

# 浅析中药配方颗粒生产质量风险及控制措施

李然然 关晨晨 聂利强 田青青 张新蕾

(石家庄以岭药业股份有限公司)

**【摘要】**中药配方颗粒是当下临床上常用的新式中医药制剂,产品的质量直接影响最终效能,因此中药配方颗粒的质量控制值得重视。但是与一般化学类药物不同,中药颗粒的质量涵盖了药材来源、炮制过程、生产过程,对其控制需要进行对应的调整。为促进中药配方颗粒的质量控制,本文对既往的研究进行了梳理与总结,对中药配方颗粒药典质量标准进行了汇总,分析其存在的问题,为中药配方颗粒质量标准的应用提供参考。

**【关键词】**中药配方颗粒;质量标准;研究要点

Analysis of Quality Risks and Control Measures in the Production of Traditional Chinese Medicine Formula Granules

Li Ranran Guan Chenchen Nie Liqiang Tian Qingqing Zhang Xinlei

(Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd)

[Abstract] Chinese herbal formula granules are a commonly used new type of traditional Chinese medicine preparation in clinical practice, and the quality of the product directly affects the final efficacy. Therefore, the quality control of Chinese herbal formula granules deserves attention. However, unlike general chemical drugs, the quality of traditional Chinese medicine granules covers the source of medicinal materials, processing, and production processes, and corresponding adjustments are needed for their control. To promote the quality control of traditional Chinese medicine formula granules, this article reviews and summarizes previous research, summarizes the pharmacopoeia quality standards for traditional Chinese medicine formula granules, analyzes the existing problems, and provides reference for the application of quality standards for traditional Chinese medicine formula granules.

[Key words] traditional Chinese medicine formula granules; Quality standards; Research points

## 引言

临床上的中药配方颗粒是常见的药物种类,尤其是一些抗流感、调节机体类药物,作为常用药物,以一些慢性疾病的常用辅助类药物,中药配方颗粒的质量标准具有重要价值。关于中药颗粒的质量标准,在2021年2月国家药品监督管理局才证实发布《中药配方颗粒质量控制与标准研究技术要求》,其提出了以中药汤剂效能为对照的中药配方颗粒质量控制体系与工艺优化策略<sup>[1]</sup>。但是不同的中药制剂效能与标准均存在差异,基于此差异相关单位逐步发布关于常用药物的质量标准,到目前为止已发布了临床上常用的两百多种药物质量标准。为中药配方颗粒的质量标准提供了有力的支持。

## 1 目前中药配方颗粒质量标准要点

### 1.1 药材

药材的质量是影响中医药制剂效能的主要影响因素,对于药材的选取,技术要求内提到需要提升收集范围的广度、普遍性与用药理论,建立中药药材的选择的基础标准。也就是了解药材(饮片)的历史应用、主要产区、用药部位、效能、采收期等信息,综合选择一个具有代表性的质量尺度。为减少其他因素的干扰,技术要求中要求用于判断质量标准

的药材收集批次不少于15次,以明确质量。

### 1.2 炮制

中药配方颗粒制作流程中,其中重点就是炮制,炮制是中药材制作的常见操作,一般中药饮片的药材均有古法炮制法,对于工艺质量的判断是建立在古法炮制法处理下药材中各类成分(有效成分)、参数值上。通过此类数据判断中药配方颗粒工艺炮制后,药材中的各类成分、参数的值情况,以保证炮制后药材的效能与古法炮制的药材具有相近或者更高的效能,确认其工艺质量。

### 1.3 毒害物质

安全是药物生产中的重点问题,中药配方颗粒炮制与加工,是需要经过较长时间,在该阶段可能出现一定外部污染,另外药材生长过程也可能受到污染,常见为真菌毒素、重金属等<sup>[5]</sup>。对于安全的标准,则较为简单,即对中药配方颗粒进行有毒有害物质检测,但是在实际应用时没有形成固定的模板。例如针对一些容易发霉的药材,如大枣等,一般有黄曲霉素检测项目等。

## 2 中药配方颗粒质量标准的生产质量要点

### 2.1 制作工艺要求

中药配方颗粒的制作流程主要是依据标准汤剂制备,也就是依据《医疗机构中药煎药室管理规范》进行处理,即取

样-药材处理-取水-煎煮-取汁液,最终进行浓缩成颗粒,制成中药配方颗粒。对于工艺的要求主要是药保证中药配方颗粒的有效物质成分与中药汤剂的有效物质成分趋近,重点是保证中药配方颗粒在汤剂浓缩成形阶段,其有效物质没有被改变。

但是在汤剂制作的时候,汤剂中的有效物质(浸出物、出膏)等本身就存在差异,尤其是药材中相关成分的转移率情况在不同环境下均存在差异。因此在中药配方颗粒制作过程中,其需要反复的观察最佳的环境、药材选择,以提升中药配方颗粒的有效成分占比。同时中药配方颗粒的质量标准也需要灵活进行调整。

## 2.2 有效成分标准

目前技术要求中规定了中药配方颗粒中的相关成分当为对照汤剂的 $\pm 30\%$ ,但是有效成分直接受药材本身、药材的出膏率、转移率影响,最终的成分指纹图谱与特征图谱,往往具备较大的差异,生产过程中,很难把握其的有效成分占比,不同药材也会显著影响该结果。中药配方颗粒质量要求确定的时候需要考虑药材本身、药材产地与炮制过程中的影响,以综合性的拟定相关物质的差异范围<sup>[9]</sup>。

## 2.3 安全使用辅料

中药配方颗粒的制作中,辅料应用是常见的事情,其是工艺的一部分,辅料可以提升中药配方颗粒与对照汤剂(饮片)中相应物质的折算率,也就是提升药物的有效性。但是需要注意的是,辅料需要优先选择无毒无害、不会在人体中积蓄的物质,且辅料种类、用量也需要进行综合判断,相关要求显示需要尽可量的降低辅料用量。目前国家的标准是中间体与辅料的比值不得超过 1:1,且在加入辅料后,需要多次论证工艺可行性。

## 2.4 关于挥发性

中药中有相当多的物质具有挥发性,在生产阶段需要关注该问题,针对存在挥发性的中药配方颗粒需要予以挥发油处理,但是挥发油的具体比例与应用目前没有作出详细要求。实际中药配方颗粒质量控制中,挥发油应当作为添加剂进行分析,且还需要特别注意需要保持工艺流程中的挥发油总量需要保持固定值。

## 3 仍然存在的风险

### 3.1 部分药材的代表性仍然存在不足

中药大多为植物、动物产生,中药药材中的有效成分累积是一个非常复杂的过程,目前临床上认为大多数中药的成分累积主要是随时间提升而提升,但是该累积过程受到外部影响非常显著。包括土壤环境、野生、种植、地域、降雨、日照等等,本次国家制作相关标准时,虽然做出了充分的准备,采用了大批次样本采集,但是实际上其是否能够代表市场上的主流药材成分比例,可信度仍然不佳。例如淡竹叶中

的异苾草苷,其的含量范围在 0.35-2.60mg/g,高低限度跨度极大,而国家在此药材的标准制定中,虽然收集了超过 15 批次的药材样本,但是收集时间过短,药材内的相关成分其可能只能代表标准制作当年的水平,而一旦其的生产环境与气候出现了一定的变化,其制作的标准可能就无法适应。

### 3.2 炮制问题

炮制是中药配方颗粒成药的重要过程,但是我们对于炮制操作的判断主要是依据其的炮制后成分判断,而炮制后成分是否合理的去除一些物质,我们都没有进行相应的分析,另外因为现代技术对于炮制尚未形成系统学科分析,我们对于一些不同的炮制方法或者炮制不充分也没有很好的鉴别方法,例如炒苦杏仁等。而中药配方颗粒又没办法直接观察炮制变化,所以在该问题上仍然需要加强。

### 3.3 工艺标准

目前的工艺标准主要强调出膏率、转移率等,但是实际生产中,药材进行煎煮、浓缩、干燥、制粒等均会造成药材成分的损耗,虽然此类损耗一般不会超过汤剂对照规定标准,但是其仍然对于整体药物会产生影响,如何进行判断需要进行一定的补充<sup>[9]</sup>。

## 4 中药配方颗粒生产的质量风险控制措施

### 4.1 推动省标准提高国家标准,继续开展标准研究

在配方颗粒国家标准数量不足,不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的重要补充,为配方颗粒临床可及性做出了重要贡献。由于审评要求、工作进度、工艺参数、制造规范等方面的差异,在配方颗粒的研究、生产和使用中存在诸多不便。推动中药配方颗粒国家标准的制定,可以解决上述问题。但考虑到标准制定工作的复杂性,在相当长的一段时间内,省标准与国家标准并存将是配方颗粒标准体系的常态。

### 4.2 加快标准品研发,满足产品检验要求

国家和省级中药配方颗粒标准的陆续发布,使得对标准物质的需求不断增长,而第三方单位提供的标准物质在法律效力、数量准确性等诸多方面存在争议。因此,国家层面出台相关标准物质,填补配方颗粒标准物质的空白,有利于国家检验检测工作的统一开展,确保中药配方颗粒的安全性、有效性和质量控制。此外,参照国家药品监督管理局《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》(国家药品监督管理局文[2020]6号)的要求,省级药品监督管理部门可委托本行政区域内省级药品检验机构负责制剂、校准、省中药材标准和中药饮片炮制规范中采集和使用的国家药品标准物质以外的标准物质的保管和配送。建议省级药检机构加快制定省级配方颗粒标准中的参比物质。

### 4.3 生产过程质量控制

建立工艺过程控制质量规范,切实抓好工艺过程质量控制。厂家应制定中控干膏粉,干膏粉含量及特性图应在造粒前进行检测。对待包装产品建立中间质量控制标准,包装前取样检测颗粒溶解度。当出现质量不达标时,应按偏差调查程序停止生产和开展相关调查工作,以免进一步生产出质量不达标的成品造成更大损失<sup>[4]</sup>。

#### 4.4 加强全过程质量监督,逐步完善监督机制

对于建立配方颗粒质量评价制度,只谈最终产品的评价而不谈工艺评价是不完整的,需要实行全过程监管,明确各级药品监管部门和检验检测机构的责任。在企业标准和国家、省标准变化的重要时期,监督检验检测经验不足,监督检验检测人员要对配方颗粒企业进行原料、工艺、质量控制等环节的系统学习和实践,可以加快配方颗粒监督检验检测人才队伍建设,促进全面、对整个行业进行合理高效的监管。同时,药品监管部门要逐步推进完善配方颗粒品种抽检处罚制度机制,全面监控违法生产销售行为,做到监管有法可依,生产销售有法可依;真正做到全行业监管的有效。实现行业由快速扩张向高质量发展的转变。确保发展中药配方颗粒产业,为建设健康中国服务。

## 5 中药配方颗粒的发展策略

### 5.1 尽快建立统一的中药配方颗粒国家标准

国家开展中药配方颗粒中试生产近20年,但没有统一的质量标准。随着中药配方颗粒用量的不断扩大,必须尽快解决统一标准的问题。本着“质量源于设计”的理念,实施从药材到成品的全过程质量控制。在充分了解配方颗粒产品和工艺的基础上,规范工艺流程,确定关键质量控制点,建立统一的中药配方颗粒国家标准。避免同一品种不同质量标准造成的成分、含量、规格差异,保证中药配方颗粒的质量控制和临床疗效的一致性和稳定性。统一中药配方颗粒标准迫在眉睫,这是保证其安全性、有效性和质量控制的基础工作,应尽快上市,在3至5年内解决。可以规定,重新注册时,没有中药配方颗粒悬浮液的国家标准;规范生产工艺,控制饮片和药材的质量等相关工作<sup>[5]</sup>。

### 5.2 确定最优工艺参数

在中药配方颗粒的生产过程中,需要确定一系列的中药

加工标准。在提取过程中,水的用量、提取时间和压力都会对最终中药配方中有效成分的含量和临床使用效果产生影响。生产中必须进行大量的工艺验证试验,但必须根据自己的设备特点进行。在保证产品质量的前提下,确定了最佳的工艺参数和路线,降低了成本,也降低了产品价格,大大提高了竞争优势。

### 5.3 鼓励使用中药配方颗粒智能调配系统

目前中药配方颗粒是用一定克数的复合膜单剂包装,并在包装上标明颗粒的剂量,存在医生或药房需要换算饮片剂量、颗粒量不易准确调配等问题。特别是各企业产品的转化率不统一,增加了工作难度。为了解决这一问题,中试厂家开发了中药配方颗粒智能调剂系统,并在部分中医院药房安装。中医不需要改变他们的处方习惯。通过人工智能技术,系统可以根据处方中饮片的使用情况,自动将处方中饮片的数量转换为配方颗粒的数量,系统自动取药、称重、分配、包装。配方颗粒的单一处方剂量包装在密封包装中。与传统人工配药相比,具有剂量准确、配药速度快、减轻医生和药房工作量、方便患者使用、减少粉尘污染等优点,有利于提高配方颗粒的使用积极性和患者的用药依从性。鼓励企业不断优化现有智能部署系统,有序推进使用,协调制定标准和发展指南。

### 5.4 严格监督原产地加工和加工过程

首先要考虑的是采收时间,天然药物一定要在自然区域采收。必要时还应测定不同采收期的有效成分含量,以确定产品质量最佳的采收期。其次,在加工药材时,一定要采用合理的加工方法,不能使用硫磺熏蒸等不能影响药材的方法。最后,药材的贮藏过程一定要严格,以免在贮藏过程中发生霉变、虫蛀。在加工时,必须严格按照药典和当地加工规范的要求进行加工。应严格控制加工辅料的质量和加工过程中辅料的添加量。为了满足锻造、加料等特殊加工方式的要求,企业有必要根据不同配方颗粒的要求和特点定制不同的加工设备。

中药配方颗粒一般为单味药材经炮制、煎煮提出制备为颗粒,使得我们没办法依据传统中药质量判断标准分析中药配方颗粒的质量,制作新的质量标准具有重要意义,但是中药配方颗粒的制作又涵盖了大量的流程,相关标准的适应性存在一定的不足,需要进行合理的调整。

## 参考文献:

- [1]刘梅,王祥培,张朝尔,等.紫草药材及其配方颗粒的薄层色谱研究[J].药物资讯,2023,12(4):10.
  - [2]张飘艳,尚海宾.浅析中药配方颗粒生产质量风险及控制措施[J].流程工业,2022(009):047.
  - [3]卢红梅.中药房调配的中药配方颗粒处方的合理性及管理对策分析[J].现代诊断与治疗,2023,34(6):919-921.
  - [4]许晓辉,李坚,吴福祥,等.中药配方颗粒中农药残留控制现状与策略[J].中国食品药品监管,2023,10(22):57.
  - [5]刘洪超,于姗姗,齐红,等.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)[J].中草药,2022(014):053.
- 作者简介:李然然(1987—),女,汉族,河北正定县人,研究生学历。