

[中药监管科学]

中药应用连续制造技术的现状研究及对策建议

牟娜^{1,2}, 李香玉², 黄哲^{1*}

(1. 沈阳药科大学工商管理学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 上海药品审评核查中心, 上海 201210)

摘要: 连续制造技术是在生产过程中, 输入物料持续进料、持续转化, 同时伴随输出物料的持续产出, 已在西药中广泛应用。本文聚焦中药特性, 以上海市为例调研分析中药应用连续制造技术的现状以及难点, 梳理关键影响因素, 提出相应对策建议。对上海市 26 家生产范围包括中药的药品生产企业进行调研, 将调研收集的数据通过 Excel 软件进行整理与审核, 采用 SAS 9.4 软件进行统计分析。同时对部分代表企业进行访谈。目前, 上海地区中药企业普遍认为中药应用连续制造技术具有很大优势和社会价值, 但推动应用连续制造技术实现大生产时, 在物料属性、组织人员、生产技术、政策法规等方面存在诸多挑战。中药应用连续制造技术, 企业、行业、监管部门需协同合作, 包括企业引进先进设备和技术, 根据技术升级人才储备; 行业搭建平台, 培养中药多领域多层次人才; 监管机构基于中药特性, 制定符合中医药发展规律的政策法规或行业指南, 走中国式药品监管道路。

关键词: 中药; 连续制造技术; 可行性对策

中图分类号: R288

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)09-3194-03

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.09.061

连续制造技术是在生产过程中, 输入物料持续进料、持续转化, 同时伴随输出物料的持续产出^[1-2]。因连续制造显著的效率、效益和质量控制优势^[3-5], 迅速得到中国行业和监管方面的响应和推动。2021年4月, 上海市人民政府办公厅发布《关于促进本市生物医药产业高质量发展的若干意见》(沪府办规〔2021〕5号), 指出要推进药品连续制造审评标准研究, 推广技术应用示范, 鼓励微反应器等绿色化、小型化生产设备及工艺开发^[6]。2023年, 国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)也发布了关于连续制造的技术指导原则《化药口服固体制剂连续制造技术指导原则(试行)》^[7]。

中药连续化生产是指以中药材(包括但不限于原药材、净药材、饮片等)或提取物为原料, 其中部分或全部单元操作按照工艺持续不断生产出中间体或药品的中药制造模式。2023年11月, CDE公开征求《中药口服制剂生产过程质量控制研究技术指导原则(征求意见稿)》意见, 以期指导开展中药口服制剂生产过程质量控制研究^[8-9]。但目前, 国家尚未正式出台中药连续制造的全面技术指导, 行业内也没有应用连续制造技术的中药品种获批。本文结合中药本身的特殊性以及上海经验, 调研分析上海中药生产企业应用连续制造技术的可行性和落地方法, 以期为推动中药连续制造提供参照。

1 材料与方法

对上海市 26 家有中药生产范围的药品生产企业进行调研, 结合中药特殊性, 从组织人员、物料、操作设备、政

策法规等方面进行调研, 并对调研数据进行整理、审核及统计分析, 其中组织人员、物料为影响连续制造的有序变量, 已配备为 10 分, 未考虑为 0 分, 按程度由企业先进行预测, 后对实际情况进行评价, 分别得到预测值和实际值; 操作设备、政策支持方面调研实际应用情况、困难点以及需要的政策支持, 根据变量特点将评价指标设计为无序分类变量, 进一步分析企业实现应用连续制造技术的可行性。将调研收集的数据通过 Excel 软件进行整理与审核, 采用 SAS 9.4 软件进行统计分析。同时对部分代表企业进行访谈。

2 结果

参与调研的 26 家中药企业均认同应用连续制造技术的优势, 尤其是在增加生产效能、提高生产效率和减少生产成本方面, 都是企业目前迫切需要的。已有 33% 的企业通过组织学习并研究连续制造相关的技术指导原则, 提升对连续制造技术的掌握。但仅有 8 家企业有计划通过连续制造技术实现大生产, 且尚在研究阶段。企业反馈高成本、相关专业的人才、中药处方的复杂性、实现中药连续制造的专业设备是阻碍企业通过连续制造实现大生产的主要因素。

2.1 组织人员 由于中药行业整体从作坊式手工业时代脱胎, 原料环节标准化程度偏低, 同时又受到利润及待遇偏低的影响, 行业整体专业人员较少, 人员素质偏低, 新老断层严重, 既懂传统中药又懂现代化制药生产的复合型人才高度缺乏, 导致中药的连续制造面临关键约束。

收稿日期: 2024-06-12

作者简介: 牟娜, 女, 工程师, 从事药品监管科学研究。Tel: 18917601769, E-mail: muna@smda.sh.cn

* 通信作者: 黄哲, 女, 教授, 博士生导师, 从事药品监管科学研究。Tel: (024) 23986542, E-mail: huangzhe2000@sina.com

根据行业认知及访谈情况，将组织人员方面细分为领导层决策、中间管理层的行动和落实、中药专业技术人才的配备、实际操作人员的能力、连续制造专业的人才配备5个方面，结果见表1。由此可知，中药连续制造专业技术人才的配备、领导层决策为影响连续制造的最大因素，但实际值落后于预测值也最多。表明中药制造企业经营者对连续制造决心不足以及企业连续专业人员配备不足，间接也说明了中药企业对连续制造投入资源不足的现状。

表1 组织人员对中药连续制造技术的影响 (n=26)

影响因素	类型	平均值/分	中位数/分	F值	P值
领导层决策	预测值	8.3	8.0	2.3	0.000 3
	实际值	5.9	6.5		
中间管理层的行动和落实	预测值	7.7	8.0	1.7	0.006 6
	实际值	6.1	6.5		
中药专业技术人才的配备	预测值	7.8	8.0	1.6	0.001 2
	实际值	6.2	6.0		
中药实际操作人员的能力	预测值	7.5	8.0	1.6	0.003 3
	实际值	5.9	6.0		
连续制造专业的人才配备	预测值	7.8	8.0	2.9	<0.000 1
	实际值	4.9	4.5		

2.2 物料 中药材原料包括植物、动物、菌类、矿物、动植物排出物等，种类复杂，即便同一种原料，因产地、环境不同，成分种类和含量也都有较大波动性，批次间质量差异大，多数中药的活性成分尚不完全明确，质量标准复杂，为连续制造技术所要求的均质化原料带来一定困难。

将对物料因素细化为处方复杂、药材来源不同、原料评价标准不统一、中间体评价标准不统一4个方面，结果见表2。由此可知，中药自身的特性——药材来源不同及其导致的评价标准，是制约中药连续制造的关键问题。同时，处方复杂也是中药连续制造在物料方面的主要障碍因素。

表2 物料对中药连续制造技术的影响 (n=26)

影响因素	类型	平均值/分	中位数/分	F值	P值
处方复杂	预测值	7.3	8.0	1.7	0.002 6
	实际值	5.6	5.0		
药材来源不同,关键物料属性不均一	预测值	7.8	8.0	1.7	0.004 4
	实际值	6.2	6.0		
原料评价标准不统一	预测值	7.5	8.0	1.6	0.002 2
	实际值	5.8	6.0		
中间体评价标准不统一	预测值	7.1	8.0	1.3	0.017 7
	实际值	5.8	6.0		

2.3 操作、设备、工艺、质量控制 中药饮片炮制过程因保留部分传统手工业和作坊式生产方式，对饮片质量的均一性影响较大，且中药处方复杂导致生产关键工艺参数和质量属性并非一直稳定。

参考文献 [10] 报道，对操作、装备、工艺、质量控制这4项中药连续制造成熟度进行评估，结果显示，仅有5家企业应用了部分连续制造技术，其中1家为操作连续、2家为设备连续、2家为工艺连续；另外21家还未考虑应用连续制造技术。

综合访谈情况进一步分析导致绝大多数企业未考虑应用连续制造工艺的原因有3个方面。首先，中药原料质量波动大、生产工艺复杂，需要配备更高自动化、智能化的设备，提升过程检测、物料分离和数据收集、处理和分析能力等。其次，中药特有属性导致设备清洁难度大，如浸膏类产品在线监测易污染等问题。最后，中药种类众多，不同产地的原料可能表现出不同的特征图谱，在生产工艺建模时，需要考虑多成分含量、特征图谱、性状、中间体固含量等多指标。这都导致中药连续化产生的额外投入较高，技术难度大，投入产出效益不确定，进一步制约了积极性。

2.4 政策法规 企业期待监管部门出台完善中药连续制造相关的法规或指导原则。企业反馈，国内外陆续发布了原料药和化学制剂的连续制造指南或指导原则，弥补对连续制造技术在政策法规层面的空白，但针对中药尚未出台相关政策法规，由于国内现行法规及其指南未涉及连续制造的相关内容，通过变更手段实现连续制造技术难度较大。

目前，企业主要需要在宣传、培训、树立中药连续制造的行业标杆上获得支持；在技术应用方面希望政府搭建产学研平台，强化监管、制药、制药装备、高校研究等各方合作交流，推动对新技术的实施和风险控制；政府对连续制造给与资金、医保、集采、基础药物优先等方面的特殊支持，同时开启绿色通道加快审批速度等。

3 对策与建议

虽然上海地区中药企业普遍认为中药应用连续制造技术具有非常大的优势和社会价值，但企业对中药制药行业的特性，尤其是物料和制造工艺的高度复杂，在生产自动化、智能化上投入更多，在软、硬件上也需额外投入，也缺乏相应的人才储备和资金，包括政策鼓励引导，从而大大降低了企业的积极性。而监管机构如果要推动中药连续制造，必须基于中药制药业自身的特点，制定相关政策法规或行业指南，走中国特色的药品监管道路。

3.1 企业与行业

3.1.1 企业的技术升级和人才储备 鉴于中药成分复杂导致生产过程控制难度高，企业应结合中药产品自身特性，引进先进的连续制造设备和技术，控制生产过程中各种因素导致的质量波动。通过构建过程分析技术、信息化智能化技术、虚拟仿真技术等^[11]，合理设计中药生产过程检测指标与过程控制目标，实现对物料、生产设备、工艺过程的合理、精准调控。同时，根据技术升级需要加强相关现代技术人才的储备和培养。

3.1.2 发挥协会等行业组织的优势和作用 发挥行业组织优势作用，做好政策对接，前瞻性制定行业连续制造发展规划；打造连续制造技术推广平台，组织连续制造技术研发，打造产学研合作平台；与科研机构 and 高校合作，培养既懂智能化生产又懂中药的复合型人才。

3.2 监管部门

3.2.1 组建中药连续制造相关内外部专家团队 借鉴国外

连续制造经验, 将化药生物药连续制造监管、生产和技术专家引入中药行业, 结合中药行业专家, 建立行业专家队伍平台, 从概念导入、行业标准、监管规则、技术支持、人员培训等方面, 对中药制药行业给与全方位支持。

3.2.2 制订与中药连续生产相适应的法规或技术指南 在专家平台支持下, 通过科研先行, 结合行业与龙头企业, 制定中药连续制造的相关技术要求、团体标准和监管指导原则, 巩固我国在中药连续制造方面的话语权。

3.2.3 开启中药连续制造等先进技术产品注册程序的绿色通道 新修订的《药品注册管理办法》^[12] 配套发布了上市许可优先审评审批工作程序等文件, 配合国家药监局发布的《药品特别审批程序》^[13], 建立优先审批和特别审批加快药物上市注册的通道。上述法规文件为中药连续制造实施加快审评审批奠定了一定的法规基础, 为应用连续制造技术的中药尽快获批上市创造更灵活的环境。另外, 医保、集采、基础药物优先等方面作为吸引企业决策中药应用连续制造技术的关键考量内容之一, 政府部门也应考虑。

3.2.4 以品种为抓手实现中药连续制造监管要求 从经济角度考虑, 价格较低、需求量较大的药品, 应用连续制造比批生产工艺更经济, 企业更易接受连续制造工艺相对较高的设备、技术和人员等投入。根据《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》^[14], 已上市中药品种若采用传统工艺制备, 拟将批生产变更为连续生产, 相关变更研究一般可通过药学研究进行变更前后的比较, 评估变更前后的一致性, 较易实现。因此, 企业可首选已上市的传统工艺中药复方制剂作为实现中药连续制造的突破口, 鼓励相关企业为提高产品质量而进行连续制造工艺的改造升级, 早日通过审评实践达成同类品种连续制造科学监管经验。

4 展望

《中医药发展“十四五”规划》《中药注册管理专门规定》提出提升中药质量, 鼓励运用适合产品特点的新技术、新工艺改进已上市中药^[15-16], 也为中药连续制造指明了方向, 政府监管部门亟需制订保障中药连续制造的政策, 进一步推动中药生产企业创新成果转化, 提高中国中药的国际竞争力。

参考文献:

[1] FDA. Quality considerations for continuous manufacturing: Guidance for industry [EB/OL]. (2019-02-01) [2024-04-11]. https://downloads.regulations.gov/FDA-2019-D-0298-0002/attachment_1.pdf.

[2] ICH. Continuous manufacturing of drug substances and drug products, Q13, final version [EB/OL]. (2022-11-16) [2024-04-11]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q13_Step4_Guideline_2022_1116.pdf.

[3] 朱军生. 连续制造技术药企创新生产模式新利器[N]. 医药

经济报, 2021-11-08 (F02).

[4] 曹萌, 丁力承, 胡延臣, 等. 药品应用连续制造全球监管发展现状与思考[J]. 中国药事, 2022, 36(4): 364-376.

[5] 曹萌, 葛渊源, 曹辉, 等. 连续制造口服固体制剂药典标准通用技术要求探讨[J]. 中国食品药品监管, 2023(9): 32-39; 171-173.

[6] 上海市人民政府办公厅发布关于促进本市生物医药产业高质量发展的若干意见[EB/OL]. (2021-05-19) [2024-04-11]. <https://www.shanghai.gov.cn/2021hfbgw/20210519/2d51b319d0af457dab381045d8cd4b02.html>.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化药口服固体制剂连续制造技术指导原则(试行)》的通告[EB/OL]. (2023-03-20) [2024-04-11]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/fcd2eeeca1882b5782411bf00fe21e123>.

[8] 曹牧宁, 黄哲. 药品连续制造中工艺疲劳的监管考量[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(4): 407-411.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《中药口服制剂生产过程质量控制研究技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. (2023-11-06) [2024-04-11]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/9382dbcfb1541c93812eac609e5cfc47>.

[10] 梁子辰, 唐雪芳, 杨平, 等. 中药连续制造研究进展和成熟度评估[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(12): 3162-3168.

[11] 王子千, 王学成, 钟志坚, 等. 中药口服固体制剂连续制造技术应用现状、趋势与挑战[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(16): 4536-4544.

[12] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020-01-22) [2024-04-11]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html.

[13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家食品药品监督管理局药品特别审批程序(局令第21号)[EB/OL]. (2005-11-08) [2024-04-11]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/view/a38135dfe72524a15d357e060f2b82d4>.

[14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第26号)[EB/OL]. (2021-04-01) [2024-04-11]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1>.

[15] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发“十四五”中医药发展规划的通知[EB/OL]. (2022-03-03) [2024-04-11]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2022/content_5686029.htm?eqid=9c2ad9600010ba960000003645af2b8.

[16] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册管理专门规定》的公告(2023年第20号)[EB/OL]. (2023-02-10) [2024-04-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20230210173401120.html>.