

基于2022年专项抽检工作探讨中药配方颗粒的质量控制

邓继敏, 陶冶, 袁杰, 翟宏焱*, 张亚中* (安徽省食品药品检验研究院, 国家药监局中药质量研究与评价重点实验室, 合肥 230051)

摘要 目的: 通过专项抽检工作, 了解中药配方颗粒的整体质量状况及存在的问题, 为后续质量监管与国家标准的制修订及执行提供参考。方法: 基于安徽省2022年配方颗粒专项抽检工作, 就抽样检验过程中出现的与质量控制相关的问题进行研究。结果: 本次抽检的中药配方颗粒质量情况总体较好, 不合格率为1.7%。存在部分企业原料使用不当、卫生控制不严、制粒工艺欠佳等问题, 且国家标准在落地执行中也存在部分项目检验方法不合理、对仪器设备要求高等问题。结论: 建议通过落实生产企业主体责任、提升检验机构的检测能力、标准制修订部门优化标准可行性等措施, 提升中药配方颗粒产品质量, 保障配方颗粒产业健康有序发展。

关键词: 中药配方颗粒; 质量控制; 标准修订; 问题与对策; 抽检

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)11-1290-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.11.009

Discussion about Quality Control of Traditional Chinese Medicine Formula Granules Based on 2022 Special Sampling Inspection

Deng Jimin, Tao Ye, Yuan Jie, Zhai Hongyan*, Zhang Yazhong* (Anhui Institute of Food and Drug Control, NMPA Key Laboratory for Quality and Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230051, China)

Abstract Objective: To understand the overall quality status and the current problems of traditional Chinese medicine formula granules (TCMFGs) through the special sampling inspection, so as to provide a solid reference for the subsequent quality supervision, as well as revision and implementation of national standard. **Methods:** Based on the 2022 special sampling inspection of TCMFGs in Anhui Province, the issues related to quality control in the sampling inspection process were reviewed. **Results:** The quality of the TCMFGs was good in general, and the unqualified rate was 1.7%. There were some problems such as improper use of raw materials, lax health control, poor granulation process, and unreasonable inspection methods for some projects and high requirements for instruments and equipment in the implementation of national standards. **Conclusion:** It is suggested to improve the quality of TCMFGs products and ensure the healthy and orderly development of TCMFGs industry by implementing the main responsibility of production enterprises, improving the testing ability of inspection

基金项目: 安徽省药品监督管理局科技创新项目 (编号 AHYJ-KJ-202102)

作者简介: 邓继敏 Tel: (0551) 63358053; E-mail: yanghanissen@126.com

通信作者: 翟宏焱 Tel: (0551) 63358053; E-mail: hongyanzhai@hotmail.com

张亚中 Tel: (0551) 63358119; E-mail: 282483507@qq.com

institutions, and optimizing the feasibility of standards by the department of standards revising.

Keywords: traditional Chinese medicine formula granules; quality control; standard revision; problems and countermeasures; sampling inspection

2021年2月,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和国家医疗保障局发布了《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》,并于同年11月1日正式实施,标志着我国实施了20年的配方颗粒试点工作正式结束^[1]。至2023年2月,国家药典委员会分四批次共颁布248个临床常用饮片的中药配方颗粒国家标准^[2-5],配方颗粒产业的发展进入了全新的国家标准时代。国家标准制定严格,有着较高的行业准入门槛,而试点政策放开后,生产企业的准入条件由牌照制转为备案制,更多试点企业以外的企业参与到本行业竞争中,参与起草申报配方颗粒。为了解安徽省内生产和流通的配方颗粒产品质量以及国标执行情况,安徽省药品监督管理局按照国家药品监督管理局关于中药配方颗粒的监管工作要求,对全省中药配方颗粒开展专项抽检。本文基于安徽省2022年中药配方颗粒专项抽检情况,梳理与总结了检验结果反映的一些问题以及按国标检验中遇到的一些情况,为后续配方颗粒质量监管与标准的修订及执行提供参考。

1 抽样情况

此次抽检工作统一抽取2021年11月1日后生产的、质量标准执行国家标准的配方颗粒产品,全省16个地市共抽检301批样品,其中生产环节抽样150批,使用环节抽样151批。涉及配方颗粒品种数60个,均为临床使用频率高、使用量大的常用品种,大多数品种抽样批数为3批,其中有9个品种的抽样批数在10批及以上。此次抽检涉及的配方颗粒生产企业11家,不仅做到了省内配方颗粒生产企业全覆盖,同时也包括了全国销量较多的配方颗粒生产企业。

2 检验情况

2.1 整体检验情况

本次抽检样品均执行配方颗粒国家标准,301批样品中参与全项目检验的有289批,部分项目检验的有12批(缺少法定对照物质无法进行特征图谱项目检验),全检率为96.0%。符合规定的有296批,合格率为98.3%,出具不合格报告5批,不合

格率为1.7%。18个品种124批次样品进行了安全性检查,检查项目包括真菌毒素(黄曲霉毒素和玉米赤霉烯酮)、重金属和有害元素残留量、其他有机氯农药残留,结果均符合规定。本次抽检的配方颗粒产品整体质量较好。

2.2 不合格情况分析

本次抽检的5批不合格样品中,3批指纹图谱相似度不符合规定,2批微生物限度不符合规定。

指纹(特征)图谱可全面反映配方颗粒生产过程中的药材使用、生产工艺等情况,药材来源不一致、生产工艺各异等均可导致指纹图谱的相似度出现较大差异^[6]。配方颗粒国家标准是以“在国家药典委员会的引领下,以企业为主体”^[7]的模式制定的,生产企业是配方颗粒标准研究的主体。标准指标的设置与研究药材代表性和生产工艺密切相关,因此标准的原研企业在药材来源和工艺参数选择上能更好地贴近标准,而其他企业则面临巨大技术壁垒,整个生产链条中任意环节的差异均有可能导致相似度不合格的情况。同时,国家药典委员会暂未发布配方颗粒品种的电子标准图谱,生产企业质量内控无法使用指纹(特征)图谱相似度评价系统准确计算产品的相似度,给生产企业执行标准造成困扰。由于标准中未规定使用对照药材作为随行对照,检验机构仅能根据相似度数值进行结果判定,因此某企业的3批丹参配方颗粒指纹图谱项目最终判定为不合格。

2批次微生物限度不符合规定的样品均抽检自同一家生产企业,且均抽检自生产环节,说明该样品的污染由生产过程带入的可能性非常大。为确保药品质量安全,相关企业应高度重视生产环节,建立健全卫生制度与人员卫生管理,加强原辅料储存条件和生产环境等的微生物监测^[8]。

3 检验中遇到的问题

3.1 性状

本项目主要观察样品的颜色、形态、气味等特征^[9]。颗粒剂应干燥、颗粒均匀、色泽一致,无吸潮、软化、结块、潮解等现象^[10]。颗粒的性状均一,批间或批内差异越小,则药品质量越稳定。本

次抽检中观察某批炒白芍配方颗粒性状时,同一包装中的样品包含灰黄色、棕色和棕褐色等不同颜色颗粒,样品色泽不一致。但不同颗粒颜色均在标准规定的“灰黄色至棕褐色”范围内,该项目判定为合格。青皮(四花青皮)配方颗粒、柴胡(北柴胡)配方颗粒等多批次样品也出现此种色泽不一致的现象,提示相关配方颗粒生产企业的制粒工艺存在一定问题。

检验中还发现不同厂家生产的同品种样品之间的颜色差异悬殊。如陈皮配方颗粒,标准规定为“棕黄色至棕色的颗粒”,此次抽检的5家生产企业中,企业A的4批样品颜色颇深,其余4家企业的11批样品颜色均较浅,颜色跨度较大。通过与含量测定结果的对比,颜色深浅与指标成分含量无相关性,应与各厂家的煎煮时间、浓缩干燥方式等工艺参数存在差异有关。

3.2 鉴别

薄层色谱鉴别是中药配方颗粒的主要鉴别方法,此次抽检的样品中,有60个品种的薄层鉴别项目均使用了对照药材作为参照。由于中药配方颗粒的制备工艺是由药材经水提、浓缩、干燥、制粒而成,为保证对照药材与样品薄层色谱斑点的对应性,对照药材也应尽量先用水煎煮,得到的水溶液再照样品的制备方法处理^[1]。但部分品种标准中规定的对照药材前处理方法缺少水煎煮提取的步骤,如板蓝根配方颗粒,标准中规定取板蓝根对照药材直接用稀乙醇提取浓缩点样。此外,炮制品种的薄层色谱,大多使用未经炮制的原药材作为对照药材,上述情况均有可能导致样品斑点与对照药材的斑点不完全一致,给结果判定造成障碍。

此外,还有部分品种的薄层方法需要优化,如蜜百部(对叶百部)配方颗粒使用的显色剂是改良碘化铋钾试液,试验中喷该显色剂后对照药材和样品均未出现斑点,改为喷碘化铋钾试液后,斑点出现;黄柏配方颗粒的薄层展开剂含水,斑点展开效果较差,且在日光下观察,斑点信息较少,建议参考《中华人民共和国药典》2020年版第一部中大补阴丸鉴别的方法对该项目进行修订。

3.3 检查

3.3.1 粒度

绝大多数样品的粒度控制较好,但有7批样品粒度超过10%,为企业C的3批陈皮配方颗粒和企业

D的4批麸炒薏苡仁配方颗粒,而其余企业生产的陈皮配方颗粒和麸炒薏苡仁配方颗粒的粒度数值均较低,提示这2家企业该品种的制粒工艺可能需要优化。

3.3.2 水分

中药颗粒剂的水分受药材的物质组成、使用的辅料类型和制备工艺等多种因素的影响。根据本次抽检结果可知,配方颗粒的水分与品种有较大关联。6批大黄(药用大黄)配方颗粒抽检自4家生产企业,水分均值为7.3%;17批炙甘草配方颗粒抽检自6家生产企业,水分均值为6.6%;16批黄芪(蒙古黄芪)配方颗粒抽检自4家生产企业,水分均值为6.3%。上述品种水分总体较高,且与生产企业无相关性,应是品种本身的特性。其余如炒桃仁(桃)配方颗粒、醋香附配方颗粒、桑叶配方颗粒等品种水分均值也偏高,但由于抽检批数偏少且每个品种均抽自同一家生产企业,样品多样性不足,可以在后续工作中持续关注,积累更多数据。水分偏高可能导致颗粒剂变软、外观颜色变深、结块、流动性降低、潮解,甚至霉变,不仅给生产和贮存带来困难,更影响药品的质量和疗效^[12]。建议生产企业注重此类水分偏高品种的工艺改进,降低因水分引起产品质量不稳定的风险,监管部门也应着重相关品种的质量监测。

3.4 浸出物

配方颗粒的浸出物主要受使用的辅料和生产工艺的影响^[13],国家标准中规定的浸出物溶剂多数为乙醇,尽量避免了水溶性辅料对测定结果的影响。本次抽检发现部分品种同一企业生产的不同批次样品间结果差异巨大,如企业E生产的白芍配方颗粒,其浸出物最低值为36.5%,最高值达到72.1%,企业F生产的枳实(酸橙)配方颗粒,最低值为35.5%,最高值为69.9%,提示相关企业的生产工艺不稳定。同时部分品种的浸出物测定值大幅度超出规定的限度,如灵芝(赤芝)配方颗粒浸出物限度为不得超过5.0%,抽检的3批样品测定结果均超过28.0%;炒紫苏子配方颗粒限度为5.5%,抽检的2批样品结果均超过34.0%,该类数据在衡量产品质量时并无太多实际意义。建议相关部门多方收集数据,合理修订限度或制定上下限,对于醇溶性浸出物较低的品种,应探索更换其他适宜的溶剂。

3.5 特征/指纹图谱

中药配方颗粒特征/指纹图谱的分析难度相对较大,本次抽检中遇到诸多问题。第一是超高效液相色谱(Ultra Performance Liquid Chromatography, UPLC)方法的耐用性不佳,色谱柱型号和色谱仪品牌对分离效果有较大影响。如百部/蜜百部(对叶百部)配方颗粒,使用标准正文中对照特征图谱下标注的参考色谱柱,能得到色谱行为与标准图谱相似的色谱图,但本课题组此前尝试使用3种其他型号相似规格的色谱柱,均未能达到理想的分离。而山萸肉/酒萸肉配方颗粒、北柴胡配方颗粒等品种使用参考色谱柱得到的色谱图却很不理想,更换其他型号的色谱柱后才得到与对照图谱类似的色谱图。另外,由于不同品牌色谱仪的死体积与泵混合差异,在小流量梯度洗脱时色谱仪品牌对色谱行为有非常大的影响,如葛根配方颗粒、蛇床子配方颗粒和大黄配方颗粒,使用某品牌超高压液相色谱仪的分离效果较差,更换另一品牌仪器后,试验结果较为理想。第二是部分品种对照药材的前处理方法与样品前处理方法不完全一致,不能很好地起到随行对照的作用。如苦杏仁(西伯利亚杏)配方颗粒,对照药材直接水煎煮过滤后进样,而样品采用50%甲醇提取,如此制备的对照药材溶液浑浊,且色谱峰峰形不好;防风配方颗粒对照药材直接用50%甲醇提取,缺少水煎煮过程,而样品是用甲醇提取,结果对照药材色谱图中峰5不符合标准规定,建议统一对照药材和样品的前处理方法。第三是缺少法定对照物质。少数炮制品种使用了相应的“对照饮片”为随行对照,如炒桃仁/焯桃仁配方颗粒使用炒桃仁/焯桃仁对照饮片和麸炒苍术配方颗粒使用麸炒苍术对照饮片,但目前尚无法定对照物质的发行,导致相应品种无法全检;白芍配方颗粒中使用的1,2,3,4,6-五没食子酰葡萄糖和苯甲酰芍药苷对照品,黄芪(蒙古黄芪)配方颗粒使用的黄芪皂苷Ⅰ和黄芪皂苷Ⅱ对照品也无法定对照物质,检验中使用第三方提供的标准物质,质量和可及性无法保证。

特征(指纹)图谱检测方法对仪器的性能和配置要求较高,如枳实(酸橙)配方颗粒和黄柏配方颗粒流动相中含有离子对试剂使流动相带有泡沫,大枣配方颗粒前7分钟流动相变化梯度仅为 $0.0006\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,桃仁配方颗粒要求柱温 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$,

北柴胡配方颗粒采用双波长检测,黄芪(蒙古黄芪)使用紫外检测器和蒸发光检测器联用等,对检验机构的仪器配置与检验条件提出了很高的要求。

3.6 含量测定

根据《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》,国家标准中含量测定均规定了上下限,本次抽检的301批样品含量测定均符合规定,说明生产企业能够按照国标要求较好地控制产品质量。

在按标准检验过程中发现部分品种的检测方法存在一些问题。例如麸炒薏苡仁配方颗粒采用蒸发光检测器测定甘油三油酸酯含量,在指标成分选择和测定方法两方面存在问题。一是甘油三油酸酯为脂溶性成分,在水中溶解度较低,从药材到配方颗粒成品的转移率不佳。与药典中规定的麸炒薏苡仁饮片甘油三油酸酯含量不低于0.40%相比,配方颗粒国标的限度为 $0.6\sim 5.0\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ (每1 g配方颗粒相当于5 g饮片的当量),明显偏低。同时受到原料药材薏苡仁不同产地和不同麸炒工艺影响^[14-15],国标中规定的含量范围较大,上限超过下限8倍。本次抽检7批麸炒薏苡仁配方颗粒样品,含量最高为 $3.8\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$,最低为 $1.0\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$,也同样反映了麸炒薏苡仁配方颗粒中甘油三油酸酯含量波动较大的情况。二是采用蒸发光检测器,其响应值与待测成分浓度线性关系较差^[16],标准中规定的对照品线性范围不足以覆盖样品含量区间,多批次检验时需要配制多个浓度的对照品,绘制多条标准曲线以涵盖所有样品的响应。基于上述情况,建议一是优化检测方法,如改用电喷雾检测器^[17];二是选择更合适的水溶性测定指标,逐步完善和提高标准。其他检验方法的问题还有百部、蜜百部(对叶百部)配方颗粒,在测定绿原酸时,进样浓度过低,仅为 $2\sim 8\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,绿原酸峰面积受到梯度洗脱基线波动和噪音的影响较大,不利于准确定量;熟地黄配方颗粒测定地黄苷D,检测波长为203 nm,采用二极管阵列检测器等非紫外检测器时受末端吸收影响,基线噪音明显,峰形不佳,建议在标准中规定使用紫外检测器。

4 总结与建议

本次配方颗粒抽检结果反映出安徽省内生产和流通使用的执行国标的配方颗粒产品质量整体较好,但也存在原料药材与标准贴合度不够、卫生控制不严有微生物污染风险、制粒工艺欠佳影响性状

均一性、生产参数不稳定导致批间差异较大等问题,同时国标在落地执行时也存在一些问题,基于此,本文提出了一些针对性的建议,需要生产企业、标准制修订部门和监管检验机构群策群力,共同为提升配方颗粒产品质量努力。

4.1 落实生产企业主体责任,保障各生产环节有效畅通

2023年1月国家药品监督管理局发布《关于进一步加强中药科学监管促进中药传承创新发展的若干措施》提出,强化中药配方颗粒生产过程管理。督促中药配方颗粒生产企业严格按照备案的生产工艺生产,严格供应商审核,加强中药材鉴别、中药饮片炮制、颗粒生产、检验放行等全环节质量管理。药品质量是生产出来的,不是检验出来的。中药配方颗粒生产企业是中药配方颗粒生产和质量保证的责任主体,生产企业应通过药材标准化种植、研究产地加工和饮片炮制技术、建立合理的药材评价方法等,保证原材料的质量;通过引入先进的技术装备提升自动化和智能化水平^[18],优化各生产环节的工艺参数,提升药品均一性及稳定性。

4.2 提升检验机构检测能力,加大专项资金投入

配方颗粒国家标准坚持做最严谨的标准,标准难度较高,对检验机构的检测能力提出了挑战。一方面要求检验机构人员践行科学精神,提升专业技能水平,另一方面也要求检验机构加大投入,尤其是进行特征/指纹图谱和含量测定项目检验时,使用的色谱柱种类多,结果受分析仪器影响大,必须确保储备足够多品牌和类型的色谱柱,配备性能和配置较高的检测器,以及多种品牌的超高压液相色谱仪等,才能满足标准检验的需要。

4.3 优化国家标准可行性,推进省级标准互认

部分配方颗粒品种标准存在薄层色谱和特征图谱项目的对照药材与样品前处理方法不一致、缺少法定对照物质、特征/指纹图谱方法耐用性不佳、含量测定指标选择及浸出物限度值得商榷等问题,需要国家药典委员会多方收集相关反馈意见,及时优化现行标准中的试验方法,保证检验技术的可行性;选择更为合理的质控指标与限度范围;并加速对照物质发行,考虑增加对照提取物参照,逐步完善和提高标准。目前省级标准为各省中药配方颗粒的生产、流通、使用、监管提供保障和相关支撑,建立健全省级标准互认制度,助力中药配方颗

粒标准提升,加强各省各区域的协作配合,将有力推动中药配方颗粒蓬勃发展。

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].(2021-02-10)[2023-05-13].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/2021021014585856159.html>.
- [2] 国家药品监督管理局.批准颁布第一批中药配方颗粒国家药品标准[EB/OL].(2021-04-29)[2023-05-13].<https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20210429094401110.html>.
- [3] 国家药典委员会.关于转发第二批36个中药配方颗粒国家药品标准的通知[EB/OL].(2021-11-02)[2023-05-13].<https://www.chp.org.cn/gjydw/ywdtzy/16607.jhtml>.
- [4] 国家药典委员会.关于转发第三批4个中药配方颗粒国家药品标准的通知[EB/OL].(2022-06-13)[2023-05-13].<https://www.chp.org.cn/gjydw/ywdtzy/17079.jhtml>.
- [5] 国家药典委员会.关于转发第四批48个中药配方颗粒国家药品标准的通知[EB/OL].(2023-02-01)[2023-05-13].<https://www.chp.org.cn/gjydw/ywdtzy/17577.jhtml>.
- [6] 于姗姗,李敏,张秋红.中药配方颗粒的指纹图谱研究进展[J].中国执业药师,2016,13(1):38-40.
- [7] 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.
- [8] 胡立荣,欧阳波,文晓柯.中药制剂生产中的微生物污染途径及控制[J].中国药事,2015,29(6):613-617.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 郭东晓,于姗姗,郭衍珩,等.中药配方颗粒标准制定技术问题和对策分析[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(17):188-194.
- [12] 杨凌宇,季巧遇,张楠楠,等.防潮技术在中药颗粒剂中的应用进展[J].亚太传统医药,2011,7(2):150-152.
- [13] 于姗姗,郭东晓,张秋红,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(Ⅲ)[J]. 中草药, 2022, 53(14): 4256-4264.
- [14] 杨阳, 杜疏炀, 孙艺琦, 等. 不同产地薏苡仁中有效成分甘油三油酸酯和薏苡素的测定[J]. 中草药, 2017, 48(3): 578-581.
- [15] 赵丽沙, 王娜妮, 董宇, 等. 麸炒炮制对薏苡仁中甘油三油酸酯含量的影响[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(3): 226-227.
- [16] 龙锦林, 武斌, 王春丽, 等. 液相色谱在食用油中甘油三酯分析检测中的应用[J]. 食品工业, 2019, 40(9): 316-319.
- [17] 冯永巍, 邹凤. HPLC-CAD法测定薏苡仁中的甘油三油酸酯[J]. 粮食与食品工业, 2020, 27(3): 65-68.
- [18] 曾瑾, 陈平, 尹竹君, 等. 中药配方颗粒质量保障关键技术及智能制造装备研究现状[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(3): 231-237.
- (收稿日期 2023年3月30日 编辑 肖妍)