

中药复方制剂工艺研究问题、模式与策略

杨明¹, 伍振峰^{1*}, 林环玉¹, 王雅琪¹, 曾丽华¹, 彭常春², 张建锋³, 王勇平^{1,4}, 钟志坚^{1,5}, 宋民宪¹

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 江西济民可信药业有限公司, 江西 宜春 336000

3. 国药集团同济堂(贵州)制药有限公司, 贵州 贵阳 550000

4. 江西佑美制药有限公司, 江西 上饶 334000

5. 江西江中药业股份有限公司, 江西 南昌 330096

摘要: 中药复方是中医临床用药的主要形式和手段, 在保障中药复方制剂安全、有效、稳定、可控的基础上, 合理设计中药复方制剂的工艺路线、生产装备和质量控制方法, 建立一套符合中药复方制剂特点的工艺研究模式尤为重要。基于中药复方制剂的政策、工艺、装备现状, 运用整体观、动态观和辨证观分析中药复方制剂的工艺模式, 突破中药复方制剂的研究难点, 提出中药复方制剂工艺开发的研究策略, 以期中药复方制剂工艺研究提供参考。

关键词: 中药复方; 制剂工艺; 经典名方; 质量源于设计; 研究策略

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)12-2735-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.12.002

Problems, models, and strategies of preparation process of Chinese materia medica compound formulations

YANG Ming¹, WU Zhen-feng¹, LIN Huan-yu¹, WANG Ya-qi¹, ZENG Li-hua¹, PENG Chang-chun², ZHANG Jian-feng³, WANG Yong-ping^{1,4}, ZHONG Zhi-jian^{1,5}, SONG Min-xian¹

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Jimin Kexin Pharmaceutical Co., Ltd., Yichun 336000, China

3. Tongjitang (Guizhou) Pharmaceutical Co., Ltd., Guiyang 550000, China

4. Jiangxi Youmei Pharmaceutical Co., Ltd., Shangrao 334000, China

5. Jiangzhong Pharmaceutical Co., Ltd., Nanchang 330096, China

Abstract: Chinese materia medica (CMM) compound is the main form and method of clinical drug in traditional Chinese medicine. On the basis of guaranteeing the safety, efficiency, stability, and controllability of CMM compound preparations, it is particularly important to rationally design process routes, production equipment, and quality control methods, and to establish a processing research model which conforms to the characteristics of CMM compound preparations. According to the status of policy, process, and equipment of CMM compound preparations, we analyze the technological mode of CMM compound preparations using holistic view, dynamic view, and dialectical view, break through the difficulties of this study, and propose research strategies for the development of CMM compound preparations, hoping to provide references for the preparation of CMM compound formulations.

Key words: Chinese materia medica compound; preparation process; classical Chinese materia medica prescription; quality by design (QbD); strategy for research

收稿日期: 2018-05-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81760716); 江西省杰出青年人才基金资助项目(20162BCB23035)

作者简介: 杨明, 博士生导师, 教授, 从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。Tel/Fax: (0791)87118108 E-mail: yangming16@126.com

*通信作者 伍振峰 Tel/Fax: (0791)87119032 E-mail: zfwu527@163.com

中药复方制剂疗效独特,体现了中医药理论精华中的整体观与辨证论治,是在长期医疗实践中形成的中医临床用药的主要形式和手段,中药复方制剂通常遵循“君、臣、佐、使”配伍理论,针对机体产生多组分、多靶点、多途径的整体综合调节治疗作用。

中药复方制剂工艺研究应该遵循临床应用目标最大程度保留其原有临床疗效的基本思路,中药复方制剂成型工艺研究的基本思路是对中药制剂原料包括中药提取物和浸膏粉的关键物理属性参数进行研究,建立制剂原料物理属性、辅料物理属性、工艺参数、产品质量之间的相关数学模型。中药复方制剂工艺研究应基于“质量源于设计(QbD)”的理念,在保证制剂疗效、安全性、质量可控的前提下,合理设计工艺路线,目标应该着眼于如何保证产品生产的可行性及产品的质量稳定性。

1 中药复方制剂研究现状

1.1 近 10 年中药复方制剂政策文件概况

近 10 年来,国家食品药品监管部门(SFDA、CFDA 等)围绕药品工艺核对、工艺变更、工艺研究等相关内容,出台了一系列的技术指南、指导原则等文件和规定。规范了相关的工艺和变更研究,有力保障了药品的安全有效和质量稳定。从 2007 年 8 月开始的中药注射剂工艺核查、基本药物的工艺核查,再到 2016 年的全面工艺核查和专家组的飞行检查,有力地保证了我国药品生产工艺的合规性,规范了生产过程中的随意变更、不按申报工艺生产等秩序。由于历史的原因,对于确需变更工艺以保证生产顺利进行或保障药品质量的,也给予了通过补充申请等通道来完善相关研究和说明。近 10 年来有关中药制剂工艺相关研究的一些有代表性的政策文件见表 1。这些指导原则的相继发布,为中药复方制剂工艺研究提供了科学合理的途径,促进了行业的科学发展,保障了药品的安全与质量稳定。

表 1 中药工艺研究技术相关政策、文件的历史沿革

Table 1 Historical evolution of relevant policies and documents on CMM processing technology research

序号	发布时间	文件名称	相关核心内容
1	2007-08-10	SFDA《关于开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作的通知》	加强药品生产工艺和处方变更的监管,进一步提高药品生产质量,开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作
2	2008-03-28	SFDA《过渡期品种集中审评工作方案》	2007 年 10 月 1 日之前已受理但尚未完成审评的过渡期注册申请品种开展集中审评工作;注意工艺研究及生产工艺的科学性、可行性、合理性
3	2008-06-12	SFDA《中药工艺相关问题的处理原则等 5 个药品审评技术标准的通知》	在评价质量标准中制法不明确及工艺研究相关问题时应遵循的原则
4	2009-11-19	SFDA《关于加强基本药物质量监督管理的规定》	对企业所生产的基本药物的生产工艺和处方开展自查
5	2011-11-16	SFDA《已上市中药变更研究技术指导原则(一)》	变更生产工艺包括变更生产工艺路线、方法、参数等,以及由于变更关键生产设备所引起的以上变更;生产工艺的变更可能涉及中药生产中前处理、提取、分离纯化、浓缩、干燥或制剂工艺的变更
6	2016-08-11	CFDA《关于开展药品生产工艺核对工作的公告》	核查未按照批准的生产工艺组织生产、改变生产工艺不按规定研究和申报的情况;企业需完成工艺自查,CFDA 组织专家进行飞行检查
7	2017-09-11	CFDA《已上市中药生产工艺变更研究技术指导原则》	对已上市中药拟变更生产工艺开展研究,工艺变更的分类
8	2017-10-10	CFDA《中药经典名方复方制剂简化注册审批管理规定(征求意见稿)》	发布经典名方复方制剂注册申报资料相关技术要求
9	2018-04-16	国家中医药管理局《古代经典名方目录(第一批)》	发布古代经典名方目录(第一批)

1.2 中药复方制剂工艺现状与问题分析

1.2.1 前处理工艺 药材的前处理是中药生产的重要环节, 药材前处理过程主要包含产地加工与药材的炮制过程。药材的炮制与加工包括药材的净制、切制、炮炙、干燥、灭菌等工艺过程。产地加工与炮制方法不一致, 会对中药制剂的最终质量造成重大影响。如不同干燥方法对当归挥发油的品质及阿魏酸含量影响较大^[1]。对于需要切制的药材应明确切制类型、规格, 切制前需要经过软化处理的药材需明确浸润设备的技术参数、软化时间、吸水量、温度等可能造成有效成分损失或破坏的条件。经炮制的药材应明确炮制方法(如炒、炙、煨、煅、蒸、煮、烫、炖、霜水飞等)及具体工艺参数。需加辅料炮制的药材应明确辅料来源、种类、用量及执行标准等情况。中药材的炮制应按《中国药典》2015 年版中饮片相关要求及炮制通则的相关规定进行炮制和检测。制药企业应结合中药材现实情况和生产工艺控制水平, 合理制定企业内控标准及关键质量控制指标。对于没有统一炮制规范的药材, 企业应尽可能制定炮制方法和炮制品的规格标准, 这对于保证药品质量均一极为重要。张定堃等^[2]以不同等级附子个性化炮制工艺研究为例, 建立结合个性化炮制与过程控制论的研究思路与模式, 推动了中药炮制技艺与加工理论的传承创新。

1.2.2 提取工艺 提取工艺作为复方中药制备的关键环节, 直接影响中药制剂的质量。复方中药的传统提取方法包括煎煮法、浸渍法、渗漉法、回流提取法、连续回流提取法等, 新型提取技术主要有半仿生提取法、闪式提取法、超声提取法、酶辅助提取法、微波提取法、CO₂ 超临界流体萃取法等^[3]。中药水提/醇提工艺是企业采用最多的提取方法。设备以多功能提取罐为主, 工艺控制点包括: (1) 阀门的密封性; (2) 加入规定量水; (3) 蒸汽压力; (4) 观察回流情况, 适当调整压力; (5) 注意管内压力为 0; (6) 净药材规格大小(如是否粉碎、具体规格)。工艺参数包括: (1) 提取温度; (2) 蒸汽压力; (3) 加水量; (4) 升温时间; (5) 提取次数(一般 2~3 次); (6) 煮沸时间/提取时间(一般是 1~2 h)。在生产过程中, 变更主要有工艺变更和设备变更两大类, 根据变更发生工序, 采取相应的措施, 如在提取阶段发生工艺或者设备变更, 从提取开始要做 3 批产品的一煎和二煎煎液的工艺验证, 保证变更后产品的有效性、安全性和稳定性, 在全

业内部可以做的就是稳定性, 通过中间体(煎液)的质量标准、指纹图谱等确定其稳定性; 安全性和有效性可以通过药理和临床试验证明。

1.2.3 分离纯化工艺 中药复方制剂的分离纯化使中药有效成分或复方中某一单体成分的量得到提高, 解决传统中药“粗、大、黑”的问题。常用的分离纯化方法有醇沉法、水沉法、絮凝法、大孔吸附树脂法、超滤法、高速离心法、分子蒸馏技术、色谱技术等。分离纯化工艺应考虑工艺对物质基础的影响, 不宜为了降低服用量而随意采用纯化工艺, 对于大部分滋补类中药, 经过醇沉处理后会多导致糖类成分的大量损失, 最终会对药品的疗效产生影响。以醇沉工艺过程为例进行说明, 工艺控制点包括: (1) 阀门的密封性; (2) 浸膏相对密度; (3) 乙醇浓度; (4) 醇沉含醇量; (5) 醇沉时间; (6) 搅拌时间; (7) 加醇方式; (8) 待醇沉药液的温度; (9) 静置时间; (10) 收膏比重。工艺参数包括: (1) 相对密度(一般为 1.20~1.30); (2) 乙醇浓度; (3) 含醇量; (4) 醇沉时间(一般为 24 h 或 36 h); (5) 搅拌时间 0.5~1 h。

1.2.4 浓缩干燥工艺 中药提取液的浓缩和干燥是中药制药过程的重要工序。李舒艺等^[4]对蒸发浓缩、冷冻浓缩、膜蒸馏浓缩、反渗透和超滤技术、离心浓缩、机械蒸汽再压缩浓缩(MVR)和高真空热泵双效浓缩等浓缩方法进行综合比较分析, 为中药复方剂型的研发与制备提供参考。应根据中药提取液的性质和浓缩液的要求合理使用浓缩工艺, 以保证中药制剂的品质与疗效。

中药制剂的干燥影响药物的质量^[5-6], 常用的干燥方法包括: 真空干燥、微波干燥、喷雾干燥、带式干燥等。工艺参数有干燥温度、真空度、干燥时间等。浓缩干燥时间久, 会导致有效成分含量降低, 中间体和成品外观性状也会有变化, 影响疗效, 尤其是挥发性成分, 更不适宜长时间浓缩干燥。不同品种适宜不同的浓缩干燥方法, 如在丹参复方制剂中, 减压浓缩和减压干燥可以显著减少丹参酮 II_A、丹酚酸 B 的损失; 含大黄复方制剂中, 减压浓缩干燥可以很好地保留大黄中的活性成分。

1.2.5 制剂成型工艺 中药复方制剂主要剂型有颗粒剂、片剂、胶囊剂及丸剂等, 其中片剂工艺最为复杂, 成型最难。成型工艺对中药制剂的质量、药物成分的吸收利用及制剂稳定性等具有重要影响。片剂成型工序有清膏加辅料制粒(或干浸膏加辅料

制粒)、压片、包衣等,其中关键工序为制粒工序,有些品种制粒清膏量过多,无法成型,可以考虑将清膏干燥粉碎后加辅料制粒(做 3 批生产工艺验证、变更前后产品工艺质量对比实验)。制粒关键控制点包括:制软材干湿度(太干细粉量多会导致片重差异不易控制及硬度差;太湿会导致颗粒太硬,压制成片面粗糙或裂片)、颗粒水分、细粉量等。冯怡等^[7]基于 QbD 理念进行了中药新药成型工艺研发模式的研究,借鉴粉体学与流体学理论,表征中药制剂原料物理属性,科学合理地设计中药制剂成型工艺,为中药复方制剂工艺的研发和生产提供参考。

1.3 中药复方制剂装备现状

2007 年,《中医药创新发展规划纲要(2006—2020 年)》中指出研制适用于中药生产的工程技术及其装备,提高中药制造业水平。2015 年 5 月 8 日,国务院关于印发《中国制造 2025》的通知,着力发展智能装备,强化技术装备对制造过程的支撑。中药复方制剂制药装备及相关参数对药物中化学成分的影响甚大,特别是影响中药材中有效成分的转移率,并最终影响到药物的质量和疗效。中药提取设备从 20 世纪 60 年代初期使用铜锅加热提取,到 20 世纪 70 年代初大量使用多功能提取罐,加热方式主要有夹套加热和直通蒸汽。浓缩设备由单效、双效、三效浓缩发展到现在的 MVR 浓缩设备,设备的创新大大降低了企业能耗,推动了生产力的进步^[8]。近几年,大量在线检测技术应用到中药制药过程中,生产自动化程度逐渐提高,提高了生产效率和生产数据可追溯性。中药复方制剂制药装备应体现制药过程的质量控制思想,实现药品制造过程的质量可视化,以全面保证药品的质量。

2 中药复方制剂工艺研究思路

2.1 整体观:整体疗效、全处方、全过程

“整体观”源于《易经》的原始系统观念,成于《内经》“天人合一”的自然整体论与元体-阴阳-五行学说的有机自然观。中药复方由多味中药组成,单味中药在药性、药效上各有不同,处方通过“君臣佐使”配伍、药性配伍、七情配伍后,各味中药的药性、功效相互影响,其原始功效会发生变化,并因此形成了复方的整体功效。中药复方是通过多组分发挥多途径、多靶点的协同作用,整体调节人体的阴阳平衡。因而在进行中药复方制剂工艺研究时,不能只考虑单方的性味归经,需结合全方综合分析。由于中药多成分、多靶点的特点,一味药材不同性

状、不同炮制方法、不同组方,药物活性亦有不同,因此,既要中药复方进行多方位、多角度过程质量评价,又要对其形成的全过程进行整体分析,从而对中药复方制剂全过程进行整体分析。

2.2 动态观:过程、变化

因中药复方成分复杂,具有多靶点交叉作用的特点,中药复方形成过程需要研究不同时间点的动态过程。中药复方应着力把握制剂的关键质量属性,围绕中药提取、浓缩、干燥、灭菌等过程,动态追溯每个环节质量的传递过程。李春雨等^[9]基于代谢组学技术研究中药毒性作用机制,应用代谢组学的方法研究不同时间点生物体液,动态检测机体生物体液代谢图谱的变化,动态评价药物毒性效应。王雅琪等^[10]提出需明确中药制剂生产过程质量传递的“限速步骤”之后,结合实际工艺和先进过程控制技术,实现针对性、有目标的质量控制。

2.3 辨证观:不同类型、不同环节、不同阶段

辨证论治是中医学独特医疗体系的具体体现,辨证是合理应用中药的最重要条件^[11]。现代药理研究表明,中药中不同类型的物质具有不同功能,它们之间相互协调、相互制约,共同发挥治疗作用。中药复方化学成分复杂,不同类型、不同环节、不同阶段各发挥不同作用。罗云等^[12]探索银翘散水煎液煎煮过程化学成分变化规律,采用高效液相色谱法测定化学特征图谱及绿原酸、连翘苷、牛蒡苷、甘草苷、甘草酸含量,考察不同煎煮时间对银翘散水煎液化学成分的影响。结果表明,煎煮时间对银翘散化学成分含量影响较大,煮沸约 5 min 时,香气大出,水煎液中挥发性和非挥发性成分浓度均较大,证明了银翘散“香气大出即取服”传统煎煮方法具有一定的科学依据。

3 中药复方制剂研究模式

3.1 浸膏模式

中药复方制剂(指传统汤剂)工艺重要环节之一是提取浓缩终点控制及制成量的规定,已批准上市中成药中终点控制的主要方式:(1)提取浓缩后控制浸膏相对密度,不控制制成量,如《中国药典》2015 年版收载的九味羌活颗粒;(2)提取浓缩后控制浸膏相对密度和制剂制成量、制剂质量,如《中国药典》2015 年版收载的复方川芎片;(3)提取浓缩后不控制浸膏相对密度、制剂质量,如《卫生部药品标准中药成方制剂》收载的六味地黄片;(4)提取后不控制浸膏相对密度,

控制制剂制成量和制剂质量,如《中国药典》2015 年版收载的小青龙颗粒。

既控制浸膏相对密度,又控制制剂制成量、制剂质量在实际生产中可行性较差,在规定煎煮次数、时间、加水量等工艺参数的情况下,进一步控制浸膏相对密度,同时规定制成量及制成质量,往往难以统一标准。而实际情况是审批“规格”过多,如《中国药典》2015 年版中收载的复方丹参片,只规定了 2 种薄膜衣规格,实际审批的规格有几十种,生产中要求批批相同使得制药企业面临更多挑战。

复方丹参片首次被《中国药典》收录时,处方是以浸膏量计,而不是药材。这种情况在固体制剂中尤为常见。中药材中根茎类药材的大小(粗细)、茎叶类药材茎和叶比例、饮片规格的大小差异等都可以造成出膏率不同。且药材产地、生长年限、多基原现象、制药设备差异等都是浸膏得率的重要影响因素。结合先进的在线检测技术,以提取物干膏收率作为控制指标,放宽对煎煮时间、加水量的规定或是设定一个合理的范围,也是一种可以考虑的方案。《中国药典》2015 年版收载的小青龙颗粒制法项下即未规定加水量。

目前中药复方工艺规定固定工艺参数、浸膏密度和制定量这一模式,存在一定的不足。在钢铁行业里,不同的铁矿可以炼出相同型号的钢,同样的铁矿不同的高炉也可以炼出相同型号的钢,但具体的生产工艺是肯定不同的。由于中药原药材的复杂性,中药生产工艺可以考虑借鉴此种思路,允许工

艺参数在一个范围内波动,更重要的是尽量保证最终产品质量的均一性。

3.2 临床汤剂模式

近年来,中药经典名方受到了极大的关注,CFDA 也出台了一系列的政策和文件。此次经典名方开发特意单独提出复方制剂标准煎液的相关要求,并出台了相关注册技术要求。经典名方制法、剂型与给药途径等均需与古代医籍记载保持一致。临床汤剂模式强调基于临床、原方制法及用法,传统中药复方应尊重传统文献的记载,遵循原方对制法的规定,如煎煮方式、煎煮时间等,最大程度保留其临床疗效。如解表药多具有辛味,富含挥发油类成分,性能发散,主入肺经、膀胱经,偏行肌表,具有发散解表的作用。然而,解表药的制法一直争议较多。以银翘散为例,其制法强调:“香气大出,即取服,勿过煮,过煮则味厚而入中焦矣”。而已上市银翘散类方制剂的制备工艺大多需要煎煮长达几个小时,且先提取挥发油,然后再煎煮几个小时,其工艺对药效和临床疗效的影响值得深入研究和讨论。

如表 2 所示,桂枝合剂提取挥发油后,水煎煮 3 次,每次 2 h;《伤寒论》中“桂枝汤,以水七升,微火煮取三升”。桂枝合剂煎煮时间为 6 h,且每次另加水,显然与《伤寒论》中桂枝汤制法不同。中药经典方剂中的煮取几升,相当于提取罐提取情况。加水量、提取时间、提取次数等参数应当进行研究。非经典的现代方可借鉴临床经验,现代工艺中提取 6~8 h,更多只是考虑了成分的转移而没有具体评价其药效和临床效果。

表 2 经典方古代与现代工艺的比较

Table 2 Comparison on ancient and modern preparation process of classic prescriptions

方名	原方出处	现代制备工艺	原方制法
桂枝合剂	《伤寒论》	先提取挥发油后,水煎煮 3 次,每次 2 h	以水七升,微火煮取三升,去滓,适寒温,服一升
银翘解毒片	《温病条辨》	先提取挥发油,药渣与其他药材加水煎煮 2 次,每次 2 h	共杵为散,每服六钱,鲜苇根汤煎,香气大出,即取服,勿过煮;肺药取轻清,过煮则味厚而入中焦也

3.3 天然成分模式

研究天然成分,重在成分和药效的考量。天然成分研究模式以化学成分转移率为核心。中药复方制剂整个工艺研究主要围绕考察提取液、浸膏等中间体的化学成分传递,有效成分/指标成分在温度、时间、压力 3 个维度上的变化规律,在充分考察成分转移率、出膏率、稳定性和成型工

艺及品质后,确定工艺参数范围,亦可通过构建关键质量属性与成型工艺、制剂质量的相关数学模型,确定关键质量属性的传递特征。企业在药品研发阶段大多采用化学成分为评价指标来优化相应的工艺参数,有些药效成分尚不明确的药材,大多采用指标成分作为评价指标,成分与临床效果的关联性也较差^[13]。这种做法在业内一直存在

争议,也是行业内很多学者批评“中药西化”的原因之一。

4 中药复方制剂工艺研究策略

4.1 引入 QbD 理念

制药领域 QbD 理念首先出现在 21 世纪初人用药品注册技术规定国际协调会(ICH)发布的 Q8“新药开发”中。QbD 是基于对研发产品的了解及其对质量风险的评估建立合理的处方、稳定的工艺、适宜的包材从而从产品设计之初就全方位地保证产品质量,从“药品质量是通过检验来控制的”到“药品质量是通过生产过程控制来实现的”,进而又到“药品质量是通过良好的设计而生产出来的”。采用 QbD 的原则和方法提升中药复方生产质量控制水平,提高产品质量,深化工艺参数,优化成本效益,对设计质量、制造质量、检验质量和使用质量进行全面控制和优化。从中医临床医师对患者的辨证施治到遣方用药(君、臣、佐、使)的布局,从“取其地,采其时”的药材选择到加工炮制、煎煮熬制,无一不是 QbD 理念的具体体现,从而使中药制剂应用安全有效^[14]。

4.2 全过程质量控制

中药复方质量除了受原药材品种、规格、产地、加工及原药材杂质、污染的影响,还受制备过程中提取、纯化等工艺过程的影响。中药复方制剂的质量控制是一个涉及从药材基原、种植,原辅料供应,到中药制剂的生产、检验、贮藏、流通与使用等环节的全过程^[15]的系统控制。基于 QbD 的思路和理念,开展中药复方制剂质量控制研究,挖掘临床疗效确凿的经典方、临床经验方、院内制剂等,最大程度保留中药复方制剂原有临床疗效。曾丽华等^[16]从中药制剂质量现状和问题分析出发,探讨制药全过程影响质量均一性的可能因素,提出中药种植规范化、炮制规范化、制药设备标准化、混批投料、QbD 等策略。阳长明^[17]认为中药复方新药药学研究过程是对中药复方新药的质量设计、质量赋予、质量完善的过程。

4.3 传承与创新:尊重传统、基于汤剂

对于来源于经典古籍的方剂,应遵循原著中的用法用量;对于来源于临床经验方,应遵循临床医生指导患者的煎煮服用方法;对于来源于院内制剂方,应遵循已获得地方省局所批准的制备工艺。中药复方制剂具有多组分、多靶点、多途径的特点,研究中药复方制剂需要传承与创新,既要尊重传统,

又要基于汤剂的标准,运用现代科学技术,进行工艺的创新,优化工艺参数,合理设计工艺,将工艺与装备融合,保证质量稳定均一。重在保药性、保疗效、保质量。杨明等^[18]提出了基于传统释药思想的中药复方制剂工艺开发原则,为经典名方制剂研究开发提供了参考和借鉴。

5 结语

中药复方制剂工艺研究,目标应该着眼于如何保证产品生产的可行性以及产品质量批间的一致性。在保证中药复方安全、稳定、可靠的前提下,充分尊重经典古方、临床经验方及院内制剂。通过正交设计、均匀设计、星点设计-效应面法等方法对中药复方制剂工艺进行设计与优化,采用有效成分提取率、转移率、出膏率等多指标优选工艺参数^[19]。从复方组成的药材理化属性、性味属性及复方制剂的临床用途、患者的依从性、工艺的可生产性、产品质量的均一稳定性等要素阐明相关物质成分、药效及其效机制、毒理等问题,设计中药复方制剂的工艺路线和工艺条件,确定中药复方制剂工艺研究的科学合理性,确保中药复方制剂临床疗效,保证中药复方制剂的安全稳定。

参考文献

- [1] 郭 玫,李应东,邵 晶,等.不同干燥方式对当归质量的影响[J].中成药,2004,26(1):36-37.
- [2] 张定堃,杨 明,韩 雪,等.中药炮制工艺研究新策略:个性化炮制与过程控制论[J].中国中药杂志,2015,40(16):3323-3326.
- [3] 殷明阳,刘素香,张铁军,等.复方中药提取工艺研究概况[J].中草药,2015,46(21):3279-3283.
- [4] 李舒艺,伍振峰,岳鹏飞,等.中药提取液浓缩工艺和设备现状及问题分析[J].世界科学技术—中医药现代化,2016,18(10):1782-1787.
- [5] 詹娟娟,伍振峰,尚 悦,等.中药浸膏干燥工艺现状及存在的问题分析[J].中草药,2017,48(12):2365-2370.
- [6] 李远辉,伍振峰,杨 明,等.制备工艺对中药浸膏物理性质影响的研究现状[J].中国医药工业杂志,2016,47(9):1143-1150.
- [7] 冯 怡,洪燕龙,鲜洁晨,等.基于 QbD 理念的中药新药成型工艺研发模式的探讨[J].中国中药杂志,2014,39(17):3404-3408.
- [8] 杨 明,伍振峰,王雅琪,等.中药制药装备技术升级的政策、现状与途径分析[J].中草药,2013,44(3):247-252.
- [9] 李春雨,王 张,王 平,等.基于代谢组学技术的中

- 药效应物质基础及作用机制研究 [J]. 中草药, 2013, 44(7): 918-922.
- [10] 王雅琪, 焦姣姣, 伍振峰, 等. 基于“整体观”的中药制剂质量过程控制体系探讨 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(1): 197-203.
- [11] 杨家荣. 从中医的辨证观看中药的合理使用 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 766-767.
- [12] 罗云, 赵国巍, 梁新丽, 等. 银翘散水煎液煎煮过程化学特征图谱及指标成分含量变化规律的研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(1): 60-64.
- [13] 伍振峰, 郑琴, 杨明, 等. 中药制剂质量控制的方法模式分析与研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(9): 1332-1336.
- [14] 阳长明, 王建新. 论中药复方制剂质量源于设计 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1211-1215.
- [15] 阳长明. 中药复方新药研究的质量设计、质量完善与技术审评的分阶段要求 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3253-3258.
- [16] 曾丽华, 伍振峰, 王芳, 等. 中药制剂质量均一性的现状问题及保证策略研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(19): 3826-3830.
- [17] 阳长明. 中药复方新药研究的质量设计、质量完善与技术审评的分阶段要求 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3253-3258.
- [18] 杨明, 伍振峰, 郑琴, 等. 中药经典名方开发与制剂研究的关键问题 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1590-1592.
- [19] 冯怡, 张继全, 王俊杰, 等. 关于中药复方新药工艺研究的思考 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1125-1129.

• 封面图片介绍 •

大花铁线莲果实



大花铁线莲 *Clematis patens* Morr. et Decne. 是优良垂直绿化植物, 适应性强, 抗寒耐旱, 花色品种丰富、花期长, 为毛茛科铁线莲属多年生蔓性草本花卉。须根密集, 红褐色。茎圆柱形, 攀援, 长约 1 m, 表面棕黑色或暗红色, 有明显的 6 条纵纹, 幼时被稀疏柔毛, 以后毛逐渐脱落, 仅节处宿存。羽状复叶; 小叶片常 3 枚, 稀 5 枚, 纸质, 卵圆形或卵状披针形, 长 4~7.5 cm, 宽 3~5 cm, 顶端渐尖或钝尖, 基部常圆形, 稀宽楔形或亚心形, 边缘全缘, 有淡黄色开展的睫毛, 基出主脉 3~5 条, 在背面微凸起, 沿叶脉被疏柔毛, 其余部分无毛, 小叶柄常扭曲, 长 1.5~3 cm, 顶生的小叶柄常较长, 侧生者微短; 叶柄长 4~6 cm。花期 5~6 月, 聚伞花序腋生, 花色有玫瑰红、粉红、蓝紫和白色等品种。瘦果卵形, 宿存花柱长 3~3.5 cm, 被金黄色长柔毛。果期 6~7 月。分布于中国山东东部(崂山)、辽宁东部, 海拔 200~1 000 m 的山坡杂草丛中及灌丛中。日本、朝鲜也有分布。

大花铁线莲根及全草均可入药, 有利尿、理气通便、活血止痛的功效; 用于小便不利、腹胀、便秘, 外用治关节肿痛、虫蛇咬伤等。