

· 药事管理 ·

从中药配方颗粒标准研究探讨国家药品标准形成机制

宋宗华¹, 王海南², 王立新³, 钱忠直¹, 杨立伟^{3*}

(1. 国家药典委员会, 北京 100061; 2. 国家药品监督管理局, 北京 100053;
3. 江苏省食品药品监督管理局 认证审评中心, 南京 210001)

[摘要] 该文以中药配方颗粒国家药品标准的制定为案例,探索完善国家药品标准形成机制,推进国家标准管理“放管服”改革,以释放药品生产企业标准研发活力。经过近二十年中药配方颗粒试点生产,从生产企业到国家标准管理部门都对制定中药配方颗粒标准进行了大量的研究和讨论,结果发现在原有的药品标准形成机制基础上,统一中药配方颗粒国家标准难度较大。笔者尝试完善与创新国家药品标准形成机制,为中药配方颗粒标准的制定和统一提供方法、思路,并为其他国家药品标准的制定提供参考。

[关键词] 放管服; 中药配方颗粒; 国家药品标准; 形成机制; 试点生产; 标准汤剂; 评价指标

[中图分类号] R22;R94;R28;T-652.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)13-0206-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200854

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200102.1633.008.html>

[网络出版日期] 2020-1-3 10:11

Study on Formation Mechanism of National Drug Standards Based on Standard Investigation of Traditional Chinese Medicine Dispensing Granules

SONG Zong-hua¹, WANG Hai-nan², WANG Li-xin³, QIAN Zhong-zhi¹, YANG Li-wei^{3*}

(1. *Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China*; 2. *National Medical Products Administration, Beijing 100053, China*; 3. *Center for Certification & Evaluation, Jiangsu Food and Drug Administration, Nanjing 210001, China*)

[Abstract] This paper, taking the formulation of national drug standards for traditional Chinese medicine (TCM) dispensing granules as a case study, explores the improvement of the formation mechanism of national drug standards, and promotes the reform of streamline administration, delegate powers, and improve regulation and services of national standards management, so as to release the vitality of the research and development of standards of drug manufacturers. After nearly two decades of pilot production of TCM dispensing granules, a large number of researches and discussions have been conducted on the formulation of unified standards of TCM dispensing granules from manufacturing enterprises to national standard administration departments, it was found that this work was difficult on the basis of the original drug standard formation mechanism. The authors tried to improve and innovate the formation mechanism of national drug standards, to provide methods and ideas for the formulation and unification of national standards for TCM dispensing granules, and to provide references for the formulation of other national drug standards.

[Key words] streamline administration, delegate powers, and improve regulation and services;

[收稿日期] 20191226(099)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81102416,81302654)

[第一作者] 宋宗华,博士,主任药师,从事中药质量控制研究,E-mail:songzonghua@chp.org.cn

[通信作者] * 杨立伟,博士,主任药师,从事中药质量控制及药品技术审评工作,E-mail:67159283@qq.com

traditional Chinese medicine dispensing granules (TCMDG); national drug standards; formation mechanism; pilot production; standard decoction; evaluation indexes

《中国药典》是国家药品标准体系的核心^[1-2],是其他药品标准制修订的依据和准绳。当新版《中国药典》标准一经颁布实施,原收载于历版《中国药典》以及局(部)颁的同品种国家药品标准即同时废止,《中国药典》收载的药品标准具有普适性和强制性。围绕我国国家药品标准形成机制,国家药典委员会及相关标准研究部门进行了大量的研究和尝试^[1-3],提出了一系列可行的研究成果。我国原有的国家标准形成机制主要是以国家药典委员会为主导,各省级药检所、大学或科研院所为主要起草单位,通过收集上市样品作为研究对象,开展标准起草或修订研究工作,根据研究结果制(修)订相应的质量控制项目、检测方法及相关限度。原有的标准形成机制在一定的历史时期发挥了重要作用,但随着我国医药产业的不断发展壮大,生产企业研发能力越来越强,对相关药品标准的认识和研究越来越深入,原有标准形成机制的弊端也逐步呈现^[4],因此,改革与完善国家药品标准形成机制势在必行。

2015年以来,“放管服”改革作为政府管理经济社会方式的创新和革命,有效带动了政府监管等各领域改革,助推全面深化改革不断深入^[5]。国家药典委员会积极响应国家“放管服”改革要求,在2020年版《中国药典》编制大纲中明确提出“完善国家药品标准形成和淘汰机制,着力突出政府在国家标准制定中的主导作用和企业在产品标准制定中的主体地位”^[1]。调整与完善国家药品标准形成机制的条件已经基本成熟,现以中药配方颗粒标准研究为案例探讨完善国家药品标准形成机制。

1 中药配方颗粒标准研究历程

2001年国家药品监督管理局颁布了《中药配方颗粒管理暂行规定》(以下简称《暂行规定》),对中药配方颗粒标准制定提出了具体的要求,随之先后批准了6家生产企业开展试点研究。近年来,中药配方颗粒产业“结束试点、全面放开”的呼声越来越高,然而国家标准缺失是全面放开必须亟待解决的问题^[6-9]。一直以来,国家药典委员会在中药配方颗粒国家标准制定方面不断探索和完善,总的来说主要分3个阶段。

1.1 第一阶段——以企业为主体制定企业标准

随着《暂行规定》的实施,6家试点企业开始自主起草中药配方颗粒企业标准,经省级药品检验所进

行质量标准复核合格后,在备案的临床医院开展研究工作。自2001年起,近十年时间内,6家试点企业一直在沟通协调统一标准事宜,但最终没有达成统一的中药配方颗粒标准。这个阶段标准研究主要存在以下问题:①药材来源不统一,比如基原、产地、采收季节等差异较大;②工艺设备及技术水平参差不齐,如提取工艺、浓缩方法、干燥方法及质量控制方法和限度等均存在一定差异;③试点企业研发能力普遍不足,标准制定的整体水平偏低,普遍缺少整体质量控制方法,例如特征图谱或指纹图谱等;④规格不统一。虽然6家试点企业为统一中药配方颗粒标准多次召开协调沟通会,但由于缺乏标准统一的尺度和技术要求,且企业之间存在商业竞争等因素,以企业为主体统一中药配方颗粒质量标准困难重重。

1.2 第二阶段——在国家药典委员会组织下以药检所为主体制定标准

2012年8月开始,国家药典委员会着手组织起草中药配方颗粒的国家标准,由6家试点企业提供样品作为研究对象,6家省级药检所承担了质量标准起草任务,共选取了12个中药配方颗粒品种开始探索标准的统一研究工作。2014年4月试点研究工作结束,国家药典委员会对探索研究工作进行了总结,由于各家企业的生产工艺不统一、规格表述不同,且工艺参数、质控方法与限度等存在重大差异,在缺少科学、公平、公正的标准评估规范指导下,不同企业之间的质量标准合理性难以客观评估。因此,以原有的国家药品标准起草模式统一中药配方颗粒国家标准难度也相当大。

1.3 第三阶段——在国家药典委员会引领下以企业为主体制定标准

2016年8月,在前期研究的基础上,国家药典委员会公开征求《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》(以下简称《技术要求》)意见。该《技术要求》体现了中药配方颗粒质量标准制定的顶层设计理念,即强调在遵循水煎煮提取方法的基础上,采用现代化的提取技术和制剂工艺均不应改变传统汤剂的物质基础。解决的核心问题为建立以标准汤剂为参照的中药配方颗粒质量控制体系及其工艺优化过程,不但体现了中药配方颗粒的水煎煮传统工艺特性,也为其整体质量控制和有效监管提供了科学的技术支撑。明确了生产企业为标准研究主体,企业可根据自身

生产与研究的实际情况自主选择起草品种,工艺参数的设定以生产企业为主,这大大提供了生产企业参与标准制定的积极性和能动性。同时要求生产企业对拟申报研究品种按《技术要求》从工艺参数到质量标准进行全面研究,原各试点企业的工艺及质量标准应进行重新评估。由于建立了一套科学的质量评价体系,有效的推动了中药配方颗粒工艺和质量标准的统一和提升,得到了业界专业人士的一致认可,基本解决了中药配方颗粒标准统一的主要技术难题,为中药配方颗粒的科学监管和评价提供了技术支持。

2 国家药品标准形成机制完善探讨

近年来,国家药典委员会不断探索国家药品标准形成机制。中药配方颗粒标准制定为国家药品标准形成机制进行了大胆的尝试和探索。国家药典委员会在多年实践的基础上,结合中药配方颗粒发展的实际情况,转变工作思路及工作方式,把标准起草权主动交给生产企业,起草什么品种、选什么基原、用什么检测方法等均由企业自己研究决定,充分体现生产企业在标准起草中的主体地位。国家药典委员会药品标准管理部门主要职责是制订“标准起草的研究技术要求”和“标准审评技术规范”。这种探索机制使得标准起草、审评及审批更加公开透明、规范公正,让最熟悉产品的生产企业成为标准起草主体,标准管理部门专心做好管理和审评工作,避免了既是“运动员”又做“裁判员”的局面。经过近几年的不断研究与探索,中药配方颗粒国家标准研究取得了丰硕成果,2019年11月5日,160个中药配方颗粒国家标准已经公开征求意见。本课题组认为一个良好的国家药品标准形成机制应具备以下3个特点。

2.1 要有合理的鼓励性措施 生产企业往往“无利不起早”,因此要调动企业参与标准研究的积极性,必须设置相关的鼓励政策,做到“谁起草谁受益”。中药配方颗粒国家标准形成过程中对起草单位设置了一定的鼓励政策,比如先申报的企业优先审评、起草单位对产品的工艺及工艺参数有先发优势等,这些措施的实施大大调动了企业参与标准起草的积极性和主动性。有了这些政策的鼓励和保障,生产企业才可能在药品标准起草时主动展示研发成果、提供关键工艺参数、提高标准技术门槛,并制定与之相关的关键控制项目、方法及限度等。

2.2 要搭建科学的指导规范 药品标准要建立“最严谨的标准”,应有最严谨的标准制定规范或指

南。目前,国家药品标准制定遵循依据是《国家药品标准工作手册》,该手册对国家药品标准制定提出了具体的编写细则和技术要求,但对生产工艺、临床用药等与药品疗效密切相关的其他要素并无明确的要求^[10]。中药配方颗粒国家标准制定中首先建立了《技术要求》,其强调以“中医临床为导向”,并结合“标准汤剂制备的过程控制”来构建中药配方颗粒质量控制体系,制定相关的药品标准。该要求以标准汤剂为核心,其制备方法要求在充分研究古今文献的基础上,考虑中药药性、药用部位、质地等因素,并参照《医疗机构中药煎药室管理规范》确定制备方法,强调以临床应用为导向。中药配方颗粒生产工艺研究应以标准汤剂为对照,以出膏率、主要成分含量、指纹图谱或特征图谱的一致性为考察指标,对原料、中间体及成品制备过程中的量值传递和物料平衡进行全面研究,确定各项工艺参数。工艺研究的最终目的是为了保证所制中药配方颗粒成品与标准汤剂物质基础的一致性。科学的指导规范文件让标准研究企业能够顺利接受并以此为指导开展起草工作,保证了不同企业之间制定标准的规范性和统一性,为国家药品标准全面开展打下了基础。

2.3 标准研究与审评要坚持公开、公正 在中药配方颗粒国家标准制定过程中,提前公开了《技术要求》,让生产企业起草标准有规可循;起草过程中设立了“中药配方颗粒标准工作咨询日”,方便起草单位提前沟通技术问题;建立了审评沟通渠道——审评现场向起草单位开放,让申请单位与审评专家沟通快速、高效。这种“敞开大门做标准”的模式让有能力、有想法的企业能够主动参与到国家药品标准的起草修订工作中。截至2019年5月底,已受理了15家生产企业或研究机构提交的301个品种的研究资料共计437份,充分调动了全行业力量参与到国家药品标准制定工作中。在中药配方颗粒国家标准的审评过程中,还建立了《中药配方颗粒技术要求审评要点》等13项技术审评细则来规范专家的审评尺度,将专家审评权限关在了“笼子”里,保障了审评过程的公正性。

3 以企业为主体的标准形成机制优势与不足

“一流企业做标准”,完善后的标准形成机制更方便生产企业参与国家药品标准的起草与修订,显著提高了生产企业的积极性和能动性。从中药配方颗粒国家标准建立情况来看,该机制主要优势体现在以下几点。

3.1 顶层设计理顺各方职责 国家药典委员会制定《技术要求》做顶层设计,在标准制定过程中本着科学、客观、严谨的原则,把握总体标准研究方向和标准制订原则。明确了生产企业作为标准研究制订主体,由于生产企业也是标准的执行主体,为了更好地执行标准,满足国家对行业的监管要求,生产企业积极主动的参与标准研究制订工作中来。药品检验所作为第三方机构,承担了大量的标准复核工作,保证了标准的可重复性。专家队伍以相关的审评技术细则为依据进行客观审评,保证了标准审评的一致性。以上职责划分清晰,明显提高了中药配方颗粒标准研究、起草、审评等工作的质量和效率,为第一批中药配方颗粒国家药品标准顺利完成打下了基础。

3.2 所选研究样品更具有代表性 中药配方颗粒标准起草要求15批以上的代表性药材,这些药材产地应包括道地产区和主产地,对于多基原药材还要求固定基原。以生产企业为研发主体,充分体现了企业在资金、人员等方面优势,如某试点生产企业组织近百人的药材收集队伍长期在外考察并收集药材,对其研究的品种能够从药材源头把控;为了提高研究样品的代表性,超过一半品种的药材收集批次多于30批,如黄芩药材采集情况,经调研黄芩的道地产区主要有河北承德、山东临沂和山东莒县,现主产区有甘肃陇西、陕西商洛和山西闻喜等,样品信息见表1;为了溯源药材产地,卫星定位系统被应用到药材产地确认上。以上措施的应用保证了研究用样品有足够代表性。

3.3 标准指标的设置与生产工艺参数密切相关 现有中药配方颗粒的国家标准要求是以水煎煮提取工艺制成,主要体现了水溶性成分的特征,而中药材或饮片常以脂溶性成分为控制指标,因此,中药配方颗粒中的质控指标往往与药材或饮片不一致。中药配方颗粒标准研究过程中引入了由传统汤剂煎煮而来的“标准汤剂”的概念,其物质组分与临床疗效密切相关。在中药配方颗粒标准中建立了以出膏率、指纹图谱/特征图谱、含量(转移率)等整体质量控制方法,成品工艺研究及标准限度确定均应以标准汤剂为对比依据,保证了大生产所得颗粒剂与传统汤剂在物质组成上的一致性,例如黄芩标准汤剂的相关数据及成品限度见表1,结果发现其特征图谱应呈现7个特征峰,出膏率、黄芩苷质量分数及其转移率的平均值分别为40.1%,23.15%,63.22%;平均值70%~130%分别为28.1%~52.1%,

16.2%~30.1%,44.26%~82.19%;成品标准中规定出膏率、黄芩苷质量分数限度依次为28%~45%,14.8%~27.4%,黄芩苷转移率主要用于工艺参数的考察,故不在标准中体现。大生产中所用设备及生产条件均与传统煎煮方法有较大出入,故在放大工艺过程中要进行大量的工艺参数筛选和优化,这些工作只能由生产企业来进行。因此,生产企业作为国家标准起草主体,可使标准指标的设置与生产工艺紧密相连。

从中药配方颗粒的国家标准建立情况来看,以“企业为主体”起草国家药品标准也存在一定的不足:①标准研究技术储备不足。由于药品生产企业参与标准制定的机会较少,一般企业中药品标准起草技术人员储备往往不足,对国家药品标准起草的有关技术要求理解有时也不完全到位,需要标准管理机构和有关专家进行必要的技术指导。②标准起草规范性欠缺。国家药品标准的起草是一项严谨的工作,生产企业往往对其严谨性理解不透,在药品标准制定时存在一定的随意性,存在指标制定简单、限度范围过宽等问题,需要在药品标准技术审评时进行统一和协调。

4 讨论

国家药品标准形成机制是一个动态的演变过程,与我国制药行业的整体发展水平和政府监管理念密切相关。在我国制药行业发展水平较低、企业对药品标准制定积极性不高的时期,为了提高我国药品质量水平,以“政府为主体、企业为辅助”的原有国家药品标准形成模式集中了国家及各省级药检机构的技术力量,在短时间内、以低成本完成了国药药品标准的提高和修订,维护了人民群众用药的安全性和有效性。几十年来,该模式为国家药品标准的全面提高作出了重要贡献。

近年来,我国医药产业不断发展,企业标准研发能力逐渐提高,药品标准制定权已经成为激发企业活力的重要至高点之一,因此实时调整完善国家药品标准形成机制,符合国家“放管服”改革创新监管模式的要求,有利于增强制药行业的内生动力、释放企业内需潜能。药品生产企业是药品质量的第一负责人,掌握着药品研发、生产、销售及使用时全生命周期与药品质量息息相关的核心数据,作为国家药品质量标准的起草和修订主体是一种历史的必然选择。

在中药配方颗粒的国家药品标准制定过程中,曾摸索过几种起草模式,最终选择了“在国家药典

表1 所收集黄芩药材的样品信息¹⁾

Table 1 Sample information of these collected *Scutellariae Radix*

No.	批号	产地信息	产区归属	出膏率/%	黄芩苷质量分数/%	黄芩苷转移率/%
1	YC1702058	山东省日照市莒县	道地产区	24.20	21.24	49.18
2	YC1702059	山东省日照市莒县		20.52	20.64	50.90
3	YC1702060	山东省日照市莒县		45.61	21.58	50.60
4	YC1702027	山东省临沂市平邑县	次产区	43.75	20.80	68.44
5	YC1702028	山东省临沂市平邑县		42.72	21.03	75.20
6	YC1702029	山东省临沂市平邑县		48.50	20.84	68.56
7	YC1703052	山西省运城市闻喜县	主产区	53.10	21.21	59.09
8	YC1703053	山西省运城市闻喜县		50.30	21.82	64.82
9	YC1703054	山西省运城市闻喜县		38.95	20.17	63.61
10	YC1703010	甘肃省定西市陇西县		40.64	19.90	69.67
11	YC1703011	甘肃省定西市陇西县		41.82	17.68	61.17
12	YC1703012	甘肃省定西市陇西县		44.46	23.60	61.37
13	YC1612081	陕西省商洛市商州区		42.59	28.32	51.54
14	YC1612082	陕西省商洛市商州区		38.41	21.16	43.85
15	YC1612117	陕西省商洛市洛南县		37.11	23.63	60.54
16	YC1703066	山东省临沂市蒙阴县	次产区	32.72	29.39	71.23
17	YC1703067	山东省临沂市沂水县		35.92	29.14	66.39
18	YC1703068	山东省潍坊市临朐县		40.50	29.49	69.55
19	YC1703091	山西省	产区不详	41.99	20.33	71.86
20	YC1703092	山西省		40.54	21.17	66.83
21	YC1703093	山东省临沂市沂水县	次产区	45.95	22.35	71.63
22	YC1703094	山东省临沂市		40.85	21.54	67.96
23	YC1703095	山东省临沂市沂水县		49.10	24.13	78.28
24	YC1704016	山西省运城市新绛县	道地产区	40.86	24.29	68.95
25	YC1704017	山西省运城市闻喜县		46.65	22.92	69.14
26	YC1704018	山西省运城市闻喜县		37.44	22.56	69.42
27	YC1704019	山西省运城市闻喜县		39.76	22.92	61.00
28	YC1704020	山西省运城市闻喜县		39.97	22.43	58.37
29	YC1704070	山东省淄博市沂源县	次产区	36.01	26.46	66.44
30	YC1704071	山东省临沂市蒙阴县		34.87	25.74	72.58
31	YC1704072	山东省潍坊市临朐县		40.93	22.05	60.43
32	YC1704073	山东省临沂市平邑县		43.51	26.69	65.48
33	YC1704074	山东省日照市莒县		44.40	23.65	63.61
34	YC1706074	河北省承德市双桥区	道地产区	41.44	24.29	62.97
35	YC1706075	河北省承德市丰宁满族自治县		42.47	22.43	59.24
36	YC1706076	河北省承德市隆化县		31.99	28.64	56.28
37	YC11708658	山东省临沂市平邑县	次产区	36.74	21.76	60.11
38	YC11708659	山东省临沂市平邑县		26.33	21.74	56.11
39	YC11708660	山东省临沂市沂水县		41.88	23.16	53.26

注:¹⁾数据来自某试点生产企业。

委员会的引领下,以企业为主体”的标准制定模式。作为国家药品标准管理部门的国家药典委员会主动转变政府职能,创新标准监管理念,强调事中事后监管,大大提高了监管效能,营造了国家药品标准公平有序建立的新机制,最大程度利企便民,保障了国家药品标准又好又快的发展。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会.《中国药典》2020年版编制大纲[EB/OL]. http://www.chp.org.cn/view/ff8080815e0d584f016146aee506579a?_a=WYHB-JWY,2018-01-30/2019-12-01.
- [2] 谢志洁.试析《中国药典》在国家药品标准体系中的核心地位[J].中国药品标准,2012,13(1):3-4.
- [3] 于江泳,钱忠直.关于改革和优化国家药品标准形成机制的思考[J].中国药品标准,2013,14(5):323-327.
- [4] 颜杰.国家药品标准管理中存在的问题及解决建议

[J].沈阳药科大学学报,2015,32(8):651-653.

- [5] 习近平.决胜全面建成小康社会 夺取新时代中国特色社会主义伟大胜利[R].北京:人民出版社,2017:39.
- [6] 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.
- [7] 郭明星,吴诚,童卫杭.中药配方颗粒和中药汤剂等效性研究进展[J].中国现代中药,2016,18(9):1107-1110.
- [8] 杨立伟,王海南,耿莲,等.基于标准汤剂的中药整体质量控制模式探讨[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(8):1-6.
- [9] 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.
- [10] 国家药典委员会.国家药品标准工作手册[M].4版.北京:中国医药科技出版社,2013.

[责任编辑 刘德文]