

中药配方颗粒国际化有关问题的思考^{*}

涂瑶生^{**} 毕晓黎 (广东省中医研究所 广州 510095)

摘要:阐述了中药配方颗粒的国际竞争优势,简要介绍了新工艺、新技术在其生产和质量控制中的应用现状,论述了中药配方颗粒国际化进程中所存在的问题,并对其今后的国际化发展提出了建议。

关键词:中药配方颗粒 国际化

中医药是我国拥有自主知识产权的领域,中医的核心思想和精髓是整体观念、辨证施治,即根据不同的病人和不同的情况,因病因时因地制宜和多成分、多靶点、多层次地进行综合调节和治疗。千百年来,中医药为中华民族的繁衍昌盛做出了卓越贡献,目前仍与西医药共同承担着维护人民健康的任务,尤其引人注目的是,面对一些西医药也束手无策的疑难杂症,中医药显示出了其独特的治疗优势。

数千年来,中医临床大量使用的是用中药饮片“临用现煎”的传统中药汤剂,但随着工作和生活节奏的加快,这种用药形式使用上的“不方便性”和疗效上的“不确定性”问题越来越突出,因而在很大程度上影响并制约了中医药在国内外尤其在国际上的应用和发展。

中药配方颗粒是20世纪90年代中药饮片剂型改革的产物,也是中药饮片与时俱进的产物;它以传统中

药饮片为原料,经现代工业提取、浓缩、干燥、制粒精制而成,既保留了中药饮片的药性药效,又不需煎煮,易于调剂、使用方便、质量可控,符合现代消费与生活需求,易为国外消费者认可和接受,是一种安全、可控、高效、方便的现代中药汤剂,是传统中医药“辨证论治、随证加减”核心思想和文化在新世纪的最好载体,是传统中医药走出国门、走向世界之轨。

中药配方颗粒原又称单味中药浓缩颗粒、中药饮片精制颗粒、免煎饮片。2001年,国家食品药品监督管理局根据产品的特性,正式将其命名为“中药配方颗粒”,并颁发了管理暂行规定,将中药配方颗粒纳入中药饮片范畴并拟实施批准文号管理,标志着中药配方颗粒在质量标准和临床应用上日臻成熟,同时也为中药配方颗粒向科学化、产业化、标准化方向发展奠定了重要基础。

目前已有广东一方制药有限公司等6家企业通过了国家食品药品监督管理局审批,成为中药配方颗粒试点生产企业。各企业均通过了国家GMP认证,建

收稿日期:2007-03-02

修回日期:2007-03-26

* 科技部“十五”攻关计划重大科技专项“创新药物和中药现代化”项目(2001BA701A38):二陈汤、逍遥散及广佛手等7味配方颗粒质量标准的示范性研究,负责人:涂瑶生;广东省科技厅科技专项(粤中医财[2004]13号):中药配方颗粒产业化关键技术项目,负责人:涂瑶生。

** 联系人:涂瑶生,研究员,本刊编委,博士,广东省中医研究所所长,广东省第二中医院院长,主要研究方向:新工艺、新剂型在中药研究中的应用, Tel: 020-83576736, E-mail: tuyaos@21cn.com。

成了中药配方颗粒提取、浓缩、干燥、制粒等生产线及配套设施,并摸索出了 700 多种中药配方颗粒的工艺参数,年产量可达 1500 吨,产值达数亿元,产品在国内 600 多家医院使用,并远销国外,具有广阔的产业化、国际化市场空间和发展前景。

一、中药配方颗粒国际竞争优势

1. 建立了国际认可的工艺技术、质量控制标准

与我国传统的中药饮片比较,中药配方颗粒的生产具有严格的质量标准和规范的生产制备工艺,由于生产自动化程度高,生产条件恒定,人为可变因素小,具有规范化、标准化等许多优点,如生产工艺先进,确保了药物中多种成分不受破坏和丢失;服用量小,有效成分浓度高;溶解迅速,起效快;质量标准科学,除进行常规检测、定性鉴别及主要成分含量测定以外,还采用同一原药材的标准煎剂作为理化鉴定对照的手段和依据,强调必须符合原药性味的特征,从而使中药汤剂的特色得以充分保留。

广东一方制药采用新技术、新仪器、新设备、新方法,结合中药指纹图谱来检测控制原药材、中药配方颗粒半成品和成品的质量,建立了全部中药配方颗粒的薄层色谱图库,建立了 100 多种中药配方颗粒专属性检验方法,对药典要求含量测定的药材品种,制订了相应的配方颗粒含量质控指标^[1]。出口的中药配方颗粒和中药提取物、中药标准化提取物,均附有质量检验报告单、相关检测数据、图谱等。以上国际认可的工艺、质量标准保证了中药配方颗粒顺利进入国际市场。

2. 制订了国际认可的安全性评价标准

广东一方制药购进先进的仪器设备,严格控制原药材质量,并对生产制造全过程进行监控,将中药配方颗粒的重金属和农药残留量都控制在我国《药用植物及制剂进出口绿色行业标准》要求的限量之下,以符合出口要求。另外,还与广州市药品监测检验中心合作,对中药配方颗粒重金属和农药残留量进行分析,制订了全部中药配方颗粒的重金属和农药残留检测标准并委托权威部门对所有产品进行安全性复核。对水蛭等极少部分重金属等项超标的品种,则如实标明数据,不予出口,保证了产品在国际市场上的安全性和声誉。

3. 提供了国际认可的方便剂型,解决了中药饮片使用的“不方便性”

中药配方颗粒携带、保存方便,即冲即服,服用量比中药饮片汤剂“一大包三大碗”有了明显降低。中药配方颗粒纯浸膏量一般相当于原饮片量的 5% ~ 15%,按中医处方每剂饮片 100g 计算,患者每次仅需服 5 ~ 15g 颗粒,符合现代中药“安全、高效、服用量小”等要求,提供了国际认可的方便剂型。

4. 解决了中药饮片疗效的“不确定性”

从源头对市场流通的中药材进行了监控,有效阻止了伪品、代用品、劣品流入生产环节。用现代科学技术方法充分保留药材的有效成分,尤其是产品各批次间的均一性得到了保障。

5. 提高了附加值和竞争力

中药配方颗粒从根本上改变了几千年来中药以根、茎、叶、花、果实等直接入药的习惯,是一场深刻的观念变革和用药方式的革命。“一方制药”中药配方颗粒以中药饮片 3 ~ 5 倍的价格和科技附加值走向世界,每年创汇数百万美元,与台湾“科学中药”相比具有价格、质量优势,已经成功地挤占了“科学中药”的部分国际市场。

6. 节约了原药材资源

实验显示,采用现代提取、浓缩、喷雾、干燥、干压制粒先进工艺生产中药配方颗粒,提取后药渣中有效或指标成分的含量约为 10% ~ 15%,而家庭煎煮中药二煎后倒掉的药渣,约有 60% ~ 70% 的有效或指标成分不能溶出,二者差别甚大。

7. 实现了以药促医,解决了中医走出国门无药可用的窘境

5 年前,国内知名针灸专家、天津中医药大学第一附属医院石学敏教授考察广东省中医研究所和“一方制药”时感叹不已,他说,至今走出国门的还是针灸,中医走出国门速度太慢,因为中医在国外无药可用。中药配方颗粒的问世,为中医辨证理论和诊疗方法走出国门和进入西方主流社会创造了机遇。新加坡中华医院、意大利陈氏集团在米兰开的中医诊所、香港浸会大学中医药研究所都提供了成功应用中医配方颗粒的实例。

二、新工艺、新技术在中药配方颗粒生产和质量控制中的应用现状

广东一方制药自 1993 年以来一直从事中药配方颗粒的研发生产工作,随着先进制药、分析设备的引进及关键技术的应用,在中药配方颗粒的提取工艺技术、精制分离技术、干燥技术、成型工艺技术、分析检测技术等方面都有了长足的发展,同时积累了较丰富的中药配方颗粒研究、开发、生产、质量评价经验,掌握了不同性质、不同品种的生产、评价技术,有效地解决了中药配方颗粒大生产时含淀粉、黏液质多的品种难过滤,含糖量多的品种难喷雾干燥,热敏性成分受热时间长易破坏,挥发性成分易散失,以及中药配方颗粒不具备饮片外形时其品种的真伪鉴别和质量优劣评价困难等重大技术难题。

1. 超临界二氧化碳萃取技术

该项技术在中药配方颗粒生产中主要用于亲脂性、含热敏性成分的提取,如当归、川芎等中药品种中挥发性成分的提取。超临界萃取技术具有提取分离效能较高,选择性好,操作温度低,能较好保存中药有效成分不被破坏,不发生生化,萃取能力强,提取效率高,具有抗氧化和灭菌作用等优点;另外二氧化碳无毒副作用,在提取物中基本无残留,从而有力地保证和提高了产品质量、安全性和临床疗效。

2. 超细粉体技术

中药的超细粉碎,主要是指细胞级微粉碎,有利于生药有效成分在体液中的溶出,提高了药材细粉的比表面积,促进有效成分的扩散和吸收,减少药用剂量。该项技术在中药配方颗粒生产中主要用于贵重药物或资源匮乏、传统适宜研末吞服或冲服的中药材的粉碎。如羚羊角、琥珀、天麻、冬虫夏草、鹿茸、水蛭等,将这类中药采取超细粉碎工艺制备成颗粒,开水冲服时呈混悬状,入口即可溶化,与传统打粉工艺相比,提高了药物生物利用度,口感好,解决了传统打粉工艺存在“砂粒感”等问题。

3. 超滤技术(膜分离技术)

膜分离技术是一种以化学成分间的分子量差异分离的原理进行分子分离的滤过技术。其优点是不存在

相的转换,不需加热,能量消耗少,操作条件温和,不必添加化学试剂,不损坏热敏药物等。中药配方颗粒生产过程中采用该项技术,主要用于液体环节对药液的澄清、固体环节对液体的精制及有效部位、有效单体的分离。

4. 吸附分离技术

该技术应用于中药配方颗粒生产过程中多种中药或复方的精制。吸附分离技术是利用大孔树脂等新型吸附剂,将有效成分从药液中吸附出来或将杂质从药液中吸附除去的方法。这在中药制剂工艺中得到了广泛应用。

5. 喷雾干燥技术

该项技术在中药配方颗粒生产过程中的应用十分广泛,主要用于药液的干燥,制备成易于保存的粉末。对含有挥发性成分、热敏性成分和富含糖类、动物类和胶质类中药提取液的干燥有良好的效果,可保留原药材固有气味,使有效成分稳定一致。

6. 干法造粒技术

将喷雾干燥所得的中药浸膏粉制成颗粒剂,有利于保证分装时物料的流动性、装量的准确性和提高产品的抗湿性。干法造粒技术是利用中药浸膏粉物料固有的黏性,通过压缩、成型、粉碎、整粒等工序连续生产出中药颗粒剂。干法造粒工艺省略了湿法造粒的湿润、干燥,防止湿热时间过长有效成分的分解破坏,保证了产品质量的稳定性。不加辅料所制得的纯浸膏颗粒约相当于饮片量的 5%~15%,按中医处方每剂饮片量 100g 计算,患者每次只需要服用颗粒剂 5~15g,符合安全高效、服用量小,以及服用、携带、贮藏方便等现代药物的基本要求。

7. β -环糊精包合技术

中药制剂中许多含挥发油的成分很易挥发,很不稳定。 β -环糊精外端具有良好的亲水性,内部具有疏水性,可增加药物的溶解度与溶出度,也可防止挥发性药物的挥发,并可掩盖药物的不良气味和降低刺激性,提高药物的稳定性,防氧化、防光解、防热解等。 β -环糊精包合技术使得中药配方颗粒中挥发性成分的保存率和稳定性大大提高。

8. 现代分析仪器的应用

中药配方颗粒最核心的问题是质量标准的建立。在中药配方颗粒的生产检测过程中运用高效液相色谱仪、气相色谱仪、红外光谱仪、紫外分光光度仪、薄层扫描仪等现代分析检测仪器,建立了中药配方颗粒的原料、中间体、半成品、成品的质量标准,切实保证了产品的质量。

高新技术的应用,弥补了传统工艺的不足,提高了产品质量,保证了临床疗效。

三、中药配方颗粒在国际化进程中存在的问题

国际天然药物应用的兴起,为中药配方颗粒走向国门,参与国际竞争,服务世界大众提供了一个良好的机遇。据专家估计测算,在今后3~5年内,中药配方颗粒的国际市场销售额将达到20亿美元以上。虽然我国的中药配方颗粒已经逐渐在美国、英国、德国、瑞士、澳大利亚、意大利、香港、澳门等地占有一定的市场,但在国际化进程中,也发现了一些问题。

1. 市场准入问题

国际上不同国家地区对中药的进口管理不尽相同,某些国家将其作为“食品补充剂”或“中草药”被批准进入,有的国家如澳大利亚、新加坡对中医药进行立法管理,还有许多国家对单味中药和复方的管理极其严格,将中药配方颗粒纳入复方药制剂管理范畴,注册费用昂贵和周期长使一些中药配方颗粒生产企业或国际经销商望而却步。

2. 产品规格不同、品质不一

由于目前我国药品监管部门对中药配方颗粒产品尚未实行批准文号管理,国内众多生产企业的产品由于原辅料来源不同、生产工艺和质量评价方法存在差异等原因,造成成品性状和规格不一、质量优劣不等,影响了中药配方颗粒在国际市场的信誉,为今后的市场发展埋下了隐患。

3. 市场网络不健全

就目前国内众多中药配方颗粒生产企业而言,国际市场的发展都还刚起步,才找到一些门路,与日本、韩国、台湾地区的一些企业相比,国内企业在资金实力、国际市场推广经验的人才和思维观念等方面都存在较大差距。如何在国际市场竞争中扬长避短,开

拓进取,尚需进行深入思考。

4. 各企业间存在恶性竞争

目前世界各国对中药配方颗粒还没有相应的管理规范,我国中药配方颗粒产品进入国际市场仅几年时间,现状喜忧参半。喜的是这种“新型饮片”很容易被国际场所接纳,忧的是国内众多厂家一哄而上,齐奔国际市场,各企业为了争夺市场份额,打价格战,形成恶性竞争,最终挫伤了生产企业和经销商的积极性。

四、发展建议

1. 加强中药材GAP生产基地建设,稳定原料来源
中药讲究道地药材,药材的采集地点、采集时间以及采集后的贮存方式和时间,对其质量影响很大。而中药饮片作为中药配方颗粒的生产原料,其质量直接关系到中药配方颗粒产品的质量,因此,加强中药材GAP生产基地建设,各企业在《中国药典》现行版的基础上建立不低于药典标准的饮片入选企业标准,以稳定原料来源。

2. 规范配方颗粒生产工艺

应对中药配方颗粒的提取、浓缩、干燥条件(方式、时间、温度)、辅料(赋形剂、抗氧化剂、润滑剂)、制粒方法和粒度选择、吸湿性、溶解性能等方面进行优选和详细的研究;经方配方颗粒应与对照汤剂的主要有效成分(群)的转移率和成分间的比例关系相比较。应根据中药成分的理化性质结合药理研究成果和根据复方汤剂的理化环境及中医临床辨证来确定制备中药配方颗粒统一的最佳工艺。

3. 建立相对统一的质量标准

中药配方颗粒需要进一步推广,建立和统一质量控制标准是首要任务。采用现代检测技术,解决中药配方颗粒在失去饮片外形特征后的品种真伪鉴别和质量优劣评价问题,建立实用、全面、快速、专属性强和能够反映中药配方颗粒内在质量的质量控制标准体系,将有助于使中药配方颗粒得到更多国家和地区的认可和使用的。

以红外光谱为例。红外光谱在各国药典中都是作为法定的药物鉴别的主要方法,但由于中药成分复杂,谱图复杂,使红外光谱在中药质量分析中的应用远不

如 TLC、UV、HPLC那样普及。但随着红外光谱与计算机结合技术的发展,红外光谱在中药宏观质量判别中的优势越来越明显,越来越多地应用于中药尤其是中药配方颗粒的鉴别研究中,具有特征性强、取样量小、简便迅速、准确等特点^[2]。

中药配方颗粒的半成品及成品已经失去了其原有的传统饮片形态学鉴别的基础,尤其是指标成分相同的不同品种和同一品种的不同炮制产品,在失去其原有饮片外形后,只凭借单一指标成分无法进行定性鉴别。红外指纹图谱是中药配方颗粒生产全过程宏观定性鉴别的一个强有力的检测手段,也可用于检测辅料的加入种类及数量,控制辅料的合理使用,以保证产品的内在质量。

因此,应加强红外光谱作为中药配方颗粒质量控制方法的研究,将其列入企业内控标准,并逐步列入国家标准,在限制药材来源、工艺相对统一的前提下,建立中药配方颗粒红外光谱库,用于中药配方颗粒的品种鉴别和辅料检测,与国际接轨。

4. 增加复方配方颗粒品种的研发生产

在日本,是以经典方剂制成的颗粒剂;在我国台湾是以经典方剂为主,辅以单味中药配方颗粒。目前,我国 SFDA 准许的 6 家试点企业主要是单味中药配方颗粒,从日本、韩国和台湾使用中药配方颗粒情况来看,均认可中药复方制成的颗粒,单味中药颗粒只作为辨证时加减使用。目前已有专家提出中药配方颗粒的发展方向应当以经方配方颗粒剂为主,单味中药配方颗

粒为辅^[3]。因此,我们应该加强对经方配方颗粒品种的研究和生产,既兼顾中医临床辨证论治需要和复方合煎的特点,又避免了以饮片进行调剂时的缺点,丰富产品品种,增加国际市场份额。

5. 加强产品宣传,以医带药

应加强中药配方颗粒在国际市场的广告宣传,通过各种媒体、方式和方法,加大宣传推销力度和投入,改变中药“粗、大、黑”的形象,使西方人认识到中药配方颗粒是中药临床应用变革的趋势,是适应现代社会发展的一种新剂型;并充分利用已形成的海外中医包括洋中医的条件,以医带药,以医促药。

6. 政府协调,规范操作

在推进中药配方颗粒的国际化进程中,建议由政府出面或建立相应的行业协会,制定市场推进计划和中药配方颗粒管理规范,在中药配方颗粒的出口管理方面规范协调各个厂家的利益,使各企业相互协作,共同推进中药配方颗粒海外市场的发展,努力营造良性竞争的气氛,实现共赢的局面。

参考文献

- 1 郭用庄,翟旭峰,廖彩霞,等. 试论中药配方颗粒质量标准的控制. 世界科学技术—中药现代化, 2002, 4(4) 55~57.
- 2 汤俊明,孙素琴,袁子民,等. 中药配方颗粒红外指纹图谱的无损快速鉴别研究. 光谱学与光谱分析, 2004, 24(5) 554~556.
- 3 王智民,叶祖光,肖诗鹰,等. 对中药配方颗粒发展的几点建议和应用前景分析. 中国中药杂志, 2004, 29(1) 1~3.

TCM Formula Granules and its Internationalized Production

Tu Yaosheng, Bi Xiaoli

(Guangdong Provincial Institute of TCM, 510095 Guangzhou)

This article discusses the strength of TCM formula granules in an international competition environment, and applications of advanced technologies in producing TCM formula granules and associated quality control. It also ponders on the problems that an internationalized production of TCM formula granules may face, and proposes some suggestions for dealing with the challenges.

Keywords: Chinese traditional medicine formula granules; internationalization

(责任编辑:王 瑀,责任编辑:张志华,责任译审:邹春申)