

关于中药新药用饮片炮制研究的思考

王玲玲, 周跃华*, 李计萍, 林 丹, 顾 杰, 吴静义, 唐 臻

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘 要: 结合《中药新药用饮片炮制研究技术指导原则》起草过程中的相关思考, 就饮片炮制研究的基本思路及与《中药、天然药物原料的前处理研究技术指导原则》(2005)不同的技术要求进行探讨, 提出以下建议: (1) 加强直接粉碎入药饮片的清洗工艺研究, 降低微生物污染水平; (2) 在保证药材质量的前提下, 进行药材趁鲜切制等研究, 减少有效成分的损失; (3) 研究采用机器视觉等新技术对饮片炮制程度进行客观量化评价, 加强饮片炮制过程的质量控制; (4) 进行新型干燥技术的研究, 节能降耗, 保证饮片质量; (5) 加强炮制用辅料的原料质控、制备工艺及质量标准研究; (6) 根据饮片特点和常见问题研究完善饮片质量标准, 反映饮片的关键质量属性。必要时可参考国家补充检验方法增加针对性检测项目, 根据质量控制及风险管理情况对饮片标准中的特定项目进行定期检验。

关键词: 趁鲜切制; 新型干燥技术; 饮片炮制; 炮制用辅料; 饮片质量标准; 定期检验

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)01-0009-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.01.002

Thoughts on research of processing of Chinese herbal pieces for new drugs of Chinese medicine

WANG Ling-ling, ZHOU Yue-hua, LI Ji-ping, LIN Dan, GU Jie, WU Jing-yi, TANG Zhen

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: This article combines the relevant thoughts in the drafting process of the “Guideline on the Processing of Chinese Herbal Pieces for New Drugs of Chinese Medicine”, and discusses the basic ideas for the processing of Chinese herbal pieces and the technical requirements that are different from the “Guideline on the Research on Pretreatment of Chinese Medicine and Natural Medicine Raw Materials” (2005). Recommendations are presented as following: (1) Strengthen the research on the cleaning technology of directly crushed pieces of medicine to reduce the level of microbial contamination; (2) Under the premise of ensuring the quality of Chinese medicinal materials, enterprises can study fresh cutting technology of Chinese herbs to reduce the loss of active ingredients; (3) The enterprises can adopt new technologies such as machine vision to objectively and quantitatively evaluate the processing degree of Chinese herbal pieces, and strengthen the quality control of processing process of the Chinese herbal pieces; (4) The research of new drying technology can save energy and reduce consumption, and ensure the quality of Chinese herbal pieces; (5) Strengthen the research of raw material quality control, preparation process and quality standard of processing auxiliary materials; (6) Research and improve the quality standards according to the characteristics and common problems of Chinese herbal pieces, reflecting the key quality attributes of Chinese herbal pieces. When necessary, refer to the national supplementary inspection methods to increase targeted testing items, and conduct regular inspections on specific items in the standard for Chinese herbal pieces based on quality control and risk management.

Key words: fresh-cut; new drying technology; processed Chinese herbal pieces; processing auxiliary materials; standard of Chinese herbal pieces; regular inspection

饮片炮制是中药复方制剂生产的重要环节, 对制剂质量产生直接影响。由于种种原因, 中药炮制研究滞后、饮片质量问题时有发生, 引发公

众、业界及监管部门的高度关注。2005 年, 原国家食品药品监督管理总局发布的《中药、天然药物原料的前处理技术指导原则》, 对规范和引导饮片

收稿日期: 2020-08-09

作者简介: 王玲玲, 女, 助理研究员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85242907 E-mail: wangll@cde.org.cn

*通信作者: 周跃华, 男, 主任药师, 高级审评员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85242879 E-mail: zhouyh@cde.org.cn

的炮制研究、提高饮片质量起到了积极的推动作用。随着科学技术的发展以及监管要求的提高,上述指导原则已不能满足发展的需要。2018 年,国家药品监督管理局发布了《中药饮片质量集中整治工作方案》(国药监 [2018] 28 号),要求加快完善符合中药饮片特点的技术管理体系。中药饮片炮制相关技术指导原则的修订也列入了工作方案。

本文以新修订的《中药新药用饮片炮制研究指导原则》与 2005 年发布的《中药、天然药物原料的前处理技术指导原则》不同的新要求为重点,就中药新药用饮片的炮制研究相关内容进行讨论,供同行参考。

1 中药饮片炮制研究存在问题及研究思路

1.1 存在问题

2013—2018 年全国市场中药材及饮片的质量抽检结果显示,中药材及饮片总体合格率分别为 64%、68%、75%、77%、84%、88%,主要质量问题有:饮片炮制不规范、掺伪、非药用部位杂质过多、非法染色增重、硫磺熏蒸过度等^[1]。此外,长期以来中药新药用饮片的炮制研究未能得到足够重视,存在相关基础研究薄弱、炮制工艺参数不明确、炮制程度难以量化评价、炮制用辅料质量参差不齐、饮片质量标准质控水平较低等问题。

1.2 研究思路

2005 年发布的《中药、天然药物原料的前处理技术指导原则》,明确了中药饮片炮制与加工过程的净制、切制、炮炙等方面的基本技术要求。在新修订的《中药新药用饮片炮制研究指导原则》中,结合生产实际,根据临床用药需求及推动中药高质量发展的需要,增加了一般原则、炮制用辅料、饮片标准、包装与贮藏等内容,细化了净制、切制、炮炙、干燥等炮制工艺研究的要求。

1.2.1 尊重传统中医药理论 饮片炮制是中药特有的加工方法,是我国古代劳动人民在长期实践经验积累的基础上形成的,是传统中医药理论的重要组成部分,具有较完整的理论体系、丰富的实践经验和成熟的操作方法。中药饮片炮制研究应尊重传统中医药理论,继承传统炮制经验和技能,守正创新。中药饮片研究及生产者在炮制方法、工艺参数、辅料质量控制、炮制程度判断、贮藏条件及养护管理等方面积累的经验和知识对

于中药新药用饮片的炮制研究具有重要的参考价值。在尊重传统的基础上,鼓励采用传统经验与现代科学技术相结合的方式开展饮片炮制研究,满足中药制剂生产及临床用药的需求。

1.2.2 合理设计规范研究 饮片炮制研究需按“质量源于设计”的理念进行合理设计。中药饮片的炮制研究不是一个直接按炮制规范简单重复的过程,而是与其他生产工艺研究一样,需要有合理的试验设计,并根据设计开展探索研究和工艺验证。饮片炮制研究需根据传统中医药理论及临床用药需求、药材特点及饮片关键质量属性、生产设备关键性能、以往积累的炮制知识和经验等,充分利用现有技术条件合理设计研究项目、试验方法、评价指标,通过反复研究、验证,针对饮片品种、规格等特点,研究确定炮制的具体工艺方法、工艺参数及质量要求。其他产品用相同饮片的炮制工艺研究数据或相同炮制工艺研究经验对于炮制研究具有较好的参考价值。

1.2.3 建立完善质量标准 一般应按照国家药品标准或省、直辖市、自治区的饮片标准或炮制规范等进行饮片炮制。如无相关饮片标准或炮制规范,或确需采用其他方法的,应提供依据并充分研究,制定合理的饮片炮制工艺及质量标准。应关注饮片标准的检测项目与药品安全性、有效性的关联,尽可能选择能够反映饮片关键质量属性的指标列入饮片标准。应加强饮片与中药材、中药制剂的相关性研究,以相应中药制剂的质量目标为导向,选择饮片标准的检测项目,并根据追溯及传递研究结果,合理确定饮片的质量要求。饮片质量标准应突出饮片的特点,反映炮制前后的差异(如饮片性状及所含成分的组成、含量、比例等)。建议结合饮片质量的常见问题进行有针对性的研究,基于风险管理的需要,必要时将农残、重金属、掺杂使假、增重染色等列入标准,定期检验。

1.2.4 加强全过程质量控制 应加强中药新药用饮片炮制用辅料的质量控制,加强炮制工艺研究,细化工艺参数,明确炮制程度判断标准,加强炮制用辅料的制备方法与质量控制研究,根据饮片特点及生产实际选用合适的炮制设备,建立能够反映饮片质量状况的质量标准,采用能够保证饮片质量稳定的包装材料及贮存条件。饮片炮制应遵循《药品生产质量管理规范》(以下简称

GMP)的要求,进行全过程质量控制,对炮制过程中可能影响中药制剂质量波动的关键环节和风险控制点加强研究和过程控制。应规范饮片炮制的文件管理。鼓励运用现代信息技术建立饮片追溯体系,实现来源可查、去向可追。

2 中药饮片炮制研究中建议关注的几个问题

2.1 饮片净制工艺研究

药材作为饮片的原料,其所携带的微生物如不经适当处理会直接带入饮片,成为饮片微生物污染的重要来源。活体植物的细胞膜具有重要的生理功能,其既能使细胞维持稳定代谢的胞内环境,又能调节和选择物质进出细胞,并将微生物阻隔在植物细胞外。除与植物形成互利共生关系的内生菌外,健康生长的药用植物组织内部大多不会带有大量微生物。当植物死亡后,细胞膜失活,通透性增加,植物表面附着的微生物就可能进入植物内,造成微生物污染。一般情况下,药材表面的微生物污染水平比药材内部更严重。耐热菌主要来源于药材种植的土壤及其他外环境,土壤背景耐热菌及药材的土壤残留与耐热菌检出率密切相关。耐胆盐革兰阴性菌等微生物污染可能与药材种植过程中因施加粪肥有关^[2]。清洗等净制工艺可去除药材表面的土壤及部分微生物,是降低药材的微生物污染水平的重要步骤。中药饮片中耐胆盐革兰阴性菌等污染超标也是饮片加工过程中净制清洗不彻底所致。建议重视药材清洗的方法、设备及具体工艺参数研究。不宜将制剂终端灭菌作为控制微生物限度的主要手段,放松对于清洗及后续生产过程的质量控制和风险管理。

对饮片直接粉碎入药的口服制剂(如丸剂),建议在净制环节关注药材微生物污染种类和污染水平,加强清洗等净制工艺研究,根据药材的特点及所含有效成分的性质,选择合适的清洗方法、条件及设备,明确水洗的温度、压力、水量及清洗时间等工艺参数;必要时,进行水洗及干燥前后微生物污染种类(包括耐热菌)及含量的对比研究,以确定合适的水洗工艺。

此外,可根据饮片污染微生物的种类及来源分析结果,采取措施管控源头药用植物生长环境、粪肥使用、产地加工、贮存运输等环节,从源头有针对性地降低微生物污染。

随着机器视觉技术的发展,机器人分拣系统

已在农产品分拣等领域得到应用^[3]。有望将该技术用于中药饮片净制环节,利用饮片与杂质及非药用部位的颜色、图像差异进行自动识别、剔除,提高饮片的净制效率和质量,改变饮片净制需要大量人力挑选的现状。

2.2 饮片趁鲜切制研究

传统的饮片切制过程主要包括:药用植物采收后,经产地加工、干燥成干药材;贮运后到达饮片生产企业或药品生产企业;再对药材进行浸泡或湿润软化后,按要求的规格切制成饮片。但药材在浸泡或湿润的过程中大多会损失一部分水溶性成分。

趁鲜切制是在药材产地初加工时,将鲜药材清洗干净,经适当干燥后切制、干燥,制成饮片。川芎、党参等药材^[4-6]的产地加工一体化的研究结果显示,大多数情况下,趁鲜切制在保留有效成分、缩短生产周期、节约生产成本等方面具有一定的优势。《中国药典》2020 年版已明确部分药材可以趁鲜切制。中药新药处方如含未明确可以趁鲜切制饮片的,也可以开展趁鲜切制研究,并与传统饮片进行质量对比研究。趁鲜切制的饮片质量如不低于传统饮片的,可采用趁鲜切制法制备饮片,实现药材规范化产地加工与饮片生产的一体化。应结合中药材的特点,选择合适的评价指标,研究确定相应的工艺参数和趁鲜切制后饮片的质量标准。饮片属于药品,趁鲜切制是药品生产过程,应在符合 GMP 的要求下规范生产。由于趁鲜切制饮片与传统饮片在质量上存在一定差异,对于毒性药材及需发汗、发酵等特殊加工的药材建议慎重采用趁鲜切制,以免对饮片质量产生不可预知的影响。

鼓励在道地药材的产地建立符合 GMP 要求的饮片加工厂,对适合趁鲜切制的饮片进行规模化、集约化生产。新鲜药材经适当清洗除去表面泥土及大部分微生物,并经干燥进一步降低微生物污染水平。如同日常生活中对蔬菜表面进行清洗后即可符合食用要求一样,这样加工的饮片比较适合于直接粉碎后制成丸剂。如饮片包装严密、后续丸剂生产工序严格控制微生物污染,制成的丸剂可不经终端灭菌也可能符合微生物的相关要求。

2.3 炮制程度控制研究

目前,我国中药饮片生产过程中炮炙终点的

判断主要依靠老药工的个人经验,对炮制后饮片的色泽、气味、形态等特征进行主观判断。但经验因人而异,难以统一。缺少量化指标,容易造成饮片炮制程度的差异,进而影响饮片质量。

饮片炮炙程度判断的客观量化对保证饮片炮制质量一致具有重要意义。随着科学技术的发展,机器视觉、电子鼻、电子舌、人工智能识别等技术的进步,中药炮制程度评价客观量化研究也取得了不少进展。如有研究采用机器视觉,建立了基于色度空间的山楂、槟榔、栀子^[7-9]炒制火候的判断标准,进行了有益的探索。

炮炙工艺参数的稳定可控是保证饮片炮制质量稳定的有效方法。如研究明确炒药时饮片的受热温度、炒制时间、转速及加入饮片量、饮片规格等关键参数,并进行自动化、智能化控制,可以提高不同批次饮片炮制程度的一致性。

2.4 新型干燥技术研究

干燥是饮片炮制过程中的重要步骤。清洗、浸润过的药材切制成饮片后,需要及时干燥,避免出现干燥不及时引起微生物污染及变质、腐败、产生真菌毒素等问题。传统的晒干、阴干等方法操作简单,但存在耗时较长、劳动强度大、受阳光及温湿度等气候条件影响等缺点。

建议根据饮片特点开展干燥工艺研究,采用快速、高效并减少有效成分损失的干燥方法。在传统干燥工艺不能满足需要的情况下,可采用适宜的新技术对饮片干燥工艺进行研究,如热泵干燥、气体射流冲击干燥、低温吸附干燥、红外线干燥、冷冻干燥等。并与传统方法进行对比研究,了解新技术的优势、特点及对饮片质量的影响。

2.5 炮制用辅料相关研究

炮制用辅料是中药炮制的重要物料,对饮片质量产生直接影响。由于种种原因,中药新药炮制用辅料的研究尚不充分。建议根据炮制用辅料的特点开展辅料用原料的质控、辅料制备方法、质量标准、包装材料、贮藏条件及有效期等研究。

炮制用辅料应为符合国家食品、药品或食品添加剂标准的商品的,一般应选用以传统工艺制备的产品;如醋,应为米、麦、高粱等粮食酿制而成,不得添加着色剂及调味剂。市场上含其他添加剂或用醋酸勾兑的食用醋不适合用作炮制辅

料。炮制用辅料已有药用或食用标准的,可沿用原标准,并结合辅料特点进行适当调整;炮制用辅料没有上述标准的,应根据中医药理论及传统经验,选择合适的辅料,并研究建立符合药用要求的质量标准。如河砂,没有符合食用或药用要求的辅料标准,应研究建立符合炮制要求的辅料标准(包含杂质、粒度、重金属等指标)。

炮制用辅料为炮制前临时制备的,应加强制备方法研究,明确原料的质量要求、详细的工艺参数、适度的辅料质量要求。临时制备的辅料一般应当天用完,如需短时间贮存,应进行相应的稳定性考察,明确包装及贮存条件。

炮制用辅料的包装材料及贮藏条件的确定应有充分依据,必要时应进行辅料与包装材料的相容性研究,根据稳定性研究结果确定炮制用辅料的贮藏条件及存放时间。

2.6 饮片质量标准研究

目前,中药新药用饮片的质量标准主要执行《中国药典》2015 年版及省、自治区、直辖市的饮片标准或炮制规范。饮片标准的质控水平普遍较低,专属性较差。建议根据中药制剂的质量目标,加强饮片标准研究,突出中药饮片的质量特点,体现饮片与中药材、中药制剂质量标准的关联。饮片的质量标准研究建议关注以下内容。

鼓励采用对照药材、对照提取物、标准图谱等为对照。薄层色谱鉴别的要求除表述为“与对照药材在相同的位置显相同颜色的斑点”外,建议根据实际情况增加对于薄层斑点的个数、颜色、位置等内容的描述。另外,建议研究建立炮炙后饮片区别于对应生品的专属性检测项目,体现炮制后饮片的特点。如可采用测色仪,在质量标准中引入饮片颜色测定相关指标,体现出炮制后饮片与生品的区别。

国家药品监督管理局 2015—2020 年 2 月共发布 14 个中药相关的补充检验通告,涉及通草、三七粉、蒲黄、鹿角胶、红参、龟甲胶、枫香脂、半夏及炮制品、阿胶 9 个中药材(饮片)。中药新药用饮片的质量标准研究,应结合具体饮片的特点和常见问题,参照国家补充检验方法在标准中就污染增重、掺杂使假等相关问题进行研究,必要时列入标准。

定期检测是指投放市场前对预选批数和/或在预定时间间隔进行的特定检测,而不是逐批检

验^[10]。基于风险管理的理念,在质量管理体系完善、原辅料质量可靠、生产过程可控的前提下,可以对质量标准中的某些项目采取定期检测的策略,以降低检验成本、提高生产效率,同时不增加质量风险。如已经对药材中的农药残留、重金属等进行了检验,以同批药材为原料制成的饮片可不必要逐批检验上述项目,而将其作为饮片标准中的定期检验项,根据相关研究及风险评估结果,规定每生产多少批次检验 1 次,或每间隔一定时间检验 1 次。并根据检验情况及风险评估结果,调整定期检验的间隔。此外,饮片质量标准中与药材相同的检测项目在制成饮片后不会发生改变的,也可简化,如显微鉴别。再如决明子饮片,其与药材的区别仅在于经过去除杂质的净制,如药材已按标准检验合格,饮片标准中与药材标准相同的检查、含量测定等都可以改为定期检验项。

应根据制剂对饮片的不同要求分类制定相应的微生物限度要求。如直接粉碎入药饮片的微生物限度要求应根据制剂的要求及后续工艺的具体情况确定,水煎入药的饮片需重点考察耐热菌的污染情况。此外,有些药材为微生物高污染型,有些属于微生物低污染型,在总体产品符合要求的情况下,二者的微生物限度要求可有一定差别。

3 结语

本文结合《中药新药用饮片炮制研究指导原则》就中药新药用饮片炮制研究的思路及建议关注的问题进行了探讨。主要从以下几个方面建议:(1)应加强直接粉碎入药饮片的清洗及微生物污染水平控制。(2)在保证药材质量的前提下,进行药材趁鲜切制等研究,减少有效成分的损失;(3)研究采用机器视觉等新技术对饮片炮制程度进行

客观量化评价,加强饮片炮制过程的质量控制;(4)根据饮片性质,进行新型干燥技术的研究,节能降耗,保证饮片质量;(5)加强炮制用辅料的原料质控、制备工艺及质量标准研究;(6)根据饮片特点和常见问题研究完善饮片质量标准,反映饮片的关键质量属性。必要时可参考国家补充检验方法增加针对性检测项目,根据质量控制及风险管理情况对饮片标准中的特定项目进行定期检验。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 魏锋,马双成.中药材饮片质量安全概况及监管思考[J].中国食品药品监管,2019(3):22-29.
- [2] 邓海英,龚勇祥,李连凤,等.中药饮片微生物污染现状及典型菌鉴定研究进展[J].中草药,2019,50(9):2242-2250.
- [3] 王成军,严晨.机器视觉技术在分拣系统中的应用研究综述[J].制造技术与机床,2020(5):32-37.
- [4] 吴情梅,刘晓芬,连艳,等.川芎产地加工与饮片炮制一体化工艺研究[J].中草药,2019,50(16):3808-3814.
- [5] 强思思.纹党参鲜药材产地加工炮制一体化技术研究[D].兰州:兰州大学,2016.
- [6] 杨俊杰,李平,郝敏,等.中药材产地加工与炮制一体化的现代研究进展[J].中草药,2018,49(20):4726-4730.
- [7] 吴晓燕.基于分光测色技术的山楂和栀子饮片外观颜色量化表达研究[D].南京:南京中医药大学,2014.
- [8] 黄学思.槟榔炒制“火候”量化及其规律研究[D].成都:成都中医药大学,2009.
- [9] 解达帅.基于智能感官技术和模式识别的中药炮制“火候”的研究[D].成都:成都中医药大学,2017.
- [10] ICH 指导委员会.药品注册的国际技术要求-2007·质量部分:中英对照 分辑名:2007·质量部分[M].北京:人民卫生出版社,2006.

[责任编辑 时圣明]