

现代中药过程质量控制技术

天津天士力之骄药业有限公司

鞠爱春

创造健康·人人共享
TO SHARE THE JOY OF HEALTH WITH ALL

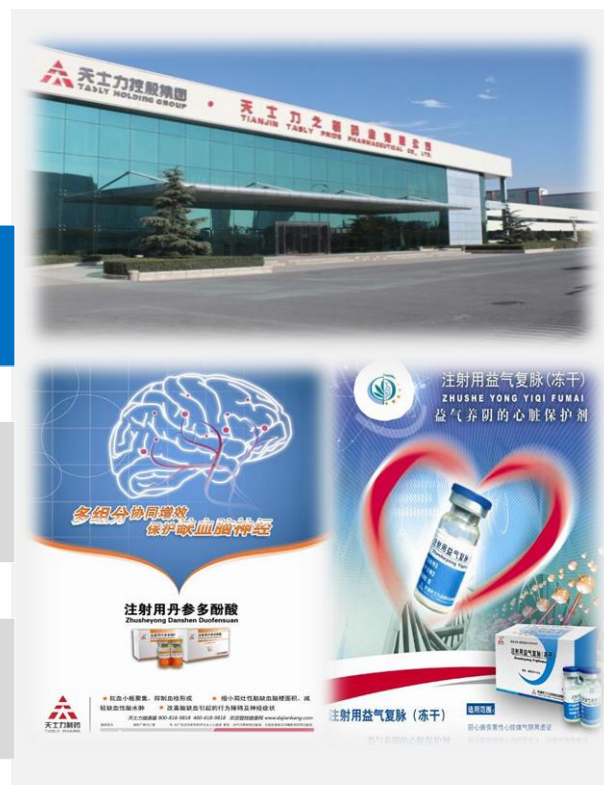


目录:

1 天士力之骄公司简介

2 现代中药发展及特点

3 现代中药过程质量控制技术



- 第 1 部分

天士力之骄公司简介

PART I 天士力之骄公司简介

天津天士力之骄药业有限公司

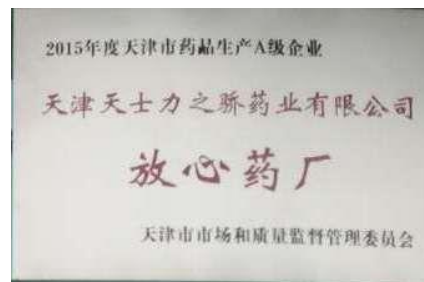
- 专业从事**无菌冻干粉针注射剂**研发和产业化的高新技术企业。
- 主要产品为**无菌注射剂**，包括**中药及化药**，以**心脑血管系列产品**为主导：**注射用益气复脉（冻干）、注射用丹参多酚酸、注射用盐酸地尔硫卓**。
- 自主创新成果已申请**专利117项**，已授权**发明专利99项**，发表**科技论文150余篇**。



PART I 天士力之骄公司简介

天津天士力之骄药业有限公司

- 天津市高新技术企业
- 天津市科技小巨人领军企业
- 天津市中药注射剂安全评价重点实验室
- 天津市认定企业技术中心
- “中药注射剂益气复脉（冻干）安全性系统研究”获天津市科学进步二等奖
- 两个主打产品进入国家中医药现代化研究重点专项——大品种临床研究



• 第 2 部分

现代中药发展及特点

PART II 现代中药发展及特点

值得深思：

- “当中国人还在怀疑自己的传统医药是欺世盗名的巫术”；
- 在试图证实其传统中医药学的“科学性、有效性、安全性”以及“好不好”和“是不是辅助用药”的时候，日本人已经获得了《伤寒杂病论》《金匱要略》中210个经方专利。



中药



化药

生物药

PART II 现代中药发展及特点

现代中药发展

- 是传统中药的创新剂型
- 具有中药自身的性质
- 具有中药多成分、多靶点、协同作用的药理特色
- 具备客观的临床价值，不是辅助用药



现代中药质量控制及评价应尊重中药本身的特点

PART II 现代中药发展及特点

中医药有几千年的历史，其安全有效、预防疾病、促进健康的作用毋庸置疑，且中医药并不排斥现代科学，结合基础技术的进步，持续提高对中药产品的认识及数据支持，持续加强和提升工业化产品的质量，努力做到与时俱进，让现代人更好地认识和使用中医药瑰宝，促进人类健康。现代中药工业化质量控制包括但不限于以下技术：

(1) 药效组分机制研究技术

(2) 制剂成型技术研究与控制

(3) 过程批间质量一致性技术

(4) 安全有效再评价技术

PART II 现代中药发展及特点

药效组分！



★明确中药产品关键质量属性：

组方符合中医理论及传统饮片炮制标准，通过饮片组方配伍表征。
(中医药传统理论为基础)

★现代中药产品关键质量属性：

在组方配伍基础上通过药效组分研究来表征，并解释与验证药效作用机制，是现代化中药产品质量控制的关键。

PART II 现代中药发展及特点

标准提高（以中药注射剂为例）

没有安全性控制项目
如第一个中药注射液-柴胡注射液质量标准，1998版标准仅测定性状，鉴别、吸收度、pH值

对中药注射剂质量标准提出要求

检查项控制指标13项：蛋白质、鞣质、树脂、砷盐、草酸盐、钾离子、热原、无菌、**异常毒性（如有）**等

含量要求：以净药材为组份，所测定成分含量应 \geq 总固体量的20%（静脉用不少于25%）；以有效部位为组份，所测定有效部位的含量应 \geq 总固体量的70%（静脉用不少于80%）

指纹图谱提出要求

从药材、中间体、制剂等多方面进行要求，以确保制备工艺的**科学性和稳定性**。



对中药注射剂质量标准提出要求

➢检查项控制指标16项：蛋白质、鞣质、树脂、砷盐、草酸盐、钾离子、重金属、**异常毒性、刺激性、过敏、溶血、炽灼残渣**等

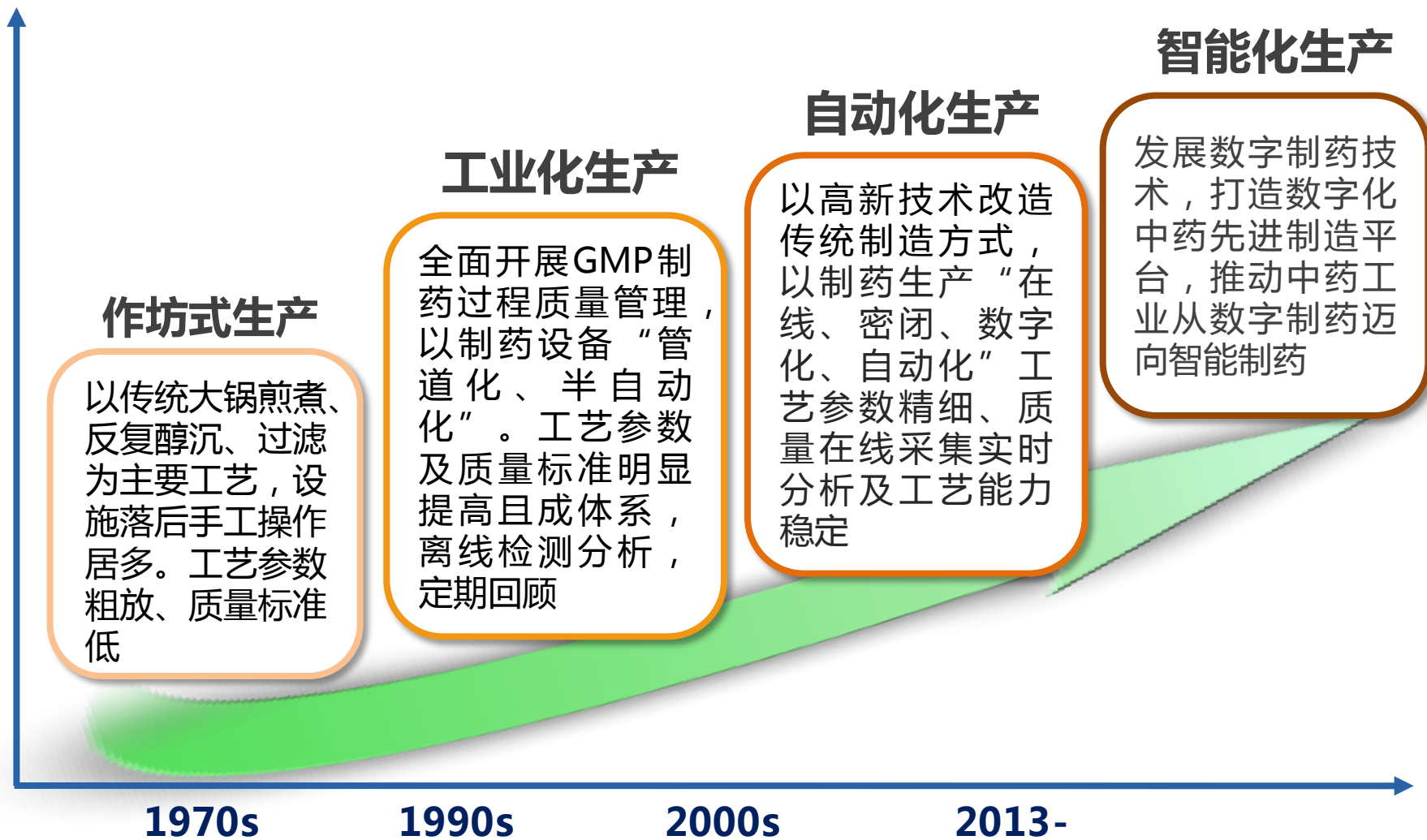
➢含量要求：以净药材为组份，所测定成分的总含量应 \geq 总固体量的20%（静脉用不少于25%）；以有效部位为组份，所测定有效部位的含量应 \geq 总固体量的70%（静脉用不少于80%）

➢注射剂中所含成份应基本清楚（689）

- 总固体中结构明确成份的含量 $\geq 60\%$
- 有效成份制成的注射剂，主药成份含量应 $\geq 90\%$ 。多成份制成的注射剂，所测成份应 $>$ 总固体量的80%
- 指纹图谱中已明确成份 $\geq 90\%$

PART II 现代中药发展及特点

生产模式提升（以中药注射剂为例）



• 第 3 部分

现代中药过程质量控制技术

中药产品质量=药材质量+生产制造过程质量

生产全过程质量控制是确保中药产品质量控制的基础

PART III 现代中药过程质量控制技术

目标建立全过程标准化及全产业链质量管理体系是核心



PART III 现代中药过程质量控制技术

质量源于产品的认知和设计：

关键质量属性 (CQA)

- 安全性
- 有效性

关键工艺参数 (CPP)

- 实验研究
- 生产经验
- 风险分析

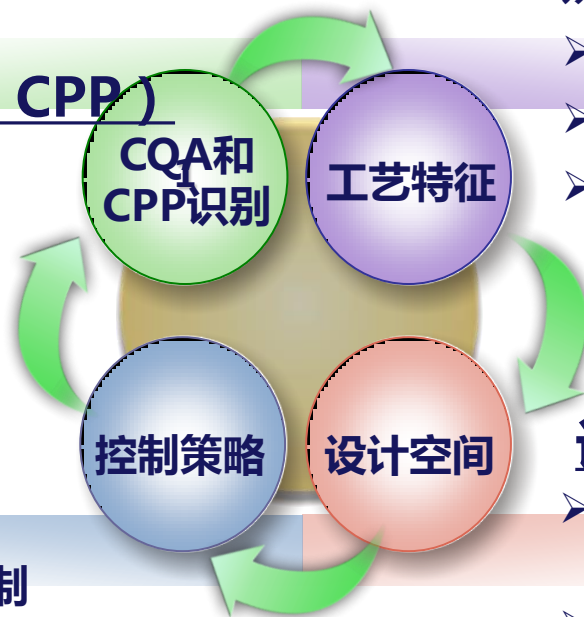
控制策略

- 原料控制
- 关键工艺单元控制
- 快速测定技术
- 过程在线控制

工艺特征研究

辨析参数与质量关系

- 机理模型
- 经验模型
- 过程分析技术



设计空间

- 原料性质与工艺参数多维组合
- 保障产品质量
- 在其内部操作不属于工艺变更

PART III 现代中药过程质量控制技术

中药过程质量控制原则

1. 制药过程质量控制是中成药质量的重要保障，**需要持续改进**；
2. 制药过程质量控制的主要目的是确保**关键质量属性**的**批间一致性**，降低中药质量风险；
3. 制药过程质量控制是在保证产品处方满足临床疗效要求为前提，应**考虑物料平衡与量质传递**。

PART III 现代中药过程质量控制技术

1、什么是产品关键质量属性

关键质量属性（Critical Quality Attribute，CQA）系指对药品质量会产生较大影响的质量属性。关键质量属性可以是物理的、化学的、生物学的或微生物学的特征。为确保药品的有效性、安全性和一致性，关键质量属性应控制在适当的范围内。

关键质量属性确定步骤（中药新药）：

- **对中成药化学组成进行定性定量研究，明确药效组分（表征化学成分）**
- **开展药理学、药效学和毒理学研究，结合中医药临床实践，阐明药效物质和风险物质，揭示其作用机制，科学准确地表征出中成药质量概貌**
- **筛选出对药品质量产生较大影响的质量属性作为关键质量属性**

确定关键质量属性时应体现中药组方配伍关系，例如中药质量标志物等质控概念
确定关键质量属性时还应考虑剂型特点，例如注射剂应考虑列入风险物质等

PART III 现代中药过程质量控制技术

1、什么是产品关键质量属性

关键质量属性确定步骤（已上市中成药）：

- **确定关键质量属性时应结合临床用药经验**

- **有效性相关关键质量属性**

根据临床治疗的主要症候和疾病类型，结合药理研究结果确定与药品有效性相关的关键质量属性。

综合药理研究结果和已上市药品的质量检测数据，确定有效性相关的关键质量属性的范围。

- **安全性相关关键质量属性**

根据常见不良反应类型，结合毒理研究结果确定药物安全性相关的关键质量属性。

根据临床不良反应监测数据确定安全性相关的关键质量属性的限度。

- **可采用风险管理方法确定中成药质量属性的优先次序，根据实际要求确定关键质量属性的限度。**

PART III 现代中药过程质量控制技术

2、 制药工艺分析及控制策略

-----什么工艺参数需要进行控制？对于每项工艺参数应控制到什么程度？

2.1 工艺总体分析

- 采用风险管理等方法，结合实验或生产经验，以及相关文献，确定各生产工艺对中成药质量属性的影响大小。确定**对中成药质量属性影响较大的生产工艺为关键工艺**
- 风险管理方法选择：包括风险排序及过滤、失效模式及效应分析等
- 对指标成分、大类成分或生物活性量质传递规律影响较大的工艺一般为关键工艺。

例如：中药生产中的醇沉、溶剂萃取、柱层析等分离工艺一般为关键工艺

PART III 现代中药过程质量控制技术

2、 制药工艺分析及控制策略

-----什么工艺参数需要进行控制？对于每项工艺参数应控制到什么程度？

2.2参数分析：

- 制药过程涉及的参数包括：物料属性参数、工艺参数、环境参数、公用工程参数。
- 可采用采用鱼刺图、头脑风暴或其他可行方法确定所有参数。

(若干中成药常见制药过程涉及的参数)

涉及的参数工艺	物料属性参数	工艺参数		环境参数	公用工程参数
粉碎	饮片含水量	粉碎时间 过筛目数		气压 气温 湿度	电压
水煎	饮片粒径分布 饮片化学组成	饮片用量 加水量 浸泡时间	煎煮时间 煎煮次数 过滤目数		电压 蒸汽压力
醇提	饮片粒径分布 饮片化学组成 乙醇浓度	饮片用量 乙醇用量 浸泡时间	提取次数 过滤目数		电压 蒸汽压力
醇沉	浓缩液密度 浓缩液组成 浓缩液pH值 乙醇浓度	浓缩液用量 乙醇用量 加醇速度 搅拌速度	冷藏温度 冷藏时间 过滤目数		电压 冷却水温度 冷却水流量
浓缩	待浓缩液化学组成	浓缩温度 浓缩压力	浓缩液密度 浓缩液体积		电压 蒸汽压力
柱层析	上样液组成 洗涤液组成 洗脱液组成 再生溶液组成 再生溶液pH值	上样速度 上样体积 洗涤速度	洗涤体积 洗脱速度		电压

PART III 现代中药过程质量控制技术

2、 制药工艺分析及控制策略

-----什么工艺参数需要进行控制？对于每项工艺参数应控制到什么程度？

2.3关键参数的确定

关键参数（Critical Parameter，CP）系指改变后能显著影响药品关键质量属性的参数。关键参数包括关键物料属性参数、关键工艺参数或关键环境参数等。

中药新药关键参数确定

- **确定潜在关键参数**：采用风险管理等方法，结合已有实验研究数据。
- **开展小试、中试或生产级别实验**
研究潜在关键参数对中成药关键质量属性或中间体关键属性的影响（设置的参数范围应涵盖工业生产中该参数变化的范围）。
- **关键参数确定**
获得实验数据后，以中成药关键质量属性或中间体关键属性为因变量，潜在关键参数为自变量，建立多元线性模型进行判断。

已上市中药关键参数确定

还可结合临床或根据生产数据和文献，采用风险管理等方法直接确定关键参数。风险管理方法可根据实际情况选择，包括风险排序及过滤、失效模式及效应分析和故障树分析等。

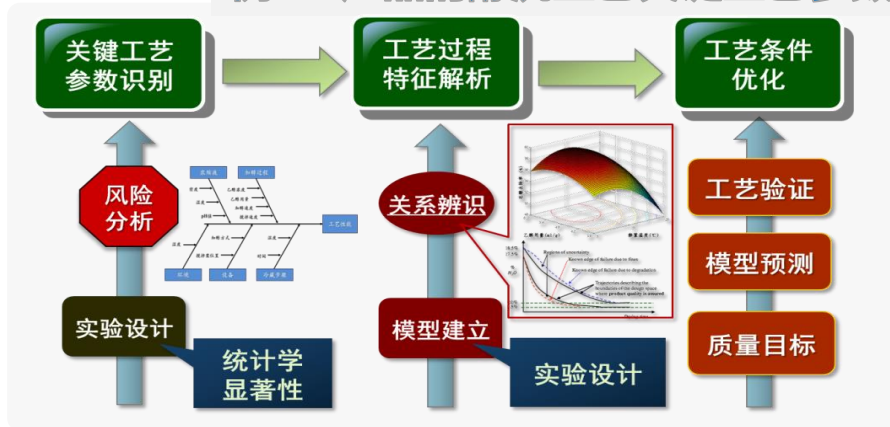
PART III 现代中药过程质量控制技术

2、 制药工艺分析及控制策略

-----什么工艺参数需要进行控制？对于每项工艺参数应控制到什么程度？

2.3关键参数的确定

例：E产品的醇沉工艺关键工艺参数筛选与确定



影响因素	编码水平 (1)	编码水平 (-1)
浓缩液密度	1	-1
加醇速度	1	-1
静置时间	1	-1
乙醇用量	1	-1
搅拌速度	1	-1
静置温度	1	-1
物料pH值	1	-1

- 优化指标：杂质去除效果
- 在现行工艺规程范围内，对7个工艺参数进行筛选
- 方法：实验设计（分式析因设计）
- 建立工艺参数的效应模型，通过p值判断效应显著性，确定关键工艺参数。

模型项	系数	p值
浓缩液密度	2.846	0.000*
物料pH值	-1.049	0.036*
乙醇用量	1.390	0.010*
静置温度	-2.673	0.000*

PART III 现代中药过程质量控制技术

2、 制药工艺分析及控制策略

-----什么工艺参数需要进行控制？对于每项工艺参数应控制到什么程度？

2.4关键参数的范围

中药新药

- 开展小试、中试或生产级别实验，研究关键参数对中成药关键质量属性或中间体关键属性的影响。可采用实验设计如中心复合设计（Central Composite Design）、确定性筛选设计（Definitive Screening Design）等方法。
- 获得实验数据后一般采用统计方法建模，也可采用其他合适方法建模。一般情况下，要求模型能解释80%以上的数据变异。
- 根据中成药关键质量属性或中间体关键属性的目标范围，考虑放大效应，计算出关键参数的操作范围。应对关键参数操作范围进行验证。

已上市中药

还可以根据生产数据和文献报道结果等推算确定操作范围。推算时建议采用合适的统计分析方法，例如多元回归分析。

PART III 现代中药过程质量控制技术

2、 制药工艺分析及控制策略

-----什么工艺参数需要进行控制？对于每项工艺参数应控制到什么程度？

2.5 制药工艺中的量质传递

量质传递系指中药物质和药性在制药过程中的定量传递规律。量质传递涉及的物料包括饮片、中间体和中成药。

- 采用单位质量饮片的指标成分或大类成分产量范围表示指标成分或大类成分的数量传递规律。
- 采用单位质量饮片产生的生物活性范围等指标说明有效性在制药过程中的数量传递规律。

PART III 现代中药过程质量控制技术

3、制药过程物料

中药制药过程中涉及的物料包括药材、饮片、中间体、辅料和溶剂等。物料属性参数可以是其物理的、化学的、生物学的或微生物学的特征。

- 含有关键物料属性参数的物料为关键物料。
- 应设定关键物料标准，标准中必须包括关键物料属性参数的控制范围。
- 关键物料采用放行控制。应检测每批关键物料，关键物料达到标准时，才能予以放行。

PART III 现代中药过程质量控制技术

3、制药过程物料

3.1关键物料属性参数的确定

中药新药

- 在小试、中试或生产装置上开展实验，根据实验数据确定关键物料属性参数（设置的关键物料属性参数范围应涵盖工业生产中该参数变化的范围）。
- 采用多批次（一般不少于15批）药材、饮片、中间体、辅料和溶剂等，固定工艺参数、环境参数和公用工程参数制备中成药。
- 测定所研究的药材、饮片、中间体、辅料和溶剂的各项物料属性参数。
- 以中成药关键质量属性或下游中间体关键属性为因变量，所测各项物料属性参数为自变量，建立多元线性模型。检验模型中偏回归系数的显著性，如果检验所得p值小于阈值，则可认为该项对应的参数为关键物料属性参数。阈值一般为0.05，也可根据实际情况选用其他值。

已上市中药

还可以根据生产数据和文献报道结果，采用风险管理等其他方法确定关键物料属性参数。

PART III 现代中药过程质量控制技术

3、制药过程物料

3.2关键物料属性参数的控制范围

中药新药

- **实验研究**：在小试、中试或生产装置上开展实验，研究关键物料属性参数对关键质量属性的影响。采用多批次（一般不少于15批）药材、饮片、辅料、助剂或中间体，固定工艺参数、环境参数和公用工程参数制备中成药。
- **测定所研究的药材、饮片、辅料、溶剂或中间体的关键物料属性参数。**
- **建立数学模型**：以中成药关键质量属性或下游中间体关键属性为因变量，所测各项物料属性参数为自变量，建立数学模型。一般情况下，要求模型能解释80%以上的数据变异。
- **确定控制范围**：根据中成药关键质量属性或下游中间体关键属性的目标范围，计算出关键物料属性参数的控制范围。应对关键物料属性参数控制范围进行确认。

已上市中药

还可以根据生产数据和文献资料等推算确定控制范围。推算时建议采用合适的统计分析方法。

PART III 现代中药过程质量控制技术

3、制药过程物料

3.3建立有效全过程质量标准体系（原料、中间体、成品、辅料、包材、生产过程）



PART III 现代中药过程质量控制技术

4、 建立并实现数字化先进制造系统——生产设备设施

-----如何将每项工艺参数控制在其被要求的“运行范围”之内 (如何达到控制) ?

中药生产系统的所有相关可能影响药品质量的工艺设备设施包含提取、浓缩、分离纯化、制剂、包装等全工艺流程的生产工艺设备等，在实现核心设备的基本功能以外，应通过传感器和控制系统实现设备的状态感知、数字通信、配置、优化、诊断、维护等附加能力，是先进制造技术、信息技术和智能技术的集成和深度融合。即**建立并实现数字化先进制造系统**。

PART III 现代中药过程质量控制技术

4、 建立并实现数字化先进制造系统——生产设备设施

-----如何将每项工艺参数控制在其被要求的“运行范围”之内 (如何达到控制) ?

4.1 建立并实现数字化先进制造系统

生产全过程建立集成ERP系统，生产管理系统、过程质量监测系统及自动化控制，确保产品质量稳定可控。



PART III 现代中药过程质量控制技术

4、 建立并实现数字化先进制造系统——生产设备设施

-----如何将每项工艺参数控制在其被要求的“运行范围”之内 (如何达到控制) ?

4.2先进设施核心要求

- 关键设备应在明确具体产品工艺生产要求，**制定规范操作和进行生产系统验证**（应验证单元核心设备及其组合的运行是否符合工艺设计预期要求）。
- 核心设备**应具备关键参数的数字化检测、传输、通讯、自动控制的能力**（应制定监控系统 and 自动化系统使用规范，每台仪表应定期校验合格，计算机控制系统应该通过验证，并记录相关定期校验方法及验证方法等）。
- 应基于实验和生产数据，科学地建立机理或统计等模型，**明确核心设备参数与药品质量之间的关系**；关键设备参数应在整合工艺知识、实验和生产数据等全面证据的基础上，以风险分析等方法确定优先等级，进行相应的风险管理，以评估相关的药品质量与设备之间的定量关系。
- **核心设备应具有数据自动采集和模型定期更新的能力**。核心设备应具备关键设备参数和工艺参数的自动检测、记录的能力。核心设备的质量传递模型应基于生产过程数据，定期更新，以反映设备的当前操作状态。核心设备的控制策略应基于相应的质量传递模型，采用模型预测等先进控制方法，确保药品质量的优化调控，并实现基于大数据的产品质量的持续提升。

PART III 现代中药过程质量控制技术

5、 制药过程检测与控制方法

-----如何测量产品质量属性？

5.1 制药过程参数

明确药品质量检验标准是基础；

常见工艺参数和环境参数可采用温度计、流量计、压力计、液位计、湿度计等相关仪表测量得到。重量、体积、密度、折光率、pH值、电导率等物料属性参数检测可采用相应仪表快速测得。其他若干物料属性参数的常用检测方法列表如下：

物料属性参数	检测方法
化学成分含量	液相色谱法、气相色谱法、质谱法
饮片粒径分布	筛分法
乙醇浓度	比重法、气相色谱法
固含量	干燥失重法
水含量	费休氏法、干燥失重法
光学特征	近红外光谱法、紫外光谱法、拉曼光谱法、成像法

PART III 现代中药过程质量控制技术

5、 制药过程检测与控制方法

-----如何测量产品质量属性？

5.2制药过程状态的检测与控制

- 应制订关键工艺的过程状态控制策略。过程状态既可以通过特定参数值的大小直观反映，也可以通过参数值的统计量大小来反映。
- 根据工艺特点，选择离线、在线或者旁线等方式，测定各参数随时间的变化数据。累计多批（一般不低于30批）正常工艺的数据，采用合适的统计学方法确定过程状态的控制限。
- 若根据过程状态判断是否达到过程终点，一般仅需确定上限或下限之一即可。例如，浓缩过程终点常通过浓缩液密度是否高于下限判断。
- 实际生产运行中，若检测发现过程状态超出正常控制限时，应及时采取措施进行干预。

PART III 现代中药过程质量控制技术

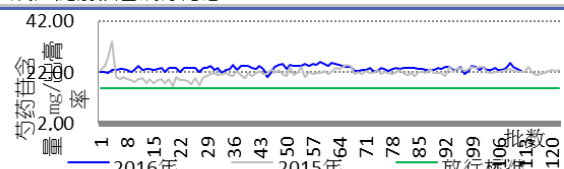
5、 制药过程检测与控制方法

-----如何测量产品质量属性？

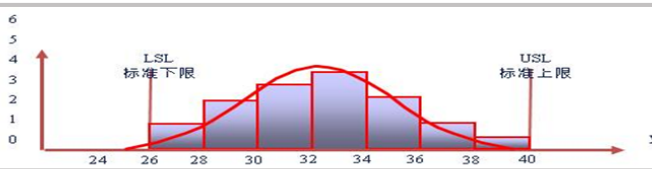
5.3数据分析与管理

“把一切数据、结论提升到准确、科学的标准上来”，采用SPC知识、Minitab软件，运用运行图、直方图、箱线图、控制图对产品关键控制指标进行质量分析。

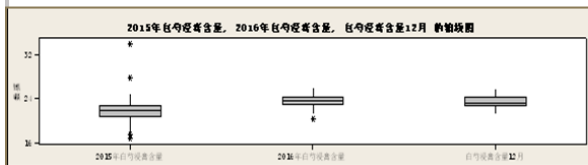
运行图：能显示数据随时间变化的趋势、与放行标准或法定标准的差距及指示何时发生了变化，从而帮助调查的开展，提前预警消除隐患



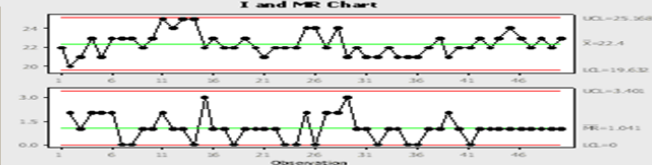
直方图：能反映出过程控制能力水平（标准、满足、不足、过剩），对生产过程质量控制措施的制定起指导作用



箱线图：查看不同条件数据分布的中心趋势；分布范围；集中数据离散程度；检查有无异常离散值，科学评价产品质量水平



控制图：对生产过程的关键质量特性值进行测定、记录、评估并监测生产过程是否处于控制状态，其单值移动极差图显示出批间一致性程度



PART III 现代中药过程质量控制技术

5、 制药过程检测与控制方法

-----如何测量产品质量属性？

5.4生产控制的持续改进

- 当获得较多临床数据时，应结合成药质检数据进行回顾分析，根据分析结果调整中成药关键质量属性及其控制要求。
- 当获得多批次工业数据后（一般不低于50批），应重新分析确定关键参数及其控制范围，和关键工艺的过程状态控制范围。
- 整理工业生产数据后，计算各参数与中成药关键质量属性的相关系数。若相关系数的显著性检验p值小于0.05，则认为关键参数。
- 确定这些批次中关键参数的变化范围，以此为依据调整参数控制上限和下限。

参数的优化范围也可以根据新数据进行调整，但是不能降低优化范围对药品质量提供保障的可靠程度。若获得更多小试或中试装置上的实验数据，应采用适当数学方法将其与工业数据结合起来建立数学模型，计算更新关键参数及其控制范围。将新获得的过程状态数据和已有过程状态数据相结合，采用适当数学方法计算获得更新后的控制上限和下限。

总结 现代中药产品质量控制

将质量源于设计QbD的理念贯彻于药品生命周期的各个阶段



构筑并不断提高产品生产过程的工艺能力

总结 现代中药产品质量控制

- 一 . 持续产品基础研究 , 药效成分清晰、作用机制安全有效
明确**
- 二 . 建立全过程产品生产标准 , 形成有效运行的全产业链质
量管理体系**
 - 1. 建立有效质量标准体系**
 - 2. 操作全过程标准化管理 , 提高制造过程工艺能力**
 - 3. 应用先进技术 , 实现产品控制策略 , 建立并逐步实现智能化制造**



感谢聆听，欢迎关注！



心脑血管健康加油站