

• 思路与方法 •

中药配方颗粒行业标准研究思路

陈培胜* 朱月信

安徽济人药业有限公司, 安徽省亳州市工业园区 1 号, 236800

基金项目: 科技部国家火炬计划资助项目 (2010GH021052)

* 通讯作者: cps2010@126.com, (0551)5372619

[摘要] 中药配方颗粒经过多年的科研及试点生产, 在取得科研成果和产业发展的同时, 也存在诸多问题, 亟待制定中药配方颗粒行业标准。就中药配方颗粒产业发展和标准统一、标准研究的指导思想和基本原则, 及中药配方颗粒药材来源、炮制加工、制法、性状、鉴别、浸出物或不溶物、含量测定、方法学验证等关键技术思路问题进行讨论。

[关键词] 中药配方颗粒; 行业标准; 指导原则; 关键技术

中药配方颗粒是以符合炮制规范的中药饮片为原料, 经现代工业化提取、浓缩、干燥、制粒而成的中药系列产品, 作为新的饮片形式替代中药饮片供临床配方使用。中药配方颗粒保留了原中药饮片的药性药效, 且具有无需煎煮, 易于调剂, 携带、运输、储存、服用方便等优点。这项饮片改革的重大意义越来越被人们所认识^[1], 目前国内 6 家中药配方颗粒试点生产企业的中药配方颗粒生产工艺、质量标准不统一, 市场流通产品规格不同、质量差异较大, 亟待建立统一的中药配方颗粒行业质量标准和生产质量管理规范。本文仅就中药配方颗粒产业发展和标准统一、标准研究的指导思想, 以及基本原则、关键技术方面的思路问题进行讨论。

1 产业发展和标准统一

20 世纪 50 年代, 邱晨波教授主持了单味中药水剂的研究, 这种“汤剂的浓缩物”被当时的广东省及东南亚等地医疗机构广泛使用^[2]。1993 年国家中医药管理局科技司提出单味中药饮片浓缩颗粒项目立项, 1993 年初着手制定饮片浓缩颗粒研究计划和规划, 同年 12 月国家中医药管理局首次在北京召开中药配方颗粒专家论证会, 1994 年确定在广东、江苏两省建立实验研究基地, 1996 年 8 月出台《单味中药精制颗粒科研规范 (讨论稿)》。2001 年 4 月, 国家食品药品监督管理局在杭州召开中药配方颗粒论证会, 同年 7 月发布《中药配方颗粒管理暂行规定》^[5]明确中药配方颗粒质量标准内容应包括: 药品名称、来源、炮制、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、功能与主

治、用法与用量、注意、规格、贮藏等项目, 提出质量标准起草说明的编写要求。

中药配方颗粒项目经历了项目立项、实验研究基地建立、科研指南出台、企业试点生产、试点临床医院使用、出台管理暂行规定等发展过程, 随着中药配方颗粒产业化的快速发展, 生产工艺、质量和管理缺乏统一的行业标准和国家标准的问题日益凸显。2011 年 4 月中药配方颗粒行业标准、科研暨管理规范工作研讨会提出, 中药配方颗粒在继续加强临床实践应用的同时, 应尽快建立统一的中药配方颗粒行业质量标准和生产质量管理规范, 加强行业自律, 以推动中药配方颗粒产业的健康快速发展。

2 发展中药配方颗粒的指导思想和基本原则

2.1 符合中药汤剂的特点

中药汤剂的使用已有数千年历史, 我国历代医家都很重视中药煎煮法, 包括煎器的选择、药物的加工、加水量、浸泡时间和煎煮时间、煎煮次数、煎煮时药物的加入次序等。因此, 中药配方颗粒制备过程应保持传统汤剂的制备特点, 符合中医临床的用药实践。中药的品种遴选必须建立在中医药理论的基础上, 以中医临床配方用药为入选标准。对非中医配方药如番石榴叶、五指毛桃、两面针、猪殃殃、石上柏等民间草药, 暂不宜列入行业标准。

2.2 符合中药质量标准研究制定的原则

中药配方颗粒代替传统饮片供中医临床调剂使用, 其质量标准研究应遵循 2010 年版《中华人民共和国药典》(简称《药典》), 符合国家《药典》制定的有关中药质量标准研究的基本原则。

2.3 坚持中药饮片投料

中药炮制源自中医学长期临床用药经验总结,与中医临床疗效密不可分。如《药典》规定大黄有生大黄、酒大黄、熟大黄、大黄炭,制法不同则功效不同。中药配方颗粒生产要依据《药典》和炮制规范,明确炮制的水头、火候、辅料、饮片规格,坚持中药饮片投料,同种药材不同炮制方法要严格分开。考虑到中医用药习惯,《药典》没有收录的品种应参考《中药志》、《中药大辞典》,省级中药材标准建立相关品种的药材质量标准。

2.4 符合《药典》颗粒剂制剂通则要求

中药配方颗粒质量控制上应参考《药典》附录颗粒剂制剂通则的要求,考虑中药配方颗粒600多个品种的特殊性,粒度、水分、溶化性等指标可根据中药配方颗粒生产实践分品种制订标准。

2.5 生产工艺流程具有可操作性和稳定性

工艺流程要符合中药配方颗粒生产实践,根据试点企业的生产实际数据进行统计分析。关键工艺参数要明确,如投料饮片的形态、投料量、提取溶媒、提取方式、提取次数、溶媒用量、浓缩与干燥方法、辅料种类与用量、制成药量等,工艺流程具有可操作性和稳定性。新技术在中药配方颗粒生产中的应用,如超微粉碎、超临界二氧化碳萃取、酶解、超声提取等要求开展药效学研究。应建立与配方颗粒质量标准相关联的药材、饮片、辅料、中间体内控质量标准。投料用的中药饮片、辅料应符合法定的质量标准。

2.6 质量控制方法要专属性强

中药配方颗粒质量标准研究要建立能够反映中药整体特征的项目。质量标准的项目设置应基于饮片法定标准,并与饮片标准设置的项目、测定成分相对应,根据饮片的法定控制标准下限制订“等量性”和“等效性”的规则。检测项目的设置应结合品种的有效成分,设置专属性强的检测项目,保证投料饮片的准确性。

3 中药配方颗粒的关键技术

3.1 药材来源

包括原植(动)物的科名、中文名、拉丁学名、药用部位,矿物药包括该矿物的类、族、矿石名或岩石名、主要成分。投料饮片含多来源的品种,《药典》已经明确分开的,在中药配方颗粒行业标准制订时要严格分开,如板蓝根、南板蓝根;五味子、南五味子;葛根、粉葛等。

3.2 炮制加工

应与饮片法定标准的炮制方法一致,如饮片标

准炮制项下收载多种炮制方法,应列明具体采用何种方法,在品种上严格分开,如清半夏配方颗粒、法半夏配方颗粒、姜半夏配方颗粒。《药典》没有收录的品种应符合《全国中药炮制规范》,或参考省级中药饮片炮制规范。

3.3 制法

制法项下应表述主要步骤、主要技术参数、药材投料量及制成颗粒量。制法内容应参考《药典》附录制剂通则颗粒剂有关规定,包括饮片名称、用量、前处理方法、使用溶剂、提取方法、提取次数、分离、浓缩、干燥、辅料种类及用量、颗粒大小、制成药量等主要参数,膏粉收得率要有10批次大生产的平均值数据,对采用新技术的工艺要开展药效学研究^[10]。饮片的炮制加工方法要依据传统炮制方法进行研究,炮制是否得法将直接影响到临床疗效。

采用水提工艺的,应规定煎煮次数与每次煎煮的时间、浓缩温度、浸膏相对密度等,并在起草说明中附正交设计等方法的研究数据^[11];采用水提醇沉工艺的,应规定煎煮次数与每次煎煮的时间、浸膏的相对密度、乙醇浓度及乙醇用量、放置条件与时间等;采用醇提工艺的应规定加热回流提取所用乙醇的浓度及用量、回流次数、每次回流的时间等;采用渗漉工艺的应规定渗漉所用溶剂种类、浸渍时间、渗漉速度、渗漉液收集量等;采用浸渍工艺的应规定浸渍溶剂的名称、浓度、用量与浸渍的方法与时间;采用超临界萃取工艺^[12],应规定萃取压力、萃取温度、二氧化碳流量、萃取时间等,加夹带剂的,应写明夹带剂的名称、用量、回收方法;采用打粉入药的品种,需要注明粉碎细度,如采用超微粉碎技术的,应注明粉碎细度,要开展药效学研究,以确定每克微粉相当于多少克原饮片;采用喷雾干燥工艺的应注明进出风温度、浸膏相对密度、温度、添加辅料的名称及用量;采用干法制粒的要写明加入辅料的名称与用量,颗粒目数范围,辅料及添加剂应符合法定标准。

3.4 性状

外观性状是对中药配方颗粒的颜色和外表感官的描述。性状项下应写明品种的外观形状、色、气、味等,对颗粒颜色的描述可根据样品的情况规定一定的色度范围,色度范围一般不能跨色系。对气、味的描述应与中药饮片原有的气味相近。

3.5 鉴别

鉴别方法应尽量与饮片质量标准的鉴别方法相对应^[13],如因工艺提取的原因,不能采用与饮片标

准相同的鉴别方法时可采用其它鉴别方法。如饮片标准未收载鉴别方法,或鉴别方法不适用、专属性较差,应结合工艺实际及品种情况拟定专属性强、灵敏度高、重现性好的方法^[14]。

中药配方颗粒半成品及成品已经不具备中药饮片的外形,中药饮片所特有的“性状”及“显微鉴别”也不复存在,因此鉴别方法除对照药材、标准品,可考虑加入易混淆品种作为对照物质,规定不得检出,以保证投料饮片的准确性。

投料饮片含多来源的品种,其鉴别用对照药材必须明确来源,应考察不同来源对照药材的色谱图。若不同来源的对照药材图谱差异较大,则不适合采用该对照药材作鉴别对照,除非固定药材来源。

理化鉴别应选择专属性强、反应明显的显色反应、沉淀反应等鉴别方法,必要时写明化学反应式。色谱法鉴别应选择适宜的对照药材或对照品作对照试验,判断结果可细化描述特征斑点的数量与颜色,或多种检视方式,提高方法的专属性。

3.6 浸出物或不溶物

浸出物系指用水、乙醇或其他适宜溶剂,有针对性的对样品中相应的有效类物质进行测定,以便更好地控制质量。根据采用溶剂不同,分为水溶性浸出物、醇溶性浸出物及挥发性醚浸出物等。不溶物系指用水、乙醇或其他适宜溶剂,有针对性地对样品中不溶解的有效物质进行测定。适用于贝壳类、矿物药等品种的质量控制。含量以每袋为单位,按干燥品计算。

中药配方颗粒质量标准一般应建立浸出物或不溶物项,保证产品质量的均一。测定方法参照《药典》一部附录浸出物测定的有关规定,应充分考虑有效成分的热稳定性,列明具体方法及采用的溶剂。

全粉末制备的品种可选择适当的溶剂进行测定,提取或半提取制备品种由于水溶性较好,不适合用水、或含水 5% 以上的有机溶剂作溶媒。应根据提取工艺、有效成分的理化性质选择合适的溶剂,有针对性地对某一类成分进行浸出物测定,达到质量控制的目的,溶剂选择应注意避免辅料的干扰。已建立不溶物的品种,特别是水提工艺的贝壳类或矿物药,一般不再测定浸出物。浸出物、不溶物限度应结合投料饮片、工艺情况,及 10 批以上的测定数据拟定。限度规定按干燥品计算。

3.7 含量测定

系指用化学、物理或生物的方法,对中药配方颗

粒含有的有效成分、指标成分或类别成分进行测定,以评价其内在质量的项目和方法。测定成分的选定应首选有效或活性成分,如饮片含有多种活性成分,应尽可能选择与中医用药功能与主治相关的成分。结合生产工艺,尽量与饮片标准规定的测定成分相对应,以便更有效地控制质量。为了更全面控制质量,可以采用同一方法测定 2 个以上多成分含量,一般以总量制订含量限度为宜。

对于尚无法建立有效成分含量测定,或虽已建立含量测定、但所测定成分与功效相关性差或含量低的品种,而其有效成分类别又清楚的,可进行有效类别成分的测定,如总黄酮、总生物碱、总皂苷、总鞣质等的测定;含挥发油成分的,可测定挥发油含量。某些品种,除检测单一专属性成分外,还可测定其他类别成分。应选择测定饮片所含的原形成分,不宜选择测定水解成分。不宜采用无专属性的指标成分和微量成分(含量低于万分之二的成分)定量。配方颗粒目前常用的含量测定方法很多^[15],如经典分析方法(容量法、重量法)、紫外-可见分光光度法、高效液相色谱法、薄层色谱扫描法、气相色谱法、其他理化检测方法以及生物测定法等。

3.8 方法学验证

对全粉末入药的品种,其鉴别、限量检查、含量测定方法与饮片标准一致的,可不做方法学验证,超微粉碎工艺除外;对经提取制备的品种,其鉴别方法与饮片标准基本一致的,仅做辅料干扰的专属性考察,不做重复性考察。其含量测定方法参照《药典》建立的,如对照品溶液的浓度与《药典》一致,方法学验证内容可不做线性关系与范围的考察;对于待测成分化学性质稳定,提取方法简单的品种,如直接采用超声处理、加热回流等方法制备供试品溶液的,方法学验证可根据具体品种情况及方法选择验证的内容。

不属于上述三种情形的,应按现行版《药典》附录收载的《中药质量标准分析方法验证指导原则》的要求进行方法学验证。验证的全部数据与照片及图谱应附在质量标准起草说明中。

微生物方法学验证应参照《药典》2010 年版一部附录收载的《微生物限度检查法应用指导原则》。考虑中药配方颗粒常用品种有 600 个之多,建议按照中药功效分类,每个类别选择具有代表性的品种进行微生物限度的方法学验证,解表、清热类药可增加方法学验证品种。

含量测定应进行分析方法验证,确证其可行性,

验证方法按《药典》《中药质量分析方法验证指导原则》执行。验证内容有准确度(即回收率试验)、精密性、线性、范围、耐用性等。如全粉末制备的品种,含测成分及采用的方法与2010年版《药典》一部收载的饮片基本一致,拟定的方法可不作方法学验证,仅提供检测的结果与图谱等实验资料。含量限(幅度)的制定,应根据投料饮片、中间体转移率的实际情况制定。一般应根据不低于10批样品的测定数据,按其平均值的 $\pm 20\%$ 作为限度的制定幅度,以干燥品来计算含量,含毒性品种要制定限度范围,根据投料饮片标准、毒理学研究结果及中医临床常用剂量,确定合理的上下限数值。

4 结语

中药配方颗粒经过发展,已经成为具有一定规模的新兴中药产业。中药配方颗粒试点生产和临床试点应用亦已超越原有的设计范畴,从部分医疗机构临床试用发展成为了中医临床主要用药形式,在医院诊疗中占据越来越重要的位置。研究中药配方颗粒行业质量标准和生产质量管理规范,是一个复杂的巨系统工程。在研究思路与方法上,没有现成的模式可循,应当支持和鼓励更多的中药配方颗粒研究单位加入研究工作。要立足已经取得的科研成果和生产质量管理实践,以及医疗机构临床用药实践。以继承传统、立足实践、积极创新的理念,制定中药配方颗粒行业质量标准和生产质量管理规范。

参考文献

- [1]周嘉琳.试论发展中药配方颗粒的重要意义[J].中医杂志,2007,48(2):177-178.
[2]丘晨坡,李华祥.中药浸提制剂技术和质量监控[M].北

京:中国医药科技出版社,1995:2.

- [3]国家食品药品监督管理局.关于印发《中药配方颗粒管理暂行规定》的通知及附件《中药配方颗粒质量标准研究的技术要求》(国药监注[2001]325号),2001.
[4]崔景朝,赵自明.中药配方颗粒研究进展(Ⅱ)——中药单煎与合煎对比研究概况[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(4):235-237.
[5]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.
[6]郭宏,崔景朝,李爱华,等.中药配方颗粒辨证治疗糖尿病耳聋32例临床研究[J].中医杂志,2004,45(8):602-604.
[7]崔景朝,赵自明.中药配方颗粒研究进展(Ⅰ)——文献综合分析[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(3):235-237.
[8]陈培胜,刘法锦,郭用庄.新技术在中药配方颗粒生产中的应用[J].世界科学技术—中药现代化,2002,4(5):66-68.
[9]廖彩霞,陈培胜,张文惠,等.正交试验优选菊花配方颗粒的提取工艺[J].世界中西医结合杂志,2010,5(10):858-860.
[10]陈培胜,程学仁,刘法锦,等.川芎浓缩颗粒挥发性成分分析[J].分析测试学报,2001,20(4):50-52.
[11]陈培胜,廖彩霞,张文惠,等.蛇床子配方颗粒质量标准研究[J].环球中医药,2011,4(1):28-30.
[12]陈培胜,廖彩霞,成守玲,等.白花蛇舌草配方颗粒薄层色谱鉴别方法研究[J].环球中医药,2010,3(5):347-348.
[13]涂瑶生,毕晓黎,罗文汇.中药配方颗粒的质量控制研究[J].世界科学技术—中药现代化,2011,13(1):41-46.

(收稿日期:2011-09-20;修回日期:2011-12-15)

[编辑:侯建春]

欢迎邮购《中国现代名中医医案精粹》

《中国现代名中医医案精粹》(1-6集),由董建华、王永炎两位院士牵头,组织全国第一批、第二批、第三批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师编写,共收录434位名老中医的5172例医案。这些医案是现代中医名家灵活运用中医理法方药治病活人的真实记录。通过阅读这些医案,读者如同在名老中医的带领下一步一步走近患者,进行思考分析,对于广大的中医医生临床诊治、深入研究及成长发展具有重要的指导作用。医案中的按语或为名医本人所撰,或由后人、门徒所加;编者评注由丛书主编、副主编所撰。第1、2集主要收录146位名老中医的1850例医案,第3、4集主要收录142位名老中医的1884例医案,第5、6集主要收录146位名老中医的1438例医案。本丛书特点:①所选名中医在全国有广泛的影响,极具权威性。②各集内对名中医均按行政区划和军队分类编排。③每则医案均由名老中医亲自选定,真实、可靠。其中一部分名老中医已谢世,因此所收医案尤为珍贵。④每集正文后均有该集的病名病证索引,第6集书末附有丛书的总病名病证索引,方便读者查阅。

《中国现代名中医医案精粹》(1-6集)为精装16开本,已由人民卫生出版社于2010年12月出版。第1集694页,定价95元;第2集669页,定价92元;第3集720页,定价96元;第4集820页,定价108元;第5集619页,定价85元;第6集558页,定价75元。单购一集每本加邮挂号费5元,全套购买免邮费。款到寄书。汇款地址:北京市东直门南小街16号中医杂志北京医海林音像书店;邮政编码:100700;联系电话:(010)64013162,(010)64014411-3053。