

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(III)

于姗姗¹, 郭东晓², 张秋红¹, 王海燕³, 杨纯国⁴, 孟庆廷⁵, 刘洪超^{2*}, 林永强^{2*}

1. 济南市食品药品检验检测中心, 山东 济南 250102

2. 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

3. 泰安市食品药品检验检测研究院, 山东 泰安 271000

4. 山东一方制药有限公司, 山东 临沂 276000

5. 青州尧王制药有限公司, 山东 潍坊 261000

摘要: 中药配方颗粒试点工作结束后, 配方颗粒进入了新的历史阶段。以山东省配方颗粒标准制定过程中收到的反馈意见及标准执行中遇到的问题为切入点, 主要包括药材基原和饮片使用规范性、与生产工艺相关指标的统一、质量控制项目的修订、特征图谱的结果判定等, 提出了促进新技术的推广应用, 提高智能制造水平; 致力新型标准物质的研究, 开发中药配方颗粒对照制剂; 构建优质优价体系, 基于中药配方颗粒对照制剂进行质量等级评价; 推进配方颗粒监管及检验检测人才队伍建设, 形成长效监管机制等促进产业高质量发展的建议, 以期让配方颗粒能够持续健康的发展。

关键词: 中药配方颗粒; 标准制定; 反馈意见; 对照制剂; 优质优价; 等级评价; 长效监管机制

中图分类号: R288 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)14-4256-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.14.004

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

YU Shan-shan¹, GUO Dong-xiao², ZHANG Qiu-hong¹, WANG Hai-yan³, YANG Chun-guo⁴, MENG Qing-ting⁵, LIU Hong-chao², LIN Yong-qiang²

1. Jinan Supervision and Inspection Center for Food and Drug Control, Jinan 250102, China

2. 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

3. Taian Institute for Food and Drug Control, Taian 271000, China

4. Shandong Yifang Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276000, China

5. Qingzhou Yaowang Pharmaceutical Co., Ltd., Weifang 261000, China

Abstract: After the completion of pilot work of traditional Chinese medicine formula granules (TCMFGs), the formula granules have entered a new historical stage. Feedback received during the formulation of standard of TCMFGs in Shandong Province and problems encountered in the implementation of standard are taken as the starting point in this article, mainly including the origin of medicinal materials and standardization of use of decoction pieces, unification of indicators related to the production process, revision of the quality control items, determination of results of the characteristic map, etc. A series of suggestions to promote the high-quality development of the industry, such as promoting the popularization and application of new technologies and improving the level of intelligent manufacturing. Research of new reference materials and development of TCMFGs control preparation are committed. And

收稿日期: 2022-05-07

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: 于姗姗, 女, 副主任药师, 研究方向为中药质量控制与研究。Tel: (0531)55515960 E-mail: yssyb@126.com

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

刘洪超, 副主任药师, 研究方向为中药质量控制。E-mail: superlhc@foxmail.com

a high quality and good price system is built, and the quality grade based on control preparation of TCMFGs is evaluated. Construction of talent team for supervision, inspection and testing of TCMFGs are promoted, and long-term regulatory mechanism is formed, in order to make TCMFGs sustain healthy development.

Key words: traditional Chinese medicine formula granules; standard formulation; feedback; control preparation; high quality and good price; grade evaluation; long-term regulatory mechanism

中药配方颗粒国家试点工作结束后,伴随着196个中药配方颗粒国家标准和数千个省级标准的颁布执行^[1-3],中药配方颗粒进入了新的历史阶段。不同于前期试点阶段产品执行企业标准,《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》)将中药配方颗粒质量控制提升到一个崭新的高度,更加严格的检验检测将保证中药配方颗粒能够成为中药饮片的有效补充,为后续临床使用中与汤剂药效的一致性奠定了基础^[4]。

中药配方颗粒标准历经研究、复核、申报和发补,对符合要求的品种进行挂网公示,再根据反馈信息予以审评修订,经主管部门核准后发布实施。其中审评工作包括初审、发补复审及反馈复审多轮审核,主要是通过对原料、标准汤剂、工艺、标准研究及复检验证资料的完整性审查,结合检验项目方法选择及限度制定合理性评估,并按照《中国药典》和《技术要求》统一格式对过审品种的标准正文进行规范后公示。公示期间,相关生产企业对公示标准进行验证,并提出反馈意见,评审专家委员会对所附数据支撑的意见和建议进行复审论证并据实予以修订,经主管部门核准后在官方网站以公告形式颁布实施^[5]。本文根据企业对标准公示或执行后的反馈,将标准执行过程可能遇到的问题抽丝剥茧,结合山东省中药配方颗粒标准复核和审评中的经验积累和调研情况,进而条分缕析,为后续的标准制定和执行提供参考。

1 药材基原和饮片使用规范性

《技术要求》规定,中药配方颗粒命名以中药饮片名加“配方颗粒”构成,不同基原品种应在名称中加括号予以标注。《中国药典》中老鹳草基原包括牻牛儿苗科植物老鹳草 *Geranium wilfordii* Maxim. 和野老鹳草 *G. carolinianum* L., 其性状相近。申报材料中仅附有药材照片,未附原植物图像信息。老鹳草(老鹳草)配方颗粒公示期间,起草单位对原料药材重新进行分子鉴定,显示药材基原实为野老鹳草,故申请对原料研究资料进行修订。结合鉴定报告及反馈修订意见,正式标准中将老鹳草(老鹳

草)配方颗粒更正为老鹳草(野老鹳草)配方颗粒,并对基原进行了修订。除上述品种外,山东省中药配方颗粒标准审评中另有其他品种无法根据申报材料中所附信息判定基原,项目组综合考虑后,针对此类品种,要求申报单位同时提供原植物或药材实物,以辅助确定基原。

金樱子肉配方颗粒为山东省首批公示品种,申报材料中使用名称为“金樱子配方颗粒”。金樱子饮片为《中国药典》2005年版收载,金樱子肉饮片为《中国药典》2020年版收载,均为法定标准,二者差别在于前者净、洗后直接干燥,后者则需“略浸,润透,纵切两瓣,除去毛、核,干燥”。在饮片炮制研究中,起草单位通过比较指标成分含量,发现纵切后不去毛、核与按金樱子肉法定标准处理差异较小,故按前者方法处理后进行相关研究。初审中根据其物质基础研究及《中国药典》2020年版饮片收载情况,将其更名为金樱子肉配方颗粒。公示后企业反馈名称与申报材料不符,建议恢复为“金樱子配方颗粒”,复审认为该品种研究用饮片与金樱子、金樱子肉均不相符,决定不予采用,并重新接收了其他企业同品种的申报。

2 与生产工艺相关的反馈

中药配方颗粒标准申报中接收到的大多为独家申报品种,起草单位拟定的限值或判定依据经审评认为基本合理的,数据调整相对较少。对同一配方颗粒品种多家单位同时申报的,在综合审评后择优选取。平行审评过程中,制法中的投料量、规格、出膏率、挥发油提取加入及辅料使用,检验项目中的判定依据及限度范围等均会依据多家申报数据综合考量修订后再予公示。而企业的反馈意见也多集中于饮片投料量及规格、出膏率、溶化性等几个主要项目或参数。

2.1 饮片投料量及规格

中药配方颗粒制法中投料量决定规格,《技术要求》中引入“规格(投料量与制成总量的比值)”项,取代了以往当量(往往大于或远大于投料产出比)的说法,与当量及制成量(制成总量与投料量的比

值)相比,更加科学合理。某种子类药材品种标准公示后,起草单位反馈,针对该品种配方颗粒的原料含脂肪油较多,生产中喷雾干燥黏机严重,需在喷雾干燥步骤加入辅料改善黏机情况,尝试按制成药量20.0%~33.3%加入辅料,喷干黏机情况随辅料用量加大逐步改善,按制成药量22.2%(饮片原料投料量为4500g)加入辅料,仍有大量膏粉黏于喷干塔和分离器上,产品的稳定性和均一性较差;制成药量调整至33.3%(投料量为3000g)时,喷干粉结块现象改善,生产过程较为顺畅,建议将投料量调整至3000g。但资料中未提及与公示标准中投料量4000g时的黏机结块现象比较,原申报资料中工艺中描述生产过程顺畅,因此未做改动。

国家标准与省级标准中,同品种不同基原间的规格差异给处方调配和跨省销售带来一定挑战,山东省标准对不同基原的同品种,尽量与已有国家标准或已发布品种实现规格统一,如威灵仙(棉团铁线莲)配方颗粒省级标准与威灵仙(东北铁线莲)配方颗粒省级标准、黄精(滇黄精)配方颗粒省级标准与黄精(多花黄精)配方颗粒省级标准、大黄(掌叶大黄)配方颗粒省级标准与大黄(药用大黄)配方颗粒国家标准。随着国家标准及省级标准的陆续发布,多基原品种在规格上的不统一是否会对调配及销售形成壁垒需加以考虑。

2.2 出膏率

中药配方颗粒出膏率的拟定依据为标准汤剂,需选用不少于15批有代表性的原料,遵循中医药理论,按照临床汤剂煎煮方法规范化煎煮、固液分离、浓缩、干燥制得干膏,以其与饮片使用量的比值确定出膏率范围。标准汤剂的出膏率是用适量标准汤剂浓缩液,冷冻干燥后称量折算得出,标准收载范围则为出膏率 ± 3 倍标准偏差(SD)或均值 $\pm 30\%$,结合标准汤剂实测数据综合评判,既要兼顾

异常值的剔除和波动范围的可接受性,又要兼顾《技术要求》中辅料用量最小化(一般不超过50%)的原则。为保证标准正式实施后的适用性,审评中综合起草与反馈中标准汤剂的出膏率数据及辅料使用情况,结合原料和标准汤剂的工艺特性,进行相应修订。

依照《技术要求》,出膏率范围的拟定应对测定数据的合理性进行评估,数理统计中明显离群的批次应予以剔除,并视情况补充后再进行计算。另外因取样量和加水量多依据煎煮容器而定,其在操作过程中具有一定主观性,加之饮片片型、滤过条件等客观原因,不同企业对同一品种的出膏率测定弹性范围较宽,在对饮片和标准汤剂的合规性判断后,山东省标准审评中对同品种多家报送的标准汤剂参数多给予包容态度,与反馈数据一并汇总后统计得出均值及SD值,再辅以实测值范围对出膏率进行调整。部分品种修订情况见表1。

2.3 溶化性

根据《中国药典》凡例及通则颗粒剂项下要求,配方颗粒应参照可溶性颗粒相关要求执行,其溶化性检查法为“取供试品10g(单剂量包装取1袋),加热水200mL,搅拌5min,立即观察”^[7]。富含淀粉类成分的饮片,因淀粉等大分子物质的结构呈链状不易溶于水,在煎煮过程也易糊化;种子类药材富含油脂,煎煮过程会向汤剂中转移,因油水不相混溶原理不易溶于水;含黏液质类成分较多的药材,容易黏附成团不易溶于水。而且配方颗粒为沸水条件提取、趁热滤过,制粒后再进行溶化性检查时,使用热水温度为70~80℃,存在部分成分无法复溶的可能,造成混悬或沉淀等状态。

参照炒薏苡仁配方颗粒等品种的国家标准规定,对此类配方颗粒的溶化性描述中加入“必要时加热煮沸5min”的操作,以尽量还原煎煮滤过后的状态。另外,中药配方颗粒溶化性检查取样量也不

表1 山东省部分中药配方颗粒标准出膏率修订情况

Table 1 Revision of paste rate in standard of TCMFGs in Shandong Province

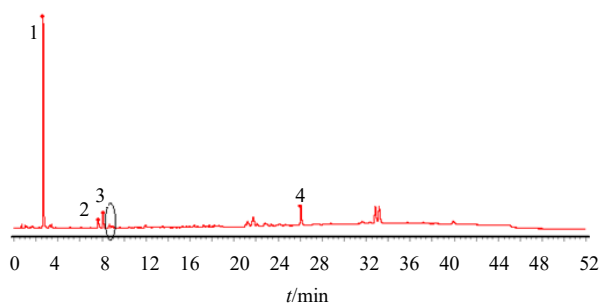
出膏率范围修订依据	品名	修订前/%	修订后/%
综合起草及反馈数据调整	胡黄连配方颗粒	30.0~40.0	21.5~40.0
按照出膏率上限与制成药量契合性进行修订	五倍子配方颗粒	48.0~72.0	48.0~71.4
按照辅料用量一般不超过50%原则修订	醋三棱配方颗粒	5.0~9.0	5.6~9.0
综合多家申报单位数据调整	五味子配方颗粒	35.0~55.0	31.3~55.0
药材属性特殊需突破辅料使用原则限制	乳香(埃塞俄比亚乳香)配方颗粒(水溶性差 ^[6] 且黏性强)	41.0~65.0	24.0~65.0

甚明确。依照《中国药典》规定，取样量应为 10 g 或 1 袋（单剂量包装）。其中单剂量包装在《中国药典》中定义为一次服用的包装剂量，但中药配方颗粒小包装使用依具体处方而定，使用范围较为宽泛，其是否满足单剂量包装要求暂不明确，笔者认为可参考《中国药典》中对应饮片项下的用量进行规格折算，来确定装量是否匹配单剂量包装。对于大包装（自动调配机用罐装等包装方式）的中药配方颗粒，按 10 g 进行取样的合理性应加以讨论，是否可按照《中国药典》规定用量与中药配方颗粒规格折算确定取样量，对实际检验中合规性的执行具有一定意义。

3 质量控制项目的执行

3.1 定性质量控制项目

3.1.1 特征峰或相对保留时间的删减 【特征图谱】项下各特征峰的出峰顺序和相对保留时间受实验室条件、色谱仪、色谱柱的品牌、型号等影响较大，在实际结果判定出现困难时，可采用相应对照品进行验证。考虑标准在实际执行过程中的重现性，采纳了企业提供的一些意见，分情况对公示标准进行了修订：①删除峰面积小的特征峰，如红景天配方颗粒公示标准中的峰 4，特征图谱见图 1。②删除标准中附近干扰较多、不易识别的特征峰，如决明子（钝叶决明）配方颗粒公示标准中有 11 个特征峰，峰 3、8、9 附近干扰均较多，且峰 8、9 的峰面积小，不易检视。③删除与原料药材成分差异相关、专属性较差的色谱峰，如五灵脂配方颗粒公示标准中的峰 5、6 企业反馈无法重现，推测其成分差异与复齿鼯鼠食物来源相关^[8]。④删除相对保留时间规定值、以对照药材和对照品进行判定，如罗汉果配方颗粒，S 峰（峰 6）位于色谱图最末端，峰 1~

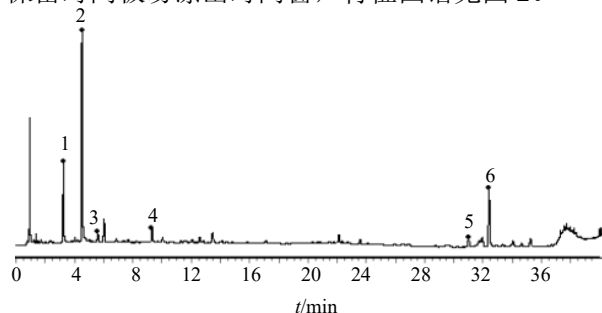


2-酪醇 3-红景天苷 圈出色谱峰为删除峰
2-tyrosol 3-salidroside circled peak is deleted

图 1 红景天配方颗粒的特征图谱

Fig. 1 Characteristic chromatogram of Hongjingtian formula granule

4 的相对保留时间范围为 0.10~0.29，时间跨度大且间隔多个梯度变换。相对保留时间计算中，环境和仪器参数变量调控难度大、重现性差，实际相对保留时间极易漂出时间窗，特征图谱见图 2。



5-11-O-罗汉果苷V 6-罗汉果皂苷V
5-11-oxomogroside V 6-mogroside V

图 2 罗汉果配方颗粒的特征图谱

Fig. 2 Characteristic chromatogram of Luohanguo formula granule

3.1.2 将【指纹图谱】修订为【特征图谱】 高良姜配方颗粒公示标准中，【指纹图谱】项采用 Mark 峰匹配，要求相似度不得低于 0.90。在标准复核过程中，使用其他企业产品验证方法时多批次不符合规定，公示后收到企业反馈与复核验证结果匹配，综合考虑拟合对照图谱中使用标准汤剂数据有批次间相似度低于 0.90，将【指纹图谱】修订为【特征图谱】，并同时删除了与 S 峰相距较远的峰 1~3 相对保留时间的规定。

3.1.3 薄层鉴别方法的优化 薄层鉴别法中应选择适宜的样品净化处理方法、极性合理且低毒的展开剂，获得比移值（Rf）适中的斑点。企业在申报资料后，部分品种根据国家及各省标准审评中的反馈意见，对薄层色谱条件进行了优化。如辛夷（望春花）配方颗粒在前处理过程中增加了中性氧化铝除杂，改善了斑点的分离效果，供试品溶液选择使用甲醇替代三氯甲烷溶解点样，降低了使用试剂的毒性，展开剂由三氯甲烷-乙醚（5：1）修订为三氯甲烷-乙醚（10：1），提高了展开剂极性，将主要斑点的 Rf 值调整至 0.5 左右；青蒿配方颗粒的【薄层鉴别】项优化展开剂极性，将展开剂由“石油醚（60~90℃）-乙醚（4：5）”修订为“石油醚（60~90℃）-醋酸乙酯-甲酸（2：3：0.05）”，主斑点的 Rf 值由 0.1 调整到 0.5 左右。

3.2 定量质量控制项目

3.2.1 【含量测定】限度调整 《技术要求》规定，

标准汤剂作为衡量配方颗粒临床等效性的物质基准,转移率均值 $\pm 3SD$ 或 $\pm 30\%$ 的范围是限度制定时的参考用最低要求,部分品种数据离散程度较大,使用均值 $\pm 3SD$ 计算时下限为负值,上限超出100%,明显不合理;而使用均值 $\pm 30\%$ 时又导致范围过窄,此处应视所有批次标准汤剂的实测值情况进行修正。如多家申报的某配方颗粒品种,选定起草单位的限度设定为“每1g含毛蕊花糖苷应为0.6~16mg,含木犀草素应为0.15~2.2mg”,其实测值最低分别为0.9、0.27mg/g,明显低于其他批次,应对此异常数据产生原因进行考察或剔除。结合同时报的其他企业检测数据,对上下限分别进行调整,规定为“每1g含毛蕊花糖苷2.0~20.0mg,含木犀草素0.3~3.0mg”。

对于标准公示阶段提出的意见,根据反馈企业提供的标准汤剂数据,结合考虑放大生产后可能产生的影响,对【含量测定】限度进行调整,如龙俐叶配方颗粒、矮地茶配方颗粒、南五味子配方颗粒等品种。

3.2.2 【浸出物】限度及相关调整 中药配方颗粒中所用辅料多为水溶性的,故浸出物测定应尽量避免使用含水溶剂,在已有标准中以乙醇为多见。多家企业反馈,作用配方颗粒的浸出物含量与药材质量(产地、生长年限、采收季节、加工方式等)和生产过程控制无明显的量质传递规律。部分品种受自身属性影响,如薏苡仁配方颗粒,山东省公示标准限度为不低于10.0%,企业反馈有多批次样品检测结果低于5.0%,说明其水提成分在乙醇中溶解欠佳,考虑到炒薏苡仁配方颗粒国家标准亦未收载本项目,在正式标准中予以删除。另有小通草配方颗粒出膏率($\leq 5\%$)过低,海金沙配方颗粒原药材为孢子受破碎程度影响出膏率极不均匀,对应浸出物项暂不收载。

部分品种炮制工艺可能引起浸出物部分损失,如清半夏,其饮片炮制过程中需要经白矾溶液浸泡或煎煮处理,醇溶性成分会有一定损失,考虑其可能带来的不确定性,结合多家企业提供数据反馈,对限度进行了调整。中药配方颗粒浸出物受辅料和大生产工艺等条件约束,限度与标准汤剂冻干粉在此项目上存在较大差异,应在后续生产及检测中积累数据,结合对应标准汤剂测定情况,合理调整限度。对于用乙醇作溶剂时浸出物含量较低的品种,可探索使用其他适宜的溶剂。

3.3 删除检验项目

中药配方颗粒标准申报资料中,部分挥发油单独提取的配方颗粒品种中均有挥发油含量测定项,如小茴香配方颗粒公示标准中规定含挥发油应为0.10%~0.90%,按照常规实验方法取样测定,样品量耗费较大,可能影响后期市场抽样检测。这类品种的挥发油均为先行提取后再加入,工艺稳定易控,且挥发油总量测定的成分专属性较差,建议此类品种标准中使用挥发性成分的薄层或气相色谱鉴别,结合含量测定项同时进行评价,不再单独收载。

对于【含量测定】项中同时控制多个定量指标的配方颗粒品种,在保证已有项目可对质量有效控制的前提下,将部分专属性不强的方法或指标予以删除,如石榴皮配方颗粒中利用紫外-可见分光光度法测定鞣质(已有高效液相色谱法测定鞣花酸)、鹅不食草配方颗粒中高效液相色谱法测定3,5-O-二咖啡酰奎宁酸、4,5-O-二咖啡酰奎宁酸的总量(已测定短叶老鹳草素A含量)。

3.4 色谱条件与系统适用性

【特征图谱】及【含量测定】项多使用液相色谱法测定,均应在《中国药典》通用技术要求规定的参数调整范围内,按各品种正文项下要求进行适用性试验。在标准公示后收到部分针对该部分内容的反馈,对涉及以下几个方面问题的品种进行修订:①调整理论板数的合理性。如紫苏梗配方颗粒【含量测定】项规定理论板数按迷迭香酸峰计算应不低于80000,其色谱图中目标峰附近无干扰,考虑到色谱柱柱效随使用时间的增加逐渐下降,经与起草单位沟通,在不影响分离效能的前提下,降至8000;密蒙花配方颗粒【特征图谱】项理论板数设定为1000,起草过程试验实测值可达到300000,控制过低对分离效果不具控制意义,经与起草单位沟通,提高至8000。②调整流速及柱温要求。槟榔配方颗粒公示标准中【特征图谱】项色谱条件中规定体积流量为0.25 mL/min、柱温为15℃,色谱条件考察了15~20℃且并未考察更高柱温;体积流量在0.25~0.3 mL/min范围特征图谱均可重现,考虑到体积流量要求相对宽泛且制冷柱温箱普及率相对较低,正式标准中对体积流量以范围的形式进行了规定,并将“柱温15℃”放置于对照特征图谱图注内,以供执行时参考。③变更波长切换的时间节点,删除无实际意义的流动相变换梯度。醋南五味子配方颗粒【特征图谱】的申报材料中检测波长描述为

“254 nm (40 min 前), 215 nm (40 min 后)”, 其中 254 nm 仅针对峰 1 检测 (拟合图中保留时间为 20 min), 峰 2 (拟合图中保留时间为 40.5 min) 及之后特征峰的检测波长均为 215 nm, 波长切换位置与峰 2 位置过于接近, 易对实际检验造成影响, 因此将波长切换的时间节点调整至 30 min; 拟合图中末尾特征峰出峰时间为 64 min, 而所附梯度时间在 67 min 时即重新以初始流动相平衡色谱柱, 后续的延伸时间过短, 无法保证方法重现, 经与起草单位沟通后对 67 min 后峰作等度延伸处理。④参照已有法定标准修订。清半夏配方颗粒公示标准【小麦冬酸】检查项下, 使用乙腈-0.1%甲酸溶液为流动相, 复核及反馈验证中均反映采用此方法检验时, 对照品无目标峰检出, 对应国家药监局药品补充检验方法批件《半夏药材及饮片生半夏、法半夏、姜半夏、清半夏中水麦冬酸检查项补充检验方法》(BYJ201920) 中的流动相组分为(乙腈-0.1%磷酸溶液^[9]), 依其修订后进行试验, 对照品色谱峰检出重现性良好。

3.5 标准物质的使用

已发布及公示配方颗粒标准中,【含量测定】和【特征图谱】项基本实现了对全品种的覆盖。中药配方颗粒检验使用对照物质总体多于相应药材或饮片, 但部分对照品和对照药材尚无法定对照物质发行, 省级标准中对照物质的标定、发行受人员及经费等影响, 难度大且时间周期长, 第三方机构提供的标准物质价格较高, 且质量和可及性无法保障, 这给标准的后续执行带来了不便。为保证省级标准尽快落地执行, 标准公示或发布时, 在保证标准可对产品质量有效控制的前提下, 删除了部分标准中暂无法定标准物质供应的对照药材和对照品。如鸡冠花配方颗粒【含量测定】项山柰酚-4'-O-甲醚对照品(含量较低且名称与法定标准物质冲突), 莲子心配方颗粒【特征图谱】项莲心季铵碱、异莲心碱对照品(可与对照药材对应)等。

个别品种标准中对照药材使用量过大, 如皂角刺配方颗粒【特征图谱】项, 皂角刺对照药材的取样量为 7.5 g, 最后使用 25 mL 溶剂提取后进样, 中国食品药品检定研究院单支对照药材装量为 1 g, 从检验经济性上考虑, 将皂角刺对照药材的取样量缩减至 1.5 g, 并对处理过程进行相应修订, 在保证对照药材参照物溶液浓度的同时, 避免了资源浪费。

3.6 安全性质控项目与限度的设定

按照《国家医保局关于结束中药配方颗粒试点

工作的公告》中“中药配方颗粒的质量监管纳入中药饮片管理范畴”要求^[1], 其外源性有害残留等同饮片法定标准执行, 同时《技术要求》规定中药配方颗粒均应进行有毒有害物质的检查研究, 经考察无特殊风险品种一般沿用饮片的安全性检查项目及限度规定, 但有的配方颗粒品种中有害残留物会随水煎液转移富集。烫水蛭(蚂蟥)配方颗粒申报材料中显示, 其标准汤剂中砷的含量为同批次饮片含量的 2.8~12.5 倍, 按出膏率折算后砷含量基本全部转移。对于此类容易发生重金属及有害元素和真菌毒素(黄曲霉毒素等)富集的品种, 作为配方颗粒服用时被直接摄入体内, 其检验项目限度设定的安全性和合理性应结合药动学慎重评判。法定标准未收入相关项目品种, 企业应在标准研究中按相关指导原则要求, 考察外源有害残留的转移情况, 充分考虑中药配方颗粒的使用量、服用频率和期限等风险点, 按照残留成分毒性程度和暴露水平等影响, 进行充分风险评估并建立模型, 设定合理质控项目及限度, 并列入标准正文。

4 标准应用后可能遇到的问题

4.1 出膏率测定步骤及关键点控制

标准研究过程中, 出膏率的测定在标准汤剂的制备阶段, 对应大生产工艺中, 在浓缩后、干燥前比较科学合理。但由于中药成分复杂, 浓缩后的清膏在不同温度下会出现一定程度的析出或沉淀现象, 温度降低后更为明显, 如白芍、延胡索、泽泻(泽泻)、薏苡仁、土茯苓等品种, 若在清膏状态取样测定干浸膏出膏率, 因清膏取样量较小、均匀性差、干燥环节终点的判定困难等原因导致出膏率计算结果准确性低、数据代表性差。另外, 在实际生产过程中, 提取、分离、浓缩、干燥、成型为连续性工艺, 若出膏率测定置于浓缩至干燥过程, 可能对生产的连续性产生影响。因此, 应视品种实际情况, 将出膏率测定工序位置适当差异化, 浓缩后清膏均匀、总量易于读数及取样, 连续生产过程可在干燥前测定出膏率; 清膏均匀性差或有其他因素影响者, 则置于干燥后测定更为适宜。后者中对于干燥过程无需添加辅料的品种, 其实际收粉量与饮片投料量之比即为出膏率; 对于黏机、跑粉、结块等需要在干燥时加入辅料的品种, 可结合工艺考察过程损失比例, 减除辅料用量后计算, 提高生产效率的同时保证测定结果准确性。

中药配方颗粒选用饮片为原料进行煎煮, 饮片

在煎煮前的二次破碎对量质传递有较大影响。蔓荆子、草豆蔻、荔枝核、益智仁等品种,《中国药典》中明确应用时捣碎,但捣碎程度暂无明文规定。根据省内申报企业对同一批次蔓荆子饮片不同破碎程度下出膏率的考察,其出膏率最大相差近1倍,与指标成分的转移呈正相关。加之大生产罐提过程在温度、压力等参数上与传统小锅煎煮可能存在一定差异,对饮片的二次破碎处理,应切实结合标准汤剂与量质传递关系,在符合中医临床用药理论的前提下,通过摸索工艺条件,实现中药配方颗粒对标准汤剂的准确还原。在标准研究阶段,应充分考虑临床上饮片的习惯用法、先煎后下的传统工艺,制定科学合理的出膏率、转移率、含量限度等质量控制指标,一味追求更高出膏率和更高指标成分含量是不可取的。

4.2 配方颗粒的包装及稳定性

《技术要求》规定,配方颗粒的稳定性试验应按照国家药品监督管理局药品审评中心发布的《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》进行研究。配方颗粒目前的包装分为大小包装,多采用塑料罐或铝塑袋装,密封性较好,不易吸潮^[10]。但大包装多为多剂量包装,在不同医疗机构的仓储、调剂环境下,开封后稳定性问题应引起关注。大包装一般适用于配方颗粒自动化调配系统^[11-13],调研发现与调配系统相适用的多为塑料罐装,调配处方时系统自动实现罐口开、封,较手动调配可以实现更好的环境隔离,一定程度防止药物吸潮、氧化或成分挥发,但现行配方颗粒标准发布时间均较短,长期稳定性试验数据暂不完整,部分冷背药配方颗粒使用多剂量包装时质量可控性堪忧。为保障此类配方颗粒质量的稳定均一,建议对大、小包装模拟实际使用情况分别进行长期稳定性试验考察并确定合理效期。稳定性差、配伍频率低的冷背品种不建议使用大包装。

4.3 结果判定其他问题

【特征图谱】项更换不同色谱柱,出峰顺序可能出现差异的问题也应引起足够的重视,如山东省标白英配方颗粒【特征图谱】项下,使用标准推荐的色谱柱,隐绿原酸的出峰在绿原酸之前,项目组更换色谱柱后,两峰顺序交换,这将对保留时间的计算及结果判定产生影响。上述情况下,特征峰若未使用对照品指认,依标准所附对照图谱相应顺序、相对保留时间造成假阴性,导致结果误判。此类问

题在标准执行中会给检验工作带来一定困扰,建议规范标准判断描述方式或进行相关说明。

在已有国家标准的配方颗粒中,除个别品种全部特征峰均使用对照品指认(如醋延胡索配方颗粒)外,【特征图谱】项结果判定时多使用了对照药材、对照饮片或对照提取物作为随行对照。随行对照设定的意义在于验证实验方法的适用,从复核及审评中可看出,部分品种非指定色谱柱下特征图谱不易重现,相对保留时间漂出规定时间窗多见,若无随行对照辅助验证方法,易造成结果误判(不符合规定或特征峰指认错误),建议后续工作中对缺失对照的品种重视对照药材、对照饮片或对照提取物的发行申请或标定,促进标准的严谨、可行。

5 促进中药配方颗粒产业发展的建议

2019年以来,党中央、国务院陆续出台《关于促进中医药传承创新发展的意见》《关于加快中医药特色若干政策措施》,提出大力推动中药质量提升和产业高质量发展,加强中药质量安全监管,深入实施中药标准化项目。我国中药科技工作者对配方颗粒政策研究、产业升级、标准化、国际化等方面做了大量的工作,助推了国家和省级标准的落地^[10-18]。但是,配方颗粒标准普遍高于药材与饮片标准,执行初期必定会带来一些问题,企业多地生产、跨省销售时,在生产工艺、质控参数、检验检测中将面临更多的挑战。为促进中药配方颗粒产业的高质量发展,提出具体建议。

5.1 促进新技术推广应用,提高智能制造水平

配方颗粒国家及省级标准的落地执行对生产企业提出了更高的要求,企业已基本配备了检验必需的超高效液相色谱仪及多种类型检测器、不同规格型号的色谱柱等。未来,更多新技术、新仪器将被应用于配方颗粒产业,这必将带动生产的进一步自动化,人工智能在工艺分析、在线检测中的引入,能够提高生产效率及产品质量;DNA条形码技术用于药材鉴定,可为药材基原的准确性提供保障;超高效液相色谱-二极管阵列检测器/电雾式检测器/荧光检测器、气相/液相-质谱联用、电感耦合等离子体质谱等高精尖设备可用于配方颗粒的有效性和安全性检查;国家层面设计研发能覆盖所有企业的全识别智能化自动调配系统,解决不同企业间包装差异、同品种不同基原间规格不同、大包装颗粒开启后稳定性等问题,促进中药配方颗粒从研发-生产-检验-使用的产业全链条升级。

5.2 致力新型标准物质的研究, 开发中药配方颗粒对照制剂

有企业在标准研究过程中使用了中药配方颗粒对照提取物, 此类新型标准物质在专属性、耐用性、重现性上优于传统对照药材和对照品, 是中药行业发展的趋势。参照中国食品药品检定研究院于2017年提出的《中药对照制剂研制指导原则和技术要求》, 制定中药配方颗粒对照制剂是一个可以解决标准物质紧缺, 体现中药整体控制理念的研究方向^[9]。中药配方颗粒对照制剂为采用道地、优质、规范加工的原料药材(饮片), 进行不同基原、生熟异制差异、生长采收期、产地加工、炮制工艺、野生栽培区别、外源性有毒有害物质等考察, 严格按照标准汤剂制法和生产工艺规程, 对关键工艺参数(如辅料添加、沸水投料、干燥黏壁、挥发油包合物添加等)进行考察以增强批间一致性, 并遵循药品生产质量管理规范进行制备而成的实物对照。这种真正按照正常规模的生产工艺所得的对照制剂, 可用于配方颗粒的质量控制, 评价产品投料原料的真实性、投料药材或饮片质量和投料量的可靠性, 以中药配方颗粒对照制剂作为随行标准物质对配方颗粒进行质量评价, 能有效解决指纹/特征图谱项相似度/相对保留时间计算出现偏差的问题, 提高方法的重现性。

5.3 构建优质优价体系, 基于中药配方颗粒对照制剂进行质量等级评价

随着中药标准化项目的实施, 建议基于以道地优质原料投料、严格按制法和药品生产质量管理规范规范生产的中药配方颗粒对照制剂, 推动构建符合中药配方颗粒自身特点的质量等级评价技术、方法和标准, 加快推行优质优价的技术条件和行业共识, 鼓励有能力的企业创先争优, 率先进行中药配方颗粒对照制剂的研究, 采用传统评价与现代技术相结合的模式, 通过与对照制剂出膏率、定性定量指标、常规检查项目、安全性指标成分等的比较, 建立行之有效的分级标准, 加强质量与价格的相关性, 构建优质优价体系, 营造良好的竞争氛围, 使患者真正用上质量高、疗效好的配方颗粒。

5.4 推进监管及检验检测人才队伍建设, 提升长效监管效能

配方颗粒陆续纳入医保和集采, 意味着将在市场上占有更大的份额, 也对配方颗粒的监管提出了巨大的挑战。配方颗粒的监管既要积极借鉴中药材、中药饮片监管的先进经验, 又要遵循配方颗粒的自

身特点, 聚焦行业风险和痛点, 找准监管短板和难点, 让监管与检验检测人员深入到配方颗粒企业开展调研, 打造一批专业素质过硬的监管和检验人才队伍, 致力研究新思路、新方法和新标准, 促进研究成果向行业规范转化, 用以指导实践、提升效能。把“安全、有效、质量可控”的药品通用要求与配方颗粒传承创新、发展独特的理论体系和实践特点相结合, 开辟具有配方颗粒特色的监管新体系, 在更加严谨和规范化的标准引领下, 形成长效监管机制, 促进中药配方颗粒产业高质量发展, 让中药配方颗粒能够持续健康发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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]. [2021-02-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210210145856159.html>.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药监局批准颁布第一批中药配方颗粒国家药品标准 [EB/OL]. [2021-04-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20210429094401110.html>.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药监局批准颁布第二批中药配方颗粒国家药品标准 [EB/OL]. [2021-10-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20211031205610177.html>.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 6.
- [8] 向阳, 陈莹, 黄志军, 等. 不同产地五灵脂质量评价研究 [J]. 世界中医药, 2020, 15(12): 1686-1691.
- [9] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布沉香化滞丸中松香酸检查项等5项补充检验方法的公告(2019年第99号) [EB/OL]. [2019-11-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20191126102201988.html>.
- [10] 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.
- [11] 温雅心, 董玲, 杨丽, 等. 中药配方颗粒的发展现状及

- 国际化对策探讨 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(8): 1319-1325.
- [12] 鲁萍, 邓勇. 中药配方颗粒行业试点 20 年政策梳理与优化建议 [J]. 中草药, 2022, 53(4): 1277-1284.
- [13] 李远辉, 李慧婷, 李延年, 等. 高品质中药配方颗粒与关键制造要素 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3259-3266.
- [14] 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.
- [15] 吴远波, 张鸿, 冷红文, 等. 中药配方颗粒政策发展及其质量标准发展概述 [J]. 江西化工, 2021, 37(4): 27-30.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 周乐, 杨立伟, 孙骏. 江苏省中药配方颗粒标准审评现状述评 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(4): 355-360.
- [19] 马双成, 王莹, 魏锋. 中药质量控制未来发展方向的思考 [J]. 中国药学杂志, 2021, 56(16): 1273-1281.

[责任编辑 崔艳丽]