

从质量标准复核和审评视角浅析中药配方颗粒标准制定工作(II)

刘洪超¹, 于珊珊², 齐红², 李敏², 董晓弟³, 黄蒙蒙³, 林永强^{1*}, 郭东晓^{1*}

1. 山东省食品药品检验研究院, 国家药监局胶类产品质量评价重点实验室, 山东省中药标准创新与质量评价工程实验室, 中药配方颗粒共性技术山东省工程研究中心, 山东 济南 250101
2. 济南市食品药品检验检测中心, 山东 济南 250102
3. 山东宏济堂制药股份有限公司, 山东 济南 250199

摘要: 中药配方颗粒试点工作结束后, 为满足中医临床需要, 目前国家和各省药品监管部门仍在加紧制定配方颗粒标准。以山东省中药配方颗粒标准复核及审评中遇到的问题为切入点, 针对原料合规性、原料基原区分及名称规范性、制法工序、质控指标和方法合理性等问题进行探讨, 挖掘其产生的深层次原因, 提出关注原料饮片一致性及名称规范性、鼓励和督促企业持续推进生产工艺验证、聚焦检验方法和质量控制指标选择的合理性、构建标准复核及审评标准化体系等建议, 以建立科学合理的质量标准, 推进中药配方颗粒产业更加健康有序, 进而助力我国中药行业高质量发展。

关键词: 中药配方颗粒; 标准制定; 标准复核和审评; 问题及对策分析; 产业发展

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)14-4249-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.14.003

Analysis on formulation of standard of traditional Chinese medicine formula granules from perspective of quality standard review and evaluation (II)

LIU Hong-chao¹, YU Shan-shan², QI Hong², LI Min², DONG Xiao-di³, HUANG Meng-meng³, LIN Yong-qiang¹, GUO Dong-xiao¹

1. Shandong Engineering Research Center for Generic Technologies of Traditional Chinese Medicine Formula Granules, Shandong Engineering Laboratory for Standard Innovation and Quality Evaluation of TCM, NMPA Key Laboratory for Quality Evaluation of Gelatin Product, Shandong Provincial Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, China
2. Jinan Supervision and Inspection Center for Food and Drug Control, Jinan 250102, China
3. Shandong Hongjitang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Jinan 250199, China

Abstract: After the completion of pilot work of traditional Chinese medicine formula granules (TCMFGs), national and provincial medical products administrations are still speeding up the standard formulation of TCMFGs to meet the clinical needs. Problems found in the standard re-examine and the review of TCMFGs in Shandong Province are continued to be taken as breakthrough point, such as compliance of raw material standards, distinction and standardization of raw material base and name, preparation process, and rationality of quality control indicators and methods, etc. Specific reasons for the above problems are excavated in this paper, and suggestion on putting forward to pay close attention to standard consistency and name standardization of raw materials, encouraging enterprises to continuously promote the verification of production process, focusing on rationality of inspection methods and quality control indicators, establishing scientific and reasonable formula particle inspection standards and building a standardized system for standard re-examine and review are put forward, in order to promote healthy and orderly development of the TCMFGs industry, and then help high-quality development of TCM industry.

Key words: traditional Chinese medicine formula granules; standard formulation; standard review and evaluation; problem and countermeasure analysis; industrial development

收稿日期: 2022-02-17

基金项目: 山东省重点研发计划重大科技创新工程项目(2021CXGC010511); 山东省重点研发计划项目(2020RKB24001); 山东省人文社会科学课题(2021-YYGL-44); 山东省食品药品检验研究院平台课题(SDIFDC-KY-1-2021023, SDIFDC-KY-1-2021026)

作者简介: 刘洪超, 男, 副主任药师, 研究方向为中药质量控制与研究。Tel: (0531)81216523 E-mail: superlhc@foxmail.com

*通信作者: 林永强, 男, 主任药师, 博士, 研究方向为中药质量控制及评价研究。E-mail: 13864067104@163.com

郭东晓, 男, 博士, 副主任药师, 研究方向为中药质量控制及评价研究。E-mail: guodx0212@126.com

中药配方颗粒是由单味中药饮片按照标准汤剂的主要质量指标、使用现代化工艺设备制成的颗粒，因其便于调剂、服用、携带的优点，在临床上得到广泛的应用^[1]。临床等效性研究表明，在多个中药传统优势领域，中药配方颗粒与中药汤剂并无明显差异，临床疗效确切^[2-4]。但因缺乏统一标准，市场上流通产品长期执行企业标准，规格不甚统一、质量可控性差，有效性和安全性均有所欠缺^[5-7]。基于此背景下的试点工作结束，制定更加科学严谨的标准，对产业链中原料、工艺等进行规范，能够有力促进中药配方颗粒质量体系的完善。

1 中药配方颗粒质量标准制定现状

1.1 国家及省级标准情况

作为中医药理论指导下传统中药饮片在临床应用中的创新和补充，中药配方颗粒的试点工作已持续 20 余年，其监管政策均依赖原国家药品监督管理局 2001 年颁布的《中药配方颗粒管理暂行规定》。国家药典委员会和国家药品监督管理局分别于 2016、2019 年 2 次对《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》（以下简称《技术要求》）征求意见^[8-9]，此区间也正对应了首批 160 个配方颗粒国家标准的研究、申报和审评过程，并最终颁布为正式标准。2021 年 2 月 1 日，四部委联合发布《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》（2021 年第 22 号）^[10]（以下简称《公告》），并将《技术要求》同步转正^[11]，中药配方颗粒国家及省级标准制定工作在此节点前后取得了长足的进展。截至 2022 年 3 月 31 日，201 个国家标准已公示或颁布；超 4700 个（涉及约 530 个品种）省级中药配方标准公示，其中约 4000 个（涉及约 460 个品种）颁布实施。但据市场需求调研来看，剔除暂认为不宜制成配方颗粒的部分品种外，中药配方颗粒标准仍有 400 个品种以上的缺口。

1.2 山东省标准制定工作情况

山东省中药配方颗粒质量标准制定过程中，鼓励企业参照《中国药典》的研究和编写思路，根据国家局发布的《技术要求》，以《中国药典》等国家标准和山东省地方标准收录的中药饮片为研究对象，按照配方颗粒的自然属性及物质基础，结合山东省临床使用需求，进行全过程的量质传递分析，形成完善的标准草案，再经药品检验机构结合多家企业样品进行复核验证，以确保其科学性、可行性、适用性及在后续执行中的重现性。截至 2022 年 3 月 31 日，山东省药品监督管理局共分 16 批公示中药配方

颗粒标准 268 个，分 4 批颁布其中 238 个^[12-16]。

2 标准复核及审评过程中部分问题、原因及对策分析

本文以山东省中药配方颗粒标准复核及审评中遇到的问题为切入点，针对原料合规性、原料基原区分及名称规范性、制法工序和质控指标和方法合理性等问题进行探讨。

2.1 原料研究及使用相关问题分析

2.1.1 标准研究使用原料与现行法定标准的一致性

根据《技术要求》，中药配方颗粒原料饮片应符合国家标准，没有国家标准的应符合相应省级地方标准。蜜远志（远志）为《山东省中药饮片炮制规范》记载品种，山东省配方颗粒省级标准编制过程中，收到该品种来自省外企业的申报资料。审评过程中发现，研究资料中炮制使用的原料饮片与山东省标准不符。山东省蜜制所用原料饮片为“远志”，而研究资料中所用的原料饮片为“制远志”。依《中国药典》规定，二者差别在于制远志较远志增加了“甘草水煮”的过程，说明该品种不同地域的炮制方式存在差异，其申报资料不符合申报地要求。此外，远志饮片药用部位在《中国药典》版本更迭中发生了变化，2020 年版较 2015 年版在炮制过程中增加了“抽去木心”的操作^[17-19]。该品种标准的研究始于《中国药典》2020 年版执行之前，彼时所用原料仍为未去木心的远志饮片。《中国药典》2020 年版实施后，相应研究资料也需依据该版药典进行研究修订，以保证饮片原料与标准的匹配性。目前，中药配方颗粒省级标准在全国仍处于密集申报阶段，除上述蜜远志（远志）外，山东省在审评中还收到药材及饮片药用部位或炮制方式等与地方标准不符的品种，如石见穿（使用地上部分，与山东省使用全草不同）^[18,20]、酒川芎（炮制辅料为白酒，与山东省使用黄酒不同，炒制火候控制不同）^[18,21]等。此类同名异物品种若忽略原料基原及饮片炮制的地域符合性问题，将会影响地方临床用药的规范性，建议企业在研究时放宽视野，根据不同地区药材饮片地方标准，尽可能同时收集样品进行比较研究，以便实现对其质量的差异区分或对标准初步进行统一，避免多地多单位重复研究造成的资源浪费，推进标准申报工作高效展开。

2.1.2 原料基原区分与名称规范性问题

中药配方颗粒命名以中药饮片名加“配方颗粒”构成，对于不同基原或临床习用需区分特定产地的品种，名称

中加括号标注其植物(动物)中文名,部分按采购时间等限定条件进行区分的品种,在法定标准中也应进行分列。在已发布的国家标准和山东省标准中,多基原品种占比超3成,制成配方颗粒后,同品种将会有多个细分品种在医疗机构中流通使用。如茵陈配方颗粒,其植物基原有滨蒿 *Artemisia scoparza* Waldst. et Kit.和茵陈蒿 *A. capillaris* Thunb.,按照采收季节又分为绵茵陈和花茵陈^[19],交叉后配方颗粒存在4个品种,如“茵陈(滨蒿【绵茵陈】)配方颗粒”(国家标准)和“茵陈(茵陈蒿【绵茵陈】)配方颗粒”(山东省标准)。

除根据基原进行区分的植物药品种外,部分其他类别品种的区分原则尚存争议。如五倍子配方颗粒,其来源为植物体受昆虫寄生或产卵等刺激后细胞异常分化所致的虫瘿,产生机制暂不明确。《中国药典》中虫瘿产生过程中被寄生植物包括了盐肤木 *Rhus chinensis* Mill.、青麸杨 *R. potaninii* Maxim.和红麸杨 *R. punjabensis* Stew. var. *sinica* (Diels) Rehd. et Wils.^[19],而药材依据外形不同又分为“肚倍”和“角倍”。五倍子作为中药商品,市场根据外形对其进行商品细分,但临床使用区别不明确,且二者物质基础研究薄弱,化学成分的差异研究尚不充分,申报单位据此对中药配方颗粒进行区分的合理性尚待商榷,故山东省配方颗粒标准中暂未进行区分,统一为“五倍子配方颗粒”。另如大腹皮,《中国药典》基原中按照采收季节和加工方式区分为“大腹皮”和“大腹毛”^[19],饮片也进行了分列,在饮片名称已同药材基原进行了对应的情况下,依据《技术要求》命名原则,山东省标准“大腹皮配方颗粒”系指前者。再如牵牛子的植物来源包括裂叶牵牛 *Pharbitis nil* (L.) Choisy和圆叶牵牛 *P. purpurea* (L.) Voigt^[19],流通品种细分为“黑丑”和“白丑”,虽未在法定标准中区分,但性状有所差别。文献报道,裂叶牵牛据花色不同产出的种子颜色不同^[22]。研究单位使用占比更大的“黑丑”进行了相关研究,并将配方颗粒命名为“牵牛子(裂叶牵牛【黑丑】)配方颗粒”。其研究资料与市场及临床使用匹配,但不符合法定标准相关要求,因此山东省标准名称仍使用“牵牛子(裂叶牵牛)配方颗粒”,并建议起草单位继续对“白丑”的数据进行积累并对标准加以整合统一。

除原植物或采收时间等影响药材基原的不确定性外,法定标准的版本更迭带来的名称变更亦需在

研究和审评过程中注意。如决明子在《中国药典》2015年版中基原为决明 *Cassia obtusifolia* L.或小决明 *C. tora* L.,《中国药典》2020年版在原植物拉丁名不变的情况下,基原变更为钝叶决明 *C. obtusifolia* L.和决明(小决明) *C. tora* L.^[17,19],在维持原植物来源的情况下对二者的名称均做了变更。

中药配方颗粒的名称规范性可能给生产、检验及临床使用等产生一定影响,中药材及饮片地方标准的一物多名和一名多物现象,在中药配方颗粒品种的跨省申报中应引起重视,部分细微区别是否与质量关联,可通过地方指导原则或专家评估予以明确;多基原品种依法定标准进行准确划分的同时,外延至商品的别名俗称或等级细分等,列入品种法定名称是否恰当也需加以注意。药典和各省地方标准作为规范中药配方颗粒名称的准绳,应严格遵守并在起草和审评中细致把关,必要时应结合中药商品学和临床使用综合研究判定。

2.2 【制法】项常见问题及分析

【制法】项不等同于生产工艺,主要记载规定大生产中的主要步骤和必要的技术参数,一般应明确提取溶剂类型、关键工序步骤及其他必要条件。制法不属于检验项目,但和原料一同成为影响中药配方颗粒质量的2大关键因素。在饮片制成为中药配方颗粒的过程中,【制法】项下收录的工序和参数直接影响成品质量。标准复核及审评过程中发现的问题,主要集中在出膏率范围设定、挥发油提取及加入(含挥发油品种)等方面。

2.2.1 出膏率范围设定 中药配方颗粒的出膏率为干浸膏量与饮片投料量的比值,以15批次以上标准汤剂的出膏率均值±3倍标准偏差或均值±30%的范围作为拟定基准。出膏率范围与中药配方颗粒的成品规格关联,而原料质量和提取工艺差异又是决定实际出膏率的主要因素。标准汤剂制备的参考依据为《医疗机构中药煎药室管理规范》,但因其未对具体品种的使用进行细化说明,企业间对同一个品种的处理存在不同的理解,导致其中相关参数测定结果差异显著。体现在大生产中,原料破碎程度、提取容器、加水量、提取时间和温度等,均会导致实际出膏率的不同,对应样品规格则会产生较大差异。山东省中药配方颗粒标准编制工作启动前期,对市售部分品种的规格进行了统计,有品种规格最大相差5倍以上,部分品种规格数据见表1。

由表1可看出,多家企业申报同一中药配方颗

表1 标准统一前部分中药配方颗粒品种规格对比

Table 1 Comparison on specifications of some traditional Chinese medicine formula granules before standard unification

品种名称	规格(每克中药配方颗粒相当于饮片克数)		
	A企业	B企业	C企业
茯苓配方颗粒	12.5	12.5	2.2
海金沙配方颗粒	12.5	/	4.3
丝瓜络配方颗粒	6.6	15	10
大腹皮配方颗粒	5.5	15	10
姜半夏配方颗粒	2.2	1.7	5
益智仁配方颗粒	4	/	8.3
水红花子配方颗粒	13.5	25	/
荔枝核配方颗粒	6.5	4	8.3
苏木配方颗粒	10	/	6.2
猪苓配方颗粒	14	20	10

“/”代表该企业暂不生产此品种

“/” means that the enterprise does not produce this variety

品种时,出膏率和规格的统一在标准审评过程中尤其需要注意。一般对标准汤剂制备的合理性进行评估后,汇总各企业数据,综合拟定出膏率范围,以实现不同企业合规产品的包容。

另外,《技术要求》从安全性出发,对辅料用量加以限制,要求其与中间体(浸膏或干膏粉,以干燥品计)之比一般不超过1:1。但个别品种若严格控制辅料用量,会导致规格折算过大,可能给临床使用带来不便。如急性子配方颗粒规格为每克相当于饮片10g,《中国药典》2020年版规定用法用量为3~5g,其配方颗粒每剂次最小用量低至0.3g,加之该品种有小毒,调配不准确可能带来用药安全性风险。对于此类品种,建议适当增加辅料用量,并在申报材料中阐述原因。此外,部分矿物药(石膏、滑石等)、动物药(海螵蛸、瓦楞子等)的出膏率偏低,为调配方便,申报单位拟定的规格中辅料使用比例超过50%,牡蛎等个别品种最大辅料用量甚至超过98%,更有品种在成品中混入原粉使用,不符合《技术要求》相关规定,暂认为其不适宜制备成中药配方颗粒^[23]。

标准制定的意义在于促进不同企业间同品种的质量均一、稳定,只有在出膏率范围上达成一致,才能统一品种规格,进而控制产品质量。出膏率范围作为质量标准中的限定性参数,其主导权归于标准起草单位,拟定参数的数据支撑均来源于起草过程中标准汤剂的相关研究。山东省中药配方颗粒标

准审评过程中,对于申报材料中出膏率范围过窄的品种,结合相关企业反馈中的标准汤剂数据,综合大生产实际情况,在限度要求内对范围进行适当调整,并鼓励企业在后续生产过程中继续积累数据,以期完善修正。

2.2.2 挥发油提取及加入 《技术要求》中规定,对于中药饮片含挥发油且传统煎煮需后下的品种,商业规模生产时可先行提取挥发油,然后按标准汤剂中挥发油含量转移率范围,计算所含挥发油量,按比例重新加入^[11]。在已发布的238个山东省中药配方颗粒质量标准中,18个品种在水煎煮提取过程中,同步收集挥发油后以辅料包合;1个品种先行使用水蒸气蒸馏,并使用辅料对相应成分进行吸附。上述品种均在后续的工艺中,将挥发性成分处理后按比例重新进行了加入。

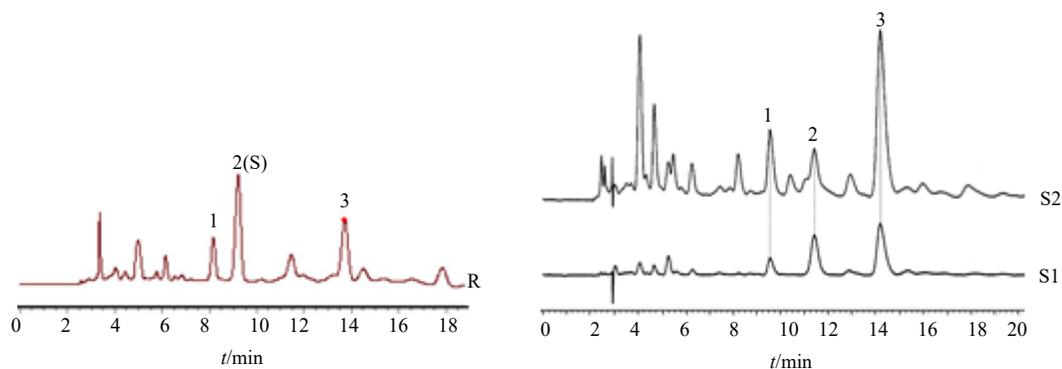
挥发油性质不稳定,易挥发损失,其再加入工序的操作争议点,主要在于加入顺序为清膏干燥前还是干燥后。经企业调研及工艺审评资料查阅,挥发油包合后,与清膏同步喷干过程受热损失,转移比例可控性差,批间差异较大;此外,因大生产煎煮、浓缩、干燥连续进行,清膏干燥与挥发油处理的工序衔接要求苛刻,难以保证同批次对应混合。基于产品质量批间稳定性考虑,将挥发油包合物加入工序置于干燥后、制粒前进行更为科学合理,挥发性成分的可控性更强。

中药配方颗粒为单味药水提浓缩而成,貌似简单的工艺背后,是不同企业间差别迥异的工艺参数。在注意原料质量的同时,关键制备工艺的影响必须着重考量,如何通过控制大生产过程来还原配方颗粒与标准汤剂质量的统一,仍需持续的数据积累和工艺调试。

2.3 质控指标和方法合理性探讨

2.3.1 对照图谱拟合的合理性 《技术要求》中规定,研究过程中应建立中药材、中药饮片、标准汤剂、中间体、中药配方颗粒的特征图谱或指纹图谱,用相似度评价软件生成各自的对照图谱,对照图谱间应具相关性,并具有明确的量质传递规律。在复核检验过程中,发现某配方颗粒品种【特征图谱】项下供试品特征图谱在峰1和峰2附近有干扰峰,而对照药材特征图谱和标准草案所附图谱相应位置干扰较小,结果见图1。

经相似度评价软件计算,在与标准拟合图谱的相似度比较中,对照药材较供试品相似度更高。申



R-标准草案所附图谱 S1-对照药材图谱 S2-供试品图谱

R-chromatogram in draft standard S1-chromatogram of control medicine materials S2-chromatogram of test sample

图1 某品种对照及样品实测图谱

Fig. 1 Chromatogram in standard and sample testing of one variety

报材料中显示, 标准起草过程中使用了 15 批标准汤剂及 3 批大生产成品数据拟合生成对照图谱, 但前者与对照图谱的契合程度明显更好, 说明在汤剂到成品的量质传递过程中有成分变化。大生产成品批次量不足可能是导致上述问题的主要原因。建议起草单位在生成对照特征图谱时, 应尽量积累足够批次成品图谱进行拟合。只有在标准汤剂与成品图谱差异较小的情况下, 方可添加标准汤剂图谱进行补充; 若图谱间差异明显则应慎重使用, 并对量质传递变化的原因进行考察, 通过工艺修正实现对标准汤剂的准确还原。

2.3.2 指标成分及测定方法选择的合理性 质量

控制是标准建立的核心内容和最终目的, 选择合理的指标成分、使用准确适宜的方法是保证方法可行性和适用性的通用准则。《技术要求》规定, 应选取与功能主治及活性相关的专属性成分、原型成分, 避免选择无专属性的指标成分, 并应选择具有专属性的方法。但是, 部分标准中薄层鉴别、特征图谱/指纹图谱和含量测定项下使用的对照物质专属性较差。如绿原酸等有机酸类成分、核苷和氨基酸类成分、果糖等单糖类成分等在多个品种的定性定量分析中均有使用, 相关品种见表 2。此类中药配方颗粒品种有待在后续研究中增强指标成分的专属性。

槐花(槐米)配方颗粒标准草案中, 特征图谱

表2 部分中药配方颗粒标准中对照品使用及指认情况

Table 2 Use and identification of reference substance in standard of some traditional Chinese medicine formula granules

品种名称	特征图谱使用及指认成分	含量测定成分
拳参配方颗粒	没食子酸、绿原酸	没食子酸
白茅根配方颗粒	绿原酸	绿原酸
炒苍耳子配方颗粒	新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸	绿原酸
白英配方颗粒	新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸	绿原酸
冬葵果配方颗粒	咖啡酸	咖啡酸
藕节炭配方颗粒	5-羟甲基糠醛	总多酚(以没食子酸计)
酒黄精(多花黄精)配方颗粒	尿苷、5-羟甲基糠醛	果糖
猫爪草配方颗粒	尿苷、5-羟甲基糠醛	尿苷
韭菜子配方颗粒	尿苷、腺苷	腺苷
清半夏配方颗粒	尿苷、鸟苷、色氨酸	琥珀酸
薤白(小根蒜)配方颗粒	尿苷、腺苷、鸟苷、色氨酸	鸟苷
莲子配方颗粒	腺苷	蔗糖、棉子糖、水苏糖
南沙参(轮叶沙参)配方颗粒	色氨酸	色氨酸
黄精(多花黄精)配方颗粒	色氨酸	果糖
玉竹配方颗粒	果糖、D-无水葡萄糖	果糖、D-无水葡萄糖

与含量测定项下均使用芦丁、山柰酚-3-*O*-芸香糖苷、水仙苷和槲皮素 4 种成分检测, 含量限度以 4 个成分总量计算, 见图 2。查阅申报资料发现, 芦丁在 4 个成分的总量中占比为 80%~90%, 山柰酚-3-*O*-芸香糖苷和槲皮素的总量占比不到 10%, 故含量限度主要取决于芦丁, 其余成分贡献较小。在已进行定性检测的情况下, 其余成分计入总量的意义不大。芦丁属黄酮苷类化合物, 槲皮素为其苷元, 芦丁在一定条件下可脱糖水解为槲皮素^[24], 规定二者的相对峰面积比值可与工艺关联, 较单纯测定总量更有意义。

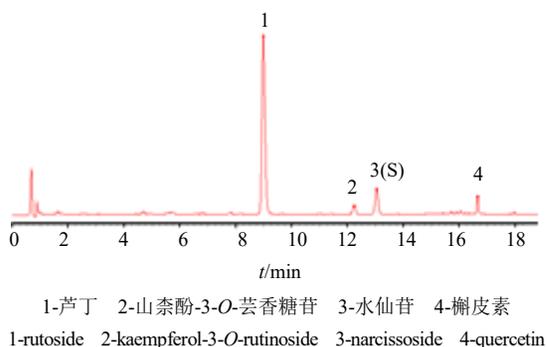


图 2 槐花(槐米)配方颗粒特征图谱

Fig. 2 Characteristic chromatogram of *Sogorae Flos* (Huaimi) formula granules

柏子仁配方颗粒标准草案中, 以穿心莲内酯作为指标成分建立了其中总二萜的紫外-可见分光光度法的含量测定方法。有学者选用半日花烷型二萜内酯(穿心莲内酯)为指标, 测定柏子仁中的总二萜含量^[25], 柏子仁配方颗粒样品测定方法与该文献基本相同。但考虑到配方颗粒以水为提取溶媒, 成品以水溶性成分为主, 而穿心莲内酯等二萜类成分水溶性差^[26], 由饮片向成品中转移少, 柏子仁配方颗粒以此作为含量测定指标成分的合理性有待商榷。柏子仁作为富含油脂的种子类药材, 在制成配方颗粒后, 如何选取更具专属性的指标成分尚待进一步的物质基础研究。另外, 紫外分光光度法专属性亦较差, 建议采用液相色谱法等专属性更强的测定方法。

中药配方颗粒质量标准制定的特殊之处在于标准汤剂的使用和量质传递概念的引入。标准汤剂作为衡量中药配方颗粒的物质基准, 是中药配方颗粒在标准研究过程中守正创新的重要举措, 其涵盖了饮片代表性、制备工艺与传统制法的一致性, 保证了疗效和质量的均一稳定。量质传递则是药材-饮片-标准汤剂-颗粒全过程质量控制的主要表征, 指标的选

择、方法的建立涉及整个研究过程, 其选择应严谨、慎重, 兼顾有效性和专属性, 促进“最严谨的标准”在配方颗粒相关工作中落地生根。

3 对中药配方颗粒标准制定的思考与展望

中药配方颗粒作为适应现代快节奏生活的新兴产品, 其标准化是整个产业进步和发展的需求, 配方颗粒的质量统一能够推动行业整体的进步^[27]。基于项目组承担的山东省中药配方颗粒标准复核及技术审评工作, 结合上述问题, 对现阶段配方颗粒标准制定工作提出以下意见和建议。

3.1 推动原料、工艺与标准的有机融合, 促进产业规范化

原料使用规范性上, 根据《技术要求》和山东省标准制修订工作程序^[28], 中药配方颗粒的研究及复核、审评时间跨度大, 且多地区间同品种存在差异, 这要求申报企业在研究过程中充分考虑标准的时效性并积极对地域间同物异名品种的情况进行掌握, 以保证后期国标及多地区省标申报的合规。涉及多基原品种时, 细分研究时应充分考虑原料与品种对应的合规及合理性, 品种或名称的区分应与法定要求及实际使用相符, 作为饮片的补充与其在临床应用中统一。

工艺标准化方面, 中药配方颗粒标准公示到颁布时间短, 企业方法验证工作量大, 验证内容除方法可行性和限度合理性外, 【制法】项下的出膏率范围、辅料使用量及挥发油包合等, 也需结合标准汤剂研究及历史生产数据进行比对。通过标准实施后的生产参数和检验数据积累, 为标准完善提供数据支撑, 对全链条的质量控制赋能, 进而反哺配方颗粒在安全性、有效性和稳定性上不断提升^[29]。

标准专属性研究中, 因失去了性状等经验鉴别方式, 配方颗粒标准中可结合 DNA 条形码等新技术, 多维度对原料基原及质量综合评价。常规检验项目应充分考虑目标成分与标准汤剂匹配性, 结合量质传递情况, 保证测定成分的代表性和方法的适用性^[30-31]。药材基原选择及判断准确、检验方法及指标成分设定合理, 才能保证配方颗粒标准的科学、严谨和适用。

3.2 构建标准复核及技术审评标准化体系, 助力行业健康有序发展

作为标准制定流程中的重要环节, 标准复核在验证方法可行性和适用性的同时, 要对方法中可能存在的问题缺陷进行提醒并尽可能给出解决方案或

修订建议;技术审评则要站在标准应用后的角度,延伸考量可能在基层检验工作中带来的困难和不便,最大程度保证标准的严谨与适用^[32-33]。在配方颗粒国家及省级标准制定过程中,应增强企业与检验机构的技术交流,完善标准复核及技术审评细则,明确关键技术要点,构建标准复核及技术审评标准化体系。既要充分调动检验人员及审评专家的积极性,鼓励建言献策、提出问题,又要设立统一的尺度和权限,保障复核及审评过程的公平、公正、公开,标准制定严格遵循“成熟一个、审核一个、发布一个”的原则,顺应科技和行业发展规律。通过标准复核及技术审评标准化体系的构建,营造中药配方颗粒产业健康有序的良好势头,从而助力中药行业的高质量发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 何军,朱旭江,杨平荣,等. 中药配方颗粒的现状与发展新思路 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4717-4725.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药监局 国家中医药局 国家卫生健康委 国家医保局关于结束中药配方颗粒试点工作的公告(2021年第22号) [EB/OL]. [2021-02-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210210145856159.html>.
- [3] 黄思慧,梁智,孔施洁. 比较中药配方颗粒与传统中药饮片的临床疗效 [J]. 北方药学, 2020, 17(4): 176-177.
- [4] 王金,廖元冠,许江华. 传统中药饮片调剂方式与中药配方颗粒调剂方式的临床应用价值比较 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(9): 202-204.
- [5] 王巧焱. 传统中药饮片调剂方式与中药配方颗粒调剂方式的临床价值比较 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2021, 38(6): 704-705.
- [6] 马鸿雁,王静宜,刘倩,等. 中药配方颗粒研究进展 [J]. 中药与临床, 2018, 9(3): 67-70.
- [7] 李泓乐,谭文红. 中药配方颗粒临床等效性研究现状探析 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(10): 199-201.
- [8] 叶心怡,陈更新. 关于中药配方颗粒临床应用价值的思考 [J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(16): 217-218.
- [9] 国家药典委员会. 关于征求《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》的通告 [EB/OL]. [2016-08-05]. <https://www.chp.org.cn/gjyjw/xwjx/3095.j.html>.
- [10] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司公开征求《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》意见 [EB/OL]. [2019-11-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20191108160401438.html>.
- [11] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的通告(2021年第16号) [EB/OL]. [2021-02-10]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-02/11/content_5586817.htm.
- [12] 山东省药品监督管理局. 山东省中药配方颗粒标准(第十六批)公示 [EB/OL]. [2022-03-24]. http://mpa.shandong.gov.cn/art/2022/3/24/art_101747_10320422.html.
- [13] 山东省药品监督管理局. 山东省药品监督管理局关于发布实施《山东省中药配方颗粒标准》(第一批)的公告 [EB/OL]. [2021-10-11]. http://mpa.shandong.gov.cn/art/2021/10/11/art_101747_10308472.html.
- [14] 山东省药品监督管理局. 山东省药品监督管理局关于发布实施《山东省中药配方颗粒标准》(第二批)的公告 [EB/OL]. [2021-10-26]. http://mpa.shandong.gov.cn/art/2021/10/26/art_101747_10309659.html.
- [15] 山东省药品监督管理局. 关于发布实施《山东省中药配方颗粒标准》(第三批)的公告 [EB/OL]. [2021-12-31]. http://mpa.shandong.gov.cn/art/2021/12/31/art_101747_10315035.html.
- [16] 山东省药品监督管理局. 关于发布实施《山东省中药配方颗粒标准》(第四批)的公告 [EB/OL]. [2022-01-29]. http://mpa.shandong.gov.cn/art/2022/1/29/art_101747_10316855.html.
- [17] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 156-157.
- [18] 山东省食品药品监督管理局. 山东省中药饮片炮制规范(2012年版)上册 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2012: 300-302.
- [19] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 163-164.
- [20] 北京市中药材标准 [S]. 1998: 58-60.
- [21] 四川省食品药品监督管理局. 四川省中药饮片炮制规范(2015年版) [M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2016: 60.
- [22] 刘春生,马泽新,常立军. 黑丑和白丑的考证 [J]. 中药材, 1995, 18(8): 420-421.
- [23] 王晨,时政,刘钱,等. 不适宜制备中药配方颗粒的中药材品种探讨 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5775-5781.
- [24] 徐萌萌,沈竟,徐春,等. 槐米固态发酵提高槲皮素含量的研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(3): 704-706.
- [25] 周静,许一凡. 柏子仁化学成分与药理活性研究进展 [J]. 化学研究, 2019, 30(4): 429-433.
- [26] 张刘红,王长虹. 穿心莲内酯理化性质及其制剂研究进展 [J]. 上海医药, 2021, 42(1): 19-31.
- [27] 吕朝耕,康传志,周良云,等. 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.
- [28] 山东省药品监督管理局. 山东省中药配方颗粒质量标准制修订工作程序 [EB/OL]. [2021-02-10]. http://mpa.shandong.gov.cn/art/2021/6/28/art_101747_10313794.html.
- [29] 黄哲,赵祥琦,林学怡,等. 基于药品全生命周期的中药监管模型的构建研究 [J]. 中草药, 2021, 52(17): 5465-5474.
- [30] 马双成,王莹,魏锋. 中药质量控制未来发展方向思考 [J]. 中国药学杂志, 2021, 56(16): 1273-1281.
- [31] 林永强,林林,焦阳,等. 基于Q-Marker理论的化学标识物研究及应用 [J]. 中国药学杂志, 2020, 55(2): 161-166.
- [32] 徐玉玲,雷燕莉,曾立,等. 中药配方颗粒品种统一标准的有关问题探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5389-5394.
- [33] 林环玉,伍振峰,曾丽华,等. 中药配方颗粒发展现状及产业升级对策分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(8): 1161-1165.

[责任编辑 崔艳丽]