

· 药事管理 ·

中药配方颗粒标准制定技术问题和对策分析

郭东晓¹, 于姗姗², 郭衍珩³, 崔小菲⁴, 秦欢⁵, 崔伟亮¹, 林永强^{1*}, 刘洪超^{1*}

(1. 山东省食品药品检验研究院 国家药品监督管理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, 济南 250101; 2. 济南市食品药品检验检测中心, 济南 250102; 3. 菏泽市食品药品检验检测研究院, 山东 菏泽 274000; 4. 烟台市食品药品检验检测中心, 山东 烟台 264000; 5. 泰安市食品药品检验检测研究院, 山东 泰安 271000)

[摘要] 中药配方颗粒试点工作结束后,国家和各省药监部门相继发布实施了约440个品种的配方颗粒标准。基于前期工作,笔者拟对山东省配方颗粒标准复核和审评中遇到的部分技术问题进行分析,主要涉及原料执行标准及区分技术、制法项辅料加入工序、质量控制方法合理性、特征图谱信息量及重复性、标准物质命名及可及性等方面内容,并对现阶段我国中药配方颗粒标准品种覆盖面、规格差异、质量控制项目完整性等共性问题进行深入探讨,提出了推动省级标准升国家标准、加速标准物质研发、倡导使用优质原料、探索优质产品评价路径、加强全过程质量监管等建议,以期为配方颗粒国家和省级标准的制定提供参考,促进配方颗粒标准体系不断完善,保障我国配方颗粒产业健康有序发展。

[关键词] 中药配方颗粒; 标准制定; 质量控制; 生产工艺; 全过程监管; 技术问题; 对策分析

[中图分类号] R22;R28;R94;R943.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)17-0188-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220453

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220420.1544.001.html>

[网络出版日期] 2022-04-21 14:02

Analysis on Technical Problems and Countermeasures of Standard Formulation of Traditional Chinese Medicine Formula Granules

GUO Dongxiao¹, YU Shanshan², GUO Yanheng³, CUI Xiaofei⁴, QIN Huan⁵,
CUI Weiliang¹, LIN Yongqiang^{1*}, LIU Hongchao^{1*}

(1. Key Laboratory for Quality Evaluation of Gelatin Products, National Medical Products Administration, Shandong Engineering Laboratory for Standard Innovation and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shandong Engineering Research Center for Generic Technologies of TCM Formula Granules, Shandong Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, China; 2. Jinan Supervision and Inspection Center for Food and Drug Control, Jinan 250102, China; 3. Heze Institute for Food and Drug Control, Heze 274000, China; 4. Yantai Supervision and Inspection Center for Food and Drug Control, Yantai 264000, China; 5. Taian Institute for Food and Drug Control, Taian 271000, China)

[收稿日期] 2022-03-28

[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-1-2021023,2021026)

[第一作者] 郭东晓,副主任药师,从事中药质量控制研究,E-mail:guodx0212@126.com

[通信作者] *林永强,主任药师,从事中药质量控制及评价研究,E-mail:13864067104@163.com;

*刘洪超,副主任药师,从事中药质量控制研究,E-mail:superlhc@foxmail.com

[Abstract] After the completion of the pilot work of traditional Chinese medicine formula granules (TCMFGs), the national and provincial medical products administrations have published and implemented about 440 varieties of TCMFGs standards. Based on the previous work, this paper analyzed technical problems encountered in the review and evaluation of Shandong TCMFGs standards, mainly involving the executive standards and distinguishing technologies of raw materials, the adding process of excipients in the procedure item, the rationality of quality control methods, the information content and reproducibility of characteristic chromatograms, the nomenclature and accessibility of reference materials, etc. The common problems such as the coverage of standards, specification differences, and the integrity of quality control items of current TCMFGs standards were discussed deeply. It is proposed to promote the upgrading of provincial standards to national standards, accelerate the research and development of reference materials, advocate the use of high-quality raw materials, explore the evaluation methods of high-quality products, and strengthen the quality supervision of the whole process. Suggestions of this paper is hoped to provide references for the formulation of national and provincial TCMFGs standards, promote the continuous improvement of TCMFGs standard system, and ensure the healthy and orderly development of the TCMFGs industry.

[Keywords] traditional Chinese medicine formula granules; standard formulation; quality control; production technology; whole process supervision; technical problems; countermeasure analysis

中药配方颗粒是由单味中药饮片经水提、分离、浓缩、干燥、制粒而成的颗粒^[1],是传统中药饮片、汤剂的改良产品,是中药现代化的重要成果^[2],具有使用方便、剂量准确、利于调剂、便于携带、满足随证加减的临床用药特点等优点^[3]。近年来,在国家各地政策大力扶持下,我国中药配方颗粒研究不断深入,产业不断发展,市场规模不断扩大^[4-14]。2021年2月,《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》(以下简称《公告》)要求,自2021年11月1日起试点结束,试点结束后中药配方颗粒应符合国家药品标准,国家药品标准没有规定的则应当符合省级药品监督管理部门制定的标准^[1]。

随着《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》)的发布及第一批中药配方颗粒国家药品标准的正式颁布^[15-16],中药配方颗粒国家及地方标准的研究制定工作陆续展开。截至2022年3月底,国家药品监督管理局共发布实施国家标准196个,各省级药监部门发布实施省级标准4 000余个(涉及约440个品种),配方颗粒标准制定工作取得了丰硕的阶段性成果。笔者所在项目组承担了山东省中药配方颗粒标准的技术复核、资料审评、标准审定等相关组织工作。2021年10月至2022年1月,山东省共分4批发布实施了238个品种。结合山东省配方颗粒标准编制工作,本文拟对配方颗粒标准制定相关技术问题进行分析,并对现阶段我国中药配方颗粒标准制定工作中部分共性问题进行探讨。

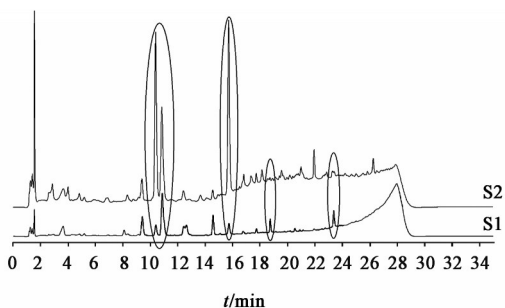
1 山东省配方颗粒标准复核和审评相关技术问题

1.1 原料执行标准及区分

1.1.1 原料执行标准 根据《技术要求》规定,配方颗粒原料药材和饮片应符合国家标准,没有国家标准的应符合申报地的省级地方标准。但在研究资料审核时发现,部分企业对相关药材和饮片的内控标准低于法定标准,采用的原料有不符法定标准要求的风。例如,在项目组收到的橘络配方颗粒研究资料中,企业提供的橘络药材和饮片内控标准与《山东省中药饮片炮制规范》^[17]不符,缺少橙皮苷的薄层色谱鉴别和总灰分检查。项目组建议起草单位补充相关研究资料,完善相关量质传递数据,规范材料后重新提交。

1.1.2 药材真伪优劣区分 《技术要求》规定,供中药配方颗粒生产用原料若为多基原中药材,应固定1个基原,不同基原的中药材不可相互混用。中药材制成配方颗粒后,失去了性状、显微等特征,所用原料如何“正本清源”成为中药配方颗粒标准制定中的重点之一。配方颗粒国家标准多个品种项下进行了相应原料真伪优劣的控制,如薄荷配方颗粒国家标准中,以蒙花苷与迷迭香酸的相对峰面积对薄荷与常见伪品留兰香进行区分^[18];白芍配方颗粒国家标准中设置了“硫熏检查”项;北柴胡配方颗粒通过规定柴胡皂苷c与柴胡皂苷a的峰面积比值对南柴胡、北柴胡进行区分^[19]等。但在山东省标准复核和审评中,企业提供的配方颗粒标准草案中多数品种未建立相关原料真伪优劣的区别方法。

1.1.3 饮片炮制程度区分 配方颗粒标准中各指标和限度的拟定依据是标准汤剂的测定结果和量质传递数据。《技术要求》中规定标准汤剂研究用样品应符合相应要求,收集的15批以上饮片均由起草单位自行炮制,炮制方式和方法需遵循现行版《中华人民共和国药典》及地方标准相关规定,但由于不同企业具体炮制工艺参数不尽相同,这在一定程度上影响了成品的参数。如在复核酒黄精(滇黄精)配方颗粒标准时发现,在不同厂家样品的高效液相色谱法(HPLC)特征图谱中,特征峰的比例、数目差异显著,见图1。在与相关企业多次沟通,排除了药材来源、批次差异等问题的基础上,通过实验研究最终确定原料蒸晒次数不同是导致上述差异的主要原因^[20-21]。建议企业在后续的饮片炮制过程中,严格掌握炮制程度、积累相关数据,并将此特性列入质量控制指标中。此外,生品及其炮制品的配方颗粒标准应能够体现二者差异。如椿皮配方颗粒和麸炒椿皮配方颗粒均以臭椿酮为定量指标,二者特征图谱中也均以此作为特征峰。但因臭椿酮热稳定性差,炒制后含量明显降低,标准中可通过该指标成分含量或比例控制投料饮片炮制程度,保障原料饮片符合要求。



注:S1.A企业;S2.B企业

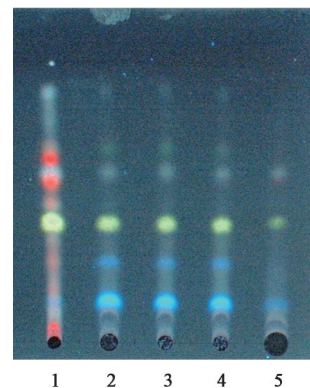
图1 不同厂家的酒黄精(滇黄精)配方颗粒的HPLC特征谱
Fig. 1 HPLC characteristic chromatograms of wine-processed products of *Polygonatum kingianum* formula granules from different manufacturers

1.2 制法项辅料加入工序 在标准复核和审评中发现,制法项下加入辅料工序在不同企业间或不同品种间差异较大。在标准草案中,加入辅料工序有的在清膏干燥(或干燥,粉碎)之前,有的在此之后,还有的在清膏干燥(或干燥,粉碎)前后均有加入。对于上述差异,针对不同的品种需要具体问题具体分析。例如,干燥时容易粘机的品种,一般需要在干燥工序之前加入适量辅料,比如芥子(芥)配方颗粒,芥子(芥)为种子类药材,含脂肪油较多,加入适

量辅料后喷雾干燥,可有效改善粘机情况;芥子(芥)炒制后油性加重,因而炒芥子(芥)配方颗粒在干燥前后均需加入适量辅料,以解决喷雾干燥过程中粘机及干法制粒时成型困难的问题;玫瑰花配方颗粒的中间体水分偏高,喷雾干燥前加入适宜辅料降低膏体水分,可保证后续产品质量稳定均一。山东省中药配方颗粒标准在制法项下干燥前后均设置了“加入辅料适量”工序,基于此,企业在生产过程中可根据原料饮片的不同属性,酌情调整辅料加入工序及加入量,通过“制法”项下格式的相对统一确保生产工艺的可行性和产品质量的稳定性。

1.3 质量控制方法合理性

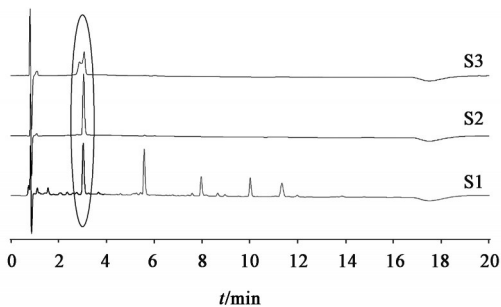
1.3.1 薄层色谱鉴别对照药材处理 中药配方颗粒由原料饮片水提而制成。为保证薄层色谱图中对照药材溶液与供试品溶液斑点的对应性,对照药材应尽量先以水煎煮提取,得到的水提物再照供试品溶液的制备方法处理。但在标准复核和审评中发现,有些单位提供的标准草案中,对照药材处理方法并未遵循上述原则,导致对照药材溶液与供试品溶液薄层色谱斑点对应性较差。如在白花蛇舌草配方颗粒标准草案中,对照药材和供试品均以甲醇直接超声处理,取甲醇提取液蒸干、复溶、点样、展开。与供试品相比,对照药材实则缺少了水提过程,因此二者薄层色谱斑点差异较大。与供试品相比,对照药材色谱中多出数个明显的红色斑点。推断上述差异是由于在配方颗粒水提生产过程中,白花蛇舌草原料饮片中极性成分(如十六烷酸、角鲨烯、顺式-异油酸、亚油酸等^[22])向成品转移较少而导致的。项目组将对照药材提取方法进行了优化,先用水加热回流,得到的水提物再照供试品溶液的制备方法处理,二者薄层斑点对应情况改善显著,见图2。



注:1.优化前对照药材;2~4.供试品;5.优化后对照药材

图2 白花蛇舌草配方颗粒的薄层色谱
Fig. 2 Thin layer chromatograms of *Hedyotis diffusa* formula granules

1.3.2 样品溶剂与流动相匹配问题 HPLC使用流动相(初始比例流动相)溶解样品最为理想,在避免体积过载或浓度过载的情况下峰形最优。样品溶剂选择不合理易产生溶剂效应,导致色谱峰展宽、分叉、漂移、峰面积变化、双峰等问题^[23]。某配方颗粒标准草案的含量测定项对照品溶剂为甲醇、供试品溶剂为30%甲醇,而初始流动相为乙腈-0.1%甲酸水溶液(1:99)。按拟定色谱条件试验,发现对照品色谱峰出现分叉现象,而供试品溶液中相应位置上峰形较好。项目组将对照品溶剂替换为30%甲醇后,峰形改善显著,见图3。



注: S1. 供试品; S2. 对照品(溶剂为30%甲醇); S3. 对照品(溶剂为甲醇)

图3 某配方颗粒的HPLC特征谱

Fig. 3 HPLC characteristic chromatograms of a variety of formula granules

1.4 特征图谱信息量及重复性 中药特征图谱是一种多指标质量控制方法,以特征峰的形式对样品中复杂成分进行二维表征,可以同时实现定性和定量检测,是配方颗粒质量标准中最具代表性的项目。由于现阶段部分品种特征性成分及物质基础研究薄弱,或受实验方法限制,特征图谱项存在信息量少、特征峰无法指认、分离度差、干扰峰多、无法重复等诸多问题。

1.4.1 特征峰数量 《技术要求》规定,配方颗粒的特征图谱研究需从药材起全过程记录量质传递情况,特征峰在“药材-饮片-标准汤剂-颗粒”链中的传递可以在一定程度上反映药效成分向成品中的转移情况。对已发布配方颗粒标准进行统计后发现,特征峰总数量差异显著,最少的仅有3个(玉竹配方颗粒),最多的则有18个(胡黄连配方颗粒);指认特征峰数量也多少不一,少则1个(徐长卿配方颗粒),多则10个[大黄(药用大黄)配方颗粒]。特征峰是配方颗粒指标成分的外化体现,也是特征图谱检测项目的判定基础,特征峰的数量直接反映该项目的信息量,因此建议起草单位充分利用现代色谱和光

谱分离分析技术,尽可能多地展现并指认特征峰。此外,配方颗粒经过水煎煮过程,转移成分多为极性较大的水溶性成分,但也存在部分成分转化而来的物质,如5-羟甲基糠醛(单糖脱水产生,具有一定毒性)^[24],此类成分的专属性和作为特征峰的合理性需进行考察和验证。

1.4.2 特征图谱重复性 特征图谱项对仪器、色谱柱、流动相、柱温等实验条件要求较高,多数采用梯度洗脱,梯度的变换导致供试品在不同仪器、不同色谱柱上的出峰时间、分离效果、色谱行为有所区别。标准正文一般对色谱柱规格进行了要求,拟合色谱图项下同步给出推荐使用的色谱柱,但在实际研究中发现,部分品种仪器耐用性差。标准起草企业一般仅配备单一品牌的液相色谱仪,其他企业或药品检验机构在应用其他品牌仪器进行检验时,往往不能重复起草单位特征图谱的分离效果,从而出现特征峰分离度差、无法指认或相对保留时间不符合规定等情况。项目组在标准复核过程中发现部分品种存在上述问题,因此建议企业在标准起草时,应加强对不同品牌仪器的考察,以保证方法适用性。另外,个别品种梯度变换频繁,多个梯度内无目标峰,建议在起草说明中阐述其必要性。

1.5 标准物质命名及可及性

1.5.1 命名 在标准复核及审评中发现,不同品种标准中的同一对照品存在“一物多名”现象,例如,异绿原酸A(3,5-O-二咖啡酰基奎宁酸、3,5-O-二咖啡酰奎宁酸)、异绿原酸B(3,4-O-二咖啡酰基奎宁酸、3,4-O-二咖啡酰奎宁酸)、异绿原酸C(4,5-O-二咖啡酰基奎宁酸、4,5-O-二咖啡酰奎宁酸)、对香豆酸(4-香豆酸)等。项目组对相关物质的名称进行了规范和统一,如上述4种对照品的名称分别规范为3,5-O-二咖啡酰基奎宁酸、3,4-O-二咖啡酰基奎宁酸、4,5-O-二咖啡酰基奎宁酸、4-香豆酸。

1.5.2 可及性 部分配方颗粒标准中采用的标准物质尚未发行法定标准物质,给标准的执行带来困难。以山东省中药配方颗粒标准为例,已发布实施的238个山东省配方颗粒标准中,尚未发行的对照品有68种,对照药材有40种,见表1。目前若要对相关品种进行检验,标准物质需由第三方机构提供,其质量和可及性均无法保障。

2 中药配方颗粒标准制定尚需解决的问题

2.1 品种覆盖面 对部分生产企业2021年度在山东省销售排名前100名的中药配方颗粒进行调查统计,其中超过80%已发布国家标准或山东省标准。

表1 山东省配方颗粒标准中尚未发行法定标准物质的标准物质
Table 1 Reference materials for which legal reference materials have not been issued in standards of Shandong formula granules

类型	名称
对照品	诃子次酸、诃藜鞣酸、诃子酸、原花青素 B ₂ 、山柰酚-3-O-β-D-槐糖苷、五没食子酰葡萄糖、槲皮素-3-O-葡萄糖醛酸苷、香豆素、太子参环肽 B、木兰花碱、新绿原酸、隐绿原酸、3,4-O-二咖啡酰奎宁酸、莜术烯醇、厄弗酚、去氢厄弗酚、单咖啡酰酒石酸、五味子酯丁、槲皮素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖醛酸苷、芥子碱、异鼠李素-3-O-β-D-葡萄糖苷、没食子酸甲酯、原纤红薯根皂苷、6-姜烯酚、槲皮素-3-O-新橙皮苷、山柰酚-3-O-新橙皮苷、法卡林二醇、异牡荆苷、芥子酸、纤维薯蓣皂苷、环姜黄素、对羟基肉桂酸、(+)-南烛木树脂酚-9'-O-葡萄糖苷、异毛蕊花糖苷、肉苁蓉苷 F、麦冬皂苷 C、麦冬皂苷 D、肉豆蔻木脂素、原花青素 B ₁ 、灵仙新苷、安石榴苷、圆柚酮、臭椿酮、去甲槟榔次碱、槟榔次碱、黄芪皂苷 II、黄芪皂苷 I、猪苓酮 B、诺米林、络石苷元、表阿夫儿茶精、莜术二醇、三叶豆紫檀苷、马卡因、水蛭胺 C、芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷、去甲槟榔碱、杠柳苷元、毛蕊异黄酮、去乙酰车叶草酸、车叶草苷酸、L-赖氨酸、α-乳香酸、茯苓酸 B、茯苓酸 A、松柏醇、猪苓酸 C、扁柏双黄酮
对照药材	白扁豆、木贼、银柴胡、荔枝核、郁金(广西莪术)、黄精(多花黄精)、莜术(广西莪术)、两头尖、石韦(有柄石韦)、月季花、草豆蔻、木通(三叶木通)、山慈菇(独蒜兰)、水红花子、娑罗子(天师栗)、锦灯笼、北沙参、芥子(白芥)、苦杏仁(杏)、蔓荆子(单叶蔓荆)、茺蔚子、冬葵果、凤仙透骨草、竹茹(青秆竹)、老鹳草(野老鹳草)、路路通、南沙参(轮叶沙参)、人参叶、威灵仙(东北铁线莲)、泽泻(东方泽泻)、预知子(木通)、杠板归、橘核、升麻(升麻)、丝瓜络、猪苓、鳖甲、天葵子、小通草(中国旌节花)、珠子参(珠子参)

由于统计年度相关生产企业仍有充足的企业标准产品存量,中药配方颗粒供应品种齐全,因此该统计能够比较真实地反映中医临床需求。现阶段,作为国家标准的重要补充,中药配方颗粒省级标准填补了国家标准的空白,与国家标准一起覆盖了大部分临床常用品种,有效推动了中药配方颗粒的发展和临床使用。但市场上企业标准存量消耗完毕之后,尚无标准的品种将面临断供风险。表2统计了目前暂无标准,但2021年度相关企业市场销售排名前100名的中药配方颗粒品种,主要包括动物类药材(全蝎、蜈蚣等)、矿物类药材(石膏、芒硝等)、贵细类药材(阿胶、川贝母等)、需特殊处理的有毒药材(淡附片、姜半夏等)及其他基础研究薄弱的药材(炒麦芽、茯神等)^[25]。《技术要求》规定,对于部分自然属性不适宜制成中药配方颗粒的品种,原则上不应制备成中药配方颗粒。能否制定、如何制定前文所述及品种的配方颗粒标准,是相关生产企业、研究机构和监管部门需要共同面对的问题。

2.2 标准规格差异 通过对中药配方颗粒国家标准及各地方标准的比较,发现同品种不同标准间、

表2 销售排名靠前但暂无标准的部分中药配方颗粒品种
Table 2 Some varieties of formula granules with high sales ranking and without standard at present

企业	品种
A	桂枝、淡附片、炒鸡内金、姜半夏、牡蛎、炒麦芽、醋鸡内金、茯神、海螵蛸、焦六神曲、三七粉、川贝母粉、龙骨、细辛
B	牡蛎、桂枝、龙骨、炒麦芽、石膏、炒鸡内金、海螵蛸、焦六神曲、煅牡蛎、淡附片、煅瓦楞子、浮小麦、茯神、珍珠母
C	炮山甲、姜半夏、全蝎、阿胶、桂枝、淡附片、蝉蜕、蜈蚣、法半夏、炒鸡内金、炒麦芽、茯神、僵蚕、西洋参
D	炒六神曲、醋鸡内金、三七、芒硝、桂枝、海螵蛸、黑顺片、茯神、牡蛎、浮小麦、焦六神曲、鹿角胶、炒麦芽、琥珀

同品种不同基原间、同基原不同炮制品间均存在规格差异。例如,石榴皮配方颗粒山东省标准的规格为每1g配方颗粒相当于饮片2.2g,北京市标准的规格为每1g配方颗粒相当于饮片1.6g;国家标准中白芷(白芷)配方颗粒的规格为每1g配方颗粒相当于饮片3g,白芷(杭白芷)配方颗粒的规格为每1g配方颗粒相当于饮片4g;国家标准中王不留行配方颗粒的规格为每1g配方颗粒相当于饮片10g,炒王不留行配方颗粒的规格为每1g配方颗粒相当于饮片8g。规格的不统一给配方颗粒处方调配和跨省销售带来了巨大挑战。

2.3 质量控制项目完整性 中药配方颗粒国家标准要求非常严格,在已经发布的196个国家标准中,检验项目均包括来源、制法、性状、鉴别、特征/指纹图谱、检查、浸出物、含量测定项,其中180个标准有相对保留时间的规定,多数品种还有相对峰面积的规定。与中药配方颗粒国家标准相比,省级标准中部分品种在质控项目完整性、检测指标严格性上有一定差距,有的标准缺失鉴别、特征/指纹图谱、浸出物或含量测定项,有的在特征图谱项中未进行相对保留时间及相对峰面积的规定,有的标准选择的定性、定量指标专属性不足。随着市场需求基本满足,后续工作重点将逐渐转移至标准提高上来。

3 对中药配方颗粒标准制定相关工作的建议

3.1 推动省级标准升国家标准,持续开展标准研究 在配方颗粒国家标准数量不足,未能满足中医临床用药需求的背景下,省级标准是配方颗粒标准体系重要的补充,为配方颗粒临床可及做出了重要贡献。由于各省标准制定工作在审评要求、工作进度、制法参数、制成规格等方面存在差异,给配方颗粒的研究、生产、使用等环节带来了诸多不便。推动中药配方颗粒国家标准制定,才能从根本上解决上述问题。但考虑到标准制定工作的复杂性,在

相当长的一段时期内,省级标准与国家标准共存会是配方颗粒标准体系的常态。

针对尚无标准并且能够开发为配方颗粒的品种,应加强物质基础及其在“药材-饮片-标准汤剂-颗粒”中量质传递规律等研究,按照《技术要求》建立全部质量控制项目,力争早日填补标准空白,满足中医临床需求。已经建立标准的品种,各生产企业应持续开展标准验证、提高,特别是补充完善在真伪鉴别、不同基原区分、炮制痕迹等方面的研究。药品监管部门应畅通标准提高、勘误等路径,对企业在持续验证中发现的问题进行快速响应,持续提升标准质量。

3.2 加速标准物质研发,满足产品检验需求 中药配方颗粒国家及省级标准的陆续发布,使得标准物质的需求持续增长,而第三方单位提供的标准物质在法律效力、量值准确度等多方面存在争议。因此,在国家层面发行相关标准物质,填补配方颗粒标准物质的缺口,将有利于全国检验检测工作的统一开展,保障中药配方颗粒的安全、有效、质量可控。此外,参考《关于省级中药材标准和饮片炮制规范中标准物质有关事宜的通知》^[26]要求,各省级药监部门可委托行政区域内省级药检机构负责省级中药材标准和中药饮片炮制规范中收载使用的除国家药品标准物质以外的标准物质制备、标定、保管和分发工作,建议有条件的省级药检机构加速开展省级配方颗粒标准中标准物质的研制工作。配方颗粒标准物质研制工作应以保障国家计量单位制的统一和测量结果的准确可靠为目标,坚持市场主导、需求牵引、供需联动,不断扩大品种数量和覆盖范围^[27-28]。

3.3 使用优质原料,从源头保障产品质量 “药材好,药才好”是中药产业界的共识。中药配方颗粒原料药材提倡使用地道药材;能人工种植养殖的,应优先使用来源于符合《中药材生产质量管理规范》要求的中药材种植养殖基地的中药材。2022年3月,国家药品监督管理局等4部门发布实施《中药材生产质量管理规范》,为相关要求的执行提供了规范和法律依据。配方颗粒原料药材要求固定基原、采收时间、产地加工方法、药用部位等,并应建立追溯体系。“药材种植-产地加工炮制一体化”可将产地加工与炮制生产2个核心环节由分段模式转变为统一模式,保留药材中有效成分,提升饮片的质量^[29-30],同时也便于进行原料的溯源。配方颗粒生产企业可以积极探索上述模式,在适宜品种产地建

立现代化中药饮片炮制工厂,保障原料道地性和溯源性的要求,同时最大限度地保留药材有效成分、缩短运输时间并降低运输成本。

3.4 发挥企业主观能动性,探索优质产品评价路径 试点工作结束后,我国配方颗粒生产企业已由最初的6家增加到近80家,一些上市公司也有意布局该产业。在这一背景下,中药配方颗粒“一品多家”现象非常突出,市场竞争将日趋激烈。受原料产地、生产工艺等多种因素影响,不同企业的产品无可避免地存在质量差异。《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》提出“构建中药产业全链条的优质产品标准体系”。建议有实力的生产企业联合高校、科研机构及社会团体等,通过制定团体标准、行业标准等方式,提出并推行行业认可、使用的中药配方颗粒优质标准或等级标准,发挥标准引领作用,提高产品质量,进而提升产品的核心竞争力,为产品招标、临床应用等提供依据^[31-33]。

3.5 加强全过程质量监管,逐步完善监管机制 对于配方颗粒质量评价体系的建立,只进行终端产品评价而不开展过程评价也是不完整的,需要实行全过程监管,明确各级药监部门及检验检测机构的职责。在企业标准与国家标准及省级标准更迭、监管与检验检测缺乏经验的重要时期,监管与检验检测相关人员到配方颗粒生产企业进行原料、工艺、质量控制等环节的系统学习及实践,可以加快推进配方颗粒监管及检验检测人才队伍建设,促进对整个行业实施全面、合理、高效的监管。同时,药品监管部门应逐步推进完善对中药配方颗粒品种的抽检和惩处体制机制,全面监测违法违规生产及销售行为,让监管有法可依,生产和销售有法必依,才能真正实现对全行业的有效监管,实现产业从快速扩张向高质量发展转型,保障中药配方颗粒产业发展服务于健康中国建设。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 国家药品监督管理局,国家中医药管理局,国家卫生健康委员会,等. 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)[2022-03-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210210145856159.html>.
- [2] 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.
- [3] 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.

- [4] 郝磊,李军山,高晗,等.不同企业中药配方颗粒规格的差异及分析[J].中国现代中药,2016,18(9):1097-1099,1106.
- [5] 胡碧波,黄俊忠,张莉,等.广东省中药配方颗粒抽检结果的质量和相 关分析[J].现代医药卫生,2021,37(6):932-934.
- [6] 朱峰,吴潍.中药配方颗粒存在的问题与应对策略[J].中医药管理杂志,2020,28(9):92-94.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 路露,施钧瀚,侯富国,等.中药配方颗粒:历史、现状及“后试点时代”的发展展望[J].中国中药杂志,2022,47(8):2008-2014.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 周蔚昕,刘涛,徐玉玲,等.对《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》(征求意见稿)部分内容的探讨[J].时珍国医国药,2017,28(10):2491-2493.
- [14] 宋宗华,王海南,王立新,等.从中药配方颗粒标准研究探讨国家药品标准形成机制[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(13):206-211.
- [15] 国家药品监督管理局.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].(2021-01-26)[2022-03-20].<http://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggt/20210210145453181.html>.
- [16] 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)[2022-03-20].<https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20210429094401110.html>.
- [17] 山东省食品药品监督管理局.山东省中药饮片炮制规范:下册[M].济南:山东科学技术出版社,2012:740-741.
- [18] 田伟,范帅帅,甄亚钦,等.基于HPLC指纹图谱及多成分含量测定的薄荷与留兰香药材非挥发性成分比较研究[J].中国中医药信息杂志,2021,28(5):76-82.
- [19] 郭泰麟,李丹丹,张慧,等.南北柴胡HPLC-ELSD指纹图谱的研究[J].中国民族民间医药,2020,29(6):19-24.
- [20] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [21] 刁卓,刘军玲,胡冲,等.基于酒黄精炮制前后糖类成分的变化探讨《中国药典》酒黄精含量测定指标的合理性[J].中国药事,2022,36(1):56-65.
- [22] 周冰,朱彬毓,王鹏程,等.白花蛇舌草中脂溶性化学成分 GC-MS 分析研究[J].中药材,2020,43(12):2954-2958.
- [23] 翟文君,骆翔,孙姣,等.溶剂对醋酸奥曲肽 HPLC 色谱行为的影响[J].沈阳药科大学学报,2012,29(6):448-455.
- [24] 王梅,王越欣,武英茹,等.5-羟甲基糠醛在中药加工过程中的变化及药理作用研究概况[J].药物评价研究,2020,43(11):2319-2327.
- [25] 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.
- [26] 国家药品监督管理局.国家药监局关于省级中药材标准和饮片炮制规范中标准物质有关事宜的通知(国药监药注[2020]6号)[EB/OL].(2020-03-06)[2022-03-20].<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20200306095801961.html>.
- [27] 陈亚飞,刘明理,谢晶鑫,等.药品标准物质的管理与研制生产质量控制[J].中国药事,2018,32(11):1505-1510.
- [28] 国家市场监督管理总局.市场监管总局关于加强标准物质建设和管理的指导意见(国市监计量发[2021]78号)[EB/OL].(2021-12-07)[2022-03-20].https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/jls/202112/t20211207_337833.html.
- [29] 陶彩霞,郑宇锟,简祈盼,等.基于质量和药理效应比较姜半夏一体化饮片与传统饮片[J].中国实验方剂学杂志,2022,doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20220354.
- [30] 张伟,张玖捌,何天雨,等.中药饮片产地加工与炮制生产一体化研究现状与展望[J].中国中药杂志,2022,doi:10.19540/j.cnki.cjcmm.20211228.601.
- [31] 聂黎行,钱秀玉,张毅,等.中成药质量等级标准研究原则和方法的探讨[J].沈阳药科大学学报,2021,38(12):1327-1333.
- [32] 赵桢熠,肖鹿昆,陈莎,等.健胃消食片的优质评价应用分析[J].中国实验方剂学杂志,2022,doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20220159.
- [33] 巨珊珊,李耀磊,林志健,等.中药质量控制模式的现状分析与思考[J].中国实验方剂学杂志,2022,doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20212054.

[责任编辑 刘德文]