

# 中藥材批號劃分與質量管理

朱佳嫻, 仇佳思, 俞佳寧\*

(上海藥品審評核査中心, 上海 201203)

**摘要:** 本文通過調研目前行業內中藥材批號劃分現狀, 查閱文獻並總結中藥材質量的影響因素, 匯總國內外法規對中藥材批號劃分的要求, 從中藥材質量影響因素的角度分析目前中藥材批號劃分現狀, 並結合法規要求提出對中藥材進行批號劃分管理的必要性及建議, 以推動中藥材批號劃分的規範管理, 從而達到提高中藥產品質量均一性和可控性的目標, 促進中藥產業的良性發展。

**關鍵詞:** 中藥材; 批號劃分; 質量管理

**中圖分類號:** R954

**文獻標志碼:** B

**文章編號:** 1001-1528(2018)07-1660-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2018.07.049

中藥作為我國特有資源, 受益於《中醫藥發展戰略規劃綱要(2016—2030年)》、《醫藥工業發展規劃指南》、《中國的中醫藥》白皮書、《中醫藥法》等相關政策的導向, 以及人口老齡化與社會健康意識的提高, 在經濟社會發展中的地位和作用愈加重要, 對中藥行業規範化管理的重要性正日益突顯。隨著中藥材市場容量不斷增大, 中藥材價格一路上漲, 自然資源的短缺及市場供求關係的不平衡也帶來了一定價格亂象, 所暴露出的盲目生產、重量不重質、摻假摻雜等問題將成為制約了中藥行業升級發展的因素。

我國中藥材品種數量多, 生產分散, 供給鏈較長且複雜, 涉及種植、采收、產地加工等多個環節, 質量追溯難度大, 而且上述環節大多以個體戶為主, 缺乏必要的專業知識及統一的标准, 致使各環節產出的中藥材質量不一, 這都從客觀上加大了中藥材質量管理的難度<sup>[1]</sup>。中藥飲片是中藥材基於中醫藥理論經炮制後製得, 其質量與中藥材質量、炮制工藝密切相關。故中藥材質量在很大程度上也決定了中藥飲片質量。

從監管部門對中藥材、中藥飲片的市場抽檢結果來看, 目前各生產企業的產品質量參差不齊, 中藥材及中藥飲片普遍存在批內質量不均一的問題。本文統計了國家食品藥品監督管理總局2017年1月至2018年3月發布的14期中藥飲片不合格通告, 共涉及23個品種約420批<sup>[2]</sup>。同時, 根據上海市食品藥品監督管理局於2017年至2018年3月發布的藥品監督抽檢不合格情況通報數據來看, 在169批樣品中有89%為中藥飲片, 其中不合格頻次出現較高的為柏子仁的黃曲霉毒素、黨參的性狀及炮制、蓮子心的含有量測定等指標<sup>[3]</sup>, 上述情況反映了目前行業內中藥材質量

堪憂, 折射出中藥材各批次間質量不均一的問題, 同時也提示了臨床用藥有效性和安全性的風險。

本文在行業調研的基礎上, 從中藥材質量影響因素的角度對目前中藥材批號劃分現狀進行分析, 並從保證中藥材質量、提高中藥材各批次間質量均一性的目的出發, 給出合理劃分中藥材批號的討論與建議。

## 1 中藥材批號劃分現狀及分析

2017年6月至8月, 本研究小組對行業內24家中藥飲片生產企業及中藥材經營企業進行中藥材批號劃分問卷調查, 篩選的調研企業所生產的中藥材、中藥飲片品種均較多, 基本上可涵蓋2015年版《中國藥典》收載的618個品種, 針對這些企業的調研在某種程度上可以反映了目前行業內中藥材批號劃分的基本情況。

目前, 中藥材購進渠道涵蓋了產地散戶、產地合作社、地區性中藥材經營公司、全國性中藥材經營公司、中藥材流通市場等, 特別對於約90%的購自不同規模中藥材經營公司和中藥材流通市場的中藥材而言, 其來源複雜、質量追溯信息不完整、質量參差不齊, 僅根據企業目前的批號劃分原則無法保證批內的質量均一。具體見圖1。

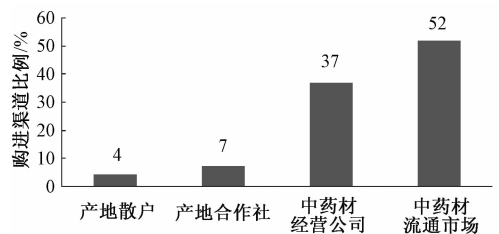


圖1 中藥材購進渠道分布情況

收稿日期: 2018-04-12

作者簡介: 朱佳嫻(1987—), 女, 碩士, 工程師, 研究方向為藥物化學。Tel: 18917601710, E-mail: zhujiaxian@smda.gov.cn

\* 通信作者: 俞佳寧(1980—), 女, 工程師, 藥品GMP境外檢查員、藥品GMP國家檢查員。Tel: 13585856998, E-mail: yujianing@smda.gov.cn

根据24家企业调查问卷显示,中药材批量差异显著,其大小主要以企业生产采购需求量而定,而与中药材的质量因素无直接联系。主要表现为:(1)同一企业每次购进的同一种中药材的批量差异能达到50%以上(如同一企业购进的黄芪批量在5~10吨不等,丹参批量在62.1~95.9吨不等);(2)不同企业购进的同一种因生产规模及投料量不同,其中药材批量的差异在百倍以上(如差异

最大的黄芪,最小批量仅为0.2吨,最大批量达25吨)。具体见图2。

调研结果显示,目前中药相关企业执行的中药材批号划分原则主要以来货日期、供应商为依据。其中,24家接受调研的企业中有83%按来货日期来划分,50%按供应商来划分批号,仅有约33%考虑中药材质量稳定因素,按照产地、采收时间、药材规格来划分。具体见图3。

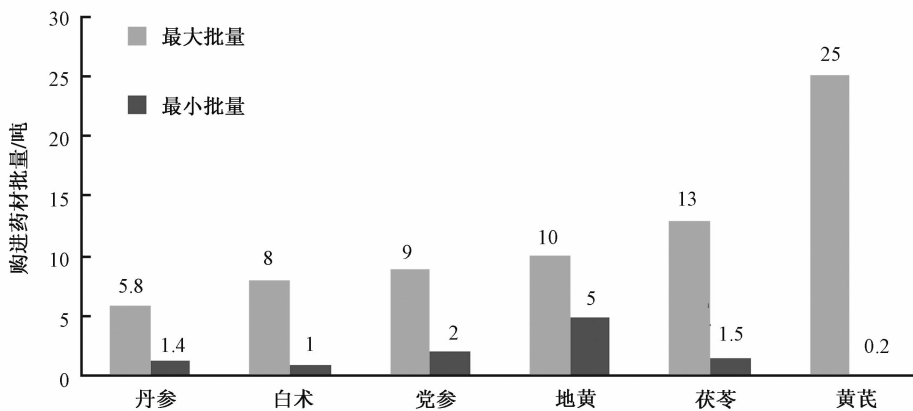


图2 中药材品种批量差异情况

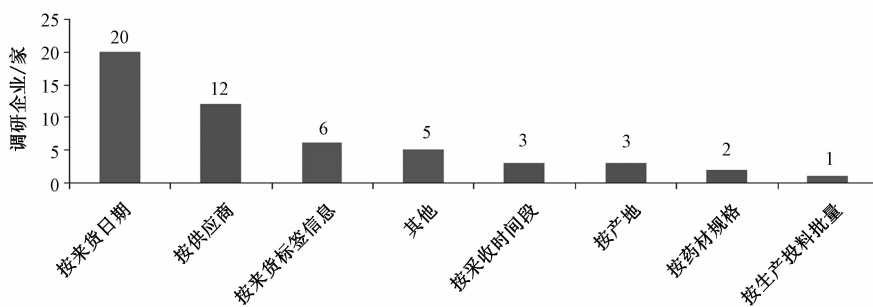


图3 调研企业中中药材入库批号划分原则

根据企业反馈,按来货/入库日期划分批号便于药材跟踪管理,有利于中药材先进先出。但出于中药材本身差异性考虑,同一来货/入库日期的中药材无法体现其质量等级和药材规格,造成批内质量差异大、批内质量不均一的风险高;按供应商划分中药材批号,便于追溯至供应商,有利于供应商资质评估、供应商跟踪、入库验收及退货,但因供应商每次来货数量不确定,来货数量多则批量大,来货数量少则批量小,造成抽样取样原则及取样操作难度大,出现取样代表性差的风险高。

综上所述,目前调研企业对中药材批号划分及批量确定均未形成统一的规范,其大小差异悬殊的现象的尤为突出。企业在实际划分中药材批号时,主要考虑便于生产管理,而对于中药材质量的影响因素及追溯等相关信息并未全面考虑,体现了节省检验成本重于质量保证的倾向。

## 2 中药材质量影响因素

2.1 临床用药安全性 中药材品种、基原、药用部位、种植管理、产地加工等因素与中药材药效及部分质量指标有关,进而影响中药材的用药安全性。

中药材因历史渊源和广泛分布,同名异物、同物异名、一药多基原等现象普遍存在,其中一药多基原在《中国药典》收载品种中也普遍存在,不同基原中药材在有效成分含量、治疗作用等方面存在显著差异,其混淆时甚至会带来用药安全风险,如柴胡来源应为柴胡或狭叶柴胡,若误用大叶柴胡则有毒。而且,同种中药材不同药用部位的混淆也会带来用药安全风险,如麻黄根部入药以止汗专功,用于气虚自汗、阴虚盗汗,而其茎则以发汗解表为主,两者作用恰好相反<sup>[4]</sup>。

同时,中药材种植环境、种植过程、产地加工环节的规范性也会直接影响中药材质量安全性,如对种植土壤选择不严,长期滥用农药、化肥、除草剂,导致中药材重金属及有害元素、农药残留等超标<sup>[5]</sup>;又如供应商在产地加工过程中进行染色、增重违法添加或二氧化硫过度熏蒸,导致中药材出现掺假掺杂、二氧化硫残留量超标等情况<sup>[6]</sup>。

2.2 临床用药有效性 中药材产地、采收时间、生长年限、贮存时间等因素均与其有效成分含量相关,进而影

响用药有效性。在中药材在生长的不同阶段中,其根、茎、叶、花、果实、种子等不同部位所含有有效成分的积累程度不同,不同采收时间将导致中药材有效成分含有量明显差异,如槐花的花蕾期芦丁含有量最高,开花后则急剧下降;又如茵陈,有“三月茵陈四月蒿,五月六月当柴烧”的说法<sup>[7-8]</sup>。同时,中药生长年限对有效成分含有量也有较大影响,如白术需用生长2~3年的根茎;远志生长年限与皂苷类成分含有量有关,2~3年生的适宜入药<sup>[9]</sup>。但目前行业内部分种植户为了赶上最佳销售市场而不按时采收,导致中药材品质下降。

中药材在贮存过程中,因有效成分含有量变化而产生药效差异,如荆芥、薄荷等含挥发油较多的中药,存放时间过长时其所含挥发油含有量较低,导致入药时解表作用减弱;存放时间不足也会对中药材质量产生影响,如陈皮太过新鲜时,其所含挥发油含有量较高,燥性较强,不符合“六陈之药”的要求<sup>[10]</sup>。

**2.3 批号划分** 由于自然生长多样性,中药材存在固有的质量差异,而且因其性状、规格等因素无法保证其均匀混合。而目前,中药材的取样与质量检验按批进行,批内质量一致性以及取样代表性决定了中药材质量控制手段的有效性。

根据调研结果发现,目前行业内中药材批号划分的原则不能保证中药材批内的质量均一性,现行取样与质量检验手段也不能识别出其批内的质量差异情况。多数企业存在中药材批内质量不均一的问题,如批内有效成分含有量、含水量、黄曲霉毒素检测结果等不一致,存在进厂检验合格,但成品检验或市场抽样不合格的情况,从而导致部分企业出现部分批次退货、销毁及监管处罚的情况。

### 3 现行法规对中药材批号划分的相关规定

2017年10月发布的《中药材生产质量管理规范(修订稿)》中规定了“批”的定义为“种植地或养殖地生态环境条件基本一致、同一生产周期、生产管理措施一致、采收和产地初加工也基本一致、中药材质量基本均一的一批中药材”,而2010版《药品生产质量管理规范》第三百一十二条中关于“批”的定义为“经一个或若干加工过程生产的、具有预期均一质量和特性的一定数量的原辅料、包装材料或成品”。同一批次中药材应具有相同生长环境及生产周期,采用一致的种植、采收、产地初加工方法,并且具有基本一致的质量指标。

目前,我国2010版《药品生产质量管理规范》中药饮片附录明确规定,企业对每次接收的中药材均应按产地、供应商、采收时间、药材规格等进行分类,分别编制批号并管理;中药制剂附录规定了中药注射剂生产所用中药材的产地应当与注册申报资料中的产地一致,并尽可能采用规范化生产的中药材。随着植物药在全球范围内的广泛应用,美国、欧盟、日本、WHO都发布了植物药/草药种植和采集的生产质量管理规范指南(GACP)以及针对植物药/草药的生产质量管理规范(GMP)<sup>[11-13]</sup>,其中欧盟、WHO

的GACP指南中均提到植物药/草药的原药材应尽可能明确描述采收地理位置和采收时期,应明确区分野生采收和栽培的原药材批号。

中药材批号划分的最终目的是保证同一批号中药材具有预期均一的质量和疗效,它应在生产的早期阶段就开始进行,并且原药材的批号应能清晰无误地追溯其源头<sup>[14-15]</sup>,而且需结合中药材质量追溯信息,至少根据产地、种植,以及初加工方式、采收时间、药材质量规格等因素进行批次的区分。

### 4 建议

**4.1 企业制定中药材批号划分原则** 调研总体情况反映出,企业目前重视中药材质量的意识已形成,但在执行层面部分企业对中药材批号划分的法规理解和执行仍不到位,中药材入库批号划分原则中对采收时间、产地、药材规格仍欠缺考虑。因此,建议中药材经营企业应结合供应链追溯信息,而不是仅从客户需求或经济利益出发,以增加批量的方法降低检验成本及检出不合格率;中药饮片及中药制剂生产企业应结合与中药材临床用药安全性、有效性相关的影响因素,严格执行2010版《药品生产质量管理规范》中药饮片附录规定,在中药材入库时制定批号划分原则,对每次接收的中药材按产地、供应商、采收时间、药材规格划分批号,规定内部批号的批量大小,细化中药材抽样取样原则,以降低质量不均一风险,提高中药材质量水平。

**4.2 中药饮片及中药制剂生产企业改善中药材供给链模式** 目前,行业内还未建立完善的中药材追溯信息体系,部分采购自流通市场和药材集散地的中药材无法追溯到产地、采收时间、具体加工信息(产地初加工、饮片加工、加工时间段)和贮存条件,从而无法根据追溯信息合理划分批号。因此,建议企业应尽可能的建立配套中药材种植基地,从规范化种植基地购买药材,或通过“企业+种植户”的产业链契约模式提高中药材种植及源头质量管理的可靠性。

**4.3 中药饮片及中药制剂生产企业实施供应商风险分级管理** 建议企业应根据供应商类型进行分级,并根据相应的质量风险级别进行分级管理,制定相应的供应商审计及考核标准,并通过质量协议等形式对供应商提供的中药材质量提出明确的质量要求,比如与中药材经营公司拟定质量协议,要求供应商提供的中药材能固定产地,能提供相对完整的中药材质量相关资料(中药材产地信息、中药材栽培、采收时间、产地初加工、贮存时间信息等)。对于产地合作社和产地散户类供应商,应建立供应商档案,明确中药材来源、生长年限、采收时间、产地初加工等信息,加强采购前质量检测,根据供应的中药材质量稳定性筛选出一部分可作为长期合作的独家供应商,以提供质量稳定的货源。同时,尽量减少从流通市场及药材集散地购进中药材,如一定需通过此渠道,则必须选择质量信息明确者。

**4.4 企业加强对质量不均一的中药材的规范处置** 建议企

业对质量不均一中药材进行统计,并分析其原因,从体系上规范该情况的处置、统计、调查、分析方法。例如,根据统计数据确定中药材质量不均一的风险等级,以其建立批号划分原则,并根据情况考虑增加相应甄别检测手段以提前把控中药材质量;根据中药材质量的影响因素,指导供应商选择中药材养护方法;建立药监系统的反馈体系,制定处置原则,防止出现质量问题的中药材继续在市场上流通。

#### 参考文献:

- [1] 司建平,王先菊. 质量保障视角下中药材追溯机制研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2016, 18(5): 740-743.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于65批次中药饮片不合格的通告(2018年第23号)[EB/OL]. (2018-02-01)[2018-02-02]. <http://samr.cfdagov.cn/WS01/CL1872/223943.html>.
- [3] 上海市食品药品监督管理局. 上海市食品药品监督管理局2017年第8期药品监督抽检质量公告(2018年1月2日)[EB/OL]. (2017-12-28)[2018-01-02]. <http://www.shfdagov.cn/gb/node2/yjj/xxgk/jgxx/bgt/yp/bs/u1ai54654.html>.
- [4] 雷载权. 中药学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2012.
- [5] 王旭. 中药材及其饮片不良事件原因分析及风险管理探讨[J]. 饮食保健, 2017, 4(6): 97-100.
- [6] 陈晨,张洪峰,王晶. 中药材在流通过程中质量安全控制政策梳理[J]. 饮食保健, 2017, 4(23): 7-10.
- [7] 张易棣. 影响中药疗效因素的探讨[J]. 现代中医药, 2010, 30(3): 93-94.
- [8] 陈新. 中药产地及采集季节对中药化学成分的影响[J]. 中药研究与信息, 1999(3): 45-46.
- [9] 薛英,李晓伟,李震宇,等. 采用UPLC/Q-TOFMS与NMR代谢组学技术研究生长年限对远志药材质量的影响[J]. 药学学报, 2015, 50(3): 340-347.
- [10] 曹臣,袁梦石,黄开颜. “陈皮须用隔年陈”之探讨[J]. 中医药导报, 2006, 12(6): 92-93.
- [11] 刘新民,廖永红,沈志详,等. 世界主要国家草药/植物药法规简介[C]//第二届海峡两岸(鼓浪屿)中医药发展与合作论坛暨2007海峡两岸中医药成果交流论文集. 北京:国家中医药管理局, 2007: 53-65.
- [12] 李思成,冯燕丽. 国外主要草药市场现状及相关管理准则的研究[J]. 成都中医药大学学报, 2003, 26(2): 58-61.
- [13] 瞿礼萍,张晓群,熊晏,等. 欧盟传统草药药品法规疑难问题解析[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(20): 4040-4044.
- [14] World Health Organization (WHO). WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants[R]. 2003.
- [15] European Medicines Agency (EMA). Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for starting materials of herbal origin[R]. 2006.