

浅析中药配方颗粒生产质量风险及控制措施

质量风险管理是制药生产中的一种先进理念或方法——在化学药、原料药、中成药及中药饮片等的生产中都可以看到它的身影。2021 年我国结束了中药配方颗粒试点工作，将中药配方颗粒的生产全面放开，但如何做好其质量风险管理却还有待探索。本文根据《药品生产质量管理规范》及 ICH 指导原则《Q9：质量风险管理》，分别从从业人员资质、源药材质量、多产品共线生产等方面分析了目前中药配方颗粒生产中存在的主要风险点，并针对这些风险点分别提出了相应的控制措施。

文 / 张飘艳 尚海宾

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220916

2021 年 2 月，国家药品监督管理局、国家中医药管理局、国家卫生健康委员会及国家医疗保障局联合发布了《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》^[1]，标志着中药配方颗粒试点时代的结束。2022 年 3 月，国务院办公厅印发了《“十四五”中医药发展规划》，对促进中医药的高质量发展提出了具体要求。未来，在市场需求和政策红利的助推下，将会有越来越多的中药企业开始布局中药配方颗粒业务，中药配方颗粒市场规模将进一步扩大。

但目前大部分生产企业仍缺乏中药配方颗粒生产的质量管理

本文第一作者张飘艳就职于天地恒一制药股份有限公司，通讯作者尚海宾就职于白云山汤阴东泰药业有限公司。

经验，另外，行业的监管经验也不足。为充分保证中药配方颗粒的生产质量，促进中医药高质量发展，本文根据笔者在中药饮片及中成药多年的生产质量管理经验，对影响中药配方颗粒生产质量的主要风险进行了分析，并提出了相应的风险控制措施。

1 药品生产质量风险管理概述

我国《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》^[2]（以下简称“GMP”）规定制药企业应实施质量风险管理。质量风险管理是通过在整个产品生命周期中采用前瞻或回顾的方式，对质量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程；是根据科学知识及经验对质量风险进行评估，以保证产品的质量^[3]。

2 中药配方颗粒生产的特点

2.1 品种众多

中药配方颗粒是由单味中药饮片经水加热提取、分离、浓缩、干燥、制粒而成的颗粒，它会在中医药理论指导下，按照中医临床处方进行调配，供患者冲服使用。相比传统中药饮片，中药配方颗粒能够满足医师进行辨证论治、随症加减的需要，同时又具有不需要煎煮、可直接冲服、安全卫生、携带保存方便、易于调制和适合工业化生产等诸多优点。目前，市场上已有 1200 多种中药材品种，且有超过一半的品种已经实现单方颗粒的工业化生产。

2.2 安全性高

中药饮片的质量控制一直是一个比较难以解决的问题，中药饮片的抽检不合格率一直较高，给患者带来了非常大的安全隐患。

而中药配方颗粒在半成品和成品的质量控制方面都比较严格,其重金属含量、农药残留、微生物、特征图谱等指标检测非常严密,所以中药配方颗粒质量相对中药饮片具有标准化的优势,安全性更高。

2.3 监管配套技术体系仍需完善

随着政策的放开,中药配方颗粒的监管将更加严格。然而,当前仍存在加工炮制工艺不统一、单共煎问题、质量标准不全面等难点需要解决。因此,要促进中药配方颗粒产业高质量持续发展,其监管配套的技术支撑体系仍需不断完善,应以最严谨的标准规范推动中药配方颗粒产业健康发展^[4-5]。

3 中药配方颗粒生产质量风险分析

下文将从人员资质、源药材质量、多品种共线生产、变更管理、微生物污染、生产过程质量控制等几个方面对中药配方颗粒生产质量进行风险分析。

3.1 人员资质

中药鉴定人员知识与经验的不足将影响对源药材质量的准确评价。中药材的质量对中药配方颗粒临床疗效的影响至关重要。而中药材市场以假充真、以非药用部位来替代药用部位、掺杂掺伪的情况仍然比较多。只有通过综合运用基原鉴定、性状鉴定与理化指标检测等方法,才能整体衡量中药材的质量状况。虽然大部分中药材已建立了药典标准,可通过现代的检测技术对中药材的内在理化指标进行评价,但基原鉴定、性状鉴定仍需要专业人员凭借丰富的专业知识和从业经验



黄芩中药材种植基地

才能做出准确的评价。从业人员专业知识及经验的不足将会对中药材质量的准确评价产生一定的影响,从而影响最终产品的质量。

另外,中药炮制人员知识与经验的不足会影响饮片的炮制质量。中药炮制是中药配方颗粒生产的重要工序之一,是关系产品质量安全和临床疗效的重要环节。中药炮制是一门需要在长期工作中积累经验的技艺。以切药为例,中药材根茎类、果皮类药材通常都需要进行切制,如陈皮。在切药时,要保证药材是湿润的,但保持怎样的湿润程度,才能既适合切制,又能最大限度地保留药用成分,这考验的就是炮制人的经验和技艺。故中药饮片炮制人员的经验不足将直接影响中药饮片炮制的质量,从而影响最终产品的质量。

3.2 源药材质量

中药材来料质量不稳定会影响成品批间质量的稳定性。由于中药材受大气、水质、土壤以及地域、海拔高度等因素影响,不同产地、不同的种植方式、不同的采收时间,药材的成分和药用效果也不尽相同,甚至会产生较

大的差异。在中药配方颗粒生产中,如果用于投料的中药材基原和产地不固定,那么最终产品的质量就会受到影响,甚至导致出现同一品种不同批次之间质量存在差异的情况。

3.3 多品种共线生产

多品种共线生产可能会产生交叉污染。目前中药配方颗粒生产涉及的品种众多,多品种共线生产不可避免^[6-7]。由于中药材、中药饮片的筛选、切制、粉碎,以及浸膏的粉碎、过筛、混合等操作容易产生粉尘,生产过程中存在污染和交叉污染的风险。尤其应注意以毒性中药材为原材料的配方颗粒引起的污染及交叉污染风险^[8]。

3.4 变更管理

变更管理不足可能会引发合规性问题。中药配方颗粒虽不实施批准文号管理,但实施备案管理,在上市前需要由生产企业报所在地省级药品监督管理部门备案^[9]。备案内容包括生产工艺及关键工艺参数、主要设备型号、中控质量标准及成品质量标准等。生产企业应严格按备案的工艺进行生产,不得随意变更生产工艺、

质量标准等已备案的内容,避免出现 GMP 合规性问题。

3.5 微生物污染

中药材通常含有大量的有机物质,在生产、储存过程中容易受到微生物的污染^[10],从而影响产品的质量。虽然通过炮制、提取等加工方式能够使微生物的种类和数量有一定的下降,但微生物滋生的客观条件依然存在,所以应特别注意在生产和储运过程中可能发生的微生物污染。

3.6 生产过程质量控制

生产过程质量控制不足可能会导致最终成品质量不符合规定。合格的中药材经过炮制、提取、浓缩、干燥,制成干膏粉或颗粒等工序后,由于各种原因,其含量、特征图谱^[11]等关键质量指标可能会发生变化,出现不符合质量标准的情况。例如,在浸膏制成颗粒后,颗粒的溶化性就可能不符合质量标准。如果在生产过程中未及时对这些质量指标进行控制,最终生产出来的

成品质量便有可能会不符合质量标准规定。

4 中药配方颗粒生产质量风险控制措施

4.1 人员资质

(1) 明确重要岗位人员的资质与技能要求,并按要求配备各岗位人员。

从事中药材采购、验收以及从事中药配方颗粒质量保证、质量控制的人员应具有中药学相关专业知识和鉴别中药材真伪优劣的能力。从事中药饮片炮制的操作人员及管理人员应具有中药炮制相关专业知识和实际操作技能。

(2) 建立知识与经验传承机制,完善人才培养模式

生产企业应持续开展中药相关专业知识的培训,不断积累经验并将经验转化为知识传承下去;减少从事中药材采购、鉴定、炮制等重要岗位人员的流动性;完善符合行业特点的人才培养模式,把

传统“师徒传承”模式融入现有教育体系;大力推进校企合作、职业教育,让经验丰富的行业专家参与到人才培养中来,如开设“炮制老专家传承工作室”,为经验传承提供平台。

4.2 源药材质量

建立信息化追溯系统,确保中药材来源质量稳定。

中药配方颗粒生产企业应自建或采用第三方技术机构提供的追溯系统建立追溯体系,在采购中药材时,应向上游企业索取中药材的产地、采收时间、药材规格等相关追溯信息,并在进厂验收时进行核对,确保药材来源的质量稳定,从而有效保障中药配方颗粒成品质量的稳定性。

4.3 多品种共线生产

厂房设施设计、设备选型及日常生产管理应能避免共线生产带来的潜在的交叉污染。厂房设施应有良好的除尘、通风、水蒸气控制设施,尤其是对易产生尘的操作间应当采取有效措施,如安装捕尘设备、通风设施或者设置专用操作间等,以控制粉尘扩散、避免污染和交叉污染。中药提取、浓缩、收膏工序宜采用密闭系统进行操作,并进行在线清洁,以防止污染和交叉污染。以毒性中药材为原料生产的中药配方颗粒,其炮制生产应使用专用设施和设备,并与其他生产区严格分开。此外,换品种生产时应严格按照 GMP 要求进行清洁,并做好清洁验证工作。

4.4 变更管理

充分做好工艺研究工作,严格按备案的标准及工艺进行生产。中药配方颗粒生产不得随意变更质量标准及生产工艺。如质量标准、生产工艺、生产场地、生产



中药浓缩机组

设施设备需要变更时,应经过全面的风险评估,参照国家药品监督管理局药品审评中心发布的《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》进行相关研究或验证,并按规定进行备案或在每年的年报中进行上报。

4.5 微生物污染

减少生产过程中诱发微生物污染的各种因素,防止微生物的污染。中药配方颗粒浸膏的配料、粉碎、过筛、混合等工序应在洁净车间进行,其洁净度级别应参照口服固体制剂的标准,符合D级洁净级别要求。在日常生产工作中,制药企业应对这些区域及区域内的设施设备做好清洁消毒工作,并对这些区域定期进行微生物监测,如发现异常应及时进行处理,避免出现微生物的污染。

4.6 生产过程质量控制

制定中间过程控制的质量标准,做好中间过程的质量控制。生产企业应制定干膏粉的中控质量标准,在制粒前取样检测干膏粉的含量、特征图谱等项目;制定待包品的中控质量标准,在包装前取样检测颗粒的溶化性。当出现不符合质量标准的情况时,应停止生产,并按偏差调查流程做好相关调查工作,避免进一步生产造成更大的损失或生产出不符合质量标准的成品。

5 结语

中药配方颗粒不仅具有中药饮片的生产特点,还需符合颗粒剂相关的质量标准要求。在中药配方颗粒生产中存在一些直接或间接影响产品质量的风险因素,只有充分地识别这些风险,制定并实施相应的风险控制措施,才能充分地保证产品质量。生产企业应完



中药提取机组

善人才传承培养机制,逐步实现“源头控制、过程控制、指标控制”三者相结合的质量保证体系,不断促进该行业的高质量发展。 ●

【参考文献】

- [1] 国家药品监督管理局,国家中医药管理局,国家卫生健康委员会,国家医疗保障局.关于结束中药配方颗粒试点工作的公告(2021第22号)[EB/OL].2021-02-10.<https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20210210145856159.html>.
- [2] 中华人民共和国卫生部.药品生产质量管理规范(2010年修订)(卫生部令第79号)[EB/OL].2011-01-17.<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.html>.
- [3] ICH.Harmonised Tripartite Guideline.Quality Risk Management Q9[EB/OL].2005-11-09.<https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/ICHQ9.pdf>.
- [4] 国家药品监督管理局.中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求[EB/OL].2021-

02-10.<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210210145453181.html>.

- [5] 王建涛,尚海宾.中药配方颗粒的现状与发展对策[J].流程工业,2019(24):30-34.
- [6] 尚海宾.浅析药品生产设备清洁风险管理[J].流程工业,2016(07):49-50.
- [7] 尚海宾.小容量注射剂干燥及包装生产质量风险管理[J].流程工业,2016(19):48-50.
- [8] 张飘艳,王亚镔,程雪清.如何在GMP组织中识别高风险的系统[J].流程工业,2019(20):24-27.
- [9] 徐婧.国家药监局明确中药配方颗粒品种备案管理[J].中医药管理杂志,2021,29(03):42.
- [10] 董力嘉,傅舒.中药配方颗粒现状研究[J].中药与临床,2021,12(04):85-89.
- [11] Li Yun, Shen Yao, Yao Chang-liang, Guo De-an. Quality assessment of herbal medicines based on chemical fingerprints combined with chemometrics approach: A review[J].Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2020 (prep).