

从高质量发展谈中药制剂原料的监管

魏引平, 闫花丽 (陕西省药品和疫苗检查中心, 西安 710065)

摘要 目的: 为中药制剂监管检查更好地服务于行业高质量发展提供参考。方法: 归纳中药制剂原料质量控制存在的问题, 分析产生问题的原因。结果: 现行GMP没有完全对焦中药制剂主要矛盾, 对高质量发展关注不够。结论: 中药制剂应该探索均一化投料, 完善原料质量控制, 加强原料供应保障, 建议完善GMP中药制剂相关内容, 强化投料前质量控制, 细化内控质量标准要求, 加强原料供应体系审计要求, 突出原料供应的稳定性和保障能力, 建立基础数据库, 助力中药行业发展。

关键词: 药品; 高质量发展; 中药制剂; 原料

中图分类号: G642; R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)01-0018-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.01.002

Discussion on Supervision of Raw Material of Traditional Chinese Medicine Preparation from High Quality Development

Wei Yinping, Yan Huali (Shanxi Provincial Drug and Vaccine Inspection Center, Xi'an 710065, China)

Abstract Objective: To provide references for the supervision and inspection of Chinese medicine preparations to better serve the high-quality development of the industry. **Methods:** The problems of quality control of raw materials of traditional Chinese medicine preparations, and analyze the reasons for the problems were summarized. **Results:** The current GMP does not fully focus on the main contradictions of traditional Chinese medicine preparations, and does not pay enough attention to high-quality development. **Conclusion:** Traditional Chinese medicine preparations should explore uniform feeding, improve the quality control of raw materials, and strengthen the guarantee of raw material supply. It is recommended to improve the relevant content of GMP Chinese medicine preparations, strengthen the quality control before feeding, refine standard requirements of the internal control quality, strengthen the audit requirements of the raw material supply system, highlight the stability and support capability of raw material supply, establish a basic database, and help the development of the traditional Chinese medicine industry.

Keywords: drug; high quality development; traditional Chinese medicine preparation; raw material

中药制剂的原料是指用于制剂处方投料的中药饮片、净制后的中药材、中药提取物^[1]。原料质量是实现中药制剂质量和临床疗效的前提, 中药制剂高质量发展必须建立在原料的高质量和原料质量控制的继承、创新基础上。走高质量发展的道路需要投入大量资源和时间, 低水平低价位竞争虽然不

利于行业发展, 但可能更利于企业实现短期利益。药品监督检查是政府深入企业最直接的方式, 监管法规和检查关注点对企业发展方向有直接影响, 应该带头贯彻新发展阶段高质量发展战略, 关注影响行业高质量发展的难点、堵点。本文从监管的角度, 归纳目前中药制剂原料质量控制中的主要问

题,分析问题产生的原因,提出解决问题、迈向高质量发展的思路,最后提出几点具体建议。

1 原料质量控制中的主要问题

目前制约中药制剂原料质量水平提高的企业外部因素主要是质控指标不能体现临床疗效^[2],中药材质量良莠不齐,中药材货源供应不稳定等,企业内部因素主要是原料均一性差、内控质量标准水平不高、养护效果无保障。外部制约因素需要中药行业整体协调逐步解决,而内部制约因素则是企业自己应该着力解决的,也是监督检查应该关注的重点。

1.1 均一性差

1.1.1 批内均一化水平不高

中药材和中药饮片的均一是相对的均一^[3],制剂生产企业应在原料验收、取样、检验、前处理、投料等相关环节识别均一性风险,采取有效的控制措施,降低对后续生产造成的风险。

1.1.1.1 原料本身特性可能造成不均一

薄荷、广藿香、穿心莲等全草类叶子常破碎成碎沫,很难做到均一;而像乳香、没药,粘结在其中的木屑杂质影响原料本身的均一性也无法避免;同一批甘草饮片的直径和厚度只能控制在一定范围内,不可能全部一致;同一年份、同一产地、同一采收期采集的金银花作为一批,其色泽、花蕾开放程度只能基本一致。

1.1.1.2 原料的上游存在不同程度不均一

大批量连续切制的同一批中药饮片,因设备状态、物料浸润程度漂移,可能使饮片外观变化较大,产量过大可能混合不均,造成均一性较差;大批量采购的原药材都是收集多个供应单元汇集而成,本身不均一;中药提取物可能因物料容易吸潮,流动性差造成混合不均一;流质原料如蜂蜜可能分层,结块等造成不均一;均一性风险还存在于抽样过程中,如方案制定和抽样时不能充分考虑中药物料的相对均一性,抽样代表性会变差;检验柴胡、黄芪等纤维性强的样品粉碎后纤维过筛不彻底,过筛后不再次混合也能造成样品不均匀,使抽样代表性损失,数据失真。

对于批内不均一的风险,在日常验收、抽样、检验、前处理、炮制、投料等环节应制定相应的管理措施,采取合理的技术手段降低风险。如验收时注意外包装异常可能造成的污染,注意原料中

有无掺杂掺伪;抽样前适当混合;投料时注意全草类不同药用部位的投料比例等。

1.1.2 原料批间不均一

这一问题在中药制剂普遍存在,是制约中药制剂高质量发展的一个瓶颈^[4]。主要表现在多基原中药基原不固定,产地不固定,饮片物理规格不固定,性状、内在质量指标变化大^[5],气候等原因使收成变化、品质不稳定,价格波动、成本上升后人为降低质量门槛等。许多常用药如黄连、秦艽等都是多基原、多产地品种,茯苓有茯苓片、茯苓块,青皮有个青皮、四花青皮等多个物理规格,若企业内部不加约束,就会人为造成不均一问题。

原料批间不均一肯定造成中药制剂的批间不均一,直接表现在制剂成分含量波动大,主要成分不稳定,药物外观色泽差异、气味差异等,最终造成疗效不稳定、不确切。研究表明,金银花色泽变化与药效物质变化直接关联^[6],原料不均一也是造成不同厂家同一产品药效物质差异明显的主要原因^[7]。制剂批间不均一同时也干扰对制剂产品的药理、毒理、制剂工艺等开展深入研究,增加中药制剂基础研究的难度。

1.2 内控质量标准水平不高

企业原料的内控质量标准应该基于企业实际,在法定标准基础上进行研究、扩展,突出为生产服务,体现产品特点。同一品种的中药材、中药饮片用于不同处方,根据处方功效不同,应用了不同的“药效谱”^[8],应突出对应的质控指标,如当归挥发油对应的药效是活血调经,用于经闭痛经,当归多糖对应的药效是补益作用^[9-10];同一品种的中药用于不同处方或不同的提取设备,提取参数不同,为实现适宜的提取收率和提取效果,应考虑不同物理规格饮片的比表面积对提取效果的影响,饮片切片规格可能不同;同一品种中药,如直接原粉入药,应该对原料的微生物污染程度进行控制,通过过程控制结合杀菌措施保证药粉的微生物限度。对于中药提取物,应该在供应商审计的基础上,针对性地制定检查项,防止掺杂掺假。对于没有法定标准或标准老化,起不到质控作用的,如小金丸中的香墨^[11]、强筋健骨丸中的百草霜^[12],则应该制定针对性的项目,防止性状类似的物料冒充。标本是活的标准,是中药传统评价指标的载体,承载了文字标准、理化指标无法涵盖的信息,在原料

质量控制中的作用是无法替代的,尤其是对多基原品种、冷背品种、易混淆品种、易掺杂品种等,在实际生产中应该注重收集和应用标本。以上这些点都是企业原料质量标准中普遍没有引起重视的比较基础的问题。再进一步,类似自拟指纹图谱、生物疗效评价指标等高水平尝试对多数企业来说,基本没有考虑。这样就造成国家标准成了企业的最高标准,而不是最低标准。

1.3 养护效果无保障

中药制剂原料从入库检验、放行到投料用于生产,中间的储存、净制、炮制等环节都有可能对原料质量产生影响,而储存期间的养护风险影响最大,主要表现在以下三点:

1.3.1 原料投料前无检查约束

GMP及其《中药制剂》附录要求企业对入库环节的物料必须检验,而对于投料物料没有强制要求检查,企业往往忽视投料前的原料质量控制,有些甚至投料前不从包件取出原料逐一做外观检查,使养护缺陷造成的问题可能被忽视。

1.3.2 储存期过长且制定依据不充分

原料的储存期应依据企业积累的经验数据制定,过长的储存期若没有数据支持,容易造成原料品质无法保障,甚至质量变异而被忽视。

1.3.3 养护中的问题容易被忽视

例如原药材和净药材、中药饮片混放发生交叉污染,温湿度超标引起原料包件内部霉变、结块、变色等隐蔽的质量变异,堆垛过高货物挤压不通风、库房过载后通风不畅等造成微生物易于繁殖,冷库存放富含营养的原料时间过长,引起色泽、气味变化,互相串味等。

2 原因分析

2.1 现行GMP已不适应中药制剂高质量发展要求

相对化学药制剂,中药制剂的一致性、稳定性较差,这是中药制剂高质量发展需要解决的主要矛盾。现行GMP是从西方引进的管理规范,关注点主要在“风险”,规范明确提出“本规范作为质量管理体系的一部分,是药品生产管理和质量控制的基本要求,旨在最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险,确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。”但是,中药制剂的最大风险或者说主要矛盾是一致性、稳定性不好,其质量标准不能完全评价疗

效和安全^[13]，“注册要求”不能完全体现“预定用途”。因此,需要生产过程中以临床疗效为根本追求,不断积累经验,形成改进、变更的良性循环,不断走向高质量发展。GMP《中药制剂附录》是2011年3月施行的,距今已超过11年,附录基于当时的行业发展状况,首次针对中药制剂生产提出具体质量管理规范,对行业发展起到了巨大的促进作用。十余年来,行业发展水平和管理水平已有了质的飞跃,再次迈上新高度有了一定基础。GMP是企业质量管理遵循的基本要求,应该关注影响中药制剂质量控制的高质量发展的关键点,促使企业聚焦制剂的疗效和安全,起到高质量发展指挥棒的作用。

2.2 中药质量控制、评价模式没有突破

历史上以道地药材为标准对中药质量的优劣进行评价,随着我国社会快速发展,道地药材已远不能满足社会需求,大量野生变家种、道地产区外种植养殖药材上市。如何评价中药材质量成了制约行业发展最基础的问题。中药成分复杂,单一成分或几个主要成分不能完全反映中药的质量和疗效^[14],现行中药质量标准对质量控制的指导作用有限。因此,中药制剂只有综合应用传统经验和现代研究成果,生产质量一体化控制,不断总结、传承、创新才能使疗效和安全的基础越来越巩固。

3 实现原料质量控制高水平发展的思路

3.1 探索均一化投料

利用原料批次间的差异,将不同批次的原料按照计算的比例调配后投料,可以很大程度减少控制指标的波动,控制原料批间不均^[15]。国家药品监督管理局药审中心发布的《中药均一化研究技术指导原则(试行)》(20201105)明确“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”。提取物形式的原料相对容易调配均一,饮片形式的原料则比较难。可供借鉴的经验主要是日本汉方药和德国植物药行业的实践经验和国内调配控制模式研究的有益尝试^[16-18]。可以选择重点制剂品种和原料品种,循序渐进地开展均一化投料研究。

3.2 不断完善原料质量控制

中药制剂原料的质量控制不应满足于法定标准,要注重应用道地药材的参照作用,结合历史积累的质控经验,探索有效质控模式和方法,将质量

控制贯穿于种植、产地加工等中药材生产全过程，不断完善内控质量标准。对于古代组方的制剂，既要注重从中医药理论去评价原料质量，指导质控指标的研究和制定，又要注意考证处方所用药材的主产地变迁、引种变化等引起的品质变化因素。企业应该积极结合产品特点和实际，定期评审、修订内控质量标准体系，围绕方便生产和保证疗效保障安全，增加操作性、针对性较强的质控指标。

3.3 加强原料供应保障

保障中药材的供应是中药制剂生产的前提，也是保障原料质量的前提，因为在数量无法保障时，质量肯定无法保证。历史上由于价格波动造成中药制剂质量波动甚至无法生产的案例并不少见，仅近20年来，就发生了黄连、当归、三七、山茱萸、重楼等数起常用中药材价格剧变，对中药制剂生产造成强烈冲击^[19]。可以预见，对于中药制剂生产行业，随着技术的不断进步，维持中药制剂企业内部生产的重要性和所占用的资源将逐步降低，而保障外部原料质量和供应的重要性和所占用的资源将明显提高。因此，建立中药材的种质、种植养殖、采收加工等各环节规范和标准体系，建设中药材现代流通体系是中药行业的战略任务，中药制剂企业应该积极参与国家战略布局，增强原料供应保障能力^[20]。

4 建议

中药制剂原料的高质量发展需要综合施策，其中监督检查是一个重要方面。针对现实存在的问题，建议采取以下几点措施以改进现状。

4.1 强化投料前质量控制

现行GMP及其《中药制剂》附录要求企业对入库物料要履行检验、放行程序，但对于中药制剂，由于原料多为天然产物，基质复杂，富含营养物质，易发生吸潮、生虫、霉变、有效成分流失等，如果入库后控制措施不好，就会不同程度造成投料原料品质下降，制剂质量无法保障。因此，建议在《中药制剂》附录中缩短中药制剂原料的放行检验和投料间的时间差，增加企业对投料前原料的检查要求。

4.2 细化内控质量标准要求

完善《中药制剂》附录第三十四条有关中药材和中药饮片质量控制项目的要求，明确用于提取的原料片型应该经过验证并固定，明确用于

生产直接入药的中药粉末的原料应制定微生物限度，明确主要原料应采用多指标成分控制或生物活性测定法^[21]。

4.3 加强原料供应体系审计要求，突出原料供应的品质稳定性和保障能力

鼓励企业参与种植基地建设、产地加工企业建设等，不断加强原料追溯体系建设。在GMP条款中，提高对原料产地管控的要求，在检查中通过留样、标本的比对，突出对不同批次原料外观稳定性的检查。在供应商审计中，明确必要时可以延伸检查，促使企业重视对供应商的审计。

4.4 建立基础数据库，助力中药行业发展

国家应该重视中药研究的基础数据积累，鼓励扶持有关机构建立权威数据库，收集、更新常用500余种中药材的基原、养殖、种植、采收、化学成分、养护、药理、毒理、微生物污染、古籍考证等研究内容，方便各方面应用。

参考文献：

- [1] 国家食品药品监督管理局. 关于发布《药品生产质量管理规范（2010年修订）》无菌药品等5个附录的公告，附件5 中药制剂. 国家食品药品监督管理局公告第16号[EB/OL]. (2011-02-24) [2022-03-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20110224164501312.html>.
- [2] 张南平，余坤子，魏锋，等. 中药材质量的本质与评价方法探讨[J]. 中国药事，2018，32（1）：48-53.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布《药品生产质量管理规范（2010年修订）》中药饮片等3个附录的公告，附件1中药饮片. 国家食品药品监督管理总局公告第32号[EB/OL]. (2014-06-27) [2022-03-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20140627120001537.html>.
- [4] 周跃华. 关于中药复方新药投料方式的思考[J]. 中成药，2009，31（10）：1588-1590.
- [5] 王青青，王梦雅. 蒲公英饮片质量评价及质量控制分析[J]. 中国民族民间医药，2020，29（24）：18-20.
- [6] 罗弈皓，刘楠，袁枫林，等. 金银花变色与5-羟甲基糠醛等有效成分含量的相关性研究[J]. 湖南生态科学学报，2021，8（4）：38-42.
- [7] 严婷，黄方威，王金钱，等. 不同厂家复方丹参片物质组溶出度研究[J]. 药物评价研究，2013，36（6）：

- 442-447.
- [8] 缪君娴, 苗明三. 中药功能药效谱的建立与完善[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(5): 111-112.
- [9] 姚楠, 王志旺, 付晓艳, 等. 当归挥发油及其苯酞类成分对平滑肌作用的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(21): 2738-2742.
- [10] 王利华, 王菲菲, 刘悦, 等. 当归多糖的研究进展[J]. 天津药学, 2017, 29(3): 67-70.
- [11] 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2020.
- [12] 中华人民共和国卫生部. WS3-B-0855-91强筋英雄丸[S]. 1991: 203.
- [13] 汪祺, 王亚丹, 郑笑为, 等. 不同企业雷公藤多苷片的制剂质量比较与评价[J]. 中国现代中药, 2020, 22(9): 1534-1538.
- [14] 肖小河, 张定堃, 王伽伯, 等. 中药品质综合量化评控体系——标准评控力金字塔[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 7-12.
- [15] 梅新路, 肖慧, 章军, 等. 逐步代入勾兑法考察中药饮片质量稳定性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 55-57.
- [16] 徐小蓉, 张婷, 李潘, 等. 以质量一致性为导向的中药混批勾兑技术研究概况与展望[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(22): 4786-4792.
- [17] 朱明峰, 杜建强, 聂斌, 等. 并行勾兑优化以保证中药质量均一性的方法[J]. 中成药, 2017, 39(3): 352-365.
- [18] 朱明峰, 杜建强, 饶毅, 等. 江中指纹图谱智能分析系统的设计与实现[J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(4): 70-79.
- [19] 常征宇. 我国中药材价格波动与生产经营者风险研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2015.
- [20] 中医药发展战略规划纲要[N]. 中国中医药报, 2016-2-29(003).
- [21] 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020.

(收稿日期 2022年2月17日 编辑 肖妍)