

中试研究在中药制剂研发过程中的现状分析

闫治攀, 李喜香*

(甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050)

摘要: **目的** 探讨中试试验在中药制剂研发过程中的现状。**方法** 以“中药制剂”“中试试验”“中试验证”等为检索词或者主题词, 检索近 11 年中国知网数据库中涉及中试试验研究的中药制剂文献, 参考《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》等技术指导原则, 采用频次统计法对中试试验中关键考察点实验场所、原辅料的质量控制、试验规模及批次、关键工艺(技术)参数的验证及确认、中间品和成品的内控质量标准的制定与修订、设备的适用性、研究数据的完整性以及生产工艺的可行性 8 个方面在中药制剂研发过程研究现状进行分析。**结果** 纳入研究的文献有 407 篇, 其中期刊、会议以及报纸文献 87 篇, 硕博论文文献 320 篇。13.76% 的文献中试试验场所符合药品 GMP 要求, 25.06% 的文献建有原辅料质量标准, 96.31% 的文献产品批次和 70.33% 的文献理论中试规模符合要求, 工艺参数平均验证及确认率为 5.12%, 内控质量指标的平均考察率为 18.18%, 设备适用性考察率仅为 17.20%, 研究数据主要集中在批号、投料量和成品率, 实验过程中关键中试数据丢失, 记录不完整。**结论** 本研究依据相关技术指导原则, 对中药制剂中试试验研究现状进行分析, 并对常见问题提出相应的解决策略, 可为中药制剂的研发及成果转化提供参考。

关键词: 中试研究; 中药制剂; 研发; 现状分析

中图分类号: R943

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)02-0593-10

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.02.035

中药制剂的中试研究是指在中医药理论指导的基础上完成实验室系列工艺研究后, 选择符合药品生产质量管理规范(GMP)条件的车间, 采用与生产基本相符的条件进行工艺放大研究的过程。中试研究通过对工艺参数的探索、积累、修订与完善, 为工艺参数的工业化生产过渡、生产设备的选型、制订或修订中间体和成品质量标准提供依据, 旨在验证实验室工艺的合理性, 保证生产工艺稳定性和可操作性, 使其更符合实际的工业化生产, 保证中药制剂安全有效和质量可控, 同时根据生产周期、原材料消耗、动能消耗、人力成本等指标进行初步的成本核算等。通过中试研究, 可发现工艺、生产成本和劳动保护等方面存在的问题, 减少中药制剂研发的风险。

自 1993 年原国家药品监督管理局发布的《中药新药研究的技术要求》至 2020 年 11 月国家药品监督管理局药品审评中心发布的《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》, 已有 6 部技术指导原则对中药制剂中试研究进行了相关的指

导^[1], 但关于中药制剂中试研究现状分析的文献鲜有报道。本研究通过检索近 10 年中国知网涉及中药制剂中试研究文献, 并依据相关技术指导规范, 对中药制剂的中试研究现状进行分析, 以期为中药制剂的中试研究提供参考。

1 材料和方法

1.1 文献检索方法 以中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)为检索数据库, 采用高级检索方式, 检索范围为学术期刊、学位论文、会议、报纸、标准、成果、学术辑刊、特色期刊、专利、年鉴以及文库, 检索时限为 2013 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日, 分别以“中药制剂”“中试试验”和“中试验证”等为检索词或者主题查阅重复文献, 并查阅检索文献的参考文献进行补充。

1.2 研究对象及纳入标准 以国内医药学及相关期刊发表的有关中药制剂研发过程中含有中试研究的文献为研究对象^[2]。

1.3 排除标准 综述性文献、临床研究文献、配

收稿日期: 2025-09-09

基金项目: 甘肃省药品监督管理局科研项目(2023GSMPA041); 甘肃省第五批五级中医医师承教育项目(甘中医药发[2024]49号)

作者简介: 闫治攀(1988—), 男, 硕士, 主管中药师, 研究方向为中药新制剂研究与开发。E-mail: yanzhipan0403@126.com

*通信作者: 李喜香(1968—), 女, 硕士, 主任中药师, 研究方向为中药新制剂研究与开发。E-mail: lixixiang929@163.com

方颗粒相关文献以及中药制剂仅对单一工序进行中试研究的文献。

1.4 数据规范

1.4.1 中药制剂剂型的规范 依据2020版《中国药典》第四部通则中的制剂通则(0100),将中药制剂剂型分为片剂、注射剂、胶囊剂、颗粒剂、眼用制剂、鼻用制剂、栓剂、丸剂、软膏剂、乳膏剂、糊剂、吸入制剂、喷雾剂、气雾剂、凝胶剂、散剂、糖浆剂、搽剂、涂剂、涂膜剂、酊剂、贴剂、贴膏剂、口服溶液剂、口服混悬剂、口服乳剂、植入剂、膜剂、耳用制剂、洗剂、冲洗剂、灌

肠剂、合剂、锭剂、煎膏剂、胶剂、酒剂、膏药、露剂、茶剂等^[3-4]。

1.4.2 工艺步骤的规范 依据《中药药剂学》(均为中国中医药出版全国中医药行业高等教育“十二五”规划教材社新世纪第9版)中药制剂制备过程分为前处理工艺和成型工艺,其中前处理工艺包括药材的炮制、粉碎、混合、提取、分离、精制、浓缩、干燥等工艺步骤,而成型工艺因剂型不同而复杂多样,如颗粒剂的制粒、干燥、整粒工艺,片剂的压片、包衣工艺,胶囊剂的填充、抛光工艺等^[5],详见表1。

表1 工艺步骤名称规范

| 归类名称 | 归类前名称 |
|-----------|---|
| 提取 | 水提取、醇提取、醇水双提、酸碱提取、渗滤提取、浸渍提取、挥发油提取、超声提取、超临界CO ₂ 流体提取、匀浆提取 |
| 分离 | 常压过滤、减压过滤、膜过滤 |
| 精制 | 静置、离心、乙醇沉淀、大孔吸附树脂、ZTC4、壳聚糖、硅藻土、正丁醇等精制方法 |
| 浓缩 | 常压浓缩、减压浓缩 |
| 干燥 | 常压干燥、减压干燥、喷雾干燥、冷冻干燥 |
| 制粒 | 湿法制粒、干法制粒、喷雾干燥制粒、流化床制粒、一步制粒 |
| 片剂制备 | 压片、包衣 |
| 制丸 | 泛制、塑制、滴制、侧喷制丸、挤出制丸、丸剂包衣、选丸 |
| 胶囊制备 | 胶囊填充、滴制胶囊、压制胶囊、胶囊抛光、胶囊干燥 |
| 合剂配制 | 合剂(口服液)配制、分装、灭菌 |
| 栓剂配制 | 基质熔融、料液配制、栓剂灌装、栓剂冷却、栓剂分装 |
| 软膏剂、乳膏剂配制 | 料液配制、软膏剂和乳膏剂分装 |
| 凝胶剂配制 | 料液配制、凝胶剂分装 |
| 贴膏剂配制 | 料液配制、贴膏剂涂布、贴膏剂裁切、贴膏剂晾膏、贴膏剂分装 |
| 煎膏剂配制 | 煎膏剂收膏、煎膏剂分装、煎膏剂晾膏 |

1.4.3 质量控制指标的规范 依据2020版《中国药典》第一部成方制剂和单味制剂、第四部通则中的制剂通则(0100)和《中药制剂分析》(中国中医药出版全国中医药行业高等教育“十二五”规划教材社新世纪第9版)对中间品和成品质量控制指标进行规范^[3,6-7],详见表2。

表2 中间品和成品质量控制指标名称规范

| 归类名称 | 归类前名称 |
|-------|----------------------|
| 成分转移率 | 成分转移率、转移率、成分保留率、保留率 |
| 水分 | 水分、含水量 |
| 粒度 | 粒度、颗粒粒径、粒径 |
| 重量差异 | 重量差异、片重、片重差异、丸重、丸重差异 |
| 装量差异 | 装量差异、装量、分装差异、包装差异 |
| 澄明度 | 澄明度、澄清度 |
| 干膏率 | 干膏率、出膏率、固含物 |
| 微生物限度 | 微生物限度、微生物、卫生学 |
| 鉴别 | 鉴别、薄层鉴别、薄层 |
| 性状 | 性状、外形、外观 |

1.4.4 实验设备的规范 依据《制药机械术语》

(中华人民共和国国家标准 GB/T15692—2024)《中药药剂学》(中国中医药出版全国中医药行业高等教育“十二五”规划教材社新世纪第9版)对实验室和中试研究设备进行规范化处理^[5,8],结果见表3。

1.5 数据统计分析 采用Excel 2020软件对中试实验研究过程中关键设备、工艺和质量等考察点进行频次统计分析^[9]。

2 结果

2.1 文献检索结果 在设定的检索条件下,共检索到相关文献1164篇文献,按照“1.3”项下排除掉不符合要求的文献,符合纳入标准的文献共计407篇,其中期刊、会议及报纸文献87篇,硕博论文320篇。12年间,中药制剂在研究开发过程中涉及中试研究的文献呈现先上升后下降的趋势,其中2016年达到峰值;发表单位包括药品企业、药品检验监督机构、高校和科研院所、医疗机构以

表3 实验设备名称规范

| 归类名称 | 归类前名称 |
|----------|--|
| 多功能提取设备 | 多功能提取设备、多功能提取罐、多功能提取机组、多功能提取浓缩罐、中试提取浓缩机组、中药多功能煎煮设备、热回流提取浓缩机组 |
| 提取罐 | 提取罐、蒸电两用提取罐、直筒提取罐、正锥提取罐 |
| 夹层锅 | 夹层锅、倾斜式敞口锅、不锈钢夹层蒸汽锅、可倾倒式夹层锅 |
| 超声波提取设备 | 超声提取设备、超声提取仪、超声波提取器 |
| 压滤机 | 压滤机、液压压滤机、板框压滤机、千斤顶厢式压滤机 |
| 离心机 | 离心机、台式离心机、高速离心机 |
| 浓缩罐 | 浓缩罐、低温浓缩罐、球形浓缩罐 |
| 减压浓缩设备 | 减压浓缩设备、刮板真空浓缩罐、真空减压浓缩器、真空浓缩锅(器)、真空减压浓缩锅、减压浓缩罐 |
| 外循环浓缩设备 | 外循环浓缩设备、外循环真空浓缩机回收机组、外循环单效浓缩器、外循环双效浓缩器 |
| 单双效浓缩设备 | 单双效浓缩设备、双效浓缩机组、单效蒸发器 |
| 真空干燥箱 | 真空干燥箱、减压干燥箱、低温真空干燥箱、真空板式干燥箱、真空带式干燥箱 |
| 热风干燥箱 | 热风干燥箱、远红外热风循环烘箱、鼓风干燥箱、蒸汽循环烘箱 |
| 微波干燥机 | 微波干燥机、微波真空干燥箱、隧道式微波干燥灭菌机 |
| 流化床制粒机 | 流化床制粒机、流化床制粒包衣机、多功能流化床制粒机、一步制粒机、沸腾制粒机、多功能沸腾制粒机 |
| 湿法混合制粒机 | 湿法混合制粒机、高速湿法混合制粒机、高效湿法混合制粒机 |
| 旋转式制粒机 | 旋转式制粒机、旋转式颗粒机、快速搅拌剪切制粒机 |
| 整粒机 | 整粒机、快速整粒机、锥形整粒机 |
| 全自动栓剂生产线 | 全自动栓剂生产线、HY-U型自动栓剂生产设备 |
| 真空乳化搅拌机 | 真空乳化搅拌机、真空乳化搅拌设备、真空均质机 |

及校企和医企联合，其中以高校和科研院所研究为主；纳入标准的中药制剂主要包括颗粒剂、胶囊剂、片剂、丸剂、合剂、栓剂、凝胶剂、软膏剂、煎膏剂、注射液、洗剂、贴膏剂、散剂、乳膏剂、

酒剂、喷雾剂、搽剂、涂膜剂、气雾剂和酊剂 20 个剂型^[3-4]，其中颗粒剂、胶囊剂、片剂、合剂和丸剂占总量的 86.74%，见表 4~6。

表4 407 篇文献发表年度的分布

| 年度 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|------|------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|
| 数量/篇 | 23 | 47 | 49 | 62 | 47 | 32 | 33 | 28 | 34 | 16 | 26 | 10 |
| 占比/% | 5.65 | 11.55 | 12.04 | 15.23 | 11.55 | 7.86 | 8.11 | 6.88 | 8.35 | 3.93 | 6.39 | 2.46 |

表5 407 篇文献发表单位统计表

| 发表单位 | 高校、科研院所 | 药品企业 | 医疗机构 | 校企、医企联合 | 药品检验监督机构 |
|------|---------|-------|------|---------|----------|
| 数量/篇 | 336 | 52 | 39 | 5 | 4 |
| 占比/% | 82.56 | 12.78 | 9.58 | 1.23 | 0.98 |

表6 407 篇文献中药制剂剂型统计表

| 剂型 | 数量/篇 | 占比/% | 剂型 | 数量/篇 | 占比/% |
|-----|------|-------|-----|------|------|
| 颗粒剂 | 188 | 46.19 | 软膏剂 | 4 | 0.98 |
| 胶囊剂 | 68 | 16.71 | 注射液 | 4 | 0.98 |
| 片剂 | 42 | 10.32 | 洗剂 | 4 | 0.98 |
| 合剂 | 33 | 8.11 | 散剂 | 3 | 0.74 |
| 丸剂 | 22 | 5.41 | 酒剂 | 2 | 0.49 |
| 贴膏剂 | 7 | 1.72 | 喷雾剂 | 2 | 0.49 |
| 栓剂 | 7 | 1.72 | 搽剂 | 2 | 0.49 |
| 煎膏剂 | 6 | 1.47 | 气雾剂 | 1 | 0.25 |
| 乳膏剂 | 5 | 1.23 | 酊剂 | 1 | 0.25 |
| 凝胶剂 | 5 | 1.23 | 涂膜剂 | 1 | 0.25 |

品监督管理局发布的《中药新药研究的技术要求》至 2020 年 11 月国家药品监督管理局药品审评中心发布的《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则（试行）》已有 6 部技术指导原则^[1]。这些技术指导原则指出中试研究主要的内容为：①实验场所；②原辅料的质量控制；③中试研究的规模及批次；④关键工艺（技术）参数的验证及确认；⑤中间品和成品的内控质量标准的制定与修订；⑥中试设备适用性的考察；⑦中试研究数据的完整性；⑧生产工艺的可行性分析；⑨生产过程中的风险控制及劳动保护；⑩生产成本的核算，本研究将从以上 10 个方面对中试研究在中药制剂开发过程中的研究现状进行分析。

2.2 相关法律法规对中药制剂中试研究技术指导分析 通过查阅分析国家药品监督管理局 (<https://www.nmpa.gov.cn>) 网站中关于中试研究技术指导技术相关信息，结果自 1993 年原国家药

2.3 实验场所条件分析 通过分析 407 篇文献，

86.24% (351个)的品种中试研究场所不符合GMP要求,仅有13.76%(56个)的品种中试研究场所符合GMP要求(其中药品生产企业研究品种占比76.79%)。统计数据显示,中试试验按照规定的场所进行实验的占比低,其中按照要求场所进行实验主要集中在药品生产企业,未按照要求场所进行实验主要集中在高校科研院所及医疗机构,因此加强校企、医企等单位合作,在规定的场所进行中试试验是解决该问题的最佳途径。

2.4 原辅料质量控制情况 实验室研究和中试试验研究所用原药材及辅料具有法定标准及相应检验方法的文献有81篇,占比19.90%,自建原药材及辅料质量标准及检验方法的文献有21篇,占比5.16%。无相应的原药材及辅料标准及相应检验方法的文献有305篇,高达74.94%。上述数据说明,在中试试验过程中对原辅料的质量控情况不容乐观,因此建议研究者加强对原辅料质量控制,避免因原辅料质量问题造成中试实验偏差。

2.5 中试研究的规模及批次 依现行中试研究技术指导原则要求中试试验投料量投料规模应为制剂处方量(以制成1000个制剂单位计算)的10倍以上;装量大于或等于100 mL的液体制剂应适当扩大中试规模;试验批次应为多批次,统计结果见表7~8。

表7 中试研究投料规模统计表

| 规模 | 临床意义处方量 | | 制剂处方量 | |
|---------|---------|---------|-------|----------|
| | 文献量/篇 | 占比/% | 文献量/篇 | 占比/% |
| >10倍处方量 | 13 | 3.194 1 | 104 | 25.552 8 |
| 10倍处方量 | 2 | 0.491 4 | 171 | 42.014 7 |
| <10倍处方量 | 1 | 0.245 7 | 59 | 14.496 3 |
| — | — | — | 57 | 14.004 9 |

注:—表示文中只涉及中试研究,未注明投料规模。

表8 中试研究生产批次统计表

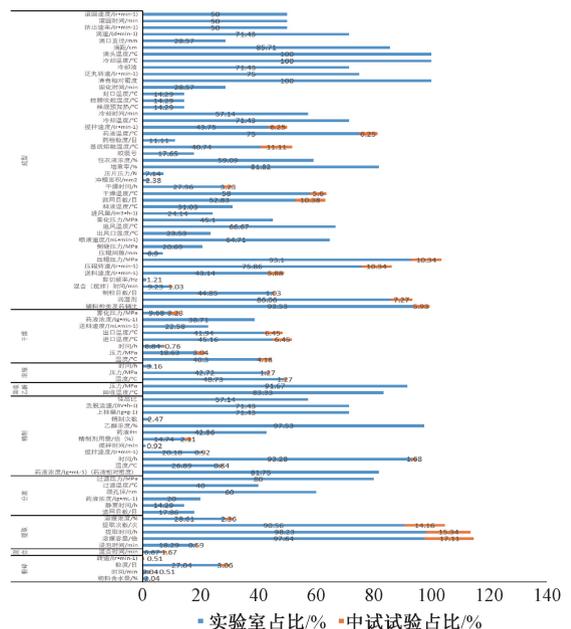
| 批次 | 文献量/篇 | 占比/% |
|----|-------|-------|
| — | 8 | 1.97 |
| 1 | 5 | 1.23 |
| 2 | 2 | 0.49 |
| 3 | 382 | 93.86 |
| 4 | 1 | 0.25 |
| 6 | 6 | 1.47 |
| 8 | 1 | 0.25 |
| 10 | 2 | 0.49 |

注:—表示文中只涉及中试研究,未注明生产批次。

由表7可知,中试研究投料规模分为2种,一种是3.93%的文献按照临床意义的处方量进行投料,大于等于10倍临床处方量文献占此类投料方式文献的93.75%;另一种是96.07%的文献按照

制剂处方量进行投料,大于等于10倍临床处方量文献占此类投料方式文献的70.33%。96.31%的文献中试研究批次大于等于3批,符合相关技术指导原则的要求。

2.6 关键工艺(技术)参数的验证及确认 工艺参数是指在中药制剂研发生产过程中,直接影响产品质量、稳定性和有效性的可量化操作变量,其核心作用在于通过控制这些变量,确保关键质量属性符合标准,进而保证制剂的安全性和有效性。通过对407篇文献中药制剂研究中实验室和中试试验研究中关键步骤和工艺参数的统计分析,研究中试试验对实验室关键步骤工艺参数的考察确认情况,结果见图1。由此可知,中试研究对关键工艺(技术)参数的验证及确认主要集中在粉碎、提取、精制、浓缩、干燥前处理和成型(包括制粒、干燥以及软膏剂、乳膏剂、贴膏剂、栓剂、凝胶剂配制等)等工艺,包括提取工艺的溶媒容量、提取时间、提取次数,分离工艺的过滤压力^[10],精制工艺的乙醇浓度、静置时间,成型工艺的辅料种类及药辅比等34项工艺参数。中试研究设备工艺参数平均验证及确认率为5.12%,最高的工艺参数验证和确认率仅为17.11%。



注:实验室占比=实验室工艺参数(评价指标)文献数/关键步骤文献数×100%;中试试验占比=实验室工艺参数(评价指标)文献数/关键步骤文献数×100%;平均验证及确认(考察)率=各工艺参数(评价指标);中试试验占比之和/各工艺参数(考察指标)总和×100%。

图1 关键工艺参数统计图

2.7 中间品和成品的内控质量指标考察情况 中药制剂的内控质量指标是指依据中药制剂生产工艺特点、产品特性及风险控制需求，在2020年版《中国药典》等国家法定标准基础上制定的质量控制标准，是保证中药制剂质量稳定性和批间一致性的核心管理体系。通过对407篇文献中药制剂研究中实验室和中试试验研究中关键工艺步骤的内控质量指标统计分析，研究中试试验中对中间品和成品的内控质量标准的制定与修订情况，结果见图2。由此可知，有21项前处理内控质量指标和31项成型工艺内控质量指标。中试研究内控质量指标完全摒弃了实验室研究的主观内控质量指标，如药液性状、沉淀情况、无醇味等，而是根据中药制剂的质量属性、《中国药典》等国家法定标准进行相应的指标选择，如颗粒剂的粒度、溶化性、水分、装量差异，胶囊剂的崩解时限，栓剂的融变时限等，使内控质量指标更具有客观性和科学性。但总体的考察率不高，平均值仅为18.18%。

2.8 中试研究设备适用性的考察情况 经统计，所研文献中，39篇未明确实验室和中试研究设备，约为9.58%；213篇只明确实验室设备，约为52.33%；18篇只明确中试研究设备，约为4.22%；其中明确实验室和中试研究设备文献有137篇，占比37.23%。对文献中的关键步骤记录列出的设备进行统计分析，结果见表9~10。由此可知，所研文献实验室设备与中试试验设备工作原理不一致情况多达175处，贯穿于中药制剂各个关键步骤，提取、分离、浓缩、干燥和制粒5个关键步骤最为突出。最常见的现象如提取过程实验室采用电热套，中试研究采用多功能提取罐、夹层锅等设备；浓缩过程实验室采用水浴锅、旋转蒸发器，中试研究采用浓缩罐、减压浓缩设备或者单双效浓缩设备等；制粒整粒过程中实验室采用检验筛或者药筛进行，而中试研究采用摇摆式制粒机、湿法混合制粒机、振荡筛、整粒机等。在137篇文献两个阶段均明确设备的情况下，其中83篇文献中两阶段设备不一致，但在中试研究实验过程中对设备的适用性进行考察的文献仅有70篇，占比为17.20%。实验室设备与中试设备原理不同是造成中试结果偏差的最大因素，因此研究中试试验设备的适用性是控制产品质量和生产风险的关键手段。

2.9 中试研究数据的完整性 根据表4六项技术指导原则中要求，中试研究过程中需提供的数据主要包括批号、投料量、中间品得率、辅料量、成品量、成品率等^[11]。407篇文献中，37篇文献未明确中试研究数据，具体结果见表11。由此可知，批号、投料量、成品率是中试研究记录频率最高的数据，而对中间产品粉碎出粉量、提取液、浓缩液、半成品理论产量和半成品实际产量等数据的关注度不高，记录不够完善。

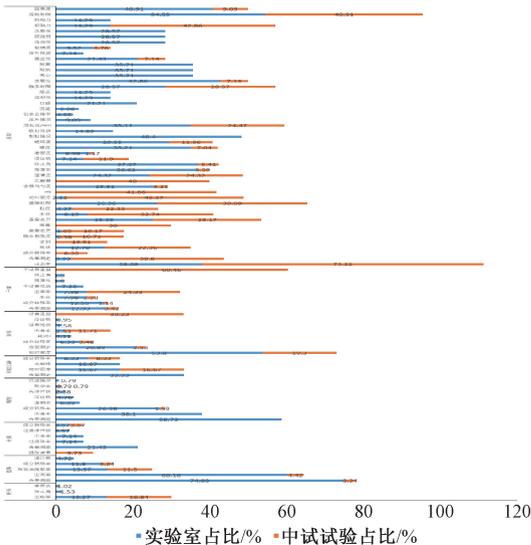


图2 质量评价指标统计图

表9 实验室和中试研究设备统计分析表

| 关键步骤 | 含实验设备文献占比/% | 中试研究对设备参数进行优化确认文献占比/% | 设备名称 | 实验阶段设备总数占比/% | 中试阶段设备总数占比/% |
|------|----------------|-----------------------|------------|----------------|---------------|
| 粉碎 | 59.18(116/196) | 19.90(39/196) | 高速多功能粉碎机 | 24.80(31/125) | 19.64(11/56) |
| | | | 粉碎机 | 24.80(31/125) | 37.50(21/56) |
| | | | 万能粉碎机 | 22.40(28/125) | 26.79(15/56) |
| | | | 摇摆式高速中药粉碎机 | 15.20(19/125) | — |
| | | | 超微粉碎机 | 1.60(2/125) | 1.79(1/56) |
| 混合 | 100.00(60/60) | 20.00(12/60) | 槽型混合机 | 31.91(15/47) | 44.23(23/52) |
| | | | 三维混合机 | 19.15(9/47) | 15.38(8/52) |
| | | | 多项运动混合机 | 8.51(4/47) | 3.85(2/52) |
| | | | 单桨式混合机 | 2.13(1/47) | 9.62(5/52) |
| 提取 | 62.54(212/339) | 12.09(41/339) | 电热套 | 47.42(101/213) | — |
| | | | 多功能提取设备 | 11.27(24/213) | 56.20(68/121) |
| | | | 挥发油提取器 | 8.92(19/213) | — |

续表9

| 关键步骤 | 含实验设备 文献占比/% | 中试研究对设备参数进行 优化确认文献占比/% | 设备名称 | 实验阶段设备 总数占比/% | 中试阶段设备 总数占比/% |
|------|-----------------|---------------------------|-----------|------------------|------------------|
| 分离 | 78.57(22/28) | 3.57(1/28) | 超声波提取设备 | 6.57(14/213) | — |
| | | | 电磁炉/电陶炉 | 6.10(13/213) | — |
| | | | 超临界萃取设备 | 4.69(10/213) | — |
| | | | 提取罐 | 4.22(9/213) | 13.22(16/121) |
| | | | 夹层锅 | 1.41(3/213) | 22.31(27/121) |
| | | | 筛网 | 76.19(16/21) | — |
| | | | 无机陶瓷膜过滤设备 | 23.81(5/21) | — |
| 精制 | 17.32(22/127) | 0.79(1/127) | 压滤机 | — | 83.33(5/6) |
| | | | 多层过滤机 | — | 16.67(1/6) |
| | | | 离心机 | 100.00(10/10) | 20.00(3/15) |
| | | | 配液罐 | — | 46.67(7/15) |
| 回收乙醇 | 66.67(8/12) | 8.33(1/12) | 沉淀罐 | — | 20.00(3/15) |
| | | | 储液罐 | — | 13.33(2/15) |
| | | | 恒温水浴锅 | 100.00(7/7) | — |
| 浓缩 | 79.11(250/316) | 4.11(13/316) | 浓缩罐 | — | 75.00(3/4) |
| | | | 浓缩机组 | — | 25.00(1/4) |
| | | | 恒温水浴锅 | 53.89(180/334) | 2.38(2/84) |
| | | | 旋转蒸发仪 | 42.22(141/334) | 7.14(6/84) |
| | | | 减压浓缩设备 | 0.90(3/334) | 38.10(32/84) |
| | | | 浓缩罐 | 0.60(2/334) | 11.90(10/84) |
| | | | 浓缩机组 | 0.30(1/334) | 3.57(3/84) |
| 干燥 | 89.12(262/294) | 4.42(13/294) | 外循环浓缩设备 | 0.90(3/334) | 14.29(12/84) |
| | | | 单双效浓缩设备 | — | 20.24(17/84) |
| | | | 热风干燥箱 | 40.18(137/341) | 41.44(46/111) |
| | | | 真空干燥箱 | 37.54(128/341) | 36.04(40/111) |
| | | | 恒温干燥箱 | 7.92(27/341) | 1.80(2/111) |
| | | | 喷雾干燥机 | 7.33(25/341) | 13.51(15/111) |
| | | | 冷冻干燥机 | 2.93(10/341) | 0.90(1/111) |
| | | | 微波干燥机 | 2.05(7/341) | 2.70(3/111) |
| | | | 流化床干燥机 | 0.29(1/341) | 2.70(3/111) |
| | | | 干燥机 | 1.17(4/341) | 0.90(1/111) |
| 制粒 | 60.09(134/223) | 2.69(6/223) | 药筛 | 35.84(62/173) | — |
| | | | 摇摆式制粒机 | 17.34(30/173) | 46.51(40/86) |
| | | | 干法制粒机 | 16.18(28/173) | 17.44(15/86) |
| | | | 流化床制粒机 | 12.14(21/173) | 11.63(10/86) |
| | | | 湿法混合制粒机 | 9.83(17/173) | 18.60(16/86) |
| | | | 喷雾干燥制粒机 | 2.89(5/173) | 3.49(3/86) |
| | | | 旋压式制粒机 | 1.73(3/173) | 1.16(1/86) |
| | | | 多功能制粒包衣机 | 2.89(5/173) | — |
| | | | 检验筛 | 80.39(41/51) | 45.45(10/22) |
| | | | 振荡(动)筛 | 13.73(7/51) | 45.45(10/22) |
| 整粒 | 52.83(56/106) | — | 整粒机 | 5.88(3/51) | 9.09(2/22) |
| | | | 旋转式压片机 | 36.11(13/36) | 50.00(9/18) |
| | | | 单冲式压片机 | 27.78(10/36) | 5.56(1/18) |
| | | | 压片机 | 11.11(4/36) | 11.11(2/18) |
| | | | 感应式压片机 | — | 5.56(1/18) |
| | | | 包衣锅(机) | 22.22(8/36) | 27.78(5/18) |
| 片剂制备 | 73.81(31/42) | 4.76(2/42) | 医用糖衣机 | 2.78(1/36) | — |
| | | | 制丸机 | 8.33(1/12) | 20.00(2/10) |
| | | | 挤出-滚圆制丸机 | 8.33(1/12) | — |
| | | | 可倾式多功能制丸机 | 8.33(1/12) | 10.00(1/10) |
| | | | 全自动中药制丸机 | 16.67(2/12) | 10.00(1/10) |
| | | | 滴丸机 | 33.33(4/12) | 20.00(2/10) |
| | | | 丸粒滚筒筛 | 8.33(1/12) | 10.00(1/10) |

续表9

| 关键步骤 | 含实验设备 文献占比/% | 中试研究对设备参数进行 优化确认文献占比/% | 设备名称 | 实验阶段设备 总数占比/% | 中试阶段设备 总数占比/% | | | |
|-----------|-----------------|---------------------------|-----------|------------------|------------------|-----------|---|------------|
| 胶囊制备 | 35.29(24/68) | 1.47(1/68) | 螺旋选丸机 | 8.33(1/12) | 20.00(2/10) | | | |
| | | | 倾倒式抛光机 | 8.33(1/12) | 10.00(1/10) | | | |
| | | | 全自动胶囊填充机 | 31.58(6/19) | 46.15(6/13) | | | |
| | | | 半自动胶囊填充机 | 21.05(4/19) | 7.69(1/13) | | | |
| | | | 软胶囊机 | 31.58(6/19) | 30.77(4/13) | | | |
| | | | 硬胶囊抛光机 | 5.26(1/19) | 15.38(2/13) | | | |
| | | | 干燥滚笼机 | 10.53(2/19) | — | | | |
| 合剂配制 | 9.09(3/33) | — | 立式压力蒸汽灭菌器 | 100.00(1/1) | 50.00(1/2) | | | |
| | | | 干热快速灭菌器 | — | 50.00(1/2) | | | |
| 栓剂配制 | 28.57(2/7) | — | 均质机 | (1/2) | — | | | |
| | | | 全自动栓剂生产线 | (1/2) | (1/1) | | | |
| 软膏剂、乳膏剂配制 | 22.22(2/9) | — | 真空乳化搅拌机 | 100.00(1/1) | 66.67(2/3) | | | |
| | | | 自动灌装封尾机 | — | 33.33(1/3) | | | |
| 凝胶剂配制 | 20.00(1/5) | — | 真空乳化搅拌机 | 100.00(1/1) | — | | | |
| 贴膏剂配制 | 71.43(5/7) | 14.29(1/7) | 台式搅拌机 | 16.67(1/6) | — | | | |
| | | | 化胶罐 | — | 16.67(1/6) | | | |
| | | | 双行星分散搅拌机 | — | 33.33(2/6) | | | |
| | | | 滚刀式涂布机 | — | 16.67(1/6) | | | |
| | | | 水凝胶涂布机 | 50.00(3/6) | 16.67(1/6) | | | |
| | | | 巴布涂布机 | 33.33(2/6) | 16.67(1/6) | | | |
| | | | 膏体包装机 | 100.00(1/1) | — | | | |
| | | | 散剂分装 | 33.33(1/3) | — | 粉剂分装机 | — | 33.33(1/3) |
| | | | — | — | — | 自动塑料薄膜连口机 | — | 33.33(1/3) |
| | | | — | — | — | 脚踏式薄膜封口机 | — | 33.33(1/3) |

注：含实验设备文献占比=（有实验设备文献数/关键步骤文献总数）×100%。

表10 实验室和中试研究设备不一致情况统计表

| 关键步骤 | 含实验设备文献占比/% | 实验室设备名称 | 中试研究设备名称 | 文献占比/% |
|------|----------------|----------|----------|---------------|
| 粉碎 | 59.18(116/196) | 多功能粉碎机 | 粉碎机 | 5.17(6/116) |
| | | 多功能粉碎机 | 万能粉碎机 | 7.76(9/116) |
| | | 多功能粉碎机 | 超微粉碎机 | 2.59(3/116) |
| | | 万能粉碎机 | 粉碎机 | 5.17(6/116) |
| | | 摇摆式中药粉碎机 | 粉碎机 | 2.59(3/116) |
| 提取 | 62.54(212/339) | 电热套 | 多功能提取设备 | 13.68(29/212) |
| | | 电热套 | 夹层锅 | 6.13(13/212) |
| | | 电热套 | 提取罐 | 1.89(4/212) |
| | | 超声波提取设备 | 多功能提取设备 | 2.36(5/212) |
| | | 超声波提取设备 | 夹层锅 | 0.47(1/212) |
| 分离 | 78.57(22/28) | 筛网 | 压滤机 | 18.18(4/22) |
| 精制 | 17.32(22/127) | 离心机 | 储液罐 | 4.55(1/22) |
| 回收乙醇 | 66.67(8/12) | 恒温水浴锅 | 浓缩罐 | 25.00(2/8) |
| | | 恒温水浴锅 | 浓缩机组 | 12.50(1/8) |
| 浓缩 | 79.11(250/316) | 水浴锅 | 减压浓缩设备 | 3.20(8/250) |
| | | 水浴锅 | 单双效浓缩设备 | 2.00(5/250) |
| | | 旋转蒸发器 | 减压浓缩设备 | 5.20(13/250) |
| | | 旋转蒸发器 | 单双效浓缩设备 | 4.00(10/250) |
| | | 旋转蒸发器 | 浓缩罐 | 0.80(2/250) |
| | | 真空干燥箱 | 热风干燥箱 | 2.29(6/262) |
| 干燥 | 89.12(262/294) | 真空干燥箱 | 喷雾干燥机 | 0.76(2/262) |
| | | 真空干燥箱 | 恒温干燥箱 | 0.38(1/262) |
| | | 冷冻干燥机 | 真空干燥箱 | 0.38(1/262) |
| | | 热风干燥箱 | 喷雾干燥机 | 2.29(6/262) |
| | | 热风干燥箱 | 微波干燥机 | 0.38(1/262) |
| | | 热风干燥箱 | 流化床干燥机 | 0.38(1/262) |
| | | — | — | — |

续表 10

| 关键步骤 | 含实验设备文献占比/% | 实验室设备名称 | 中试研究设备名称 | 文献占比/% |
|-------|----------------|---------|----------|---------------|
| 制粒 | 60.09(134/223) | 喷雾干燥机 | 流化床干燥机 | 0.38(1/262) |
| | | 药筛 | 摇摆式制粒机 | 15.67(21/134) |
| 整粒 | 52.83(56/106) | 药筛 | 湿法混合制粒机 | 4.48(6/134) |
| | | 检验筛 | 振荡(动)筛 | 1.79(1/56) |
| 贴膏剂配制 | 71.43(5/7) | 检验筛 | 整粒机 | 3.57(2/56) |
| | | 台式搅拌机 | 双行星分散搅拌机 | 20.00(1/5) |

注:含实验设备文献占比=(有实验设备文献数/关键步骤文献总数)×100%。

表 11 中试研究数据统计表

| 生产数据名称 | 文献数/篇 | 文献总数/篇 | 占比/% |
|---------|-------|--------|-------|
| 批号 | 332 | 370 | 89.73 |
| 投料量 | 332 | 370 | 89.73 |
| 出粉量 | 37 | 196 | 18.88 |
| 提取液重量 | 33 | 339 | 9.73 |
| 浓缩液重量 | 105 | 316 | 33.23 |
| 干燥物重量 | 159 | 263 | 60.46 |
| 辅料用量 | 227 | 370 | 61.35 |
| 半成品理论产量 | 69 | 370 | 18.65 |
| 半成品实际产量 | 134 | 370 | 36.22 |
| 成品理论产量 | 179 | 370 | 48.38 |
| 成品实际产量 | 241 | 370 | 65.14 |
| 成品率 | 282 | 370 | 76.22 |

2.10 工艺可行性分析 合理的工艺可行性分析包括验证工艺参数合理性、分析内控质量标准制定的科学性、控制生产过程中风险、劳动保护以及生产成本核算等。经统计,只有0.98%的文献(4篇)对工艺的合理性进行了分析,99.02%的文献(403篇)多以“该工艺稳定可行,能够应用于大批量生产”“工艺稳定可行,质量可控,适合规模化生产”等代替具体的工艺分析。

3 讨论

中试试验在中药制剂研发过程中存在的问题主要体现在以下6个方面:(1)86.24%的中药制剂品种未按照相关规定在符合GMP条件的车间进行中试研究;(2)中药制剂中试研究过程中原辅料、中间体、成品质量标准的制定和修订不理想;(3)中试试验设备适用性及关键工艺(技术)参数的验证和确认不到位;(4)中试研究数据记录不完整及未进行合理性的工艺可行性分析;(5)关键概念不清,如制剂处方量、制剂单位等;(6)中试规模忽略工艺损耗补偿。产生上述问题的原因主要是基于以下几个方面。

3.1 成本控制和资源限制 高校对中药制剂的研究主要集中在经典名方和临床验方的开发与转化、

工艺技术创新以及质量控制与标准化等方面。大部分高校科研院所无相应的符合GMP要求的中试试验场所及相应的中试试验设备,加之研发周期限制以及无力承担高昂的中试车间建设和正规场所租赁费用;而企业研究者对高昂的检测费(包括先进设备购置费和专业的检测人员配备等)亦感到无力;另中药制剂处方通常包含多种药材,化学成分复杂,研发人员制定全面的内控质量标准面临技术上的挑战。以本研究中的提取工艺为例,在339篇提取工艺研究中,为全面筛选评价工艺的合理性、科学性和可行性,67.85%的文献实验室研究采用多成分检测综合评价方法评价提取工艺,全面控制中间品质质量固好,但增加了实际生产过程中中间品质质量控制成本和技术难度。导致中试研究无法在符合规定的中试车间进行,以及在中试试验过程中无法适应实验室的质量控制体系。

3.2 研发人员对相关技术指导原则及相关管理体系不熟悉 研究人员对《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》等技术指导原则及实际生产中的管理体系不熟悉^[12],这就导致研究者对中药复方制剂中试试验的关键工艺点以及原辅料、中间体和成品的质量属性掌握不到位^[11]。在工艺方面最常见的就是提取工艺,实验室常采取回流提取或者直接煎煮,在中试研究过程中,因中试设备传热效率差异极易导致中间品质内控质量标准与实验室存在偏差;在质量方面,实际生产中质量参数与工艺参数普遍存在相互转化和相互融合的情况,如相对密度在合剂制备过程中属于工艺参数,而在成品质量控制中又属于质量参数,这就是相互转化的情况。提取过程工艺参数则是质量参数的保障,浓缩过程中质量参数又是工艺参数的体现,这亦是相互融合的体现^[13-15]。如研发人员未经过专业培训和现场实操,在中试研究过程中很难结合实际生产情况对关键的工艺和质量进行控制,导致投料规模、设备适用性、工艺参数以及质量标准验证和修订不到位^[16],研究数据丢失及工艺参数的可

行性分析不足。

3.3 概念不清,相关政策理解不透彻 如“制剂处方量”与“临床处方量”,关于制剂单位的界定制剂处方量是指在药物制剂生产过程中,处方中明确规定的活性成分、辅料种类及具体用量比例,以及经加工处理后各成分的实际使用量^[17]。临床处方量则是基于医师或者助理医师对患者辨证结束后书写在处方笺上的量。指单次或疗程内患者使用的药物总量^[18]。制剂处方量主要是面对中药制剂生产,临床处方量则是面对患者本人;制剂处方源于临床处方,是临床处方的质量疗效的体现^[19],二者存在本质区别,以临床处方量作为基准进行投料是存在一定的误区。再如“制剂单位”,是指在药品中能够拆分的最小给药单位或最小给付单位^[20-21]。最常见的就是片剂的最小制剂单位是“片”,丸剂的最小制剂单位是“丸”,胶囊剂、栓剂的最小制剂单位是“粒”,散剂、颗粒剂的最小制剂单位可以是“瓶”“袋”或“盒”,贴膏剂最小制剂单位是“贴”,而软膏剂、乳膏剂、凝胶膏剂、注射剂的最小制剂单位则是“支”等。在350篇涉及中试研究的文献中,按照此定义计,60%文献的投料量不符合要求。但98.57%的文献制剂单位参考基本单位的定义^[22],即片剂的制剂单位为“片”,胶囊剂、栓剂的制剂单位为“粒”,而散剂、颗粒剂、丸剂、煎膏剂、贴膏剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶膏剂等固体、半固体制剂的制剂单位是“克(g)”,即1000个制剂单位按1000g计。合剂、酏剂、酒剂、搽剂等液体制剂的制剂单位是“毫升(mL)”,即1000个制剂单位按1000mL计。且对装量大于或等于100mL的液体制剂均无适当扩大中试规模。造成散剂、颗粒剂、合剂、酒剂、酏剂、搽剂等剂型因中试研究投料规模较小难以体现中试研究意义。

3.4 忽略工艺损耗补偿 该问题主要原因在于研究者将中试规模计算方法采用简单线性放大(直接×10倍)方法,即按照理论产出10000个制剂单位(即基本单位)推出的试验规模,而未考虑因粉碎、提取、浓缩、精制、成型等工艺造成的工艺损耗预设投料增量。造成51.20%中试研究成品产出量低于10000个制剂单位(即基本单位),在不规定的情况下极易造成制备工艺参数失效^[23]。

4 结语

中药制剂中试研究是连接实验室小试和工业

化生产的桥梁,对中药制剂实现规范化的工业生产、保证药品质量、降低产业化风险和成本具有重要作用^[24]。本研究通过对近11年国内中药制剂中试研究状况分析发现,中试研究在研究场所、生产规模、工艺参数验证、原辅料、中间品和成品内控质量标准制定与修订、研究数据记录、工艺可行性分析等方面存在一定的问题。针对上述问题,本研究建议中药制剂研发人员在进行中试研究时,合理规划、强化多边合作、合理分配中试研究资源、建立长效低成本的中试研究平台;另外强化与管理部门沟通、加强研发人员专业知识培训,减少中试研究时相关政策性、概念性及技术性错误,以期规范中药制剂中试研究、加快成果转化、推动中药制剂标准化和国际化进程提供参考。

参考文献:

- [1] 赵巍,阳长明,周思源,等.中药药学研究技术指导原则体系介绍[J].中国食品药品监管,2021,10(9):56-63.
- [2] 罗雪.中医药治疗多囊卵巢综合征的系统评价[D].广州:广州中医药大学,2011.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020年版四部[S].北京:中国医药科技出版社,2015:1-29.
- [4] 于寒钰.2012年版《国家基本药物目录》中成药品种分析[D].郑州:郑州大学,2014.
- [5] 杨明.中药药剂学[M].北京:中国中医药出版社,2012.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020年版一部[S].北京:中国医药科技出版社,2015.
- [7] 梁生旺.中药制剂分析[M].北京:中国中医药出版社,2013.
- [8] GB/T15692—2024.制药机械术语[S].
- [9] 牟红媛,扈晓宇.重型肝炎的遣方用药规律的文献研究[J].中医临床研究,2017,9(11):13-16.
- [10] 刘涛,李娟,徐玉玲,等.苦参提取工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(20):58-60.
- [11] 王子千,李远辉,王学成,等.中药固体制剂大品种智能制造过程现状、问题与发展趋势分析[J].中国中药杂志,2024,49(20):5674-5680.
- [12] 关宏峰,吴晨悦,唐臻,等.中药注册用药学研究技术指导原则的介绍及展望[J].中国食品药品监管,2021,10(9):64-69.
- [13] 董晓旭,蔡梦如,张志勤,等.论中药制剂工艺参数与质量参数的关联性与协调性[J].中国新药杂志,2022,31(13):1248-1253.
- [14] 邓淑芳,刘洁丽,邢冬梅,等.QbD理念在中药材生产过程中的应用[J].中成药,2019,41(6):1376-1380.
- [15] 张贻昌,王明耿.中药产品质量过程控制的重要性[J].

- 中成药, 2012, 34(8): 1581-1585.
- [16] 黄晓静, 朱馨, 高静. 注册视角下医疗机构中药制剂向新药转化的难点与建议[J]. 中成药, 2025, 47(5): 1769-1772.
- [17] 李思奇, 周梦悦, 杨芳芳, 等. 医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案中临床资料问题与思考[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(4): 352-357.
- [18] 仝小林, 刘文科. 君臣佐使理论的再理解及其在现代临床处方中的应用[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1969-1970.
- [19] 刘慧, 马玲玲, 尹宁宁, 等. 从技术审查角度探讨山东省医疗机构中药制剂研发与申报[J]. 药学研究, 2023, 42(7): 526-530.
- [20] 孙昱, 孙国祥. 医疗机构中药制剂注册管理和技术要求的情况研究[J]. 中草药, 2020, 51(18): 4816-4828.
- [21] 赵燕, 王旭, 王玉团, 等. 中成药国家标准剂量单位计量形式的探索研究(三)[J]. 中国药品标准, 2017, 18(2): 91-94.
- [22] 刘民, 孙毅. 国际单位制的基本常数综述[J]. 电子测量与仪器学报, 2021, 35(1): 1-9.
- [23] 杨重浙. 北芪药酒生产工艺研究[J]. 中成药, 1991, 13(2): 6-7.
- [24] 罗赣, 徐冰, 孙飞, 等. 中药质量源于设计方法和应用: 工艺放大[J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 535-542.

温胆宁心颗粒调控线粒体氧化应激对心衰大鼠房颤易感性的影响

朱婷婷¹, 尚碧月¹, 吕顺新², 张芷唯¹, 崔向宁¹, 路迎冬^{1*}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355)

摘要: **目的** 探讨温胆宁心颗粒通过调节线粒体氧化应激改善心衰后心房颤动(简称房颤)大鼠舒张期肌浆网钙泄露的机制。**方法** 采用冠状动脉左前降支结扎构建心衰大鼠模型, 随机分为假手术组、模型组、温胆宁心颗粒组(WDNX组)和沙库巴曲缬沙坦组(SKBQ组), 给药干预4周后, 比较各组大鼠房颤持续时间、心脏结构和功能改变, 舒张期钙泄露相关蛋白表达, 心房肌细胞线粒体氧化应激相关指标。**结果** 与模型组比较, WDNX组大鼠心脏结构和功能改善, 房颤持续时间缩短, 舒张期钙泄露相关蛋白表达降低, 线粒体氧化应激改善。**结论** 温胆宁心颗粒可有效降低肌浆网舒张期钙泄露, 改善心衰后房颤易感性, 其机制可能与抑制线粒体氧化应激相关。

关键词: 温胆宁心颗粒; 心衰后房颤; 肌浆网舒张期钙泄露; 氧化应激

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)02-0602-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.02.036

心房颤动(简称房颤)是临床最常见的心律失常, 表现为心房快速无序电活动伴不规则心室率, 常导致心功能下降, 并增加心力衰竭(简称心衰)、卒中及栓塞事件风险^[1]。房颤是心衰患者中常见的心律失常之一, 其发病率与心衰严重程度呈正相关, 从心功能I级的4.2%升至IV级的49.8%^[2]。我国住院心衰患者调查显示, 约34.3%合并房颤, 房颤显著增加患者死亡和再住院风险^[3-4]。传统抗心律失常药物可维持窦律, 但长期副作用限制了其应用; 介入治疗术后1年复发率在持续性房颤中高达70%^[5-6]。中医药通过调控房颤上游因素, 在改善易感性与复发方面展现出优势^[7]。

房颤属中医学“心悸”“胸痹”等范畴, 病机

以心气虚为本, 痰浊、瘀血为标。明代《医学入门》提出“心与胆相通”, 为从胆治心奠定理论基础。温胆宁心颗粒源于首都国医名师高荣林主任医师经验方, 由酸枣仁、党参、半夏、陈皮、竹茹、枳实、茯苓、石菖蒲、远志、龙骨、牡蛎、炙甘草组成, 具益气安神、化痰宁心之效, 临床用于心悸、失眠等疗效显著^[8-10]。前期研究提示, 线粒体氧化应激参与心衰心室重构, 并为房颤干预的重要靶点。本研究拟从心房肌细胞线粒体氧化应激入手, 探讨温胆宁心颗粒改善心衰后房颤易感性的机制。

1 材料

1.1 实验动物 40只SPF级健康雄性SD大鼠,

收稿日期: 2025-04-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(82305016); 中国中医科学院优秀青年科技人才培养专项(ZZ18-YQ-015)

作者简介: 朱婷婷(1997—), 博士在读, 从事中西医结合防治心血管疾病的研究。E-mail: zhutt1022@163.com

*通信作者: 路迎冬(1988—), 主管技师, 从事中西医结合防治心血管疾病的研究。E-mail: yingdonglu1988@126.com