

· 述评 ·

# 减排、集采等新形势下关于中药提取研究的思考

邓双炳<sup>1,2</sup>, 吕翔<sup>1</sup>, 王章伟<sup>2</sup>, 刘地发<sup>2</sup>, 李慧勇<sup>3</sup>, 钱东<sup>1</sup>, 周婧<sup>1</sup>, 段金赓<sup>1</sup>, 马宏跃<sup>1</sup>

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏省方剂高新技术研究重点实验室, 江苏 南京 210023; 2. 创新天然药物与中药注射剂国家重点实验室, 江西青峰药业有限公司, 江西 赣州 341000; 3. 黑龙江省药品检验研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150088)

**摘要:**结合新发布中药注册法规的要求和当前双碳双减、中药集采及中药标准化等新形势,就中药提取相关的研究内容、常见问题及解决措施等方面进行探讨,对深入中药提取的研究和加快优质中药、节能减排的推进,具有一定的指导意义。

**关键词:**中药提取; 新形势; 减排; 集采

**中图分类号:**R284.2      **文献标志码:**A      **文章编号:**1672-0482(2022)05-0445-07

**DOI:**10.14148/j.issn.1672-0482.2022.0445

**引文格式:**邓双炳, 吕翔, 王章伟, 等. 减排、集采等新形势下关于中药提取研究的思考[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(5):445-451.

## Thoughts on Traditional Chinese Medicine Extraction under New Situation of Emission Reduction and Centralized Procurement

DENG Shuang-bing<sup>1,2</sup>, LYU Xiang<sup>1</sup>, WANG Zhang-wei<sup>2</sup>, LIU Di-fa<sup>2</sup>, LI Hui-yong<sup>3</sup>, QIAN Dong<sup>1</sup>, ZHOU Jing<sup>1</sup>, DUAN Jin-ao<sup>1</sup>, MA Hong-yue<sup>1</sup>

(1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of TCM Formulae, Nanjing 210023, China; 2. State Key Laboratory of Innovative Natural Medicine and TCM Injections, Jiangxi Qingfeng Pharmaceutical Co., Ltd., Ganzhou 341000, China; 3. Heilongjiang Institute for Drug Control, Harbin 150088, China)

**ABSTRACT:** This paper discusses the research contents, common problems and solutions related to the extraction of traditional Chinese medicine (TCM), which is based on the requirements of the newly issued registration laws and the current new situation of "double carbon and double reduction", "centralized procurement" and "standardization of TCM". It has certain guiding significance for in-depth research on the extraction of TCM, accelerating the promotion of high-quality TCM, energy conservation and emission reduction.

**KEYWORDS:** TCM extraction; new situation; emission reduction; centralized procurement

按药品注册分类的“中药”是指在我国中医药理论指导下使用的药用物质及其制剂<sup>[1]</sup>,是相对狭义的定义,本文所述广义的“中药”涵盖狭义中药、天然药物、民族药。中药制剂特有的工艺步骤,包括中药提取纯化工艺(是指根据临床用药和制剂要求,用适宜溶剂和方法从净药材中富集有效物质、除去杂质的过程<sup>[2]</sup>),及相关的浓缩、干燥等工序,是步步紧密相连的工艺过程,类似化学药“合成”范畴,故本文所述广义的“中药提取”涵盖提取物制备

相关的药材前处理、提取、浓缩、纯化、干燥等步骤。

在中药现代化进程中,因为药材质量不均一、提取工艺粗放、不同厂家生产工艺和标准不同等原因,导致长期存在中药质量不均一的问题,对中药现代化形成一定的阻碍。早在 2005 年国家食品药品监督管理局发布了《中药、天然药物提取纯化工艺研究的技术指导原则》<sup>[2]</sup>、《中药、天然药物中试研究技术指导原则》<sup>[3]</sup>,对中药新药提取工艺研究发挥了积极的指导作用。2020 年以来国家药品监督

收稿日期: 2021-12-08

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82073975, 82073975, 81673563, 81102762); 江苏省方剂高新技术研究重点实验室/江苏省中药资源产业化过程协同创新中心资助项目(FJGJS-2015-15, ZDXM-14); 江苏省青蓝工程学术带头人项目

第一作者: 邓双炳,男,博士研究生,高级工程师, E-mail: abing0755@qq.com

通信作者: 周婧,女,副教授,主要从事中药资源与鉴定的研究, E-mail: zhoujing\_nj@126.com;

马宏跃,男,教授,主要从事动物药蟾酥的研究, E-mail: hongyuema@126.com

管理局陆续发布《中药注册分类及申报资料要求》(2020 年第 68 号)<sup>[1]</sup>、《中药生产工艺、质量标准通用格式和撰写指南》(2021 年第 32 号)<sup>[4]</sup>等注册法规,要求企业在申报时提供更多的提取、制剂生产工艺相关研究内容,但尚未发布新的中药提取相关指导原则。在当前国家号召“双碳双减”及开始“中药集采”“中药标准化”等新形势下,本文以新发布注册法规的新要求为重点,就中药提取研究相关内容进行探讨,供同行参考。

## 1 当前新形势

**双碳双减:**2020 年 9 月,习近平主席在联合国大会上郑重宣布“中国二氧化碳排放力争于 2030 年前达到峰值,努力争取 2060 年前实现碳中和”。“双碳”工作是党中央经过深思熟虑做出的重大战略决策,关乎人类的命运和发展。2021 年 10 月,国家工业和信息化部发布《限期淘汰产生严重污染环境的工业固体废物的落后生产工艺设备名录》(2021 年第 25 号)<sup>[5]</sup>,目的是加快淘汰产生严重污染的落后生产工艺、设备,持续提高工业绿色发展水平。可见“双碳双减”形势下的节能减排、绿色发展是大势所趋。

**中药集采:**2021 年 9 月 25 日,由湖北牵头的 19 省市联盟在湖北省医药价格和招标采购管理服务网发布《中成药省际联盟集中带量采购公告(第 1 号)》<sup>[6]</sup>;10 月 21 日,广东牵头的 7 省联盟在广东省药品交易中心发布《关于开展广东联盟药品集团带量采购相关药品价格申报工作的通知》<sup>[7]</sup>。8 月 9 日,国家医疗保障局发布《国家医疗保障局对十三届全国人大四次会议第 4126 号建议的答复》<sup>[8]</sup>,明确“在完善中成药及配方颗粒质量评价标准的基础上,坚持质量优先,以临床需求为导向,从价高量大的品种入手”。

**中药标准化:**2015 年国家中医药管理局下发了关于申报国家中药标准化项目的通知(国中医药办科技函[2015]125 号)<sup>[9]</sup>,虽在 2019 年已开展各项任务、财务验收,但迟迟未能完全结题,2021 年 10 月开始新一轮的质量标准答辩,最终目标是要求各项目建立和执行高于国家药品标准的优质中药材、中成药行业标准。

综上所述,节能减排、优质中药是行业发展趋势,应贯穿于中药提取、制剂生产过程中。中药提取影响提取物的质量均一性,是中成药生产过程的关键环节,但与化学原料药比较,中药提取的研发、生

产在技术、设备、能耗等方面相对落后、存在的问题相对较多,对中成药质量的影响较大,故本文聚焦中药提取研究相关内容。

## 2 中药提取的研究内容

美国食品药品监督管理局(FDA)在 2004 年发布、2016 年新修订的《植物药研发工业指南》<sup>[10]</sup>,要求制备过程说明的描述应包括每个工艺步骤(例如粉碎、煎煮、压榨、水和/或乙醇提取)、植物原药材量、溶剂、提取和/或干燥的温度和时间以及中间工艺过程控制。工艺产率应以提取物量与投入的植物原药材量的比率表示。如果是复方混合提取,则应提供每种原药材的量以及投料、混料、研磨和/或提取的顺序;如果是复方单独提取,则应提供每种提取物的工艺说明。国家药监局在 2021 年 7 月发布的《中药生产工艺、质量标准通用格式和撰写指南》<sup>[4]</sup>中提出了明确要求:①前处理:投料所用药材前处理的方法、条件,以及处理后的保存时间和条件等。②提取:提取方法及条件,提取用溶媒的种类、用量,提取次数,提取温度、时间,提取液过滤的方法和条件,以及提取液的贮存条件和期限等。③浓缩:浓缩的方法、条件,如温度、压力、时间,浓缩液的贮存条件和期限等。④纯化:纯化的方法及条件,详述相关工艺参数,如醇沉乙醇的浓度,醇沉前浸膏的相对密度等。⑤干燥:干燥的方法、条件及设备,明确干浸膏得率(简称干膏率)范围。此步骤对提取率没有显著影响,但温度、时间参数可能使个别热不稳定成分的含量产生一定的变化。⑥其他处理:需根据具体品种的实际工艺情况,列出各单元操作步骤的相关方法、条件及要求。

以上研究内容,在申请临床试验时,应提供包括但不限于中试放大批等的研究资料;申请上市许可时,应包括但不限于中试放大批、临床试验批、商业规模生产工艺验证批等的研究资料。但提取从小试放大到中试、大生产时,经常会出现干膏率、目标成分含量波动大等问题,可能与提取方法相关的设备、溶媒等有关,故在总结提取常见问题前先回顾提取方法,有助于对问题的分析。

## 3 中药提取的方法

### 3.1 中药传统提取方法

我国药用植物有 11 146 种,药用植物资源约占中药资源的 87%<sup>[11]</sup>,在提取有效成分时,传统提取方法主要有溶剂提取法(包括煎煮法、回流提取法、浸渍法、渗漉法、索氏提取法)和水蒸气蒸馏法、升

华法、压榨法等<sup>[12]</sup>。其中溶剂提取法是目前中药提取中最常用的方法,溶剂提取法的溶剂可以是水、亲水性有机溶剂(如乙醇、甲醇、丙酮等)、亲脂性溶剂(如石油醚、二氯甲烷、乙酸乙酯等),可适当加入酸、碱、表面活性剂等浸提辅助剂,改变提取溶剂的pH,或改变药材与溶剂之间的表面张力,或破坏植物细胞壁的结构,提取目标成分<sup>[13]</sup>。如苦木提取生物碱时采用酸水提取,穿心莲提取脂溶性成分穿心莲内酯时采用乙醇提取;而生产中药配方颗粒都应以水为溶媒加热提取。传统的提取方法的缺点是工艺相对复杂,产品纯度不高,而且易残留有毒有害的有机溶剂,是工艺粗放、设备自动化程度低、质量控制手段落后等问题的重灾区。

### 3.2 现代提取方法

近年应用于中药提取分离的新技术有:大孔树脂吸附法、超临界流体萃取法、膜分离技术、超声提取法、微波提取法、半仿生提取法、酶法、分子蒸馏法等,以及文献报道的超声波辅助内部沸腾法<sup>[14-15]</sup>、动态高压微射流提取<sup>[16-17]</sup>、加压液提取<sup>[18-19]</sup>、脉冲电场辅助提取<sup>[20-21]</sup>、蒸汽爆破辅助提取<sup>[20,22]</sup>、单宁沉降法<sup>[23]</sup>等新的提取方法。其中大孔树脂吸附法、超临界流体萃取法是工业化生产应用较多的方法;近年来酶法也已在工业化中实现应用,如上海中药一厂生产生脉饮时采用酶法进行提取。与传统提取方法比较,现代提取方法具有提取率高、产品纯度高、流程简单、能耗低等优点。

### 3.3 分离纯化方法

分离纯化是为了进一步提高目标成分的含量或纯度,可理解为“深度提取”,是为了将中药提取液与药渣、沉淀物和固体杂质进行分离,进而采用合理的分离纯化工艺除去无效成分,保留有效成分和辅助成分的技术。传统的分离纯化技术有溶剂分离法、两相溶剂萃取法、沉淀法、盐析法、结晶法、色谱法、大孔树脂吸附技术等。近年来,膜技术、澄清技术等新技术也迅速发展,且有很好的应用前景<sup>[12]</sup>。

## 4 中药提取的常见问题

提取按规模可分为小试、中试、工业化生产,其中中试是小试转入工业化生产的过渡性研究工作,对小试工艺能否成功地进入规模化生产至关重要。但因为药材大小、设备原理不同等原因,提取工艺在逐步放大过程中经常存在以下问题:

### 4.1 干膏率波动大

不同规模、不同批次提取物,因药材产地、采收

时间、加工方式、规格大小、设备原理不同等原因,经常会发生干膏率有较大差异。如温胃舒泡腾片中试提取时干膏率最高可达30%,工业化生产时干膏率最低可至21%。

### 4.2 目标成分含量波动大

4.2.1 提取物质量不稳定 目标成分损失(也可能增加)较多,如水提损失水不溶性成分;或是高温操作会引起热敏性目标成分的大量分解。

4.2.2 提取过程目标成分活性变化 酸碱水溶液或有机溶剂有可能与目标成分作用,使其失去原有效用,甚至产生毒性物质,影响临床的有效性、安全性。

4.2.3 杂质多 提取液中除目标成分外,往往也含有较多杂质成分,如水提液中常含有少量脂溶性成分、非目标成分不能被最大限度地除去,影响提取物中活性成分的纯度及其有效性。

### 4.3 干燥后样品流动性差,易吸潮

样品提取放大后因为批量较大,含糖量或含盐量较高的浸膏,干膏粉常常发生不易流动、易吸潮等问题。罗毓等<sup>[24]</sup>报道,以羟丙基甲基纤维素和碳酸氢铵分别为包裹剂与致孔剂,采用流化床共处理后进行干燥,让制剂辅料提前介入可得到粒径、流动性和抗张强度均优于中药提取物原粉的复合粒子。

### 4.4 提取技术、设备相对落后,能耗高

我国目前主流的中药生产技术与国内外化学药的生产技术相比差距较大,提取浓缩技术落后于制剂技术,存在着提取工艺粗放、设备自动化程度低等问题,在生产过程以单元操作、人工操作为主的间歇式生产<sup>[25]</sup>,增加中成药生产的能耗和人工成本。

### 4.5 废渣废水的再生利用不够重视,资源浪费

中药企业在中药加工、提取过程中产生大量的废渣、废水。废渣多采用焚烧、填埋的方式处理<sup>[26]</sup>,废水进行简单处理、符合环保要求后排放,不重视废渣废水资源的再生利用,存在资源浪费的现象。

## 5 中药提取问题的原因分析

中药提取从小试逐步放大后出现的提取物质量相关问题主要是干膏粉率、目标成分含量波动大,以煎煮法、回流提取法为例探讨其影响因素和原因,主要有以下几点:

### 5.1 药材质量的均一性

中药材因为生长环境复杂或人为因素等导致质量存在不均一的现象。采用用药部位非单一的药材,比如茎叶、根茎或全草都可入药的药材,药材质

量均一性相对较差,影响提取放大时的干膏率、含量稳定性。如果提取小试、中试与工业化大生产所用药材不是同一批号,受药材质量的影响更大,笔者在项目实施过程中发现:山香圆叶含片的药材提取是浸渍法,需选择浸出物在特定限度以上的山香圆叶提取,后续制剂工序方可生产出符合质量要求的产品。

## 5.2 饮片的规格

理论上,饮片的规格(包括薄厚、长宽或粒径不同)越小,比表面积越大,与溶剂的接触面越大越容易被提取。小试时药材常被粉碎成粗粉后提取,但中试、工业化生产时,因采用的提取罐多为下方安有筛网、出料口,所用药材不宜粉碎过细,否则会影响料液的分离,甚至堵塞提取罐,导致工艺流程不顺畅。因此,在进行提取工艺开发时,饮片规格的选择需要同时考虑提取率和工艺的顺畅性及可放大性。

## 5.3 投料顺序

中药复方中各药材的投料顺序不同,在提取罐中所处位置不同,导致受热传导或溶剂的渗透力有所差异,也会影响提取率、干膏率。郝鹏彬等<sup>[27]</sup>研究复方麝香注射液不同的投料顺序对 $\alpha$ -细辛醚和 $\beta$ -细辛醚含量的影响,分别将石菖蒲置于提取罐的最上层、中上层、中下层和底部;结果显示,不同的投料顺序对 $\alpha$ -细辛醚和 $\beta$ -细辛醚的含量有很大的影响,应使石菖蒲位于提取罐上部,以保证其含量稳定。

## 5.4 提取设备

中药提取小试研究一般选择不锈钢锅、圆底烧瓶等容器,用电热套或水浴锅等电器直接加热,因药材量少、容器空间及内表面小,提取过程药材容易流动或翻动,能在短时间内升至提取温度,并在提取过程中保持受热均匀;但中试、工业化生产一般选择多功能提取罐,在提取罐内外层夹层中通水蒸气加热,可以设置上、中、下多个加热层,因药材量大、容器空间和内表面大,提取过程药材基本保持堆积状态不容易流动,蒸汽的压力大小影响沸腾的剧烈程度,热量分布均一性相对较低,不容易在短时间内升温到提取温度,在提取过程药材的上、中、下层受热不完全一致。

## 5.5 提取参数

不论是中试还是工业化生产,理论上在一定范围内,提取参数如浸泡时间、提取时间、提取温度、提取次数与干膏率均为正相关,达到一定程度后

再增加则会浪费能耗,需根据目标成分,选择适宜的工艺参数,且工艺放大后,应对工艺参数进行确认。

## 5.6 提取溶媒

中药提取溶媒一般是以“相似相溶”原则选择合适溶媒,并考虑成本低、毒性小、安全环保等因素,一般多采用水或不同浓度的乙醇。刘伟民提取决明子时,分别用水及30%、50%、70%、80%、90%乙醇提取时,随着乙醇浓度的增加,决明子总蒽醌的含量也在增加,当乙醇浓度增加至80%以上,总蒽醌含量的增加幅度趋于稳定,变化不大<sup>[28]</sup>。溶媒种类一样时,溶媒用量在一定范围内是溶媒体积越大、提取越多,但增加到了有一定体积,溶解能力满足漏槽条件以上,其溶解能力足以达到完全溶解目标成分时,再增加体积则会浪费溶媒。另在工艺开发过程中,中试、工业化生产用的溶媒种类一般与小试一致,但是溶媒的级别可能不同,如小试时多用化学纯、分析纯,中试、工业化生产采用药用级溶媒。

## 6 减排、集采政策下中药提取问题的解决措施

从提取小试到中试的过程中,设备原理和饮片规格等均可能会发生较大变化,但从中试到工业化生产的阶段中,只要设备原理一致,提取过程则一般不会再发生太大的变化,故中试放大出现的问题在中试阶段应有较好的解决措施,才能使工业化生产时更顺利。关于提取问题的解决措施,除了提取物质量相关问题,还应结合设备、环保等因素,选择既能解决产品质量问题,又能提升效率、节能减排的绿色提取方法。相关解决措施的探讨如下:

### 6.1 提升药材的质量

6.1.1 固定药材的来源 按中药材生产质量管理规范(GAP)2022年版的要求,应固定药材的来源,包括固定种子种源、产地,必要时鉴定种子、药材的基原,确定属名、种名,避免使用伪品、混淆品,种植基地统一供应种子种苗,在从源头上保障优质中药材的种植。

6.1.2 规范化种植 按新版GAP的种植规范要求,在适生区种植,应研究种植技术,包括种子种苗标准、种植地的土质、气候,播种方式是移栽或直播,施肥方法、喷洒农药的种类、用量、频次等应符合减排、低毒的生态环保要求,优选后制定规范化技术规程。

6.1.3 采收加工方法及贮藏条件 研究不同采收时期对药材质量的影响,应根据目标成分含量、指纹图谱等关键质量指标的变化,选择最佳采收期;研究

采收后干燥、净制、切制等炮制加工方法,以及贮藏条件的影响,兼顾节能减排引入高效干燥技术以及集约化干燥技术;减少目标成分的损失,确定最佳的加工方法、贮藏条件,避免生态污染。整个种植、采收加工过程应建立可溯源的质量管理体系,如药品符合标识“药材符合 GAP 要求”,预计在集采时会有加分。

## 6.2 均一化研究

质量均一、稳定是优质中药的重要指标。为降低中药制剂批间的质量差异,保证其临床用药安全有效,应开展均一化研究。参考《中药均一化研究技术指导原则(试行)》,均一化对象为中药制剂质量标准“处方”项下的药味,包括饮片、提取物等;可根据需要对一个或多个批间质量差异较大的处方药味等进行均一化处理,也可根据品种情况对全部药味进行均一化处理。均一化指标主要是与中药制剂关键质量属性相关的指标,如有效成分、指标成分、大类成分的含量、浸出物量、指纹图谱、生物活性等,最终确定均一化方法、操作技术规范。

## 6.3 科学、合理设计批量

批量的逐步放大有利于工艺的衔接、问题的排查解决。按《中药、天然药物中试研究的技术指导原则》<sup>[3]</sup>要求,一般情况下,中试研究的投料量为制剂处方量(以制成 1 000 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。参考《化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则(修订)》<sup>[29]</sup>的要求,对固体口服制剂,中试规模一般至少是生产规模的十分之一。为了使后续大生产更顺利,应考虑逐步放大,每次放大应不大于 10 倍,使中试最大规模尽量接近、模拟工业化大生产规模。另可参考《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求(试行)》<sup>[30]</sup>的要求,如口服制剂的注册批三批均应至少达到拟定商业化生产规模的 10%或 100 000 制剂单位,两者中选更多的。

## 6.4 深化工艺研究

关于提取物质量不稳定、目标成分变化或是杂质多的问题,在小试阶段应进行工艺参数摸索,采用单因素考察或多因素的正交设计<sup>[31-32]</sup>、响应面算法<sup>[33-35]</sup>、直接搜索算法<sup>[36]</sup>、神经网络<sup>[37]</sup>与遗传算法<sup>[38-39]</sup>等统计学的一种或多种方法相结合进行工艺优化、确定关键工艺参数,必要时在中试规模进行工艺优化、确定参数的变化对提取结果的影响趋势,筛选确定提取完全、损失较小、杂质相对较少的最佳

工艺参数,然后进行中试或工艺验证验证工艺参数及产品质量的稳定性。

## 6.5 结合工业化生产选择设备、参数,并努力实现智能制造

从小试开始考虑是否适合中试或工业化生产、是否节能减排。中试是小试到大生产中间关键的衔接环节,提取中试时参考小试考察后的优选提取方法,结合目标成分的理化性质选择合适的设备,选择能在工业化生产条件可实现的设备、参数,提高中试、工业化生产的关联性。

在智能制造方面,提高中药制药装备自动化程度,不仅能有效地控制药品质量,还能降低生产成本、提高生产效率。中成药提取-浓缩-干燥过程智能化生产线融合自动化控制技术、过程分析技术、信息化管理技术等,构建中成药提取自动化、一体化联动生产线和信息化管理技术,建立单元工艺实时放行控制策略,实现提取、浓缩、纯化、干燥和溶剂回收全流程的放行控制<sup>[40]</sup>。另应参考 FDA《连续制造的质量考虑指导原则》<sup>[41]</sup>努力实现连续制造,即由一系列 2 个或 2 个以上的单元操作(系统)组成的集成过程,在这一过程中,输入物料在过程中不断地被输入和转化,加工后的输出物料不断地从系统中被移出。

## 6.6 引进新技术

引进前面所述的现代提取技术,如超临界流体萃取法、超声提取法、酶法、膜分离技术,等技术,不但可以提高效率,还能节能减排。如膜技术的应用,膜分离作为新型化工单元操作,可在温和、低成本条件下实现物质分子水平的“高效、低耗”分离,已用于分离挥发油、黄酮、多糖等成分<sup>[42]</sup>;膜技术也可用于废水处理,可实现膜法“零排放”<sup>[43]</sup>。

## 6.7 废渣废液的再生利用

废渣废液的再生利用是减排的重要措施。据统计,中药提取每年直接产生废渣高达数百万吨,这些废弃物富含丰富的蛋白质、氨基酸、微量元素以及粗纤维等成分,是一类具有资源量丰富、低成本、可再生利用等特点的废弃物<sup>[44]</sup>。目前,除焚烧、堆放或填埋等简单技术处理中药固体废弃物外,还采用了以热化学转化、生化转化为主的新型先进技术,将中药废弃物应用于能源、材料、化学品等资源产品的开发研究<sup>[45-47]</sup>。另外,提取、纯化等工序产生大量的废水,也有一定的回收利用价值。

## 7 结语

在当前“双碳双减”、中药“集采”及“中药标准化”等中药行业新形势下,本文结合新发布中药注册法规《中药注册分类及申报资料要求》《中药生产工艺、质量标准通用格式和撰写指南》等的要求,对中药提取相关的研究内容及干膏率、目标成分含量波动大等行业共性问题进行总结,并对问题原因进行分析,探讨性地提出重视中药材新版 GAP、均一化研究等解决措施。期望企业重视深入中药提取的研究,从而实现优质中药、节能减排的行业愿景。

## 参考文献:

- [1] 中药注册分类及申报资料要求(2020年第68号)[EB/OL]. (2020-09-28) [2021-11-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.  
Registration classification and application data requirements of traditional Chinese medicine[EB/OL]. (2020-09-28) [2021-11-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
- [2] 中药、天然药物提取纯化工艺研究的技术指导原则[EB/OL]. (2005-03-01) [2021-11-13]. <https://max.book118.com/html/2018/0406/160345290.shtm>.  
Technical guidelines for research on extraction and purification process of traditional Chinese medicine and natural medicine[EB/OL]. (2005-03-01) [2021-11-13]. <https://max.book118.com/html/2018/0406/160345290.shtm>.
- [3] 中药、天然药物中试研究技术指导原则[EB/OL]. (2005-07-01) [2021-11-13]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzldCODE=b9cf98594a0455fff54536f7be347ac6>.  
Technical guidelines for pilot study of traditional Chinese medicine and natural drugs[EB/OL]. (2005-07-01) [2021-11-13]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzldCODE=b9cf98594a0455fff54536f7be347ac6>.
- [4] 中药生产工艺、质量标准通用格式和撰写指南(2021年第32号)[EB/OL]. (2021-07-19) [2021-11-13]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/22887a834e5cb95cea63894dbde6a9>.  
General format and writing guide for production technology and quality standards of traditional Chinese medicine (No. 32 of 2021) [EB/OL]. (2021-07-19) [2021-11-13]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/22887a834e5cb95cea63894dbde6a9>.
- [5] 限期淘汰产生严重污染环境的工业固体废物的落后生产工艺设备名录(2021年第25号)[EB/OL]. (2021-10-27) [2021-11-13]. [https://www.miit.gov.cn/jgsj/jns/zhlyh/art/2021/art\\_43f390808b81486d8f885597b487befd.html](https://www.miit.gov.cn/jgsj/jns/zhlyh/art/2021/art_43f390808b81486d8f885597b487befd.html).  
List of backward production processes and equipment that produce industrial solid waste that seriously pollutes the environment within a time limit (No. 25 of 2021) [EB/OL]. (2021-10-27) [2021-11-13]. [https://www.miit.gov.cn/jgsj/jns/zhlyh/art/2021/art\\_43f390808b81486d8f885597b487befd.html](https://www.miit.gov.cn/jgsj/jns/zhlyh/art/2021/art_43f390808b81486d8f885597b487befd.html).
- [6] 中成药省际联盟集中带量采购公告(第1号)[EB/OL]. (2021-09-25) [2021-11-13]. <http://hbjgzc.com/new/show4855.html>.  
Announcement of centralized procurement of Chinese Patent Medicine Interprovincial Alliance (No. 1) [EB/OL]. (2021-09-25) [2021-11-13]. <http://hbjgzc.com/new/show4855.html>.
- [7] 关于开展广东联盟药品集团带量采购相关药品价格申报工作的通知[EB/OL]. (2021-10-21) [2021-11-13]. <https://www.gdmede.com.cn/announcement/announcement/detail?id=1451175113822048256>.  
Notice on carrying out the price declaration of drugs related to the purchase of Guangdong Union Pharmaceutical Group [EB/OL]. (2021-10-21) [2021-11-13]. <https://www.gdmede.com.cn/announcement/announcement/detail?id=1451175113822048256>.
- [8] 国家医疗保障局对十三届全国人大四次会议第4126号建议的答复[EB/OL]. (2021-08-09) [2021-11-13]. [http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/8/9/art\\_26\\_5761.html](http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/8/9/art_26_5761.html).  
Reply of the State Medical Security Bureau to recommendation No. 4126 of the fourth session of the 13th National People's Congress [EB/OL]. (2021-8-9) [2021-11-13]. [http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/8/9/art\\_26\\_5761.html](http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/8/9/art_26_5761.html).
- [9] 国家中医药管理局办公室关于申报国家中药标准化项目的通知[EB/OL]. (2015-07-17) [2021-11-13]. <http://kjs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-24/3257.html>.  
Notice of the office of the State Administration of traditional Chinese medicine on applying for the national standardization project of traditional Chinese Medicine [EB/OL]. (2015-07-17) [2021-11-13]. <http://kjs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-24/3257.html>.
- [10] Botanical Drug Development Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-12-01) [2021-11-13]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/botanical-drug-development-guidance-industry>.
- [11] 王海涛. 踏上中草药“寻根”之旅:记中国医学科学院“本草基因组协同创新团队”[J]. 科学中国人, 2019(4): 50-51.  
WANG HT. Embark on a journey of "searching for roots" of Chinese herbal medicine: A note on the "Collaborative Innovation Team of Materia Medica Genome" of the Chinese Academy of Medical Sciences [J]. Sci Chin, 2019(4): 50-51.
- [12] 卢艳花. 中药有效成分提取分离技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.  
LU YH. Extraction and Separation Technology of Effective Ingredients in Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: Chemical industry press, 2005.
- [13] 李慧婷, 伍振峰, 万娜, 等. 浸提辅助剂在中药提取中的应用及研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(23): 212-219.  
LI HT, WU ZF, WAN N, et al. Application and research progress of extraction auxiliary agents in extraction of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2017, 23(23): 212-219.
- [14] 龚乃超, 锁进猛, 李梦婷, 等. 吴茱萸生物碱多指标优化提取新方法的探索[J]. 食品研究与开发, 2020, 41(12): 125-130.  
GONG NC, SUO JM, LI MT, et al. New methods for extraction and exploration of alkaloids from *Evodia rutaecarpa* [J]. Food Res Dev, 2020, 41(12): 125-130.
- [15] 汪建红. 荸荠皮色素提取新方法及其稳定性、抗氧化性研究[J]. 食品研究与开发, 2021, 42(13): 104-110.  
WANG JH. Novel method of pigment extraction from *Eleocharis tuberosa* peel and analysis of its stability and antioxidant activity [J]. Food Res Dev, 2021, 42(13): 104-110.
- [16] JING SQ, WANG SS, LI Q, et al. Dynamic high pressure microfluidization-assisted extraction and bioactivities of *Cyperus esculentus* (C. esculentus L.) leaves flavonoids [J]. Food Chem, 2016, 192: 319-327.
- [17] WANG XY, WANG SS, WANG WJ, et al. Comparison of the effects of dynamic high-pressure microfluidization and conventional homogenization on the quality of peach juice [J]. J Sci Food Agric, 2019, 99(13): 5994-6000.
- [18] XI J, YAN LG. Optimization of pressure-enhanced solid-liquid extraction of flavonoids from *Flos Sophorae* and evaluation of their antioxidant activity [J]. Sep Purif Technol, 2017, 175: 170-176.
- [19] OKIYAMA DCG, SOARES ID, CUEVAS MS, et al. Pressurized liquid extraction of flavanols and alkaloids from cocoa bean shell using ethanol as solvent [J]. Food Res Int, 2018, 114: 20-29.
- [20] QIN LZ, CHEN HZ. Enhancement of flavonoids extraction from fig leaf using steam explosion [J]. Ind Crops Prod, 2015, 69: 1-6.
- [21] AHMAD SHIEKH K, ODUNAYO OLATUNDE O, ZHANG B, et al. Pulsed electric field assisted process for extraction of bioactive compounds from custard apple (*Annona squamosa*) leaves [J]. Food Chem, 2021, 359: 129976.
- [22] PEREIRA MARQUES F, LIMA SOARES AK, LOMONACO D, et al. Steam explosion pretreatment improves acetic acid organosolv delignification of oil palm mesocarp fibers and sugarcane bagasse [J]. Int J Biol Macromol, 2021, 175: 304-312.
- [23] 肖俊梅. 蚕丝织物种精练液中丝胶蛋白提取的新方法[J]. 染整技术, 2021, 43(4): 43-45.  
XIAO JM. A new method for extracting sericin from silk fabric

- scouring solution[J]. Text Dye Finish J, 2021, 43(4): 43-45.
- [24] 罗毓, 吴飞, 沈岚, 等. 流化包裹与致孔对中药提取物片剂制备性质的改善[J]. 药学学报, 2020, 55(11): 2728-2735. LUO Y, WU F, SHEN L, et al. Improvement on the tableting properties of traditional Chinese medicine extracts by fluid-bed coating and pore forming[J]. Acta Pharm Sin, 2020, 55(11): 2728-2735.
- [25] 陈艳霞. 中药提取车间智能制造系统设计及关键技术研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018. CHEN YX. Research on design and key technology of the intelligent manufacturing system for Chinese medicine extraction workshop[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2018.
- [26] 张晓燕, 龚苏晓, 张铁军, 等. 药用植物废弃物再利用研究现状[J]. 中草药, 2016, 47(7): 1225-1229. ZHANG XY, GONG SX, ZHANG TJ, et al. Research status of recycling medicinal plant waste[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(7): 1225-1229.
- [27] 郝鹏彬, 冯玉康, 杨琴, 等. 石菖蒲投料顺序对复方麝香注射液的质量影响[J]. 中国现代中药, 2014, 16(11): 931-933. HAO PB, FENG YK, YANG Q, et al. Influence of aeorus tatarinowii schott feeding sequence on the quality of Fufang Shexiang injection[J]. Mod Chin Med, 2014, 16(11): 931-933.
- [28] 刘伟民. 决明子配方颗粒制备及提取过程动力学研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010. LIU WM. Studies on the preparation of semen cassiae prescription granules and kinetics of extraction process[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2010.
- [29] 化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则(修订)[EB/OL]. (2015-02-05) [2021-11-13]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzldCODE=6b9ad2450b24b5190bdc3156c341d3f3>. Technical guidelines for stability research of chemical drugs (APIs and preparations) (Revised)[EB/OL]. (2015-02-05) [2021-11-13]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzldCODE=6b9ad2450b24b5190bdc3156c341d3f3>.
- [30] 化学仿制药注册批生产规模的一般性要求(试行)[EB/OL]. (2018-06-22) [2021-11-13]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ed6b8e3c5c36edb40b1e19965092efd7>. General requirements for registered batch production scale of chemical generic drugs (Trial). [EB/OL]. (2018-06-22) [2021-11-13]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ed6b8e3c5c36edb40b1e19965092efd7>.
- [31] 杜正影, 齐彪, 张明哲, 等. 正交设计结合药效学实验优选祛脂助眠胶囊提取工艺研究[J]. 中草药, 2019, 50(3): 618-625. DU ZC, QI B, ZHANG MZ, et al. Optimization of extraction technology of Guizhi Zhumian Capsule by orthogonal design and pharmacodynamics test[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(3): 618-625.
- [32] 郭静, 玄振玉, 岑俊, 等. 药效学实验结合正交设计优化消痔止痛凝胶提取工艺[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4210-4216. GUO J, XUAN ZY, CEN J, et al. Optimization of extraction technology of Xiaozhen Zhitong Gel by combining pharmacodynamic experiment and orthogonal design[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(14): 4210-4216.
- [33] 于宗渊, 郑晓丽, 王亮, 等. Box-Behnken Design-响应面法结合遗传算法和直接搜索算法优化北沙参糖类化合物的提取工艺研究[J]. 中药材, 2018, 41(7): 1688-1693. YU ZY, ZHENG XL, WANG L, et al. Box-Behnken Design-Response surface method combining genetic algorithms and direct search algorithms to optimize the extraction process of carbohydrates from *Adenophora Adenophora*[J]. J Chin Med Mater, 2018, 41(7): 1688-1693.
- [34] AUNG T, KIM SJ, EUN JB. A hybrid RSM-ANN-GA approach on optimisation of extraction conditions for bioactive component-rich laver (*Porphyra dentata*) extract[J]. Food Chem, 2022, 366: 130689.
- [35] SINGH SS, LIM LT, MANICKAVASAGAN A. Ultrasound-assisted alkali-urea pre-treatment of *Miscanthus x giganteus* for enhanced extraction of cellulose fiber[J]. Carbohydr Polym, 2020, 247: 116758.
- [36] 苏本正, 江波, 崔宁, 等. Box-Behnken Design 响应面法结合遗传算法和直接搜索算法优化丹栀逍遥散的提取工艺[J]. 中国药房, 2018, 29(24): 3364-3368. SU BZ, JIANG B, CUI N, et al. Optimization of extraction technology of Danzhi Xiaoyao Powder by box-behken design response surface methodology combined with genetic algorithm and direct search methods[J]. China Pharm, 2018, 29(24): 3364-3368.
- [37] 张子东, 何燕珊, 白浩东, 等. 基于深度神经网络与 Box-Behnken 响应面法的海马多糖提取工艺优化研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(10): 2501-2508. ZHANG ZD, HE YS, BAI HD, et al. Optimization of polysaccharide extraction from *Hippocampus* by deep neural network and Box-Behnken design-response surface methodology[J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(10): 2501-2508.
- [38] 黄鹏程, 金伟锋, 万海同, 等. 遗传神经网络与遗传算法优选黄芪皂苷微波提取工艺条件[J]. 中草药, 2019, 50(16): 3815-3823. HUANG PC, JIN WF, WAN HT, et al. Optimization of microwave extraction conditions of *Astragalus* saponins by genetic neural network and genetic algorithm[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(16): 3815-3823.
- [39] MUTHUSAMY S, MANICKAM LP, MURUGESAN V, et al. Pectin extraction from *Helianthus annuus* (sunflower) heads using RSM and ANN modelling by a genetic algorithm approach[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 124: 750-758.
- [40] 秦昆明, 李伟东, 张金连, 等. 中药制药装备产业现状与发展战略研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(12): 2671-2677. QIN KM, LI WD, ZHANG JL, et al. Current situation and development strategy of pharmaceutical equipment industry of traditional Chinese medicine[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2019, 21(12): 2671-2677.
- [41] Food & Drug Administration (FDA). Quality considerations for continuous manufacturing guidance for industry [EB/OL]. (2019-02-27) [2021-11-13]. <https://www.fda.gov/media/121314/download>.
- [42] 朱华旭, 唐志书, 郭立玮, 等. 中药挥发油膜法高效富集的油水分离原理研究及其新型膜分离过程的探索实践[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(5): 491-495. ZHU HX, TANG ZS, GUO LW, et al. Study on oil-water separation principle and practical application of new membrane process for high efficiency enrichment of traditional Chinese medicine volatile oil[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2019, 35(5): 491-495.
- [43] 朱华旭, 唐志书, 李博, 等. 中药制药废水膜法处理的“零排放”技术方案及其实现途径探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5): 579-583. ZHU HX, TANG ZS, LI B, et al. Discussion on technical scheme and realization approaches with membrane technology treatment for zero discharge of Chinese medicine pharmaceutical wastewater[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2020, 36(5): 579-583.
- [44] 龙旭, 郭惠, 靳如意, 等. 中药固体废弃物的热解气化技术利用策略[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(19): 4891-4897. LONG X, GUO H, JIN RY, et al. Utilization strategies of Chinese medicinal solid waste by pyrolysis and gasification technology[J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(19): 4891-4897.
- [45] 邱首哲, 曾飞, 张森, 等. 丹参药渣等不同类型中药固废发酵产纤维素酶研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(4): 890-895. QIU SZ, ZENG F, ZHANG S, et al. Fermentation of cellulase with multiple types of *Salvia miltiorrhiza* residues and other solid wastes from Chinese materia medica industrialization[J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(4): 890-895.
- [46] TANG GM, WEI YJ, QIN JC, et al. Combined coagulation/decantation - ozone/hydrogen peroxide - biological aerated filter process for advanced treatment of bio-treated leachate from Chinese herbal medicine residue[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(28): 37627-37635.
- [47] SHEN QB, WANG ZY, YU Q, et al. Removal of tetracycline from an aqueous solution using manganese dioxide modified biochar derived from Chinese herbal medicine residues[J]. Environ Res, 2020, 183: 109195.