

中药生产过程质量控制关键技术研究进展

李祥娜¹ 管宁² 翟记文³ 张文慧⁴

1.2.4 山东丹红制药有限公司 山东 菏泽 274000

3. 山东科信惠益药业有限公司 山东 菏泽 274000

摘要: 中医药作为国家特色和拥有原创优势的重要医疗资源,在人类防病治病和保健服务中发生了重大影响。对中医药质量的合理管理,是其长期稳定发挥良好临床效果的基本保障,同时也是对中医药研发、产品、服务监管关注的重点。但中医药成分繁杂,主要品质属性的确定困难很多。中医药产品质量管理和公众使用更好中医药的预期尚有很大差异,因此,综述了中医药产品过程品质管理中工艺认识,产品流程实时分析的研究,流程控制策略的构建等方面的研究进展。

关键词: 中药生产过程; 质量控制; 过程分析技术; 研究进展

引言: 药物质量是确保药物安全高效、平稳可控的基石。它是推动中医药制造产品升级的重要途径。自神农初尝百草至十九世纪,我国历代本草中都不乏关于药材质量考证与鉴别等方面的文章记述。由于当时科技的限制,这一时期的品质研究工作主要以形、质、味、效等方面为主,而品质管理则强调了对中医药原料的标准化管理和对生产过程的严格把关,包括了对中医药种类、来源、采集、加工工艺、炮制、制剂等全过程的质量管理,从而提高了药物效率。

1 以检验为主的中药质量控制

对终端药物商品进行检测是管理医药产品质量的通行方法,药物检测技术水平的好坏在一定程度上体现着医药产品质量管理的严谨性。而中药国家标准也与其药物标准相关。中医药国家标准研制经历了以表面性状鉴定为主和以内含物质成份检测为主的两个时期回顾最初的《我国药典》1953年版时,其内容比较单纯,收录的检验内容也极少,以经验鉴定表面状态为主。后来,又添加了显微鉴定。在化学和仪器方法进行药材成分的识别与检测时,薄层鉴定的技术得到普及应用,提高了中医药材方法在鉴定药材真伪方面的效果。随着分析科学技术的提高,各种色谱分析方法也被大量使用,不但可定性检测药材的固有成分,而且还能定量检测药材活性成分以及指标中组成物的含量。经过几年的科研探索,已逐步形成了以配方、制法、特点、鉴别、标准、浸出物、品质控制、性味与归经、功效与主治、用法与剂量、注意、质量、贮存方法等为主要内容的中医药安全标准的基本结构体系,并沿用至今。由于中医药的质量安全问题,日益引起了公众的广泛关注^[1]。以“坚持保障群众使用安全性”是现代中医药质量标准体系建

立的第一目标,通过引入了有机氯类杀虫剂、二氧化硫残留量测定法,铅、镉、砷、汞、铜测定法,及黄曲霉毒素测定法等与安全性有关的检测手段,更加有力的维护了群众使用安全,并为现代中医药发展奠定了基石。而随着现代科学仪器和检测科技的迅速发展,中国部分标准和中药质量标准体系也推出了生物指纹特征图谱、液质联用法、聚合酶链式反应法等新检测方式手段,提高了检验手段的全面性、灵敏度、专属性和可信度,对提升国家中药质量的管理水平也起到了很大影响。虽然中药药品标准必须充分体现药品品质概貌,同药品的有效性、安全有关,但中药标准仅仅是药物检测的基础,是对药物品质的客观体现,而并非保证药物品质的根本,特别对复杂系统的中药,仅凭药物标准并无法充分承担控制食品的安全、有效性的重担^[2]。

2 中药生产过程中常见的质量控制问题

2.1 工艺设计方法缺乏系统性,对工艺认识不足

高质量的离不开科学合理的工艺流程设计。对制备工艺和关键环节的质量控制点实施精细化管理是提高药物效率的根本。由于历史因素以及受原始研发阶段技术条件的影响,对中药技术并没有全面系统的研究设计方案,因此难于精确量化工艺参数和产品质量属性之间的关联。工序参数与质量控制限值的设定主要依靠个人经验和对个别参数的掌握,导致了对重要工序质量控制点掌握不够,重要工序的作业范围稳定性也不够。

2.2 实时分析检测技术发展滞后,生产操作和操作参数固化

目前的传统工业操作方法,主要是在生产过程的特殊控制和关键化学控制数据(如提取时间、醇沉程度)的固化控制和物理参数(如浓缩温度)的现场控制因为长期以

来,有关产品质量控制参数(如活性成分含量、均匀性、水分、密度等)的在线检测技术长期缺乏,质量控制依赖于离线检测,难以根据实时质量波动调整工艺^[3]。

2.3 分段单元制造过程的前馈和反馈控制策略难以构建

制药装备的各工序环节的自主操作行为比较普遍,装备的参数和工艺性能的相互作用没有进行全面探讨,各工序单元的统一执行和管理没有进行,造成不必要的系统破坏,生产效率下降;药物质量在各工艺单元内的传递规律,对整个生产流程研究较浅,没有质量控制的量化方法,导致各工艺单位的生产控制策略的独立性,并且各工序单元内部很难建立反馈前馈的方式,造成药品品质因素在整个产品线上的传导,从而造成质量波动。

3 中药生产过程中质量控制的关键技术

3.1 发展中药农业技术

中药农业现在已经是中药资源和生产发展中的重要环节。中药药材种类繁多,其中包含部分野生药材,经常会出现供不应求的情况,因此人们开始对一些需求量大和濒临灭绝的珍稀药材进行人工培植,由此产生了中药农业,保证中药产业的正常可持续发展。在中药药材的种植期间,需要密切关注药材的生长情况,观察周边环境是否对药材产生影响,以此保证药材的质量^[4]。中药药材的种植也需要进行相应的考察,合适的生长环境能够激发药材中有效成分。在药材成熟,对中药药材进行采收的环节,需要更加严谨,保护好药材具有药用效果的部位,采收技术是否娴熟直接影响着最后药材的使用效率。采摘完成后的贮藏也要使用专业的技术,防止药材药效下降。想要提高中药的质量,发展完善中药农业技术是首要步骤。

3.2 仪器分析法

质量控制仪器分析法是中药生产过程中较为常用的方法,专业性较强,主要分为TLC、GC和联用技术、高效液相色谱及联用技术、毛细管电泳四种生产技术。TLC方法相对简单,相比其他几种方法成本较低,是现在普遍的中药材鉴定方法,它的影像为中药材提供相对直观的分析,这种技术可以对不同生产厂家的剂型的稳定性和一致性进行有效评估。GC和联用技术指的是GC和GC-MS分析,这种分析法的特点是灵活、稳定和高效,并且有很大发展空间,目前许多新的GC-MS使用的样本提取法和预处理方法得到开发,这些新的方法更加简单快速,需要的测试样本也更少。高效液相色谱法也是常用的一种分析方法,它的特点是适用范围广,操作简单,而且关于中药的定性和定量分析两方面的评估较为

精准。毛细管电泳是能够有效控制药品质量的工具,它的特点是分辨率高,需要的样品较少,分离效率相对高于其他方法,其中NACE逐渐成为相关领域的活跃项目,而CE的主要缺点则是它的敏感性不强,在检测过程中要根据需求和实际情况选择不同的方法^[5]。

3.3 中药特征图谱的应用

中药特征图谱是一门利用多学科交叉的手段,去判断复杂的成分体系及其质量性能的技术,必须有计算机来加以支持,同时中药特征图谱又是中药学、分析化学和信息学等多门学科相互交叉、结合使用的一项技术成果,对药材的栽培,生产,以及饮片配伍等的过程中都运用很广泛。它的发展与现代中药品质量管理技术的发展在某种意义上是一致的,因为过去的中医性状图谱技术是定型质量控制手段,在它的应用过程中必须有模式识别的技术进行支持,实现对中药品质的判断、排序和比较等,但具体运用上还是存在着不少需要完善的地方。目前定量特征图谱技术在传统图谱技术的基础上加以完善,能够更好地把控中药质量,反映所检测中药的质量情况。

3.4 基于QbD理念的工艺研究方法

人用药品注册技术法规国际协调会议(ICH)于2008年发布了Q8指导原则,倡导了药物工艺开发的QbD理念。QbD从药物设计到产业化精心设计了合理的,基于低风险的,全面的,高度自主的药物研制生产系统,是对药物特性,生产工艺和技术功能之间相互联系的深刻认识。就国家食品药品监督管理局,欧盟药物管理机构和美国医药审批部门而言,根据QbD理念所研制的药物,在审批阶段中可以和客户实现比较充分的互动,对产品空间中的技术变更进行了较为宽松的“灵活监管”^[6]。

4 分析中药生产过程质量控制的发展前景

4.1 中药生产进入现代化发展

我国从“九五”期间开始重视研究中药现代化问题,中药产业是我国医药行业的重要部分,中药生产发展水平将直接关系着国家医药行业的发展。中药的质量控制技术是中药生产现代化的迫切需求。从古代流传下来的传统中医药有着充足的实践经验和一套完整的理论体系,但将传统中药放在现代环境下,主观性过强,还缺乏客观统一的指标。很多药材在生产过程中对于质量控制并没有精确的量化要求,只是标明范围,这样的质量控制现状给中药的推广应用带来了很大的困难。实现中药质量控制技术现代化是整个中药行业现代化的关键环节^[1]。

4.2 中药生产科技投入增加

目前的中国中药产品质量管理方面主要包括了中药材生产与最终产品加工两个方面，但忽视了对中药生长环节的产品质量管理，在生长环节中的产品质量管理要求随着现代产品质量控制技术的创新而提高，目前我国政府面对这种情况正加强对中药领域的科学技术支持，以促使现代中药产品质量控制的进一步发展，可以形成一个从药物种植到加工成品的整个流程的现代产品质量控制规范体系，使中药产品智能化生产水平得以进一步提高。

随着科技投入增加，质量控制技术不断更新，有利于保证中药生产过程中对于生产技术的可控性，制作出来中药成品的稳定性，使中药生产过程得到优化。

4.3 全球医疗模式的变化

中医药是我国独有的医药技术，西方的部分医疗方式引起的巨大副作用，促使更多人将目光转向了中医。目前中医及其临床效果已经引起了国际学术界的广泛关注，中医正在逐渐走向世界，越来越多的人在疾病面前选择接受中医治疗。中医在世界上的巨大发展潜力也引起了各国企业的注意，不过由于中药成分相对复杂，种植要求多，产品质量不够稳定等问题并没有开拓国际市场。今后中药的质量控制技术发展即将为中医药行业的国际发展提供有力的技术支撑^[2]。

4.4 中药生产过程实时分析

现阶段面临的中医质量标准不能全面体现教学质量的情况。针对这种现状，可以从如下二种方面提高中医学的质量标准。（1）采用“整体概念”控制中药质量，中药成分复杂，难以用单一化学成分评价产品质量。基于中医理论“整体观”的中医质量管理概念和评估方法，是一个符合中医特点的质量管理概念，也是在中国现阶段所提出的。例如，基于对中药材料组整体效果的了解，对照提取物，标准制剂等方法，评价中药质量是否稳定可控。当中药复方制剂指纹图谱难以建立和确定时，则可针对配方中的处方与工艺特征，设置提取物检测项及软膏浓度（或总固形物）检验项目。（2）在临床上提高中医药质量标准。中药质量标准的含量检测

成分只代表指标成份，不代表有效成分。因此药材的功与效与安全之间难以关联，因此必须逐步加强含量检测指标设计与工艺，稳定性，功效与安全。另外，也可研究一些生物效应测试之类的研究方法，以判断质量间的关联。细化和固定生产过程和方法，形成和不断健全涵盖中药材、中药饮片、中间产物和药剂各方面的全面的品质管理框架，对各方面的量质传递进行全面评价，提升智能生产管理水平。首先要把中医药品质保障体系向中医药栽培、加工环节拓展，经综合评价后选择满足制剂有效性、安全品质要求的中医药，从而实现其资源可永续使用。

结语

做好中医教学质量，事关中医学特点、优点的充分发挥，事关中医行业的高质量成长。只有上承古代先贤之睿智，下启科学创新之新局，才能更有力促进我国中医药品质管理的全面提升。为了继承好、发扬好、利用好中医药这一中华民族的文化瑰宝，为搞好中医药品质管理的继承创新工作，全体中医药界领导全人责无旁贷，虽任重道远，却责任与光荣。

参考文献

- [1]徐冰.中药制剂生产过程全程优化方法学研究[D].北京:北京中医药大学, 2019.
- [2]周雷, 李钢, 苏哪锋.近红外技术(NIRS)在药物生产过程质量控制中的应用[J].广东化工, 2021, 48(01):60-61+56.
- [3]熊皓舒, 田埂, 刘朋, 等.中药生产过程质量控制关键技术研究进展[J].中草药, 2020, 51(16):4331-4337.
- [4]程翼宇, 钱忠直, 张伯礼.创建以过程管控为核心的中药质量控制技术体系[J].我国中药杂志, 2017, 42(1):1-5.
- [5]徐冰.中药制剂生产过程全程优化方法学研究[D].北京:北京中医药大学, 2019.
- [6]杨丽, 黄兴国, 路志正, 等.QbD理念的国医大师路志正名方研究:美颜舒气方提取工艺及颗粒成型工艺优化研究[J].我国中药杂志, 2019, 44(20):4336-4341.