺规程。工艺研究在保持配方颗粒与传统饮片汤剂质量一致性的基础上,还应借鉴日本汉方药颗粒生产好的做法,积极采用新技术、新设备、新辅料,使配方颗粒口感更

好、剂量更小、溶出更好、生物利用度更高、质量更稳定,提高其品质特征,提升我国中药配方颗粒在国际市场的竞争力。

3.1.4 规范饮片炮制,保证其质量的一致性和稳定性 配方颗粒提取以饮片投料,饮片的质量直接影响提取物的质量。中药炮制是我国独有的传统制药技术,要充分发挥其增效、减毒等作用。要解决“一药多法”的问题,对全国中药炮制规范和地方炮制规范进行系统整理,以统一配方颗粒标准为契机,制定全国统一的炮制规范。炮制工艺应遵循古法,并采取能保证药效的现代研究成果。企业的炮制工艺研究应在执行规范的基础上,优化工艺参数,固定下来形成规范的企业炮制工艺规程,明确水头、火候、辅料等指标标准,实现中药饮片炮制标准化、规范化。鉴于目前中药饮片生产企业质量管理水平普遍不高的现状,应规定中药配方颗粒生产企业需具备饮片炮制能力或对饮片炮制质量负责,国家对中药配方颗粒生产企业的监督检查根据需要可向炮制环节延伸。

3.1.5 规范药材种植(养殖),保证药材质量一致性、稳定性和道地性 药材是饮片炮制的原料,其质量是配方颗粒质量的源头。要解决“一名多药”的问题,对多基原药材应明确基原的唯一性,保证配方颗粒药材质量的一致性。提倡使用道地药材,道地药材与非道地药材成分往往存在差异^[28],而且由于中药材的成分很多,即使检测的主要成分含量一致,也不一定代表药材整体质量的一致,那么使用道地药材也是保证药材质量一致性的一项重要措施。要控制种质、种植、产地筛查、产地加工、采收时节等影响药材质量的因素,要关注产区的气候、土质、水质变化和药材品种退化、变异等问题,定期开展道地药材再评价。严格控制药材标准,在国家药材标准的基础上,企业可以根据配方颗粒标准增加主要成分含量、指纹图谱、有害物质限量的指标,充分实现源头控制。建立道地药材标准种子库和药材基因库,必要时开展道地药材基因检测。要推进中药材生产质量管理规范(GAP)基地建设,通过规范种质、种植、产地加工及产地环境,保证中药材质量一致性和稳定性。鼓励中药配方颗粒生产企业在道地药材产地建立 GAP 基地,日本最大汉方药生产企业津村药业在中国建立了 70 多个 GAP 药材种植基地。国内拥有最多 GAP 基地的中药企业同仁堂却只有 8 个 GAP 基地^[1]。

3.2 开展系统的传统汤剂与配方颗粒等效性研究,有序开发经方(复方)颗粒

3.2.1 开展经典名方汤剂剂(合煎)与配方颗粒(分煎)成分、药效、安全、临床对比研究 针对中药配方颗粒的疗效是否等同于中药传统复方水煎剂争议,国家应该从化学成分、药理、毒理、药效、临床疗效等方面建立一致性对比研究指南,成分研究要引入药效成分组概念,明确研究方法和一致性可接受的评价标准。依据国家公布的《中药经典方剂目录》,有计划地开展系统的疗效一致性对比基础研究,研究最好由第 3 方机构开展,对化学等量性、生物等效性、药理等效性、临床等效性进行判定。鉴于中药配方颗粒试点生产以来,临床试验与评价基础研究不充分的情况,国家应当适时组织开展大样本量的中药配方颗粒临床再评价研究。开展并建立经典处方配方颗粒合煎与分煎疗效一致性对比研究数据库,对研究资料进行整理和综合评定,归纳结论,实现数据共享,服务临床和监管,也避免不必要的重复实验。一方面为中药配方颗粒的临床合理使用提供更充分的参考依据和指导,保证安全有效,提高中药配方颗粒的认可度。另一方面把经典方剂合煎与分煎对比研究疗效一致性低的建立目录,引导企业优先开发经方(复方)颗粒,对组方的配方颗粒品种进行综合评价和后续研究,其安全性、有效性评价不符合要求的,建立不适用于开发中药配方颗粒品种目录,并撤销已注册相关品种批准文号。这是类似于药品一致性评价的系统工程,国家应建立整体规划,系统考虑,分阶段安排,设立时间节点,并结合药品再评价、再注册工作开展。

3.2.2 有序开发中药经方(复方)颗粒 中药经方颗粒是充分利用积累上千年临床使用经验的经典方剂,保持传统汤剂原汁原味的以水作为溶剂的合煎方法,充分按照先煎、后下、久煎等要求,经提取、浓缩、干燥等现代工艺制成的中药颗粒,工艺的一致保证了其组分、疗效和原方的一致。这是《中医药法》规定经典方剂开发新药免药效、临床试验的依据所在,这种法律规定为开发中药经方颗粒提供了便利。应该遵循传统中医药特点,借鉴日本汉方药、中国台湾科学中药复方颗粒开发实践经验,鼓励企业开发经方(复方)颗粒。目前国家中医药管理局公布了《中药经典名方目录(第一批)》^[29],为了规范这项工作,建议国家在中药经典方剂目录

的基础上,明确配方的剂量折算,建立开发指南,指导企业有序开发。通过5~10年的努力,逐步形成以中药经方(复方)颗粒为主,配方(单味)颗粒为辅的合理局面,既保证中医药辨证施治整体传统特色和经方疗效,又方便临方调剂、加减,让中药经方、配方颗粒以更优质的疗效服务临床。另外还有2个建议:一是由于经方颗粒采取传统群药合煎方式,每味药就有很多成分,多味药成分更多,如果分别要做每味药的特异鉴别和含量测定,工作量会很大,所以制备经方的标准汤剂,并标定为对照提取物,进行比对和“一标多测”更是一种实现整体质量控制、提高检测效率、降低检测成本的途径。二是经方颗粒开发可以尝试采取日本汉方药的方法,或借鉴其工艺严格遵循古法的模式,这或许是一条多快好省的捷径。

3.3 借鉴美国、欧盟原料药药物主控文件(DMF)做法,推动中药配方颗粒的提取产地化

中药配方颗粒产地化提取的最大优势在于去掉了90%以上药渣,大大降低运输成本,这是一种既有利于保证质量又符合市场效率原则的做法。DMF制度由原料药生产企业自己建立,包括原料药生产设施、工艺流程、质量控制及质量体系等详细信息,把相关的信息提供给后续制剂企业,向监管部门备案。档案的建立一般涉及公开和非公开2部分。非公开部分一般是企业的核心内容,比如工艺参数机密,为防止核心机密泄露,由监管部门分发1个DMF号进行保密管理。对于保密文件,监管部门不立即进行审评,当生产企业在其申报的制剂中使用到该注册厂家的原料药时,应提供该厂家相应的DMF号,此时监管部门在审评制剂的同时对其进行审评。有必要对我国目前的中药提取物监管方式进行改进,对中药复方提取物适当放开,借鉴日本的汉方药做法^[1],允许经方颗粒由中药复方提取物直接投料。可以借鉴美国、欧盟原料药DMF方式,提取企业把中药提取物作为原料药按保密和非保密方式向监管报送中药配方颗粒、提取物、饮片、药材生产及质量控制文件。鼓励中药配方颗粒企业自己在产地设立提取分厂,这种方式可靠性更强,日本最大汉方药生产企业津村药业多年前就在中国建立了中药提取厂^[1]。采取国际上成熟原料药管理方式,实现中药配方颗粒提取产地化,在保证质量的前提下,可以大幅降低成本,也对道地药材产地规范化建设起到推动作用,保护当地企业的积

极性,有利于提升我国的中药配方颗粒、经方颗粒在国际上的竞争力。建立统一的国家标准后,可以在调研的基础上,在国家批准的中药配方颗粒试点生产企业内开展产地提取试点,取得成熟经验后逐步推广。

3.4 编制体现中医药辨证施治理论临床用药指南

中医治病讲究辨证施治的整体观念,用药讲究君、臣、佐、使。如果不按中医药传统理论,用药论病不论证,就可能造成中药颗粒不合理使用,影响疗效,甚至产生严重的安全问题,这方面要吸取日本汉方药使用的教训^[2]。鉴于中药配方颗粒、经方颗粒今后更为广泛的临床使用,在完善说明书的基础上,国家应组织专家编写具备中医药特色的配方颗粒临床使用指南,明确证候和病症的关联,实现中医辨证施治与按病论治有机结合;结合中药十八反、理法方要以及药效毒理研究成果,建立配方颗粒配伍及禁忌原则;指导医生尤其是西医医生按照中医药传统理论合理使用中药经方、配方颗粒,保证临床用药的安全有效。另外,保持中医药辨证施治整体理论特色也是我国中药配方颗粒进军国际市场的核心竞争力的关键所在。中药配方颗粒临床用药指南可以和统一的国家标准一并出台,也可以待条件成熟后再出台,定期修订。

3.5 鼓励使用中药配方颗粒智能调配系统

目前中药配方颗粒采用一定克数的单剂量铝塑包装,颗粒折合饮片剂量在包装上标识,这就存在医生开方或药房调配需要折算饮片剂量、颗粒量不便于精准调配等问题,尤其是目前各企业产品折算量不统一情况下,更增加了工作难度。为了解决这问题,试点生产企业开发了中药配方颗粒智能调配系统,并在一些中医院的药房安装使用,中医大夫不需改变开方习惯,通过人工智能技术,系统可根据处方中药饮片的使用量自动折算为配方颗粒的使用量,系统自动取药、称量、调配及封装,单处方剂量的配方颗粒封装在一个密封包装里。与传统手工配药相比,具有剂量准确、调配速度快、降低医生和药房工作量、方便患者使用、减少粉尘污染等优点,有利于提高配方颗粒使用的积极性和患者用药的依从度。应当鼓励企业对现有智能调配系统不断优化,有序地推广使用,协调建立标准和发展指南。

4 结语

中医药是中华传统文化的瑰宝,几千年来为我国

人民的身体健康和繁衍生息做出了巨大的贡献,但传统中药饮片的汤剂煎煮费时、量大难服、携带不便,无法适应现代社会快节奏的需求,难以推广使用。中药配方颗粒是传统中药饮片、汤剂的改良产品,是中药现代化的一项成功探索,具有不须煎煮、即冲即用、方便使用的突出优点,使中药更易于被患者接受,为其更广泛地推广使用创造了条件。经过十几年的试点,中药配方颗粒在开发理念、生产工艺、质量标准、临床应用和监管方式等方面积累了经验,取得了进展。随着产业规模不断扩大,在临床应用中占有越来越重要的地位,但是,由于开始试点时的条件限制,其疗效一致性等基础性研究不充分、不系统的问题也显得越来越突出。有必要对试点工作认真总结,在充分分析、研究和论证的基础上,遵循客观规律,系统地开展基础性研究,科学地解决配方颗粒标准不统一、与传统汤剂不等效等突出问题和争议,否则,不仅会影响其安全有效和质量可控,甚至可能引发社会的质疑和否定,对产业的健康和可持续发展造成致命打击。需要强调的是,鉴于中药配方颗粒具备制剂属性的特点,笔者认为,产品不适于采取由省级监管部门备案的方式,否则易造成安全有效性的隐患。当务之急是尽快建立统一的中药配方颗粒国家标准,做好保证其安全有效和质量可控的基础性工作。有序开展系统的分煎与合煎等效性对比等基础性研究,让科学、客观的配方颗粒疗效一致性数据促进临床合理使用,增强社会认知,逐步形成以经方(复方)颗粒为主、单味配方颗粒为补充的合理局面,保持传统中医药理论的精髓,实现辨证施治与随证加减的统一。在保持中药传统工艺的基础上,科学地采用现代制药和质量控制技术,让中药配方颗粒更安全、更有效、更方便地服务于临床一线,让产业走上标准化、规范化、国际化的健康和可持续发展之路,并扩大中药在国际市场的份额,让中医药更好地为人类健康做贡献。

参考文献

- [1] 杨瑾,加茂智嗣,能濑爱加. 汉方药在日本的发展现状[J]. 中草药,2016,47(15): 2771-2774.
- [2] 张斐姝,蔡舒婷,舒忻,等. 中药配方颗粒的临床运用概况与未来趋势[J]. 中国医药导报,2016,13(16): 70-73.
- [3] 张保国,王学礼,刘庆芳. 中药配方颗粒研究的现状与发展动态[J]. 中国药学杂志,2000,35(7): 487-489.
- [4] 姜伟. 单味中药配方颗粒替代传统中药饮片[J]. 中外健康文摘,2010,7(34): 433.
- [5] 叶殷殷,曹元儿,曹骋,等. 中药配方颗粒研究进展[J]. 临床医学工程,2011,18(5): 807-809.
- [6] 严威忠,王晔,程小明. 独活寄生汤配方颗粒与传统饮片汤剂对类风湿关节炎的疗效比较研究[J]. 中药材,2014,37(4): 1314-1315.
- [7] 王永慧,叶方,杜士明. 中药免煎剂的研究进展[J]. 医药导报,2011,30(6): 773.
- [8] 陆澜清. 2018年中国中药配方颗粒行业发展现状分析原有竞争格局或将被打破[OL]. <https://www.qianzhan.com/analyst/detail/220/180228-e04dbdf1.html>.
- [9] 国家食品药品监督管理总局关于征求《中药配方颗粒管理办法(征求意见稿)》意见的公告(2015年第283号)[EB/OL]. [2015-12-24]. <http://www.sda.gov.cn/ws01/cl1037/140101.html>.
- [10] 王春胜,焦文革. 中药配方颗粒的临床应用及存在问题[J]. 现代药物与临床,2010,25(3): 186-187.
- [11] 赵自明,崔景朝. 中药配方颗粒研究进展(III)——药效学研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(5): 270-274.
- [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] 邓轶渊,高文远,陈海霞,等. 中药复方合煎与分煎的差异性研究进展[J]. 中草药,2005,36(2): 1909-1911.
- [14] 夏云,李志明,朱丹妮,等. 生脉散复方化学动态变化与药效关系的研究——生脉散复方化学的研究(I)[J]. 中国中药杂志,1998,23(4): 220-221.
- [15] 朱丹妮,严永清,李志明. 生脉散复方化学动态变化与药效关系的研究——生脉散复方化学的研究(II)[J]. 中国中药杂志,1998,23(8): 483-485.
- [16] 成海燕. 传统中药汤剂与中药配方颗粒在临床中的应用效果对比分析[J]. 现代诊断与治疗,2015,25(3): 512-513.
- [17] 黄琪,雷鹏,李新中,等. 四物汤配方颗粒汤剂治疗血虚证临床疗效观察[J]. 时珍国医国药,2015,26(1): 127-128.
- [18] 周赞,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.
- [19] 孙源源,施萍. 借助中药配方颗粒推进中药国际化的对策研究[J]. 中草药,2013,44(8): 929-934.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 吕传耕, 康传志, 周良云. 中药配方颗粒标准化研究现状与思路探讨 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(6): 748-752.
- [24] Dan Y, Qian Z Z, Peng Y, *et al.* Revision and improvement of criterion on traditional Chinese medicines in Chinese pharmacopoeia 2015 [J]. *Chin Herb Med*, 2016, 8(3): 196-208.
- [25] 王 杰, 刘 冰, 周 军, 等. 六味地黄配方颗粒与传统汤剂中 6 种有效成分的比较研究 [J]. 中草药, 2015, 46(19): 2887-2891.
- [26] 王明娟, 胡晓茹, 戴 忠, 等. 新型的药品质量管理理念“质量源于设计” [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(8): 948-954.
- [27] 李远辉, 李慧婷, 李延年. 高品质中药配方颗粒与关键制造要素 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3259-3265.
- [28] 薛 健, 徐 燕, 张 秀, 等. 道地与非道地当归药材气味成分比较研究 [J]. 中国药科大学学报, 2002, 23(2): 117-119.
- [29] 国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录 (第一批)》的通知 [EB/OL]. [2018-04-17]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.