

浅谈中药饮片规范化生产和过程控制

肖永庆 张 村 李 丽

〔作者简介〕 肖永庆,药学博士,中国中医科学院首席研究员、二级教授、科学技术委员会委员,中药研究所炮制研究中心主任,博士研究生导师。主要从事中药化学成分、质量标准及中药炮制研究。在《Phytochemistry》、《药学报》、《Chem Pharm Bull》、《中国中药杂志》上发表研究论文百余篇,其中 10 余篇被 SCI 收录。先后作为项目负责人承担国家攻关项目和国家自然科学基金基金会重点、面上项目多项。获中华中医药学会 2006、2009 年度科学技术奖、中国中医科学院 2008 年度科学技术奖等多项奖励。

中药材、中药饮片、中成药是中药行业的三大支柱。中药饮片炮制技术是中医在数千年的医疗实践中不断总结、改进、发展形成的一项传统制药技术。在“七五”至“十一五”科技攻关计划中,先后开展了 100 余种常用中药饮片的科学研究,取得了一批科研成果,逐步提高了中药炮制学科的学术水平。目前,饮片产业的市场容量不断增大,中药饮片行业已进入一个全面快速发展的新时期。但中药饮片行业在面临着良好发展机遇的同时,也遭遇到严峻的挑战。全国现在登记在册的中药饮片生产企业虽然通过 GMP 认证,但就整体生产规模和整体生产状况而言,仍然是生产规模小、生产工艺不规范、原料药材来源混乱、生产加工设备落后,整体发展状况不容乐观,饮片质量也难以得到保证。因此,加强饮片生产和市场流通管理,逐步实现中药饮片规范化生产和过程控制势在必行^[1-3]。

一、中药饮片行业发展现状

1. 饮片行业科学技术发展现状^[4,5]:在“九五”和“十五”期间,部分饮片生产企业如安徽沪谯中药饮片厂、广东康美药业有限公司、四川新荷花等,与科研单位、大专院校一道参与了攻关课题的研究工作。有些企业与科研单位协作进行了饮片质量企业标准的研究,如安徽沪谯中药饮片厂,与全国十余所科研院所、大专院校一道共同进行了 33 种中药的 60 余种饮片的注册标准研究。同时以中国中医科学院中药研究所炮制科研团队为代表的科研单位,协助部分饮片生产龙头企业在国家和地方部门的支持下,建立了专门的炮制技术和饮片生产工程研究机构,如安徽沪谯

中药饮片厂(国家中药饮片高技术产业示范基地)、广东康美药业股份有限公司(广东省中药炮制工程技术研究中心)、山东鼎立中药材科技有限公司(山东省中药炮制工程技术研究中心),在中药饮片生产的条件与装备、科研的软、硬件与人才队伍等方面,具有了筹建国家工程研究中心的实力和条件。但就整个饮片生产行业而言,企业自身的科研队伍、科研条件 and 创新能力尚不容乐观。

2. 新技术、新工艺、新设备的应用现状:(1)对易产生粉尘生产区,许多饮片生产企业采用了水处理与吸尘式处理设备,从而最大限度降低了内外环境的污染。(2)原料药材的浸润采用了气相置换式润药设备与可控式喷淋装置。该设备的主要原理是将待软化的药材洗涤后放入气相置换式润药机内,密闭后进行抽真空,使药材组织中的水分、空气抽尽,然后通入蒸汽,使水蒸汽迅速进入药材组织内部,由于水蒸汽分子的能量远远大于普通水分子能量。因此有极大的穿透力,十分容易进入药材组织内部。与传统的浸泡软化药材方法相比具有无可比拟的优点:①极大地缩短了药材软化的时间,提高了生产效率。例如药材泽泻用普通浸泡软化的方法,需要 7 天(168h)左右,而使用气相置换式润药机只需 4h 左右就能达到工艺要求;②气相置换式润药基本无残留水产生,最大限度地保留药材的有效成分,对提高产质量起到了一个飞跃的作用。传统浸泡润药,药材中水溶性有效成分随浸泡水流失达 30% 以上;③节约水资源,按传统浸泡方法。一般水与药材的比例为 10:1,即 100kg 药材就需要 1000kg 水。而一般药材含水量在 20% 左右即已软化,即采用该工艺 100kg 药材理论只需 20kg 水,极大地节约了宝贵的水资源和降低了成本;④按

传统浸泡方法药材的含水量基本在 50% 以上。而用气相置换式干燥法,切片前药材的含水量 $\leq 20\%$,因此采用该工艺可极大地缩短后期干燥的时间和减少干燥时的能耗;⑤由于该设备工艺采用全自动控制操作,避免了以往由于浸泡时间长容易产生药材霉变腐烂等药材变质的现象。(3) 饮片的切制采用了离心式切片机的先进工艺。传统工艺都采用的药材通过履带挤压送入刀口,切片机刀片做上下往复运动或旋转运动来切断药材,药材经过挤压和切片的切砍,使饮片的片不整、易碎,再加上刀片运动过程中产生较大间隙使片形厚薄长短不一,影响产品质量。离心式切片机的原理是,刀片固定不动,药材在圆周壁的切点上与刀刃相擦时将药削成形,避免了传统切药机的缺点,提高了产品质量和成品收率。(4) 饮片的干燥采用了网带气流式干燥机新工艺。其基本原理就是将含水量较高的物料通过播料器均匀摊播在匀速前进的不锈钢网带上,由蒸汽产生的热空气通过鼓风设备从物料上经过,带走物料中的水分,达到干燥的目的。在操作过程中,播料的厚度、网带的走速和干燥的温度实行自动可控。热源分布均匀,避免了传统干燥方法的水分蒸发不均而引起的物料含水量不均的现象和部分糊化、焦化,部分含水量超标的现象。(5) 以油、电为能源的炒制机械正在得到广泛应用。采用全自动燃油温控式炒药机,炒药过程中产生的尾气采用水除尘式净化设备。炒制过程中,温度、时间等参数的可控,避免了传统炒药纯粹凭经验、肉眼观察而带来的质量不稳定性,并达到了环保要求。(6) 生产线建设:生产流程中的物流以单向(递进式)的形式进行传递,物流的传递实施自动与半自动以及人工作业相结合的办法,不存在交叉污染,不存在相互间的影响。

3. 中药饮片生产中存在的主要问题^[6]: (1) 饮片生产原料药材来源混乱,直接影响到饮片质量。多数饮片生产企业的原料药材并非专用基地生产,而是从市场购买,这样就造成产地不明、采收时间不清、甚至基源混乱,因而难以保障饮片质量的稳定。(2) 饮片生产工艺不规范,缺乏科学可控的饮片质量评价标准。中药饮片是国家法定的药品,属药品中的一个大类,但饮片生产普遍存在炮制工艺不规范,炮制程度较难判定,无论是《中国药典》还是全国及各省市炮制规范,均是应用传统的方法来控制炮制程度,总体而言,饮片生产企业的生产过程可控性仍不足;饮片质量参差不齐,缺乏科学、客观、易控以及专属性的质

量评价方法来控制其质量,即使是《中国药典》中收录的饮片质量标准也是生、制品采取相同的评价方法;“九五”以来的炮制科研成果虽具有一定的示范性,但还缺乏更广泛的实用性。(3) 饮片生产专业化、规模化程度低,制约饮片行业的发展。虽然通过前几年的 GMP 改造,在某种程度上整顿了饮片的生产环境,但目前多数饮片企业还是作坊式生产;饮片生产设备不配套而形成不了真正意义上的规范化生产线,小而全、多而杂的生产方式阻碍了饮片生产规范化、专业化、规模化发展。

二、中药饮片行业急需解决的问题^[6]

1. 加强中药饮片地域性生产工艺的规范化研究: 由于我国幅原辽阔,各地用药习惯不尽相同,对于同一个饮片品种,饮片炮制工艺也不尽相同,形成了各具特色的炮制方法。目前大多数中药饮片,特别是加热、加辅料等方法炮制的品种,各地区的炮制工艺不一,炮制时间相异,所用辅料也不尽相同,因此对于饮片的质量判别也存在很大差异,影响了中医临床疗效的发挥和市场流通。迫切需要“因地制宜,具体问题具体分析”,开展饮片地域性生产工艺的规范化研究,在发挥饮片临床疗效和保持饮片地域特色优势的同时,指导现代饮片生产,形成饮片产业具有自主知识产权的独创成果,提升饮片行业的现代化水平,对于促进中药饮片生产行业的规范化、规模化进程以及整个中药现代化事业都具有非常重要的意义。同时,为该地域饮片炮制相关规范、法规的制定提供参考。

2. 重视中药饮片产地炮制加工方法研究: 许多中药在加工成中药材后再在异地加工成饮片,不但增加了生产成本,而且药材在储存、运输过程中的变质损耗和再次加工过程中造成的成分的流失,严重地影响了饮片的质量。实质上,许多中药可以直接在产地加工成饮片,有的可以鲜切后再干燥、有的可以干燥至适宜含水量再进行切制。这样既可降低饮片加工成本,又可保证饮片来源稳定,确保饮片质量。该项目的实施,将产生巨大的社会和经济效益。

3. 以电脑程控炒药机为核心,开展中药饮片生产仪器设备研究及标准化生产线建设: “炒制”机械是饮片生产过程中最常用的机械,其研究目标为利用远红外等测温技术研制“多靶点测温、整体电脑程序控温”电热或燃油式炒药机。以电脑程控电热或燃油式炒药机为核心,按照自动化、规范化、可控化、规模化的要求对炒制饮片生产全过程中所需机械逐一进

行更新配套改造,建成一条规范化自动化程度较高的饮片炒制生产示范线。

4. 大力推行实施具有饮片个性特色的饮片质量评价方法:在基本探明炮制原理的基础上,制定中药饮片个性特色的质量评价标准,可以更加科学、合理地评价中药饮片的质量,合理利用饮片,稳定其临床疗效。依据炮制原理,进一步规范化中药炮制前后化学成分变化清楚、具有确定的对照品可进行定性、定量标准研究的中药制片炮制工艺。以中试制片为研究材料,制定中药制片的个性特色质量评价标准。

三、实现中药饮片规范化生产和过程控制势在必行

针对上述问题,从饮片生产过程的规范化和饮片产品质量的可控化两个方面提升饮片行业的科学内涵,深入研究饮片生产全过程中影响产品质量的关键环节及技术参数,完善饮片生产过程的质量控制和质量管理体系,建立中药饮片生产过程控制技术及其标准,构建中药饮片生产和质量控制体系,是确保饮片安全、有效,实现中药饮片产业化的必由之路。

四、规范化生产和过程控制基地建设实施设想

1. 规范化生产和过程控制:见图 1。

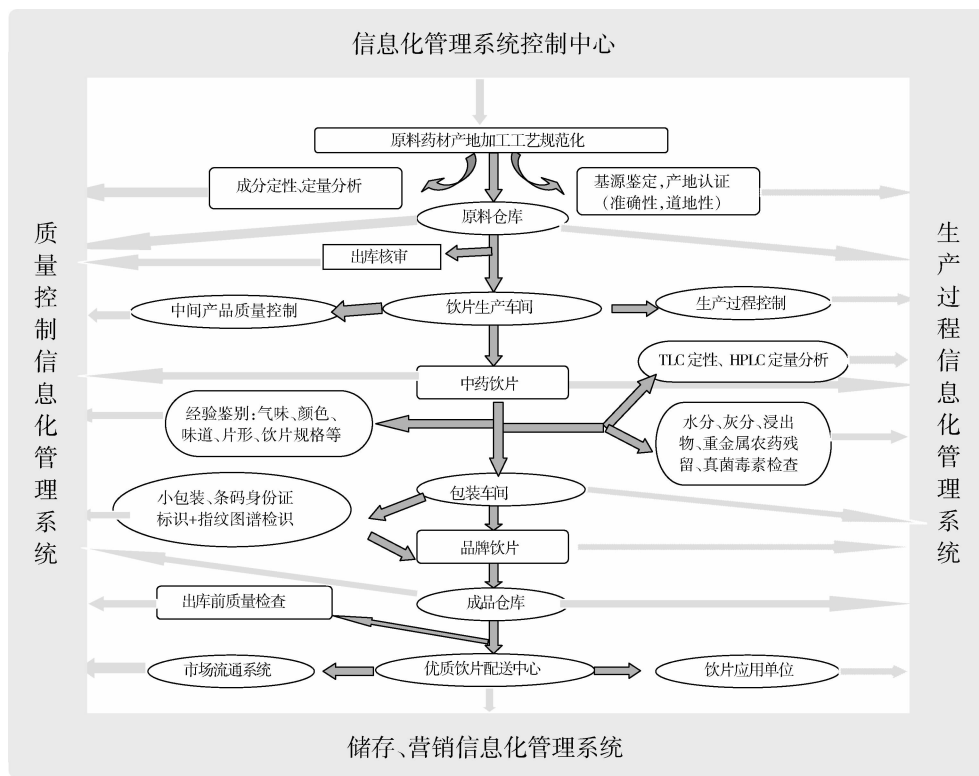


图 1 规范化生产和过程控制示意图

2. 主要过程控制内容:(1)原料药材的规范化治理:①选定规范化种植的产区、产地;②确定基源植物的生长期、采收时间;③规范化药材的产地加工方法;④制定原料药材的质量标准;⑤精品药材入饮片生产原料仓库。(2)饮片加工过程管理:1)浸润、切制工序的过程管理及中间产品的质量治理:①用水量、浸润:实行定量计时程序化管理;②切制:饮片切制厚度程序化控制,最大限度提高饮片厚度的均一性;③中间品的外观及内在质量(水分、主成分含量等)检定,为干燥工序工艺参数的确定提供参考。2)干燥工序的过程控制及干燥过程中饮片质量监测:①设备:程

序化控制网带气流式干燥机;②工艺过程控制:制定干燥全过程各工艺参数的工作曲线,编制工作程序,实行干燥过程中干燥仓中各阶段的温度、湿度、通风量的计算机程序控制;③中间品的质量(水分、主成分含量)监测;④制定生片成品完整的质量标准。3)炮制(炒制)工序的过程控制及炒制过程中饮片质量监测:①设备:程序化全过程自控炒药机。要想加快中药饮片生产规范化、产业化进程,必须加强炮制研究仪器设备和高技术含量的饮片生产机械的研制。而在多数饮片生产所用的设备中,炒制设备是应用最普遍、最关键而又为实现可控化难点最多的设备,因

此首先迫切需要研制的是炒制设备。炒制工艺的过程控制可采用远红外等测温仪测定饮片在炒制过程中不同测温点的温度变化曲线、电脑程序化不同测温点的温度变化曲线、根据模糊数学理论和方法建立多靶点测温、整体电脑程序控温电热(燃油)式炒药机的自动控制程序。同时以电脑程控电热(燃油)式炒药机为核心,建立程控饮片炒制生产线;②工艺过程控制:制定炒制全过程各工艺参数的工作曲线,编制工作程序,实行炒制过程中炒制温度、时间等参数的计算机程序控制;③制定制片成品全套质量标准。4)包装工序过程管理:实行饮片小包装的条码身份证标识和成分指纹图谱识读:小包装袋上印制身份证条码和化学成分 HPLC 指纹图谱:身份证条码应包括原料药材产地加工和饮片生产全过程信息;化学成分 HPLC 指纹图谱为主成分指纹图谱,含多成分群的饮片可选用 2 种或 2 种以上的 HPLC 指纹图谱。5)饮片产品配送管理:建立特色饮片配送中心,实行饮片营销全过程跟踪管理。饮片生产、营销、应用单位联手成立饮片质量监督网络,实行问题饮片召回制度,确保饮片的临床疗效。

总之,以现代高新技术和传统技术相结合,应用饮片规范化生产过程控制先进技术,引导形成一批合作关系清晰、合作实体明确、合作任务落实的产学研合作的产业化基地,打造品牌优质特色中药饮片,逐步实现中药饮片的专业化、规模化、规范化生产和信息化管理,确保中药饮片的安全性和有效性,对于中药饮片产业乃至整个中药行业的发展具有极其重要的意义。

参考文献

- 1 张嗣良,梁学贤.我国生物及制药过程控制与装备技术的发展趋势与今后发展设想.医药工程设计杂志,2002,23(1):3-4
- 2 梁凯,沈公槐,戎兵.中药生产过程的可控性分析和计算机控制技术.医药工程设计杂志,2002,23(5):31-38
- 3 郭剑虹.浅谈过程控制对保证药品质量的重要性.太原科技,2009,9:75-76
- 4 肖永庆,张村,李丽.中药炮制学科发展展望.中华中医药杂志,2009,24(10):1253-1257
- 5 肖永庆,张村,李丽.中药炮制研究回顾与展望.世界科学技术—中医药现代化,2009,11(4):536-540
- 6 肖永庆,张村,李丽.中药饮片行业发展问题与展望.医学研究杂志,2009,28(12):3-6

(收稿:2010-04-01)

《医学研究杂志》2010 年征订征稿启事

《医学研究杂志》(原名《医学研究通讯》)于 1972 年创刊,是由卫生部主管,中国医学科学院主办的国家级医学学术刊物。中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊。中文科技期刊数据库统计源期刊,中文科技期刊数据库核心期刊,中国学术期刊全文数据库收录期刊,中国学术期刊引证报告统计源期刊。本刊的服务对象为从事医、教、研工作的医务人员。月刊。CN11-5453/R,ISSN1673-548X。

《医学研究杂志》紧跟医学发展趋势,对医学热点予以及时追踪,内容新颖,学术水平较高,以从事医疗、科研工作者为读者对象,以报道医学领域的科研成果和诊疗经验为主要内容,突出科学性、创新性和实用性,及时反映我国医学领域基础、临床、科研工作的重大进展,以促进医学科学领域的学术交流。

《医学研究杂志》自 2008 年起改为大 16 开,120 页,80g 铜版纸。杂志信息量大,装帧精美。每册定价:10 元,全年 120 元(含邮费)。每月 25 日出版,国内外公开发行。邮发代号:2-590。全国各地邮局均可订阅,也可通过编辑部订阅。编辑部电话 010-52328676,52328677,52328678,52328679;传真:010-65230946。汇款地址:北京市朝阳区雅宝路 3 号(100020)医科院信息所《医学研究杂志》编辑部。欢迎广大医务人员踊跃投稿,尤其欢迎国家级基金项目论文及省部级基金项目论文投稿。

《医学研究杂志》编辑部