

基于质量标志物的注射用益气复脉(冻干)质量评价与监测技术研究进展

张磊^{1,2}, 苏小琴^{1,2}, 陈昊喆^{1,2}, 尚献召^{1,2}, 李莉^{1,2}, 郭晓彤³, 李德坤^{1,2}, 刘昌孝⁴, 张铁军^{4*}, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410
2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410
3. 天津中医药大学, 天津 301617
4. 天津药物研究院, 天津 300462

摘要: 介绍了以质量标志物(Q-marker)为目标开展的注射用益气复脉(冻干)(YQFM)质量评价与监测技术研究进展, 为开展全面的YQFM质量评价与控制创造了必要条件, 也为中药Q-marker理论成果向制药工业质量控制实践转化提供参考。包括在药品全生命周期内构建基于Q-marker的质量评价及监测体系技术路线, 针对不同组方药材、生产工艺中间体以及成品中Q-marker的分析技术研究结果; 基于近红外光谱技术的生产过程分析技术体系, 在生产过程中对Q-marker实施监控, 为药品生产全过程的质量评价提供技术支撑。

关键词: 注射用益气复脉(冻干); 质量标志物; 质量评价; 近红外光谱技术; 质量控制

中图分类号: R286.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)08-1778-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.08.022

Research progress on quality evaluation and monitoring technologies for Yiqi Fumai Lyophilized Injection based on quality marker

ZHANG Lei^{1,2}, SU Xiaoqin^{1,2}, CHEN Haozhe^{1,2}, SHANG Xianzhao^{1,2}, LI Li^{1,2}, GUO Xiaotong³, LI Dekun^{1,2}, LIU Changxiao⁴, ZHANG Tiejun⁴, JU Aichun^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China
2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China
3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
4. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: The development for the researches of quality evaluation and monitoring technologies for Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) targeting on quality marker (Q-marker) were presented, created the condition for the overall quality evaluation and control of YQFM, and provided inference for the transformation from Q-marker theory achievement to traditional Chinese medicine industrial quality control. The technical chart for the construction of quality evaluation and monitoring system in product lifecycle based on Q-marker was showed. The analytical methods of Q-markers in raw materials, intermediates, and products were introduced, which provided technical tools for quality evaluation in manufacturing process. The process quality monitoring system using near infrared spectroscopy technology was established, and quality models for determining Q-markers in critical process were developed, which were applied to monitor Q-markers in manufacture.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; quality marker; quality evaluation; near infrared spectroscopy technology; quality control

中医药是我国特有的医疗卫生资源,是关系国计民生的支柱产业之一。中药具有化学成分众多,物质结构复杂,不同类型成分的理化性质存在较大差异等特点^[1]。然而,针对中药化学成分的研究,特

收稿日期: 2023-04-10

第一作者: 张磊(1986—),男,高级工程师,博士,研究方向为中药生产全过程质量控制及智能化系统建设。

E-mail: zhanglei201312@tasly.com

*共同通信作者: 张铁军,研究员,研究方向为中药资源、中药质量。E-mail: zhangtj@tjipr.com.cn

鞠爱春,男,正高级工程师,研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

别是与中医药传统药性理论、复方配伍理论以及临床疗效相关的物质基础研究不够深入,导致中药制剂质量指标的选取往往与中药功能主治以及临床特点的关联性不强,从而对中药产品质量评价以及质量控制缺乏充分的指导,一定程度上制约了中药质量控制水平的提升^[2]。因此,以更加合理的化学物质为基础,构建全面的中药质量评价与管控模式,对促进中医药产业发展具有重要意义。

2016年,刘昌孝院士^[3]提出“中药质量标志物(Q-marker)”的创新理念,并对其科学内涵及方法学做了系统性阐述^[4-6]。中药质量标志物(Q-marker)是存在于中药材和中药产品(如中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂)中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制^[3]。中药Q-marker的提出,将中药物质基础研究、中药药性、配伍等中医药理论深度融合,开辟了中药质量研究的新模式。在中药Q-marker理论及其方法学指导下,近几年已经有诸多报道对不同中药材及复方制剂开展了系统性的研究,阐释了其中的Q-marker,完善了其质量控制指标^[7-10]。随着中药Q-marker理念在中药制药产业的推广,中药及复方制剂的Q-marker将不断被发掘,质量控制目标将更加明确。因此,有必要围绕中药Q-marker,进一步开展制药过程质量评价与控制技术的研究,将中药Q-marker的研究成果用于指导中药产业质量管控,从而提升中药质量控制水平。

注射用益气复脉(冻干)(Yiqi Fumai Lyophilized Injection, YQFM)是以红参、麦冬及五味子为原药材,采用现代制药工艺精制而成的中药冻干粉针剂,具有益气复脉、养阴生津之功效,临床上用于冠心病劳累型心绞痛气阴两虚症,以及冠心病所致慢性心力衰竭的治疗。前期基于中药Q-marker理论体系,采用药效学、网络药理学、药动学及药性等方法,发掘了YQFM中的15个质量标志物,并从YQFM临床研究证据入手,佐证了Q-marker与YQFM临床有效性之间的相关性^[11-12],进一步明确了YQFM质量控制目标。本文介绍了围绕YQFM中Q-marker所开展的产品制造过程质量评价与监测体系研究进展,并探讨了基于Q-marker的中药质量控制相关问题,以期加快中药Q-marker理论及其方法学研究成果向中药制药产业质量管控转化提供参考。

1 基于Q-marker的质量评价及监测体系构建

1.1 YQFM的Q-marker研究

YQFM是按照传统中医药配伍理论制作而成的复方制剂,根据前期完成的物质基础研究结果,其化学物质主要包括糖类、皂苷类、木脂素类等几个大类成分^[13]。采用超高效液相四级杆-飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF/MS)完成了对YQFM化学成分的全解析,共鉴定出145个化合物,包括17个黄酮类化合物,4个麦冬皂苷类化合物以及5个木脂素类化合物,其中有26个药效成分为首次检出^[14]。通过超快速液相色谱串联离子阱-飞行时间质谱(UFLC-IT-TOF/MS)技术对YQFM所含人参皂苷类、木脂素类、麦冬皂苷类、高异黄酮类等成分解析,鉴定出非糖类成分65个,其中来自红参药材42个,来自五味子药材16个,来自麦冬药材7个,并完成了其中21个化合物的定量分析^[15]。

基于前期化学成分解析工作,李德坤等^[11]根据中药Q-marker理论及方法,借助中药药性学、药效学及网络药理学等技术,对YQFM的Q-marker开展了分析研究,并将初步辨析结果与临床疗效进行了关联分析^[12],最终确定人参皂苷Rb₁、Rg₁、Rf、Rh₁、Rc、Rb₂、Ro、Rg₃、Re、Rd,麦冬皂苷C、麦冬苷元-3-O- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷、偏诺皂苷元-3-O- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-吡喃木糖基-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-吡喃葡萄糖苷、果糖以及五味子醇甲等15个化学成分为YQFM的Q-marker。

1.2 YQFM的质量评价及监测体系构建

中药Q-marker关联了药效、药性和药味等中药有效性,并能反映中医药配伍理论,以化学成分表征了中药及复方制剂的核心质量特性^[6]。因此,中药及复方制剂质量控制有必要着眼于对具体Q-marker的评价与监控,使复杂的中药质量具备明确的控制目标。YQFM中的15个Q-marker,10个来源于君药红参、4个来源于臣药麦冬、1个来源于佐药五味子,数量上与该复方制剂的配伍原则相一致。在开发质量评价及监测体系时,需要针对Q-marker开展定量分析与全过程监测方法研究。中药具有药材自身的质量差异特性,也具有生产过程复杂的特点,这些综合因素最终反映在产品质量上,影响临床有效性与安全性。因此,YQFM质量评价与控制体系必须围绕产品全生命周期,在不同阶段构建针对Q-marker的分析与监测技术,从而保证YQFM的Q-marker始终处于受控状态。

YQFM全生命周期包括产品基础研究、原药材

及中间体的质量评价与控制、生产过程控制、质量持续提升与改进以及产品上市后持续研究等5个核心维度,每个维度都包含影响药品质量的关键模块。因此,针对Q-marker所开展的质量评价与控制相关研究需要贯穿整个生命周期的各个维度,从而形成基于Q-marker的全程质量管控模式。基于Q-marker的YQFM全生命周期质量评价与控制体系设计路线见图1。在YQFM全生命周期中,重点开展针对Q-marker的量化分析与全过程监测研究,通过在产业链全程构建Q-marker的分析检测技术,实现对Q-marker的定量评价与生产过程监测,从而达到对药品质量监督与管理的目标。

YQFM的Q-marker数量较多,不同Q-marker的理化性质及含量差异较大,将其一次性全部纳入质量控制难以实现。因此,采用循序渐进的原则,前期工作选取了部分Q-marker开展了相关技术研究,探索基于Q-marker的质量评价与监测方法、技术路线以及产业实践中的问题,为进一步实现全面的Q-marker评价与监测创造条件。

2 基于Q-marker的质量评价体系研究进展

中药Q-marker按照中医药处方配伍原则,兼顾了“臣”“佐”“使”药的代表性物质^[4]。YQFM组方中,红参是君药、麦冬是臣药、五味子是佐药,因此,YQFM质量评价体系从方剂配伍中的红参、麦冬和五味子功效关系着手,开发了针对不同组方来源的Q-marker定性定量分析技术。

2.1 红参的质量评价研究进展

红参为YQFM组方中的君药,10个来自于红参的Q-marker均为皂苷类成分,具有保护患者血管内皮细胞、改善线粒体功能、抗氧化应激损伤、抗炎等药理作用^[10]。高天阳等^[16]采用高效液相色谱(HPLC)法建立了红参药材中12个人参皂苷含量的测定方法,包含了人参皂苷Rg₁、Re、Rf、Rb₁、Rc、Rb₂、Rd和Rg₃这8个红参中的Q-marker,可用于对红参药材进行质量分析与品质评价。

刘春霖等^[17]采用HPLC法建立了红参药材中人参皂苷Rg₁、Re和Rb₁的定量分析方法,并完成了对26批不同产地红参药材的检测。结果显示,不同地区的红参药材中人参皂苷Rg₁、Re和Rb₁含量存在较大差异,说明有必要规范红参原药材的产地,从而确保最终成品的质量稳定性。

针对YQFM制剂中来源于红参的Q-marker分析,乔晓莉等^[18]采用超高效液相色谱-质谱联用(UPLC-MS/MS)技术,建立了YQFM中13种成分的定量分析方法,其中包括了人参皂苷Rb₁、Rg₁、Rf、Rc、Rg₃、Re、Rd和五味子醇甲这8种Q-marker成分。该方法准确性与稳定性良好,由于采用了超高效液相技术,可对YQFM制剂中上述8个Q-marker实现快速定量分析,从而评价制剂的批间质量稳定性。

作为YQFM的Q-marker,红参中的人参皂苷Rf、Rc和Ro含量较低^[19],为精确评价带来一定的难度。李莉等^[20]针对该问题,采用HPLC法,建立了

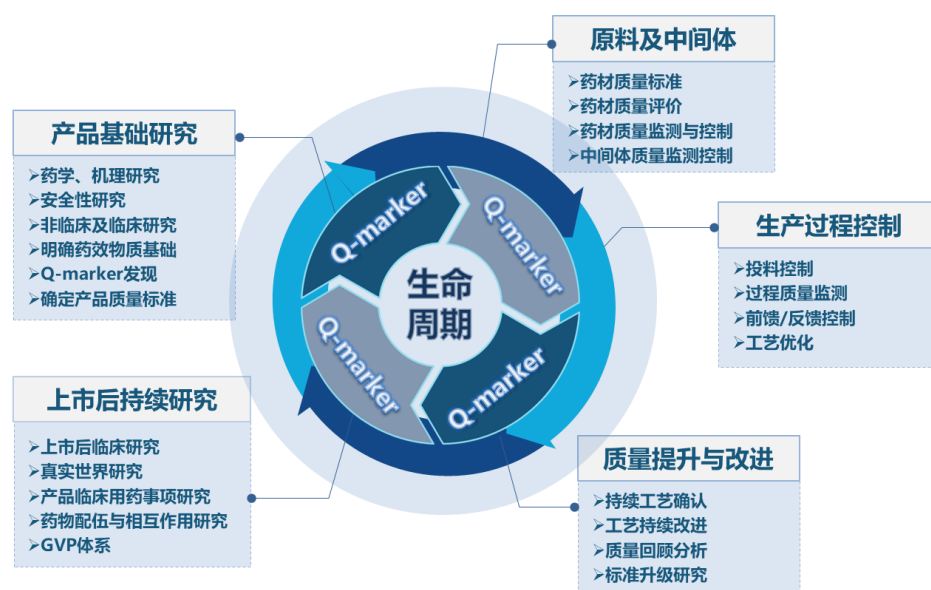


图1 基于Q-marker的YQFM全生命周期质量评价与监测体系设计路线

Fig. 1 Design chart of quality evaluation and monitoring system in YQFM lifecycle based on Q-marker

YQFM 中人参皂苷 Rf、Rc、Ro 和 Rg₅ 的定量分析方法,可用于对低含量人参皂苷实施测定,解决了这些低含量人参皂苷类 Q-marker 定量准确性的问题,提高了对制剂质量评价的可靠性。

在实际的产业化质量控制中,一般需要考虑分析技术的经济性。在对人参皂苷 Q-marker 定量分析时,所使用的对照品比较昂贵,大批量应用时候会产生较高成本。褚延斌等^[21]采用一测多评技术,建立了 YQFM 中 8 个人参皂苷和五味子醇甲的测定方法,以人参皂苷 Rb₁ 为内参物,推算了人参皂苷 Rg₁、Re、Rf、Rc、Ro、Rb₂、Rd、Rb₁, 以及五味子醇甲含量的相对校正因子(f)。通过 f 计算 YQFM 中上述成分的量,并与外标法所得结果进行比较。结果显示,一测多评法与外标法的测定结果无显著性差异。该方法准确性良好,能够满足大批量产品质量评价对稳定性和经济性的要求。

药品安全性是临床用药最关心的问题,不同药品之间联合使用时的稳定性是安全性领域关注的内容之一。采用 Q-marker 为指标,可以评价中药制剂联合用药的稳定性。周学谦等^[22]针对 YQFM 临床与胰岛素联合使用时的稳定性开展研究,采用理化性质、色谱指纹图谱结合人参皂苷 Rb₁、Rg₁ 和 Rc 3 个 Q-marker 考察了与胰岛素联合使用时,在 0、4、8 h 下的稳定性。结果显示,YQFM 用 5% 葡萄糖注射液溶解后与胰岛素注射液联合使用 8 h 内稳定性良好。

2.2 麦冬的质量评价研究进展

麦冬为 YQFM 组方中的臣药,4 个来源于麦冬的 Q-marker(3 个麦冬皂苷和果糖)可以通过调节糖代谢限速酶表达和提供足够的底物来提高糖类能量代谢效率,有效改善患者的能量代谢^[23]。前期从来自麦冬的 Q-marker 中,重点选择果糖为指标,开展了 YQFM 质量评价研究工作。王莹等^[24]通过薄层色谱法鉴别了 YQFM 制剂中的糖类成分,并采用高效液相色谱-电喷雾检测器(HPLC-CAD)建立了果糖、蔗糖、葡萄糖和麦芽糖 4 种成分的定量分析方法。将该方法用于多批次 YQFM 制剂检测,结果显示 YQFM 中果糖含量占比最高(大于 8.9%)。

除了对成品制剂开展质量评价外,有必要对生产过程质量变化建立评价方法。安思宇^[25]针对麦冬药材水提取工艺中果糖含量的检测分析问题,开发了水提取过程中果糖含量的 HPLC 定量分析方法,该方法准确度与稳定性良好,为实施果糖 Q-marker 的过程监控提供了条件。

2.3 五味子的质量评价研究进展

五味子是 YQFM 组方中的佐药,五味子的 Q-marker 为五味子醇甲。研究表明五味子醇甲能够通过抗炎、保护血管内皮细胞功能发挥作用^[12]。王薇丹等^[26]采用 HPLC 法建立了五味子药材色谱指纹图谱,并识别了其中 15 个共有峰,包括五味子醇甲在内的 7 个木脂素类成分的峰面积之和占比指纹图谱总峰面积之和超过 70%,具有较强的代表性。该法可用于评价五味子药材的质量一致性。

五味子提取物是 YQFM 复方制剂生产过程的中间产物。李莉等^[27]采用 HPLC 建立了五味子提取物色谱指纹图谱,确定了 12 个共有峰,并对 5 个共有峰进行了归属,分别为五味子醇甲、五味子醇乙、五味子酯甲、五味子甲素和五味子乙素。采用该方法完成了 20 批五味子提取物的质量一致性评价,结果显示,指纹图谱相似度均大于 0.98。

张艳惠等^[28]建立了 HPLC 同时测定 YQFM 制剂中五味子醇甲、五味子醇乙、当归酰戈米辛 Q 和当归酰戈米辛 H 4 种木脂素类成分含量的方法。将该法用于 21 批 YQFM 制剂质量评价,结果显示,五味子醇甲质量分数范围为 123.90~168.74 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。该方法稳定性与适用性良好,可用于对 YQFM 制剂中五味子醇甲含量的监控。

2.4 YQFM 的 Q-marker 质量评价总结

采用 Q-marker 表征 YQFM 的质量特性,借助色谱、质谱等现代分析技术构建针对不同 Q-marker 的检测方法,可对药材、中间体及 YQFM 成品中 Q-marker 进行定量分析,并对批次间质量一致性实施监测,形成了基于 Q-marker 的 YQFM 质量评价技术体系。YQFM 中各药材 Q-marker 的分析评价方法总结见表 1。通过该体系,能够对成品制剂及药材等阶段的 Q-marker 实施量化分析,从而评价 YQFM 质量批间稳定性,并改进工艺水平。该体系所开发的分析检测方法,为进一步构建基于 Q-marker 的过程质量控制技术提供支撑。

3 过程质量监测体系的研究进展

由于中药具有化学成分众多,中药材原料批次间存在差异,以及制药过程复杂等特点,导致对中药制造过程理解不够充分,生产操作往往依赖经验和事后检验,存在质量评价与管理相对滞后等难题^[29]。为提升中药制造质量控制水平,首先需要构建完善的生产过程质量监测系统,明确关键质量指标在制造过程中的变化规律,以此为基础开发相应的控制策略,从而确保生产过程始终处于受控状

表1 YQFM中Q-marker分析方法汇总
Table 1 Summary of Q-markers analytical methods in YQFM

Q-marker来源	Q-marker种类	检测技术	检测类别	文献来源
红参	人参皂苷 R _g ₁ 、Re、Rf、Rb ₁ 、Rc、Rb ₂ 、Rd、Rg ₃	HPLC	定量分析	16
红参	人参皂苷 R _g ₁ 、Re、Rb ₁	HPLC	定量分析	17
红参	人参皂苷 Rb ₁ 、Rg ₁ 、Rf、Rc、Rg ₃ 、Re、Rd、五味子醇甲	UPLC-MS/MS	定量分析	18
红参	人参皂苷 Rf、Rc、Ro	HPLC	定量分析	20
红参	人参皂苷 R _g ₁ 、Re、Rf、Rc、Ro、Rb ₂ 、Rd、Rb ₁ 、五味子醇甲	HPLC	定量分析	21
红参	人参皂苷 R _g ₁ 、Re、Rb ₁	HPLC	定量分析	22
麦冬	果糖	HPLC-CAD	定量分析	24
麦冬	果糖	HPLC	定量分析	25
五味子	五味子醇甲	HPLC	指纹图谱相似度	26
五味子	五味子醇甲	HPLC	指纹图谱相似度	27
五味子	五味子醇甲	HPLC	定量分析	28

态。过程分析技术(PAT)^[30]理念及其方法近年来在制药工业领域获得广泛关注,并在产业中得到推广。近红外光谱(NIRS)技术作为一种绿色快速、操作方便的PAT工具,适合开展多组分复杂体系的快速检测,近年来在中药生产过程监测中得到了大量研究与应用^[31-36],已经成为构建中药制药过程质量监测体系的一项关键技术。

YQFM生产过程质量监测技术体系,是以其Q-marker为目标,采用NIRS及数据分析技术在生产全程关键工序开发对Q-marker的检测方法,并在产业中应用,形成制造全流程对Q-marker含量与变化趋势的监测。YQFM的制造分为药材提取纯化,以及最终制剂加工2个流程。前期根据YQFM生产工艺、物料及设备等特点,完成了制造全过程NIRS系统平台的建立,可对关键制造工序实施在线质量分析,以及中间物料的快速检测^[37]。

YQFM过程质量监测体系的核心是采用数据分析技术建立Q-marker的NIRS分析模型。提取工艺是YQFM生产的第一道工序,药材在该工序中经过溶媒加热,有效性成分被溶出并转移至制造流程中。该工序的质量控制水平,对后续生产稳定性及产品质量影响关键。徐敏等^[38]以人参皂苷R_g₁、Re和Rb₁3个Q-marker为指标,建立了红参乙醇提取过程NIRS实时检测方法;采用偏最小二乘算法开发了3个成分的NIRS定量分析模型,并将其用于生产过程中。通过该模型,能够对红参乙醇提取过程中3个Q-marker实施在线分析,及时监测乙醇提取过程中Q-marker的变化趋势。安思宇^[25]采用HPLC建立了麦冬水提取过程中果糖定量测定方法,以该方法获取果糖含量的参考值,进一步开发了果糖含

量的NIRS在线分析模型,用于实时监测麦冬水提取过程果糖含量,判断Q-marker的提取率和批次间稳定性。另一方面,由于YQFM中果糖含量在糖类中占比最高^[24],因此以果糖来表征麦冬水提取工序中总体物质的变化具有一定代表性。对果糖含量变化进行实时监测,有助于估计水提取过程中麦冬总物质的转移程度,从而控制麦冬药材加工的收率。徐敏^[39]以五味子醇甲为目标,建立了五味子水提取过程五味子醇甲NIRS定量分析模型。通过该模型可实时监测五味子水提取工艺过程中Q-marker的含量变化。

除了采用NIRS技术对YQFM药材提取过程Q-marker含量进行在线监测外,进一步将NIRS与多变量数据分析技术相结合,开发了基于多变量统计过程控制(MSPC)的提取过程质量监测方法。MSPC是将多变量分析技术与传统的统计过程控制融合,通过对生产过程中多个具有相关性的变量实施多元统计分析,建立统计控制图,从而实现对生产过程的分析、监测与控制^[40-42]。徐敏^[43]在YQFM五味子水提取过程中采集NIRS实时数据,采用多向偏最小二乘法建立了NIRS光谱的MSPC模型,通过模型得到主成分得分、Hotelling T²及DModX统计量控制图来对生产过程批次间一致性进行监测。将该方法与Q-marker含量在线分析技术联合使用,不仅能够对五味子提取过程质量变化实施定量分析,同时能够评价过程中物料整体状态的质量批次间波动。

药材经过提取精制后得到的提取物是YQFM成品制剂流程的原料,因此有必要对提取物实施质量检测与控制。来源于红参的Q-marker为10个人

参皂苷成分,可以考虑采用总皂苷含量来表征皂苷成分的总体含量,对红参提取物实施快速质量检测。安思宇等^[44]针对红参提取物质量快速分析的问题,以总皂苷含量为指标,建立了红参提取物NIRS定量分析方法。研究发现,采用传统的光谱波段筛选方法得到的特征变量而建立的定量分析模型预测性能不理想。为提高模型预测准确性,引进了模型集群分析的思路,采用变量组合集群分析(VCPA)及迭代保留信息变量(IRIV)2种新算法重新筛选变量。结果显示,变量重新筛选后建立的总皂苷模型预测性能得到显著提升。该研究表明,对中药复杂体系的NIRS定量分析模型开发,可以借助变量筛选算法消除光谱信号中的无关信息,从而提升模型的预测精度。受到上述研究思路的启发,安思宇^[25]针对YQFM成品制剂过程配制、超滤等关键工序的质量监测,开发了人参皂苷Rg₁、Re和Rb₁3个Q-marker的NIRS定量分析模型。采用间隔偏最小二乘法、VCPA以及遗传算法等筛选了光谱变量,并比较了不同模型预测性能,最终得到了最

佳的模型变量筛选策略。所建立的NIRS技术可用于在配制和超滤工序对人参皂苷Rg₁、Re和Rb₁进行快速检测分析。

除了在制造过程采用NIRS技术对Q-marker实施监测与分析外,还需要对成品制剂的质量开发快速评价方法。韩晓萍等^[45]采用NIRS技术建立了YQFM成品中10个人参皂苷含量的快速分析方法,分别为人参皂苷Rg₁、Re、Rf、Rg₂、Rb₁、Rb₂、Rb₃、Rd、Rg₃和Rc,其中包括了8个YQFM的Q-marker。本方法采用积分球模块,通过西林瓶底部直接采集光谱数据,实现了对成品不开瓶检验,具有简便、快速等优势,将来可用于工业生产大批量样品的快速质量分析。

基于NIRS的Q-marker的监测技术研究汇总表2。采用NIRS结合多变量数据分析技术建立YQFM制造过程Q-marker检测方法,可实现对生产过程关键工序Q-marker的实时监测,以及工序中间物料和成品制剂的快速检测,从而及时判断YQFM质量变化趋势,有助于建立相应的控制策略。

表2 基于NIRS的YQFM制造过程Q-marker监测技术研究汇总

Table 2 Summary of studies for YQFM Q-marker process monitoring technology using NIRS

Q-marker来源	Q-marker种类	制造流程	监测方式	文献来源
红参	人参皂苷Rg ₁ 、Re、Rb ₁	乙醇提取	实时监测	38
麦冬	果糖	水提取	实时监测	25
五味子	五味子醇甲	水提取	实时监测	39
红参	人参皂苷	红参提取物	快速定量分析	44
红参	人参皂苷Rg ₁ 、Re、Rb ₁	制剂配制和超滤工序	快速定量分析	25
红参	人参皂苷Rb ₁ 、Rg ₁ 、Rf、Rc、Rb ₂ 、Rg ₃ 、Re、Rd	成品制剂	快速定量分析	45

4 结语

中药Q-marker理论的提出及其方法学的发展,为中药核心药效物质基础发现以及质量控制目标的确定提供了创新思路。中药Q-marker以化学实体反映了药性、药味及组方配伍等传统中医药理论,对综合表征中药复方制剂的质量具有实用价值。中药产品的质量控制是中药产业长期健康发展的关键问题,在中药Q-marker理论指导下,发掘不同中药组方产品的Q-marker,并将其作为质量控制目标,开发质量评价与控制技术,是解决该问题的有效途径。

YQFM是遵照经典的中药配伍理论组方而成的中药制剂,前期通过系统性研究,确认了YQFM中的15个Q-marker,使该产品的质量控制目标更加明确。因此,有必要以Q-marker核心,进一步构建

围绕YQFM全生命周期的质量评价与控制体系。本文介绍了以Q-marker作为指标,所开展的YQFM质量评价与监测技术研究进展。通过建立Q-marker的定量及定性分析方法,能够检测药材及成品的质量水平,从而评价原药材及产品制剂的质量稳定性,有助于控制原料与制剂的质量波动。引进PAT技术体系,采用NIRS技术在生产流程中建立了不同Q-marker的在线检测方法,能够对其含量在工艺过程中的变化进行实时监测,实现了关键质量目标在复杂生产过程中的可视化,有助于及时判断制造过程中质量的变化趋势,预测工艺过程的批次间一致性,为开发相应的控制策略提供依据。

YQFM中确定的15个Q-marker来源于不同的组方药材,上述工作探索了基于Q-marker的产品质量管控技术路径。但是,由于成分之间理化性质及

含量差异较大,前期研究仅选取了部分Q-marker建立质量评价与监测技术体系,对YQFM全面的质量评价与控制造成一定的局限性。因此,未来还将持续丰富分析手段,将更多的Q-marker纳入质量评价体系。另一方面,YQFM制造流程较长,关键工序众多,已开发的监测体系尚未包含所有的关键工序。故后续工作将拓展YQFM制造过程监测的维度,在更多工序中纳入Q-marker的监测技术,从而加快Q-marker研究成果向整个生产过程控制的转化应用。同时,也为中药制药行业将Q-marker创新理论与工业化质量控制相融合提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 魏玉辉. 化学计量学在中药复杂体系研究中的应用[D]. 兰州: 兰州大学, 2007.
Wei Y H. Application of chemometrics in complex system of traditional Chinese medicine analysis [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2007.
- [2] 程翼宇, 张伯礼, 方同华, 等. 智慧精益制药工程理论及其中药工业转化研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44 (23): 5017-5021.
Cheng Y Y, Zhang B L, Fang T H, et al. Intelligent and lean manufacturing for Chinese medicine: Theory and its applications [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44 (23): 5017-5021.
- [3] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
Liu C X, Chen S L, Xiao X H, et al. A new concept on quality marker of Chinese materia medica: Quality control for Chinese medicinal products [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [4] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q-marker)研究路径[J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
Zhang T J, Bai G, Chen C Q, et al. Research approaches of quality marker (Q-marker) of Chinese materia medica formula based on "five principles" [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(1): 1-13.
- [5] 张铁军, 王杰, 陈常青, 等. 基于中药属性和作用特点的中药质量标志物研究与质量评价路径[J]. 中草药, 2017, 48(6): 1051-1060.
Zhang T J, Wang J, Chen C Q, et al. Method of quality marker research and quality evaluation of Chinese materiamedica based on drug properties and effect characteristics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(6): 1051-1060.
- [6] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法[J]. 药学报, 2019, 52(2): 187-197.
Zhang T J, Bai G, Liu C X. The concept, core theory and research methods of Chinese medicine quality markers [J]. Acta Pharm Sin, 2019, 52(2): 187-197.
- [7] 李冲冲, 龚晓苏, 许浚, 等. 车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2018, 49 (6): 1233-1246.
Li C C, Gong S X, Xu J, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Semen Plantaginis* and predictive analysis on Q-marker [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(6): 1233-1246.
- [8] 侯小涛, 郝二伟, 杜正彩, 等. 教育反向功效差异性特点的中药质量标志物研究思路: 以三七为例[J]. 药学报, 2019, 54(3): 211-221.
Hou X T, Hao E W, Du Z C, et al. A hypothesis on the Q-markers based on characteristics of opposite-effect of herbs: An example of Sanqi [J]. Acta Pharm Sin, 2019, 54 (3): 211-221.
- [9] 张铁军, 许浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物(Q-marker)研究: 延胡索质量评价及质量标准研究[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1458-1467.
Zhang T J, Xu J, Han Y Q, et al. Quality markers research on Chinese materia medica: Quality evaluation and quality standards of *Corydalis Rhizoma* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [10] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物(Q-marker)的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究[J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
Zhang T J, Xu J, Shen X P, et al. Relation of "property-response-component" and action mechanism of Yuanhu Zhitong Dropping Pills based on quality marker (Q-Marker) [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [11] 李德坤, 苏小琴, 李智, 等. 注射用益气复脉(冻干)的质量标志物研究[J]. 中草药, 2019, 50(2): 290-298.
Li D K, Su X Q, Li Z, et al. Study on quality marker of Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(2): 290-298.
- [12] 张磊, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于临床疗效的注射用益气复脉(冻干)质量标志物确证[J]. 中草药, 2021, 52(18): 5741-5750.
Zhang L, Su X Q, Li D K, et al. Verification of quality marker in Yiqi Fumai Lyophilized Injection based on clinical efficacy [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52 (18): 5741-5750.
- [13] 鞠爱春, 罗瑞芝, 苏小琴, 等. 注射用益气复脉(冻干)化学成分及质量控制研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 365-371.

- Ju A C, Luo R Z, Su X Q, et al. Research progress on chemical composition and quality control of Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(3): 365-371.
- [14] 周焱焱, 焦燕婷, 王彦帅, 等. 注射用益气复脉(冻干)化学成分的UPLC-Q-TOF/MS分析[J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 446-450.
- Zhou Y Y, Jiao Y T, Wang Y S, et al. Chemical compositions analysis for Yiqi Fumai Lyophilized Injection by UPLC-Q-TOF/MS [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(3): 446-450.
- [15] Liu C H, Ju A C, Zhou D Z, et al. Simultaneous qualitative and quantitative analysis of multiple chemical constituents in YiQiFuMai Injection by ultra-fast liquid chromatography coupled with ion trap time-of-flight mass spectrometry [J]. Molecules, 2016, 21(640): 1-14.
- [16] 高天阳, 蒋亚奇, 李启艳, 等. 高效液相色谱法测定红参中12种人参皂苷的含量[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(1): 175-181.
- Gao T Y, Jiang Y Q, Li Q Y, et al. Determination of 12 ginsenosides in red ginseng by high performance liquid chromatography [J]. J Food Saf Qual, 2021, 12(1): 175-181.
- [17] 刘春霖, 谢强胜, 李启艳, 等. 红参中总皂苷及人参皂苷Rg₁、Re、Rb₁含量的测定[J]. 药学研究, 2021, 40(2): 87-90.
- Liu C L, Xie Q S, Li Q Y, et al. Determination of total ginsenosides, ginsenosides Rg₁、Re、Rb₁ in red ginseng [J]. J Pharm Res, 2021, 40(2): 87-90.
- [18] 乔晓莉, 肖学凤, 周大铮, 等. UPLC/MS/MS法同时测定注射用益气复脉(冻干)中13种成分[J]. 中草药, 2014, 45(23): 3402-3407.
- Qiao X L, Xiao X F, Zhou D Z, et al. Simultaneous analysis on 13 components in YiQiFuMai Injection (freeze-dried) by UPLC-MS/MS method [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2014, 45(23): 3402-3407.
- [19] 李贵明, 李燕. 人参皂苷药理作用研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(8): 1024-1027.
- Li G M, Li Y. Research status of pharmacological effects of ginsenosides [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(8): 1024-1027.
- [20] 李莉, 周焱焱, 李红艳, 等. HPLC法测定注射用益气复脉(冻干)中的4种低含量人参皂苷[J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1581-1586.
- Li L, Zhou Y Y, Li H Y, et al. Determination of 4 kinds of low content ginsenosides in Yiqi Fumai Lyophilized Injection by HPLC [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1581-1586.
- [21] 褚延斌, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于一测多评法对注射用益气复脉(冻干)中9种成分的质量控制研究[J]. 中草药, 2017, 48(17): 3537-3544.
- Chu Y B, Su X Q, Li D K, et al. Quality control for nine components in Yiqi Fumai Injection based on quantitative analysis of multi-components with a single-marker [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(17): 3537-3544.
- [22] 周雪谦, 苏小琴, 李德坤, 等. 注射用益气复脉(冻干)与胰岛素联合用药的稳定性考察[J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1541-1547.
- Zhou X Q, Su X Q, Li D K, et al. Study on stability of Yiqi Fumai Lyophilized Injection combined with insulin [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1541-1547.
- [23] 刘春花. 基于能量代谢探讨麦冬在生脉制剂中治疗缺氧诱导的心肌损伤发挥的作用及物质基[D]. 南京: 中国药科大学, 2016.
- Liu C H. Investigation of the effective components of *Ophiopogonis Radix* in Shengmai preparation based on energy metabolism regulation [D]. Nanjing: China Pharmaceutical University.
- [24] 王莹, 李耀磊, 岳洪水, 等. 注射用益气复脉(冻干)中糖类成分研究[J]. 中国药业, 2020, 29(21): 41-44.
- Wang Y, Li Y L, Yue H S, et al. Study on saccharides in Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. China Pharm, 2020, 29(21): 41-44.
- [25] 安思宇. 注射用益气复脉(冻干)生产过程近红外光谱分析模型建立方法及其应用研究[D]. 南京: 中国药科大学, 2020.
- An S Y. Studies on the establishment and application of near infrared spectroscopy analysis models for manufacturing process of Yiqi Fumai Lyophilized Injection [D]. Nanjing: China Pharmaceutical University, 2020.
- [26] 王薇丹, 叶正良, 宋丽丽, 等. 五味子液相色谱指纹图谱的研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(21): 2871-2873.
- Wang W D, Ye Z L, Song L L, et al. Research on chromatographic fingerprint of fruits of *Schisandra chinensis* [J]. China J Chin Mater Med, 2010, 35(21): 2871-2873.
- [27] 李莉, 李德坤, 鞠爱春. 注射用五味子提取物指纹图谱研究[J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 475-480.
- Li L, Li D K, Ju A C. Study on the fingerprints of *Fructus Schisandrae chinensis* extract for injection [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(3): 475-480.
- [28] 张艳惠, 李海燕, 岳洪水, 等. HPLC法测定注射用益气复脉(冻干)中五味子醇甲、五味子醇乙、当归酰戈米辛Q和当归酰戈米辛H[J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2414-2418.
- Zhang Y H, Li H Y, Yue H S, et al. HPLC simultaneous determination of contents of schizandrol A, gomisins A, angeloygomisins Q, angeloygomisins H in Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(11): 2414-2418.
- [29] 李文龙, 瞿海斌. 近红外光谱应用于中药质量控制及生产过程监控的研究进展[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2017, 2: 80-88.
- Li W L, Qu H B. Application progress on near infrared spectroscopy in quality control and process monitoring of

- traditional Chinese medicine [J]. J Zhejiang Univ Med Sci, 2017, 2: 80-88.
- [30] Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry PAT : A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance [S]. 2004.
- [31] 赵金凯, 罗芸芸, 杨柳, 等. 基于近红外光谱法对温郁金源3种药材的快速鉴别 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 154-157
- Zhao J K, Luo Y Y, Yang L J, et al. Rapid identification of three medicinal plants of *Curcuma wenyujin* based on near infrared spectroscopy [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(9): 154-157
- [32] 张磊, 岳洪水, 鞠爱春, 等. 基于近红外光谱技术的注射用丹参多酚酸生产过程分析系统构建及相关探讨 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(19): 3569-3573.
- Zhang L, Yue H S, Ju A C, et al. Construction of NIRS-based process analytical system for production of Salvianolic Acid for Injection and relative discussion [J]. China J Chin Mater Med, 2016, 41(19): 3569-3573.
- [33] 唐海姣, 匡艳辉, 张恩偲, 等. 复方丹参片丹酚酸B和冰片近红外光谱测定和相关性模型建立 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(14): 2857-2862.
- Tang H J, Kuang Y H, Zhang S S, et al. Determination of salvianolic acid B and borneol in compound Danshen tablet by near-infrared spectroscopy and establishment of dependency model [J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(14): 2857-2862.
- [34] 王晴, 徐芳芳, 张欣, 等. 在线近红外光谱监测桂枝茯苓胶囊流化床干燥过程水分的方法研究 [J]. 中草药, 2019, 50(22): 5429-5438.
- Wang J, Xu F F, Zhang X, et al. Study on on-line near-infrared spectroscopic for moisture monitoring in a fluidized bed drying process of Guizhi Fuling Capsules [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(22): 5429-5438.
- [35] 周雨枫, 周立红, 张凤莲, 等. 近红外光谱技术在三七提取过程中的在线控制 [J]. 中药材, 2019, 42(10): 2367-2370.
- Zhou Y F, Zhou L H, Zhang F L, et al. On-line control of near infrared spectroscopy in the extraction process of *Panax notoginseng* [J]. J Chin Med Mater, 2019, 42(10): 2367-2370.
- [36] 李云, 毕宇安, 王振中, 等. 近红外光谱技术在热毒宁注射液栀子提取液浓缩过程中的应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(12): 1-6.
- Li Y, Bi Y A, Wang Z Z, et al. Application of near-infrared spectroscopy on concentration process of *Gardeniae Fructus* extracting solution from Reduning Injection [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2016, 22(12): 1-6.
- [37] 尚献召, 孟昭平, 李德坤, 等. 近红外光谱技术在注射用益气复脉(冻干)生产过程分析系统中的应用进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2314-2321.
- Shang X Z, Meng Z P, Li D K, et al. Construction of NIRS-based process analytical system for production of Yiqifumai Lyophilized Injection and relative discussion [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(11): 2314-2321.
- [38] 徐敏, 张磊, 岳洪水, 等. 基于近红外光谱分析技术的注射用益气复脉(冻干)红参醇提过程在线监测 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 462-468.
- Xu M, Zhang L, Yue H S, et al. Online monitoring the extraction process of *Radix Ginseng Rubra* for Yiqifumai Lyophilized Injection based on near infrared spectroscopy [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(3): 462-468.
- [39] 徐敏. 基于近红外光谱技术的注射用益气复脉(冻干)生产过程质量控制方法研究 [D]. 南京: 中国药科大学, 2018.
- Xu M. Studies on Quality Control of the Production Process of Yiqifumai Lyophilized Injection based on NIRS [D]. Nanjing: China Pharmaceutical University, 2018.
- [40] 熊皓舒. 中药质量及制药过程一致性评价方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- Xiong H S. Studies on consistency evaluation methods of traditional Chinese medicinal quality and manufacturing process [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2013.
- [41] Louwerse D J, Smilde A K. Multivariate statistical process control of batch processes based on three-way models [J]. Chem Eng Sci, 2000, 55(7): 1225-1235.
- [42] Bersimis S, Psarakis S, Panaretos J. Multivariate statistical process control charts: An overviews [J]. Qual Rel Eng Int, 2007, 23(5): 517-543.
- [43] 徐敏, 张磊, 岳洪水, 等. 基于近红外光谱技术和多变量统计过程控制的五味子提取生产过程监测方法 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(20): 3906-3911.
- Xu M, Zhang L, Yue H S, et al. Monitoring method of extraction process for *Schisandrae Chinensis Fructus* based on near-infrared spectroscopy and multivariate statistical process control [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(20): 3906-3911.
- [44] 安思宇, 张磊, 尚献召, 等. 红参提取物总皂苷近红外定量分析建模中的变量筛选 [J]. 光谱学与光谱分析, 2021, 41(1): 206-209.
- An S Y, Zhang L, Shang X Z, et al. Variable selection method in the NIR quantitative analysis model of total saponins in red ginseng extract [J]. Spectr Spec Anal, 2021, 41(1): 206-209.
- [45] 韩晓萍, 李德坤, 周大铮, 等. 近红外光谱法测定注射用益气复脉(冻干)中的10种人参皂苷 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(12): 1603-1605.
- Han X P, Li D K, Zhou D Z, et al. Determination of total content of ten ginsenosides in Yiqifumai Lyophilized Injection by near infrared spectroscopy [J]. China J Chin Mater Med, 2011, 36(12): 1603-1605.

[责任编辑 李红珠]