

中图分类号: R932; R288 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)13-0034-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.13.009



中药生产企业检查中存在问题及监管建议

吕 谦, 黄玉兰[△]

(四川省泸州市市场检验检测中心, 四川 泸州 646000)

摘要:目的 为药品监督管理部门加强对中药生产企业的监管提供参考。方法 总结中药生产企业检查中存在的问题, 并提出有针对性的监管建议。结果 由于对《药品生产质量管理规范》等理解不到位, 中药生产企业检查中存在干燥方法差异影响饮片质量, 医疗用毒性中药饮片生产管理风险, 趁鲜切制类中药饮片产地加工困境, 中药饮片缺乏专属、统一的炮制质量评价体系等问题。结论 建议药品监管部门制订专属性强的质量评价方法及标准, 建立规范化的中药饮片生产线; 放开趁鲜加工品种限制, 实现质量全程可追溯监管; 完善药品生产许可证类别和范围, 防范毒性饮片生产风险; 加强共性问题研究, 提高监管人员的检查能力; 运用智慧监管手段, 提升监督检查效能。

关键词: 中药生产企业; 药品检查; 药品; 监管

Problems in the Inspection of Traditional Chinese Medicine Production Enterprises and Suggestions for Supervision

LYU Qian, HUANG Yulan

(Luzhou Market Inspection and Testing Center, Luzhou, Sichuan, China 646000)

Abstract: Objective To provide a reference for the drug administration departments to strengthen supervision of traditional Chinese

第一作者: 吕谦, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为食品药品监管与检验, (电话)0830-2589464(电子信箱)12673859@qq.com。

[△]通信作者: 黄玉兰, 女, 大学本科, 主任药师, 研究方向为食品药品监管与检验, (电子信箱)12673859@qq.com。

- 第一作者: 吕谦, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为食品药品监管与检验, (电话)0830-2589464(电子信箱)12673859@qq.com。
[△]通信作者: 黄玉兰, 女, 大学本科, 主任药师, 研究方向为食品药品监管与检验, (电子信箱)12673859@qq.com。
- [9] 张永叶. 中文版老年2型糖尿病自我管理行为量表的信效度分析[J]. 护理实践与研究, 2020, 17(9): 5-7.
- [10] JANNOO Z, WAH YB, LAZIM AM, et al. Examining diabetes distress, medication adherence, diabetes self-care activities, diabetes-specific quality of life and health-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients [J]. J Clin Transl Endocrinol, 2017, 9: 48-54.
- [11] SENDEKIE AK, NETERE AK, KASAHUN AE, et al. Medication adherence and its impact on glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients with comorbidity: A multicenter cross-sectional study in Northwest Ethiopia [J]. PLoS One, 2022, 17(9): e0274971.
- [12] LABRADOR BARBA E, RODRÍGUEZ DE MIGUEL M, HERNÁNDEZ - MIJARES A, et al. Medication adherence and persistence in type 2 diabetes mellitus: perspectives of patients, physicians and pharmacists on the Spanish health care system [J]. Patient Prefer Adherence, 2017, 11: 707-718.
- [13] 王 剑, 马陈芳, 丁嘉寅, 等. 老年高血压合并糖尿病患者服药依从性的影响因素[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(11): 1085-1089.
- [14] 武明芬, 朱 斌, 柳 鑫, 等. 药物治疗管理(MTM)门诊服务模式探索与实践[J]. 中南药学, 2019, 17(8): 1336-1341.
- [15] GORUNTLA N, MALLELA V, NAYAKANTI D. Impact of Pharmacist-Directed Counseling and Message Reminder Services on Medication Adherence and Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus [J]. J Pharm Bioallied Sci, 2019, 11(1): 69-76.
- [16] 葛华英, 李修英, 金苓莉, 等. 老年2型糖尿病患者自我血糖监测依从性及影响因素研究[J]. 中国卫生统计, 2022, 39(5): 717-720.
- [17] 李洪超, 官海静, 刘国恩. 中国社区2型糖尿病患者血糖监测依从性影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(S1): 30-34.
- [18] YILMAZ H. Young age and shorter duration of Crohn's disease are associated with non-adherence to taking medication [J]. North Clin Istanbul, 2022, 9(1): 8-13.
- [19] AJALA O, ENGLISH P, PINKNEY J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes [J]. Am J Clin Nutr, 2013, 97(3): 505-516.
- [20] NGETICH E, PATEEKHUM C, HASHMI A, et al. Illness perceptions, self-care practices, and glycemic control among type 2 diabetes patients in Chiang Mai, Thailand [J]. Arch Public Health, 2022, 80(1): 134.
- [21] DINKOVA R, MARINOV L, DONEVA M, et al. Medication Adherence among Patients with Diabetes Mellitus and Its Related Factors - A Real-World Pilot Study in Bulgaria [J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(7): 120.
- [22] 叶 墨, 刘胜兰, 张 欣, 等. 北京市糖尿病患者服药依从性影响因素[J]. 中国公共卫生, 2019, 35(4): 435-437.
- [23] JARVIE JL, PANDEY A, AYERS CR, et al. Aerobic Fitness and Adherence to Guideline-Recommended Minimum Physical Activity Among Ambulatory Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Diabetes Care, 2019, 42(7): 1333-1339.

(收稿日期: 2023-11-01; 修回日期: 2024-02-13)

medicine (TCM) production enterprises. **Methods** The problems existing in the inspection of TCM production enterprises were summarized, and the targeted suggestions for supervision were put forward. **Results** Due to inadequate understanding of the *Good Manufacturing Practice of Medical Products* (GMP), there were some problems such as differences in drying methods that affected the quality of TCM decoction pieces, risks in the production management of toxic TCM decoction pieces for medical use, difficulties in processing cutting fresh TCM decoction pieces in planting area, and a lack of a dedicated and unified quality evaluation system for the process of TCM decoction pieces during the inspection of TCM production enterprises. **Conclusion** It is recommended that drug administration departments develop exclusive quality evaluation methods and standards, and establish standardized production lines for TCM decoction pieces; remove the restrictions on the varieties of cutting fresh TCM decoction pieces and ensure that the quality of the products can be traced and supervised throughout the entire process; improve the categories and scope of drug production licenses to prevent risks in the production of toxic TCM decoction pieces; strengthen research on common problems and improve the inspection ability of supervision personnel; utilize intelligent supervision measures to improve the efficiency of supervision and inspection.

Key words: traditional Chinese medicine production enterprises; drug inspection; drug; supervision

《“十四五”中医药发展规划》(以下简称《规划》)是首个由国务院办公厅印发的中医药五年发展规划,是继《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》《关于加快中医药特色发展的若干政策措施》后进一步推动中医药振兴发展的纲领性文件。中医发展离不开中药,药品检查作为保证中药质量的重要手段,是对中药饮片进行生产管理和质量控制,确保持续生产出合格药品的管理方法^[1-2]。故本研究中结合中药生产企业检查实践,汇总检查中存在的问题,以期药品监督管理部门加强监管提供参考。现报道如下。

1 中药生产企业检查中存在的问题

1.1 干燥方法差异直接影响饮片质量

中药饮片生产中的干燥方法分为干燥(烘干或晒干均可)、晒干、阴干或晾干(不能烘干和晒干)。细辛、徐长卿、黄连、大黄、槟榔、香橼等8种中药饮片需采用阴干和晾干的干燥方法^[3]。检查中发现,许多企业未严格实施中药饮片干燥方法,简单采用烘干方法^[4-5]。如某企业加工徐长卿饮片时,采用60℃以下低温烘干,药材中丹皮酚的含量远高于《中国药典(一部)》标准,而饮片中丹皮酚含量几乎为零^[6]。应根据药物性质灵活掌握人工干燥的温度,一般以不超过80℃为宜,含芳香挥发性成分的药材以不超过50℃为宜。干燥后的饮片需放凉后再贮藏,否则余热能使饮片回潮,易发生霉变;干燥后的饮片含水量应控制在8%~12%^[7-9]。

1.2 医疗用毒性中药饮片生产管理风险

2020年版《中国药典(一部)》收录的中药材品种中,按所含毒性成分大小分为大毒、有毒和小毒三类。其中,大毒中药材10个,有毒中药材29个,小毒中药材32个。按国务院《医疗用毒性药品管理办法》规定,确定为医疗用毒性药品的中药材共28个,包括2020年版《中国药典(一部)》收录的10个大毒中药材和9个有毒

中药材,另有9个品种为历版《中国药典(一部)》收载。中药饮片生产分为普通饮片生产和毒性饮片生产,其中毒性饮片生产指生产医疗用毒性药品中的中药饮片。其中,9个有毒中药材按毒性饮片生产管理,在毒性饮片生产线生产;20个有毒中药材按普通饮片生产管理,在普通饮片生产线生产。导致有毒中药材和小毒或未标注毒性的中药材共线生产,存在毒性与非毒性交叉污染的安全风险。检查中药饮片生产企业时,应关注企业是否针对上述安全风险因素制订防范措施。另外,有企业将未纳入医疗用毒性药品管理的20个有毒中药材的部分或全部直接在毒性饮片生产线生产,与现行法律法规规定不符,应予以纠正。

中药饮片生产中,清洁验证流于形式。不同毒性饮片的毒性成分不同,生产线清洗后残留液中毒性成分的限量尚无规定标准,也未测定残留液的毒性成分。如天南星中胆南星的制备许可证明明确制备方法存在2种情形。如取天南星直接制备,需使用毒性中药饮片专用生产线;取制南星制备,无需使用专用生产线。制南星、制马钱子与普通饮片共用生产线,必定会影响其他饮片的质量。清洁验证是防止污染和交叉污染、保证用药安全的必要手段^[10-11]。

由于毒性中药材炮制方法很多,而药品生产许可证中仅注明“毒性饮片”,在认证范围中也多仅注明含毒性饮片,未根据企业具体的生产条件来确定其毒性饮片的品种如川乌、天南星、半夏等的生产条件,而无小品种的生产条件如炒制、制霜等炮制设备,且在认证范围中未具体注明。意味着中药饮片生产企业不具备相应条件却给了全部毒性饮片的炮制范围,存在潜在安全隐患。一是炮制毒性中药材时,其加工的专线不具备生产条件,企业可能在普通饮片生产线生产^[11];二是企业本身只想生产部分毒性饮片品种,不想具备全部毒性

中药材炮制的能力,但在认证时检查人员会一味要求企业增加设施设备,造成浪费。因此,应按企业实际情况在认证范围中标明毒性饮片的生产设备。

1.3 趁鲜切制类中药饮片产地加工困境

趁鲜切制是中药材产地初加工不可缺少的重要环节,产地初加工对中药材质量保证起到至关重要的作用,趁鲜切制必须考虑中药材的品种特性。为此,2020年版《中国药典(一部)》规定了69个中药材可趁鲜加工,包括切制65个、去心2个、去粗皮2个,65个切制品种中有43个药材趁鲜切制成的片、丝、段、块规格符合中药配方饮片规格要求。

《国家药监局综合司关于中药饮片生产企业采购产地加工(趁鲜切制)中药材有关问题的复函》(药监综药管函[2021]367号)指出,中药饮片生产企业可到产地加工企业采购趁鲜切制品种,但必须从有健全质量管理体系的产地加工企业采购,不得从市场和个人处采购,品种来源、质量符合要求且是《中国药典》和地方药品监督管理部门规定的品种;加工企业厂房设备及生产和管理人员能满足加工需要,对趁鲜切制品种有完善的工艺和记录,切制后的产品内外包装应符合要求;中药饮片生产企业须与加工企业签订质量协议,采购的趁鲜切制类药材须经净制、炮制后才能销售。但未明确中药制剂企业能否到中药材产地加工企业采购趁鲜切制类中药材。目前,被《中国药典》和各地方药品监督管理部门列入可趁鲜切制类的中药材基本都被切制,中药制剂企业在市场上基本买不到原药材,直接到产地加工企业采购已趁鲜切制好的药材又担心政策风险,从中药饮片生产企业采购又增加了采购成本。目前尚无文件规定禁止中药制剂企业直接到产地加工企业采购允许趁鲜切制的中药材。《国家药监局关于印发进一步加强中药科学监管 促进中药传承创新发展若干措施的通知》(国药监药注[2023]1号)指出,推动中药生产企业将药品质量管理体系向中药材种植加工环节延伸。许多中药制剂企业会到中药材产地加工企业采购部分趁鲜切制品种,由于产地加工门槛低,许多地方的产地加工规模小、设备单一、无技术胡乱加工、卫生差、条件简陋、无统一标准,完全处于“无人监管、利益为大”的情况。因此,在中药制剂生产企业检查中,应特别关注其对产地加工企业质量管理体系的确认和采购品种原药材来源、质量等情况,防止因药材质量影响产品的疗效。

1.4 中药饮片缺乏专属、统一的炮制质量评价体系

关于炮制法的现代研究主要集中在化学成分的变化,对其作用机制的研究较少,无法制订规范化炮制法标准,限制了炮制法的应用范围,影响中药的临床疗

效^[12]。炮制虽是中药饮片疗效的根本保证,但炮制过程不断被简化,存在不按工艺规程生产加工的情况。如何首乌是临床常用中药,历代以黑豆为辅料炮制,工艺为九蒸九晒,讲究煮熟、煮透,但现代工艺为节约蒸制时间,何首乌炮制存在未煮熟、煮透现象;厚朴炮制工艺为发汗,经发汗炮制1周后厚朴挥发油量提高近70%,采用《中国药典(四部)》浸出物测定法测定,发现挥发油含量提升23%。

中药饮片的炮制要严格遵循《中国药典》、全国中药饮片炮制规范、省级炮制规范规定的炮制方法,企业应根据炮制目的和炮制用辅料特点科学选择炮制方法,要尽可能使被炮制品质量更优。一般情况下,使用同样的辅料,炮制方法(工艺)相对复杂的,炮制后的饮片质量相对较好。如《中国药典(一部)》中对部分中药饮片的炮制工艺描述为“蒸或炖”,这就是炮制方法选择。蒸和炖,蒸制工艺相对简单,炖制工艺相对复杂,应根据所用辅料特性确定。若辅料含挥发性成分,宜选择炖制工艺,炖制在密闭容器内完成,可减少辅料中挥发性成分的流失,确保炮制品的效果更佳;若辅料性质稳定,炮制工艺规定可蒸可炖,可选择工艺相对简单的蒸制。在实践中发现,许多中药饮片加工企业在对待有蒸制或炖制选择的炮制工艺时,基本不考虑所用辅料的特性,都选择相对简单的蒸制工艺。如《中国药典(一部)》规定,酒黄精、酒熟大黄、酒女贞子、酒肉苁蓉、酒萸肉等炮制时按酒制法蒸制或炖制,但企业基本都选择了酒蒸。虽选择酒蒸并不违规,但蒸制会使酒中的挥发性成分散失更多。因此,检查这类品种的炮制工艺时,应指出科学、合理选择炮制方法的必要性,建议择优选择。部分中药饮片的炮制方法有规定的特别工艺,检查时应关注工艺的执行情况,防止因减少工序导致药效降低的情况出现。如荆芥抢水洗后50℃烘1h再切段;广藿香叶不得和茎一起切,需先抖下叶,茎洗净、切段、晒干后再与叶混匀;盐车前子的炒制需用部分盐水拌润车前子,留下的部分盐水在炒制时边炒边喷洒在车前子中;细辛、大黄、黄连、徐长卿等的干燥需阴干或晾干,加辅料蒸制的炮制需回拌蒸液等。

2 监管建议

制订专属性强的质量评价方法及标准,建立规范化的中药饮片生产线:目前,多数饮片加工仍缺乏专属、科学、客观的质控标准,实施中药饮片区域性专业一体化生产的目的是保证饮片质量,对饮片制订专属性强的质量评价方法及标准,保证中药饮片的工艺规范化、质量标准化、检测现代化、包装规格化、生产规模化,以道地药材基地为中心,以创制道地优质饮片为目标,以优化加工机械为核心,建立一体化、规范化、专

业化的饮片生产线^[13-14]。

放开趁鲜加工品种限制,实现质量全程可追溯监管:尽快彻底放开趁鲜加工品种限制,鼓励企业研究每种药材加工中的关键技术与质量控制提升的工艺流程,减少有效成分流失,优化加工环节,提升中药材质量,降低饮片生产成本,帮助产品溯源,保证饮片质量,实现产业化发展。

完善药品生产许可证类别和范围,防范毒性饮片生产风险:建议对毒性中药饮片生产采用定点生产与生产批准文号相结合的生产管理模式。在生产管理中,毒性中药饮片的生产在药品生产许可证正本上注明,副本生产范围除注明含毒性中药饮片生产外,还应注明毒性药材及生产的饮片名称。有饮片名称即规定了其炮制方法,同时表明生产范围与生产设施设备和生产能力的一致性。

加强共性问题研究,提高监管人员的检查能力:检查员对风险的识别和规范条款把握尺度不一致,导致共性问题产生,近年来中药饮片行业政策频出也带来新的监管难点。如《中国药典》未强制要求中药饮片成品放行中逐批检验33种禁用农药及二氧化硫的残留量,检查中如何评价企业针对上述指标检验频次开展的风险。建议加强中药饮片监管科学研究,开展共性问题的调研和专题研究,与企业达成共识,通过修订中药饮片附录、发布检查指南等将研究成果转化,统一现场检查尺度,并指导企业准确理解规范条款。

运用智慧监管手段,提升监督检查效能:目前,中药饮片检查事项按职责划分到不同部门。以四川省为例,中药饮片上市前检查由药品审评中心负责,上市后检查由药品检查中心负责,日常监督检查由企业所在地的药品检查分局负责,但现有药品监管数据库存在信息上传不及时、数据不完整、查询功能不全等问题,不利于形成监管合力,故亟需建立信息共享、风险管理的协作机制。建议药监部门以现有数据库为基础,运用大数据、信息化等技术手段搭建药品生产智慧监管平台,嵌入企业生产环节追溯信息系统,推动企业实时上传品种生产检验信息。检查组实时录入监督检查报告,对企业的基本信息、行政处罚、药品抽检等数据进行信息化管理,使平台具有统计查询、分析研判等功能,达到“检查组可查,风险可研判”的要求。药监部门可依托智慧监管平台开展大数据分析,探索建立中药饮片检查的风险评估模型,基于合规因素和品种因素对企业进行风险分级。其中,合规因素包括历次检查发现的缺陷、行政处罚、告诫信、抽检不合格等信息,品种因素包括毒性饮片、直接口服饮片、炮制复杂程度、特殊检验项目等信息^[15]。检查派出单位可基于企业风险状况制

订检查方案,优化检查人员及时间安排,围绕高风险级别的要素深入开展检查,提高现场检查的针对性和有效性,避免重复检查和无效检查,实现中药饮片质量监管效能的提升。

3 结语

中药生产企业生产质量管理规范检查是为了推进中医药现代化进程,使具有中国特色的传统中医药行业赶上高速发展的时代步伐。自《药品生产质量管理规范》等实施以来,中药产品提质增效,但仍有完善和提升空间。监管部门应加大飞行检查、专项检查和日常检查相结合的力度,在实施检查过程中发现问题,并规范指导企业因地制宜,制订切实可行的措施和办法,以促进中医药传承创新和加快中医药发展走出一条特色之路。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[A/OL]. (2011-01-17)[2023-08-23]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_1907093.htm.
- [2] 孙京林,余伯阳. 药品生产质量管理规范检查的历史与展望[J]. 中国新药杂志,2022,31(3):201-205.
- [3] 叶定江. 中药炮制学(第二版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:41-50.
- [4] 李磊,党明安,郭海波,等. 河南省药品生产企业《药品生产质量管理规范》符合性检查情况分析[J]. 中国药业,2023,32(11):21-26.
- [5] 袁建,张江清,吴春敏,等. 中药饮片GMP检查典型缺陷分析及对中药饮片质量监管的启示[J]. 中国药事,2022,36(11):1222-1228.
- [6] 钱利武,罗京京,王浩,等. 药品GMP检查中质量控制与质量保证方面存在的主要问题及建议[J]. 中国药事,2020,34(1):17-21.
- [7] 刘小琼,钱利武,薛正莲. 中药饮片生产企业在质量管理方面的问题及建议[J]. 药学研究,2021,40(10):687-689.
- [8] 陆诗泰,温荣斌. 加强风险管控 确保中药生产企业质量安全[J]. 中国市场监管研究,2022(1):56-58.
- [9] 毕琳丽,马冰洁,陆婉婷. 中药饮片生产和流通企业质量控制中的实践和建议[J]. 上海医药,2023,44(15):61-65.
- [10] 吴斌,相婷,牟娜. 中药共线生产的风险评估和清洁验证[J]. 现代药物与临床,2023,38(2):464-466.
- [11] 关志宇,刘星宇,姜晟,等. 中药连续化生产的必要性与可行性探讨[J]. 中草药,2022,53(12):3573-3580.
- [12] 古伟. 不同炮制方法对中药饮片临床疗效产生的影响分析[J]. 内蒙古中医药,2023,42(4):152-153.
- [13] 李美英,李先元. 我国中药饮片管理法规标准体系[J]. 中国食品药品监管,2021(6):32-39.
- [14] 吴平安,李越峰,李芸,等. 面向新版GMP的中药饮片生产质量管理研究[J]. 中国处方药,2020,18(12):24-26.
- [15] 赵剑锋,张飞舟,蔡铿,等. 国家药品标准数据库构建策略研究[J]. 中国药业,2023,32(6):1-3.

(收稿日期:2023-09-01;修回日期:2024-01-23)