

中药生产验证指南

国家食品药品监督管理局 药品安全监管司 组织编写
药品认证管理中心

中国医药科技出版社

中药生产验证指南

国家食品药品监督管理局 药品安全监管司 组织编写
药品认证管理中心

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

图书在版编目 (CIP) 数据

中药生产验证指南/国家食品药品监督管理局药品安全
监管司, 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心
组织编写. —北京: 中国医药科技出版社, 2003. 10

ISBN 7-5067-2821-4

I. 中… II. ①国…②国… III. 中药材—制药工
业—质量管理体系—验证—指南 IV. F426.7-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 094260 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)
发行电话: (010) 68333046
<http://www.cpi.gov.cn>
北京鑫海达印刷厂 印刷装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 30

字数 800 千字 印数 1—1000

2003 年 11 月第 1 版 2003 年 11 月第 1 次印刷

定价: 126.00 元

该书如有缺页、倒页、脱页者请与发行电话联系。

《中药生产验证指南》编委会

编写单位：国家食品药品监督管理局药品安全监管司
国家食品药品监督管理局药品认证管理中心

名誉主编：邵明立

主 编：白慧良·李武臣

执行主编：叶瑛瑛

参加编写人员：（按姓氏笔画为序）

王 玥	王富嘉	王 懋	毛国樑	叶耀成	白 健
卢其福	田惠蓉	江永萍	李文亚	李 莉	李健平
向 刚	刘立津	刘文惠	孙月英	任伟航	阮正悃
张允仁	陈小冰	余顺弟	杨存辉	杨铁山	杨悦武
武光荣	范永刚	尚颜文	章运典	黄金莲	曾会湘
樊变兰	熊 欧	戴胜勇	黎国强	魏福生	魏洪君
刘美琴	胡卫民	牟洪富	杨 晓	王义波	蔡武定
蔡祖里	魏玉璇				

参加审稿人员：（按姓氏笔画为序）

卫 良	王者雄	叶瑛瑛	白慧良	李武臣	阮正悃
张爱萍	陆廷夷	金蔼英	赵恒林	郭清伍	翁新愚
董润生					

序

为更好地贯彻《中华人民共和国药品管理法》(2001年修订)和《中华人民共和国药品管理法实施条例》，全面实施《药品生产质量管理规范》(1998年修订)，进一步提高我国药品GMP认证工作整体水平，正确引导广大中药生产企业开展好药品生产验证工作，国家食品药品监督管理局药品安全监管司和药品认证管理中心组织全国部分骨干中药生产企业的专家和工程技术人员，结合我国制药企业开展药品GMP验证工作的实践经验，编写了《中药生产验证指南》一书，为我国中药生产企业实现中药现代化、面向世界，提供借鉴和帮助。

该书内容丰富，不仅介绍了中药GMP验证的基本理论和方法，还以大量验证实例具体介绍了中药生产验证过程。我深信，该书的出版发行必将有助于我国中药GMP生产验证工作步入一个新阶段。

国家食品药品监督管理局局长

二〇〇三年十一月六日

郝海英

前 言

药品生产验证是 GMP 的关键组成部分。国家药品监督管理局成立之后,为了保证人民用药安全有效,组织修订了 GMP,把验证作为一章纳入 GMP。

中药企业在实施 GMP 过程中,经过广大科技人员的努力,结合中药生产的特点,在实践中摸索出一套中药生产验证工作的经验。为提高中药生产企业实施 GMP 的水平,促进中药现代化工作,国家食品药品监督管理局药品安全监管司、药品认证管理中心组织有关企业和专家编写了本书,供中药生产企业在验证工作中参考。

参加此书编撰的有:广州中一药业有限公司、广州敬修堂(药业)股份有限公司、广州潘高寿药业股份有限公司、上海和黄药业有限公司、上海雷允上药业有限公司、天津天士力制药股份有限公司、天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂、天津中新药业集团股份有限公司第六中药厂、正大青春宝药业有限公司、北京万辉药业集团公司、北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂、北京同仁堂股份有限公司同仁堂药酒厂、北京医药集团有限责任公司、成都康弘制药有限公司、武汉中联药业股份有限公司、青岛华钟制药有限公司、河南省宛西制药股份有限公司、湖南九芝堂股份有限公司等 18 家中药生产企业的专家和工程技术人员。在编撰此书过程中,一直得到上述单位及领导的大力支持,在此表示衷心感谢。

为了避免编撰重复,厂房设施、公用工程、检验方法验证、名词术语等内容可参考《药品生产验证指南(2003)》相关章节;清洁验证可参考《药品生产验证指南(2003)》第三篇第二章。

编写《中药生产验证指南》,我国尚属首次,难免有不足之处,望读者提出批评指正。

国家食品药品监督管理局药品安全监管司
国家食品药品监督管理局药品认证管理中心

2003 年 11 月

目 录

第一篇 总 论

第一章 概述	1	三、验证实施的管理	19
第一节 引言	2	第四章 验证过程	22
第二节 法规及 GMP 对中药生产中的验证要求	2	第一节 前验证工作程序	22
第三节 中药生产的特殊性	3	一、前验证工作程序	22
一、中药材	3	二、前验证工作的管理	23
二、中药饮片	4	第二节 同步验证工作程序	24
三、中成药	4	一、同步验证工作程序	24
第二章 中药验证方法设计	6	二、同步验证工作的管理	24
第一节 中药验证的类型与实施条件	6	第三节 回顾性验证工作程序	25
一、前验证及其实施条件	6	一、回顾性验证工作程序	25
二、同步验证及其实施条件	6	二、回顾性验证工作的管理	25
三、回顾性验证及其实施条件	7	三、回顾性验证常用的数理统计方法	25
四、再验证及其实施条件	7	第四节 再验证工作程序	26
第二节 中药验证测试方法的建立	8	一、再验证工作程序	26
一、物理测试方法	9	二、再验证工作的管理	27
二、化学测试方法	9	第五章 中药生产清洁验证	28
三、微生物测试方法	9	第一节 概述	28
四、热力学测试方法	9	一、中药生产清洁验证的特殊性	28
五、加样回收	11	二、中药生产清洁验证的重要性	28
六、挑战试验	11	第二节 中药生产清洁验证	29
第三章 验证管理	12	一、中药生产需进行清洁验证的设备	29
第一节 验证机构与组织	12	二、清洁剂的选择	29
第二节 验证文件	13	三、制定清洁 SOP 应包括的内容	30
一、验证管理的文件	13	四、清洁验证	31
二、验证项目的文件	13	五、清洁的再验证	35
三、验证项目文件的编制规程	13	第三节 验证的实例	35
第三节 验证管理	18	一、煮提浓缩设备及管道系统的清洁验证	35
一、验证工作的管理	18	二、三维运动混合机的清洁验证	37
二、验证文件的管理	19	三、旋转式压片机的清洁验证	38

第二篇 中药提取生产验证

第一章 概述	43	二、中药提取物的质量要求	45
第一节 中药提取的类型及流程	43	三、GMP 对中药提取的要求	45
第二节 中药提取的特点及要求	44	第二章 提取设备的选型及安装	47
一、中药提取的特点	44	第一节 设备选型(预确认)	47

第二节 设备安装(安装确认)	47	二、精制	59
一、安装确认的主要内容	47	第三节 浓缩、干燥	63
二、设备安装的基本要求	47	一、浓缩	63
三、管道安装的基本要求	48	二、干燥	65
第三章 常用提取方法及设备的验证	49	第四节 提取设备及管道的清洁验证	68
第一节 提取(浸出)	49	一、提取设备及管道清洁的特点	68
一、煎煮(水提取)	49	二、提取设备及管道的清洁	68
二、回流	51	三、提取设备及管道清洁验证要点	69
三、渗漉	52	第四章 中药动态提取生产验证	70
四、浸渍	54	第一节 生产工艺概述	70
五、蒸馏	55	第二节 设备验证	72
六、微波提取	55	第三节 工艺验证	82
第二节 分离、精制	56	第四节 清洗验证	84
一、固、液分离	56		

第三篇 制剂生产验证

第一章 蜜丸生产验证	87	第三节 设备验证	113
第一节 概述	87	一、验证目的	113
一、蜜丸定义	87	二、设备验证的不同阶段	113
二、蜜丸制备的质量要求	87	三、水丸生产各关键设备验证项目	116
三、蜜丸的特点	87	四、关键设备验证举例	116
第二节 厂房、设施及生产工艺流程	87	第四节 工艺验证	126
一、厂房	87	一、验证目的	126
二、设施	88	二、工艺验证方法	126
三、蜜丸生产工艺流程图	88	三、工艺验证结论	134
第三节 设备验证	90	第五节 清洁验证(略)	134
一、设备验证的目的及其分类	90	第六节 验证结果与分析及生产验证最终评 价	134
二、蜜丸生产主要设备简介	90	第三章 浓缩水丸生产验证	135
三、主要设备的验证	91	第一节 概述	135
第四节 工艺验证	100	第二节 生产工艺	135
一、工艺验证的目的及其分类	100	一、工艺流程图	135
二、关键工艺验证	100	二、关键工序质量控制点	135
三、蜜丸回顾性验证示例	101	第三节 设备验证	137
第五节 清洁验证	109	一、目的	137
一、清洁验证的目的	109	二、需验证的设备	137
二、清洁验证的原则	109	三、设备验证实例	137
三、验证方案示例	109	第四节 工艺验证	139
第二章 水丸生产验证	111	一、目的	139
第一节 概述	111	二、需验证的工序	139
第二节 水丸生产及其质量特性	111	三、验证实例概要	141
一、水丸的产品质量特点	111	第五节 设备清洗验证	141
二、水丸生产工艺流程示意图	112	一、目的	141
三、水丸生产各工序相关设备及工序质量 监控项目	113	二、本剂型需清洗验证的设备	111

三、验证实例概要	142	第五节 回顾性验证及数理统计方法	223
第六节 产品验证	143	一、控制图的选用	223
第四章 浓缩水蜜丸生产验证	144	二、颗粒剂干燥工艺的回顾性验证和数理 统计分析	224
第一节 概述	144	三、控制图的观察分析	227
第二节 浓缩水蜜丸的工艺流程	144	四、验证报告	228
一、机制丸工艺流程	144	第六章 糖浆剂、煎膏剂生产验证	229
二、泛制丸工艺流程	145	第一节 概述	229
第三节 验证项目的组织及实施	145	第二节 生产工艺流程	229
一、验证组织及其职能	145	一、糖浆剂生产工艺流程	229
二、验证方法	146	二、煎膏剂生产工艺流程	229
三、验证步骤	146	第三节 设备验证	229
第四节 验证项目	147	一、设备验证	229
一、厂房设施验证	147	二、设备验证实例	232
二、设备验证	148	第四节 工艺验证	236
三、工艺验证	148	一、验证目的	236
四、清洁验证	155	二、验证方法	236
第五节 数理统计方法在验证中的应用	156	三、工艺验证结论	237
一、直方图在同步验证中的应用	156	四、工艺验证实例	237
二、控制图在回顾性验证中的应用	160	第五节 清洁验证	239
第六节 再验证	162	一、目的	239
一、分类	163	二、验证方法	239
二、再验证的实施	163	三、清洁验证实例	240
附录:浓缩水蜜丸各工序验证表格示例 ..	164	第七章 巴布膏剂生产验证	243
第五章 片剂、胶囊剂、颗粒剂生产验证	169	第一节 概述	243
第一节 预确认	169	第二节 生产工艺流程图	243
一、厂房设施预确认	169	第三节 厂房与设施	243
二、相关公用工程及设施预确认	174	第四节 设备验证	244
三、设备采购预确认	176	一、设备一览表及主要设备生产能力	244
第二节 设备验证	178	二、高速搅拌机验证	244
一、提取分离设备	178	三、涂布机、排列机验证	246
二、干燥设备	184	第五节 工艺验证	250
三、粉碎过筛设备	189	一、目的	250
四、制粒设备	192	二、工艺验证方法	250
五、混合设备	196	三、中药巴布膏剂工艺验证示例	251
六、压片设备	198	第六节 清洁验证	251
七、包衣设备	200	一、高速搅拌机清洁验证	251
八、硬胶囊灌装设备	204	二、涂布机、排列机清洁验证	254
九、包装设备	207	第八章 中药口服液生产验证	257
第三节 工艺验证	214	第一节 概述	257
一、概述	214	一、中药口服液生产工艺流程	257
二、片剂工艺验证	215	二、与中药口服液相关的法规、标准	258
三、硬胶囊剂工艺验证	219	第二节 设备验证	259
四、颗粒剂工艺验证	220	一、设备验证概述	259
第四节 清洁验证	222		

二、设备验证	261	六、设备验证实例	330
第三节 工艺验证	274	第四节 工艺验证	332
一、验证前的检查	274	一、工艺验证的目的	332
二、验证内容及合格指标	275	二、工艺验证的方法	332
三、工艺验证范例	278	三、工艺验证实例	333
第四节 清洁验证	283	第五节 清洗验证	334
一、清洁验证概述	283	一、目的	334
二、口服液设备的清洁验证	284	二、验证方法	334
三、清洁验证范例	286	第六节 再验证与回顾性验证	335
第五节 口服液包装容器的验证	287	一、变更后的重新验证	335
一、口服液的包装容器概述	287	二、定期的再验证	335
二、口服液包装与产品质量稳定性的关系	287	三、回顾性验证	335
三、口服液包装容器的验证	288	第十一章 酒剂生产验证	337
四、口服液包装容器的再验证	288	第一节 概述	337
第九章 滴丸剂生产验证	290	第二节 厂房、设施及工艺流程	337
第一节 概述	290	一、厂房	337
一、验证及滴丸剂的基本概念及特点	290	二、设施	337
二、滴丸剂验证所涉及的范围	290	三、工艺用水	337
第二节 滴丸剂工艺流程图	290	四、酒剂生产工艺流程图	337
第三节 滴丸剂生产验证	291	第三节 设备验证	338
一、设备验证	291	一、目的及分类	338
二、工艺验证	294	二、酒剂生产的主要设备	338
三、产品验证	297	三、酒剂生产主要设备验证	340
第四节 滴丸剂生产验证示例	297	第四节 工艺验证	345
一、计算机控制的滴丸自动生产线验证示例	297	一、目的	345
二、非计算机控制滴丸设备验证示例	311	二、验证方法	346
第五节 中药制剂检验方法的验证	316	第五节 清洁验证	349
一、检验方法验证的重要性及意义	317	一、目的	349
二、中药制剂的复杂性与检验方法的关系	317	二、验证方法	349
三、检验方法验证的有关说明	317	第十二章 中药酊剂(外用)生产验证	352
四、中成药制剂检验方法验证的基本步骤	318	第一节 概述	352
五、检验方法验证基本内容	319	一、中药酊剂(外用)生产流程	352
六、检验方法验证示例	323	二、中药酊剂(外用)的质量要求	352
第十章 中药软胶囊剂生产验证(压制法)	328	三、相关的标准和法规	353
第一节 概述	328	第二节 设备设施	353
第二节 软胶囊剂生产工艺流程图	328	一、中药酊剂(外用)的主要生产设备	353
第三节 设备验证	329	二、设备验证	353
一、目的	329	第三节 包装容器验证	357
二、预确认	329	一、概述	357
三、安装确认	329	二、包装容器验证示例	357
四、运行确认	329	第四节 生产验证	359
五、性能确认	329	一、预确认	359
		二、工艺验证	360
		第五节 验证文件管理	360

第十三章 橡胶膏剂生产验证	361	第六节 小结	394
第一节 概述	361	第十五章 搽剂生产验证	395
第二节 生产工艺流程图	361	第一节 概述	395
一、溶剂展涂法	361	第二节 生产工艺流程图	395
二、热压展涂法	361	第三节 厂房及设施验证	395
第三节 厂房及设施验证	362	第四节 设备验证	396
第四节 设备验证	362	一、目的	396
一、目的	362	二、设备验证四个阶段及其方法	396
二、设备验证四个阶段及其方法	362	三、设备验证	397
三、设备验证	364	第五节 工艺验证	398
第五节 工艺验证	365	一、目的	398
一、目的	365	二、工艺验证的方式和条件	398
二、工艺验证的方法	365	三、工艺验证项目	399
三、工艺验证内容	366	四、工艺验证实例	400
第六节 清洁验证	367	第六节 清洁验证	404
一、目的	367	一、目的	404
二、清洁验证内容	367	二、清洁验证内容	405
第十四章 中药注射剂生产验证	370	三、清洁验证实例	405
第一节 中药注射剂验证概述	370	第十六章 栓剂生产验证	408
第二节 厂房和公用系统验证	371	第一节 概述	408
一、厂房及空气净化系统验证	371	第二节 预确认	408
二、生产用水系统验证	379	一、厂房设施预确认	408
三、生产用气(惰性气体及压缩空气)的验证	382	二、设备采购预确认	408
第三节 设备验证	383	三、相关公用工程预确认	409
一、冷藏沉降罐的验证	383	第三节 设备验证	409
二、终端过滤器的验证	386	一、中药提取浓缩干燥设备	409
三、洗瓶机的验证	387	二、基质处理设备	409
四、灭菌设备验证	387	三、配制设备	410
第四节 工艺验证	388	四、均质设备	411
一、中药注射剂工艺验证的基本内容和一般步骤	388	五、灌装成型联动设备	412
二、中药注射剂工艺验证的主要技术指标	388	第四节 工艺验证	413
第五节 清洁验证	393	一、提取浓缩干燥工艺验证	413
		二、栓剂制备工艺验证	413

附录:工艺验证与常用数理统计方法

第一节 工艺验证	416	第二节 常用数理统计方法	432
一、概述	416	一、概述	432
二、工艺验证方式与条件	417	二、统计量	433
三、工艺验证的相关内容	418	三、统计检验	434
四、工艺验证程序	420	四、控制图	436
五、工艺验证内容	420	五、工序能力与工序能力指数	445
六、工艺验证文件	421	六、相关与回归	446
七、验证示例	423		

第一篇 总 论

中药是以中医理论为基础,有着独特的理论体系和应用形式的天然药物。中药是我国优秀的民族遗产,已为中华民族的繁荣和昌盛作出了不可估量的贡献。在世界医学、药学发展史上有着重大的影响,特别是当前在国际上“人类要回归大自然”的潮流影响下,我国的中药更加受到世界各国人民的重视和青睐,“中药热”已在全球蓬勃兴起,信赖和广泛使用中药的国家和人口越来越多。弘扬和促进中药制药事业的发展和 innovation,是现代中药界人士共同努力的目标。

药品生产质量管理规范(以下简称 GMP)是药品生产企业必须遵守的法规,而验证是 GMP 的重要组成部分。近年来,随着制药事业的不断发展,人们对化学合成药生产过程中验证的研究已经到了十分深入和广泛的程度,验证的概念已被人们所接受,但对中药如何开展验证还处于起步阶段,特别是中药制剂的特殊性对开展验证工作具有强烈的挑战性,本书就中药如何开展验证工作的问题进行探讨,将近年来在中药验证过程中有关“验证方法的建立”和“主要剂型的验证”等经验的积累介绍给大家,对中药企业开展验证工作具有一定的参考价值。

第一章 概 述

中药生产相对于其它行业具有高技术、高风险和高投入的特点,为技术密集型产业。中药品种在临床使用达数千种之多,以其有效性、多靶点、相对低毒性等鲜明特点,越来越被国际上所公认。人们对中药的植物药、矿物药、动物药进行了深入的研究,使中药的生产有了极大的发展和空前的飞跃,从传统生产的丸散膏丹发展成为目前所生产的片剂、胶囊剂、颗粒剂、口服溶液剂、合剂、糖浆剂、酒剂、注射剂、粉针剂、气雾剂、栓剂、膜剂、滴眼剂、滴鼻剂、滴丸剂、生物制剂等众多剂型。不久的将来,缓释制剂、控释制剂、靶向技术、超临界萃取、柱分离、冷冻干燥等技术的应用将大大推进中药现代制剂的发展进程。

现代中药制剂不仅从生产工艺技术上,现代药效学与药理学技术上,而且也从分析检测的手段、方法、设备等其它学科技术的发展中得到了提升,取得了巨大的成功。尽管如此,祖先留给我们宝贵的中药财富仍有许多为现代人近期内所不能解释,临床应用中证实有效的中药却未能找到有效成分、结构及作用机理等,这说明我们现在所掌握的技术、仪器尚不能充分揭示中药的内在机理,特别是其多靶点的作用。中国是多民族的国家,中药作为我们中华民族传统用药存在着地区差异。也正是因为中药存在科学的、深奥的、丰富的内涵对世人的巨大挑战,激励着人们无限的创造力,去解释、揭示中药及其制药过程,为此人们认识了验证,并将验证的手段引入了中药生产过程。验证和中药制剂技术相互依托,相辅相成,促进了新技术、新的验证方法的不断创新和发展,最终服务于人类健康事业。

第一节 引 言

验证是企业实施 GMP 的基础,生产企业通过建立验证方法得到书面的证据,以保证企业能始终如一的生产出符合国家法定标准的合格产品。验证使我们知道了企业在干什么、为什么干、应该制定哪些文件,所编写的文件依据是什么。另外,从经济角度讲,我们不可能使用连我们自己都没有把握能生产出合格产品的机器;不会使用那些不胜任本职工作的人员。只有在原辅料、包材、半成品、成品经检验合格,生产过程验证合格的情况下,对中成药的质量方可做出承诺。

药品生产验证范围一般包括如下几方面内容:

1. 厂房设施验证
2. 净化空调系统验证
3. 水系统验证
4. 公用工程验证及介质验证
5. 设备验证
6. 工艺验证
7. 产品验证
8. 清洁验证
9. 消毒验证
10. 灭菌验证
11. 检验方法验证
12. 计算机验证

验证的价值就在于它能使企业成本降低、工艺稳定和成品的最终质量有保证。使首次操作就能成功,对生产产生积极的影响,企业具有了可持续发展能力。验证还可以减少返工成本,减少或杜绝质量索赔,避免玷污企业和产品的声誉而导致销量下降状况的发生。减少部门之间、管理层和工人间的摩擦,给企业带来了丰厚的回报。

第二节 法规及 GMP 对中药生产中的验证要求

有关“验证”的概念,世界上是由美国 FDA 于 1976 年首次提出的。在多年的管理实践中,人们充分认识到检验终产品质量、实施过程控制仍不能保证产品质量,污染事件、不稳定因素仍然经常发生,只有验证才是企业实施 GMP 的关键所在,人们对验证技术的研究和实践,使 GMP 的实施有了质的飞跃,是最为有效的管理手段之一。

我国 GMP(1998 年修订)附则第八十五条,验证的含义是:“证明任何程序、生产过程、设备、物料、活动或系统确实能达到预期效果的有文件证明的一系列活动”。该版在给出“验证定义”的基础上,又将验证专项列为一个单独的章节,详细阐明了国家对验证管理及验证范围的法定要求。具体条文如下:

第五十七条 药品生产验证应包括厂房、设施及设备安装确认、运行确认、性能确认和产品验证。

第五十八条 产品的生产工艺及关键设施、设备应按验证方案进行验证。当影响产品质量的主要因素,如工艺、质量控制方法、主要原辅料、主要生产设备等发生改变时,以及生产一定周期后,应进行再验证。

第五十九条 应根据验证对象提出验证项目、制定验证方案,并组织实施。验证工作完成后应写出验证报告,由验证工作负责人审核、批准。

第六十条 验证过程中的数据和分析内容应以文件形式归档保存。验证文件应包括验证方案、验证报告、评价和建议、批准人等。

附录一总则第4点

药品生产过程的验证内容必须包括:

- (1)空气净化系统
- (2)工艺用水系统
- (3)生产工艺及其变更
- (4)设备清洗
- (5)主要原辅材料变更

无菌药品生产过程的验证内容还应增加:

- (1)灭菌设备
- (2)药液滤过及灌装(分装)系统

第三节 中药生产的特殊性

中药材、中药饮片、中成药是中药生产行业的三大支柱,也是中药生产的独特之处。其中前两个方面是中成药生产的物质基础,也是中药实施验证的关键影响因素所在。因此对这些影响因素进行分析,在尽可能了解各因素的前提下,对中成药生产制剂开展验证工作具有十分重要的意义。

一、中药材

1. 中药材来源

通常中成药所使用的中药材来源广泛,主要包括植物、动物、矿物、生物及其发酵物。由于各类药材之间存在着极大的差异,这使得中药材的前处理过程中存在着很大的不同,验证内容也不相同。

2. 药用部位

常用的中药入药部位:植物药材有根、茎、叶、花、果实、种子、全草。动物药材有甲壳、皮肤、角、胆、外生殖器、全部虫体等不同的组织器官。矿物药也有不同矿源来源。这些药用部位的不同,使得其加工、炮制工艺有很大的不同。

3. 产地

我国疆土辽阔,地跨温带、亚热带、热带及高寒地带等不同气候带。地貌复杂,有平原、丘陵、高原。因此,构成了各种不同的水土、气候、日照等区域性特征的生态环境,尽管同为一种药材,因产地不同,其品质上也存在着差异。因而为那些水质、土壤、气候等生长条件相适宜的药材提供了有利的生长环境,使许多药材形成了带有产地、气候、土壤特征的“地道药材”。因此在验证过程中发现,符合中国药典标准的不同产地的相同品种药材其提取物或分离物的收率上会存在着较大的差异。这就是我们在验证过程中应首先确认产地,然后再进行验证的原因所在。

例如:东北辽西、河北承德一带是延胡索的主要产地,其有效成分总生物碱含量远远高于浙江产地的延胡索药材。

4. 重金属与农药残留物

中药生产中还有一个很重要的问题就是重金属超标及农药残留物超标现象,超标的主要原因是中药材在种植过程中引入的,为防治病虫害药农可能使用一些农药喷洒到药材原植物上,导致了少数药材可能会有农药残留物,影响药材质量。另一方面,由于种植地域的土质不同,生产加工工艺不同均可在中药产品中残留有微量重金属,因此在开展验证工作时,中药材的重金属及农药残留物是今后验证工作的重点(当然处方中含有重金属的方剂应另作研究)。

综上所述,中药材的来源、产地、药用部位等存在着诸多可变因素,因此对中药材的控制及其验证原则应首先符合国家 GAP 要求,同时还要考虑重金属、农药残留物的达标问题。

二、中药饮片

中国药典 2000 年版一部附录“药材炮制通则”是这样规定的:“药材炮制是将药材通过净制、切制或炮炙操作,制成一定规格的饮片,以适应医疗要求及调配、制剂的需要,保证用药安全和有效”。由此可知中药的疗效并非仅仅是原药材的疗效,而与中药饮片的加工质量有着重要的关系。炮制工艺技术是中药饮片加工的核心技术,故讲到中药饮片的特点,就必须研究中药的炮制。

1. 净制

净制是中药饮片加工的第一道工序。净制的目的是择取规定的药用部位,除去非药用部位和杂质。经净制后的药材称为“净药材”。而切制和炮制必须使用净药材。

2. 切制

切制是中药饮片加工的第二道工序。主要是将净制后的药材经过软化切成一定规格的片、丝、块、段等,这样不仅有利于调配、制剂和进一步的炮制,也有利于药材的提取。在切制前对药材的软化处理(如浸润等)有可能降低疗效,一般不改变药性。

3. 炮炙

炮炙的目的主要是降低毒副作用,改变或缓和药物的药性,增强疗效,便于调剂和制剂。

炮炙就是将净制、切制后的生药材进行火制或水火共制的一种炮炙工艺。包括炒、烫、煨、蒸、煮、炖,酒制、醋制、盐制、糖制、姜汁制等炮炙加工工艺处理。

中药材经过炮制后人药是中药饮片加工的一大特点,中药炮制会对中药材的功效产生直接影响。经过炮制后的药材是否达到了减毒、增效、缓和药性或产生新的尚未发现的功效,是国家有关部门在制定中药炮制规范之前应确定的内容,不是中药制药企业验证的内容。中药企业应严格执行中药炮制规范,在执行的过程中是否达到炮制规范所规定的饮片标准是中药验证的关键。由于受到历史条件的限制,炮制加工尚处于手工、部分机械的操作阶段,还受到药材炮制前后质量变化测定方法的限制,缺乏这方面的数据积累,目前开展炮制加工工艺验证工作尚有一定的难度,药厂可根据自己的实际情况,积累经验和数据,提高加工过程的可控制性,选择那些适宜的检测方法和质量标准,尽早实施中药炮制加工生产工艺的验证。

三、中成药

在中成药生产加工过程中,其提取、浓缩、分离、干燥是中药制剂所特有的。在中成药制剂生产加工过程中,其丸剂(包括蜜丸、水丸、水蜜丸、糊丸、浓缩丸、蜡丸等)、煎膏剂、膏剂、胶剂、流浸膏剂、浸膏剂、露剂、药酒等制剂是中药制剂区别于化学药制剂的鲜明特点。由于其加工工艺的特殊性,决定了其质量控制点和化学药制剂是不同的,因此验证关心的特殊要点就在于此。

中成药的制剂工艺如配制、压片、包衣、包装等与化学合成药制剂工艺基本相同,只是在药物的黏性、油性、吸湿性等方面给制剂工艺带来了更大的困难;尤其在液体制剂的微粒控制、灭

菌温度、澄明度等方面更要注意到中药的特点。

以上所述是中药生产所独有的特点,也是中药生产特殊性的所在,已延续了几千年的历史,为中药制剂的发展奠定了基础。在进行验证时要充分注意这些“个性”的内容,完成好中药验证工作。

北京医药集团有限责任公司 刘立津

第二章 中药验证方法设计

第一节 中药验证的类型与实施条件

中药制剂生产因中药材和产品要求的不同,其生产方式多种多样,验证方式也随之多样化,但总体归纳起来可分为前验证、同步验证、回顾性验证和再验证四大类型。具体详述如下:

一、前验证及其实施条件

1. 前验证

所谓前验证是指一项工艺、一个过程、一个系统、一个设备或一种材料在正式投入使用前按照设定验证方案进行的验证。

前验证强调的是期前行为,描述的是一切从零开始的验证,目的是杜绝先天性缺陷。也是实现新建厂房、新设备、新产品、新工艺等移交使用部门(如生产部门)的必要条件,我们常说的交钥匙工程也应以前验证的结束为递交界限。

2. 前验证的实施条件

(1)企业开发或购买的新产品、新设备、新工艺、新辅料、新的内包装材料、新的检验方法等,均应进行前验证。

(2)凡应进行前验证的项目在生产或使用前须完成前验证工作,否则不得生产或使用。

3. 前验证的适用范围

(1)新产品的投产

(2)新厂房与设施、新系统的投入使用

(3)新方法、新工艺、新技术的引入

(4)新的质量标准、新检验方法的使用

(5)新的管理文件的发布使用

二、同步验证及其实施条件

1. 同步验证

所谓同步验证是指在某项工艺运行的同时进行的验证,并从工艺运行的过程中获取数据,以证明该工艺达到预定要求。

同步验证始于工艺运行的开始,止于工艺运行的结束。因此该验证方式在技术上存在着一定的风险,一旦失败就会带来产品的损失。通常对人员素质和经验、验证方案等应有较严格的要求。应慎用,最好选用前验证。

2. 同步验证的实施条件

(1)对所验证产品的“加工工艺过程”(如片剂的喷雾干燥……)有一定的经验和把握,此时方可进行同步验证,否则不能进行同步验证。

(2)同步验证的检验方法必须经过验证(指非法定性检验方法),取样计划完整,验证方案严密,生产现场监控严格、有效。

3. 同步验证的适用范围

主要适用于非无菌工艺的验证。