

质量风险管控在中药制剂生产中的应用

王 珍¹, 崔 鑫², 梁 毅^{1*}

(1 中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198; 2 苏州市吴中区市场监督管理局, 苏州 215128)

[摘要] **目的:**在中药制剂生产过程中引入风险管理的理念和工具。**方法:**研究中药制剂生产与化学药品生产的差异,结合风险管控的特点进行匹配,使用鱼骨图、危害分析和关键控制点(hazard analysis and critical control points, HACCP)、失效模式与影响分析(failure mode and effects analysis, FMEA)等质量风险管理工具,并以某中药制剂生产企业为例,对其生产的中药制剂开展质量风险管理。**结果:**通过风险管控模式的引入,使整个中药制剂生产过程质量管控更加清晰,能够广泛识别不同方面的潜在危害,提高中药制剂的质量安全水平。**结论:**运用风险管理的理念和工具进行中药制剂生产与质量管控具有优势,值得推广应用。

[关键词] 质量风险管理; 中药制剂; 失效模式与影响分析; 危害分析和关键控制点; 鱼骨图

[中图分类号] R95 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2025)17-1793-09

Application of quality risk control in the production of traditional Chinese medicine preparations

WANG Zhen¹, CUI Xin², LIANG Yi^{1*}

(1 School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China;

2 Market Supervision and Administration Bureau of Wuzhong, Suzhou 215128, China)

[Abstract] **Objective:** To introduce the concepts and tools of risk management in the production process of traditional Chinese medicine preparations. **Methods:** The differences between the productions of traditional Chinese medicine preparations and chemical drugs were studied. Combined with the characteristics of risk management and control, a match was made. Quality risk management tools such as fishbone diagrams, hazard analysis and critical control points (HACCP), as well as failure mode and effects analysis (FMEA) were used. Taking a certain traditional Chinese medicine preparation production enterprise as an example, quality risk management was carried out on the traditional Chinese medicine preparations it produced. **Results:** Through the introduction of the risk management model, the quality control of the entire production process of traditional Chinese medicine preparations has become clearer, enabling the identification of potential hazards in various aspects on a wide scale, thus improving the quality and safety level of traditional Chinese medicine preparations. **Conclusion:** The production and quality control of traditional Chinese medicine preparations with the concept and tools of risk management has comparative advantages and is worth popularizing.

[作者简介] 王珍,女,硕士研究生,主要从事药品国际国内注册和质量监管与认证研究。E-mail:wangzhen184070121@163.com。崔鑫,女,硕士研究生,主要从事国际国内医药政策与法规研究。E-mail:cx18851080388@163.com。

[通讯作者] *梁毅,男,硕士生导师,教授,主要从事药品国内外注册、药品质量管理与监督以及药物警戒研究。E-mail:ly606@sohu.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.17.001

[Key words] quality risk management; Chinese medicine preparations; failure mode and effects analysis; hazard analysis and critical control points; fishbone diagram

中药制剂在预防、治疗疾病以及维护民众生命健康中起到了重要作用。国务院出台《“十四五”中医药发展规划》，旨在推动中医药向现代化方向持续迈进。随着新时期国家产业结构调整，更是对中药产业提出了“提质增效”的要求，推动中药高质量发展^[1]。在从传统动植物野生采集转变为现代制剂化生产过程中，中药品质量要素是否完整传递将直接影响中药制剂的产品质量^[2]。由于中药本身的生产工艺和化学药品有本质不同，如果机械套用化学药品生产质量管控方法，将会导致中药制剂化生产存在很大局限性。因此，探索出一条适合中药制剂特性及其生产工艺特点的质量管控方法已成为当前的重要课题。

1 中药制剂生产质量管控的特点分析

1.1 物料特点分析

中药制剂生产的物料来源于药材(饮片)，其具有来源多样、成分复杂、质量波动等特点。药材的质量根据产地、品种、种植时间、采收季节和饮片加工(炮制)方法等不同有较大差别，国家药品监督管理部门颁布了《中药新药用中药材质量控制研究技术指导原则(试行)》《中药新药用饮片炮制研究技术指导原则(试行)》《中药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》等，旨在规范和强调中药制剂生产中物料(药材)的使用，并首次针对中药新药用中药材、饮片和质量标准研究制定了专门的指导原则^[3]。例如：在中药制剂生产前必须对中药药材进行产区核对、有效成分检测、对药材关键成分的活性和含量进行研究及评价等，在使用前应按照中药材加工规定的标准和程序进行拣选、整理、剪切、洗涤、浸润或其他炮制加工等工艺^[4]。与之前相比，新举措有助于在源头控制中药制剂的质量，但这些规定仍着眼于“化学药品质量控制模式”，这种基于产品的事后检验等控制手段与中药制剂生产过程中的质量控制匹配性仍不够高。

1.2 成分特点分析

中药本身主要成分不像大部分化学药、生物制品那样单一，其一般为多种化合物的混合物。化合物互相作用，再加入润滑剂、崩解剂、抗氧化剂、黏合剂等制剂所需的辅料，导致成分更为复杂。随着生产过程中药物的水分、pH值、光照、氧气等条件的不同，互相作用产生化学反应的程度也不一样^[5]。药物制剂中，药物与辅料间的相互作

用对药物的溶解度、稳定性、生物利用度等方面均具有正向或负向影响^[6]。一直以来，中药质量控制以其内部化学成分为主，但是除了有效部位制剂和有效成分制剂外，很多中药制剂也会以中药整体入药，成分结构较为复杂。中药复方制剂的质量控制指标一般仅为可测成分或者指标成分，所谓的“质量控制唯成分论”忽视了中药内部成分多样，甚至可能会有相互作用的影响^[7]。单一以成分控制质量的模式对于化学药品来说是合适的，但是对于中药制剂而言尚存在很大的不确定性，难以达到预期效果。

“单一的质量控制指标论”是中药制剂生产过程中质量管控的缺陷，必须向“多成分整体质量控制”方向转变。中药多成分、多靶点、功效广泛、配伍复杂等特征决定了其质量评价必须充分依托中医药特点，在中医药理论指导下建设中药现代化质量评价体系^[8]。

1.3 生产过程特点分析

从中药制剂生产环节看，其生产环节繁多而且模式多样化，工艺过程比化学药品制剂更复杂，存在较高的质量风险。中药制剂生产质量管理仅依靠“检验”完全不够^[9]，从工艺过程管控情况来看，中药制剂生产相比于化学制剂生产，具有多靶点作用、工艺步骤繁琐复杂、不可控量较多等特点。为控制中药制剂质量，应结合中医药理论指导，基于“质量源于设计”理念并以临床价值为导向，在了解该中药制剂最终配伍以及临床应用等情况下设计前期工艺路线，通过多次研究理解产品的关键质量属性(critical quality attribute, CQA)和量质传递规律，确定中药制剂生产过程中的关键工艺参数。再根据中药物料性质、工艺条件等，建立能满足质量设计要求且工艺稳健的设计空间，如确定工艺参数控制范围等^[10]。从污染防范情况来看，污染可能发生在生产过程中的每个步骤，需要在每道工序取样检测，保证最终产品的质量。无论是在中药制剂的物料前处理还是在制剂生产过程中(包括消毒、灭菌等环节)，污染携带、窜入、发生和引入的可能性及其渠道、程度等都远高于化学药品制剂生产，并且消毒、灭菌等措施的实施也会受到诸多限制。

2 中药制剂生产中引入的风险管控模式探讨

通过以上对中药制剂生产质量多方面分析不难

发现,仅依靠化学药品的质量管控方式对中药制剂进行质量管控是不够的,必须根据设计空间引入适合中药制剂生产特点的管控方式。根据中药制剂的生产特点引入合适的风险管理理念和工具,不失为一个较好的模式。

ICH 围绕药品的质量、安全性、有效性和综合性等四方面制定了很多技术指导原则,全面提升了对药品质量的技术要求^[11]。在涉及质量的 ICH Q9 中提到了质量风险管理这一概念^[12],明确提出了质量风险管理的原理和质量风险管理工具,确保监管部门和相关药品企业对制剂的生命周期质量管理做出

更有效的基于风险的决策^[13]。质量风险管理是一个贯穿产品生命周期并对其质量风险进行评估、控制、沟通和审核的系统化过程^[14],质量风险评估工具可以较好地将抽象和模糊的问题变为可测量和可评估的具体表达形态。应用于中药制剂风险管理的工具有多种,根据中药制剂生产特点选择工具进行匹配非常重要。个性化和标准化是建立中药制剂质量控制方案的指南,各制药企业须根据自身产品特点,标准化建立符合自身产品特点的中药物料内控质量标准,有效降低质量风险^[15]。中药制剂生产企业可选取的不同质量风险管理工具以及选择依据见表 1。

表 1 质量风险管理工具的选择

生产过程	质量风险特点	风险管理工具	风险管理工具选择依据
物料(药材)管控	① 起始物料(药材)产地和品种多样性。② 物料污染来源、窜入渠道的复杂性。③ 农药、重金属残留严重性 ^[16]	核对清单 (check list) 鱼骨图 (fishbone diagram)	① 核对清单能规范清晰物料来源产区和流向,保证物料(药材)来源、产地符合标准。② 核对清单能有效指导物料采购、运输、验收、储存、养护、发放等操作的规范性。③ 核对清单可以提前设计质量控制内容、方法,归纳出常见问题,逐项核对,有效避免部分差错和污染 ① 鱼骨图能全面分析和归纳中药制剂从物料准备到各个生产环节中存在的问题,并能找到解决问题的基本思路和途径。② 鱼骨图作为基础的风险管控工具,能给其他风险管控工具的使用[如核对清单、危害分析和关键控制点 (hazard analysis and control point, HACCP)、失效模式与影响分析 (failure mode effects analysis, FMEA) 等]提供素材和标准 ^[17]
污染管控	① 物料(药材)本身自带以及前处理过程极易混入各类污染物质。投料大多处于一般生产区,有时产生生物学污染。② 投料和生产过程中冲压、粉碎、提取等过程极易产生或者带入各类污染。③ 使用的基质如蜜糖等容易滋生微生物及带来污染	HACCP	① HACCP 能准确识别中药制剂生产过程中对产品质量造成严重危害的关键环节,尤其是导致产品受到污染的过程节点,为采取有效防范措施提供依据。② HACCP 能为 FMEA 等其他风险管控工具的使用提供素材和依据
生产过程管控	① 生产阶段和环节多且复杂。② 生产各个工序只有工艺参数设置不清晰,管控方式比较模糊。③ 生产过程中间产物不确定,副反应多,容易引入新的杂质 ^[18]	FMEA	① FMEA 可以将生产过程各个环节按照发生风险的高低顺序进行赋值和排列,使各个环节的风险状况得以具体展现,便于采取措施进行预警、干预和防范。② FMEA 可以事先按排列风险的优先次序监控使用控制措施的结果。FMEA 与复杂的中药制剂生产过程有较高的适配性。③ FMEA 作为一种具有前瞻性的可靠分析技术,可用于设施、设备以及生产过程中的风险要素或操作评估 ^[19]

3 实证分析

相对于化学药品制剂而言,中药制剂生产是一个较为“复杂”和“模糊”的过程(见图1)。以下将

选取实例进行分析,以生产中药胶囊剂的南京某中药制剂生产企业为例,对其生产的某中药制剂开展质量风险管理研究。

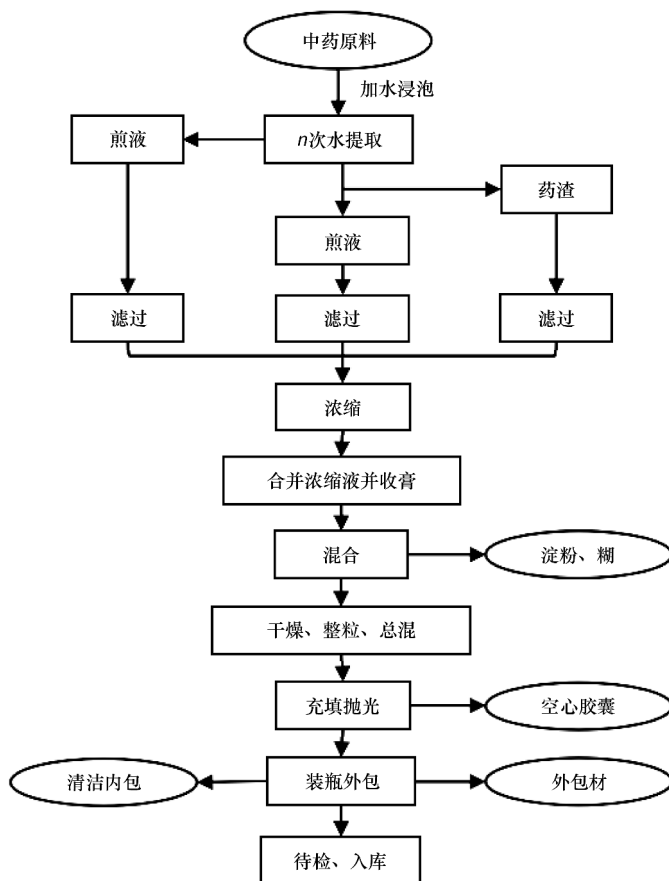


图1 中药制剂生产流程图

3.1 鱼骨图和核对清单(物料管理过程) 中药制剂生产物料(药材)的选择阶段使用鱼骨图和核对清单工具最佳,风险识别阶段的鱼骨图见图2。通

过鱼骨图找出问题产生的原因,然后针对前期物料管理阶段形成核对清单进行物料管控,见表2。

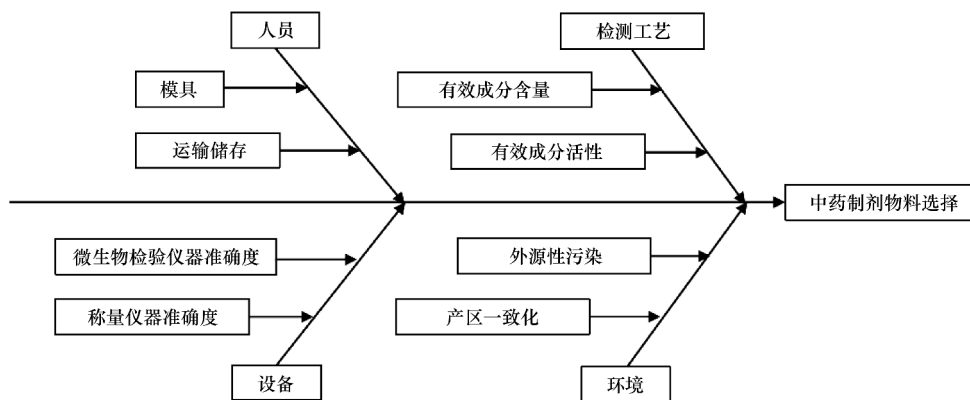


图2 物料管理风险识别鱼骨图

表2 物料管理核对清单

检查内容	检查方法	易出现的问题	检查结果
物料(药材)是否从符合规定的地方购入	① 检查供应商是否合格。② 检查药材产地	① 购进记录与文件标准不一致。② 购入的供应商与审计时不一致	符合要求/不符合要求
物料(药材)是否符合药品标准	① 检查检验报告。② 检查生产许可证	① 部分物料不符合规定标准。② 部分对需检验项目未进行预测	符合要求/不符合要求
物料(药材)是否按品种、规格、批号严格管理和存放	检查现场	① 未按照种类集中存放。② 混淆批号存放	符合要求/不符合要求
物料(药材)的购入、验收、储存、发放、使用是否符合管理制度	① 检查供应商档案。② 检查产区是否一致	① 有管理文件中未涉及的特殊物料。② 部分特殊物料的购入、储存、发放、使用与规定标准不一致	符合要求/不符合要求

3.2 HACCP(污染防范过程) 由于中药制剂生产中各类污染的产生比化学药品中更广泛、更复杂,《中华人民共和国药典》新增了中药饮片微生物限度检查法及标准,以控制中药微生物污染限度^[20]。HACCP可以对中药制剂生产过程中物理、化学、微生物方面的污染进行识别、分析和控制,

也可以在找出主要污染控制点后进行检查、检测、控制和确认。主要控制点也称为关键控制点(critical control point, CCP),是指在中药制剂生产过程中存在显著危害的环节,对该部分实施相对应的控制措施可以有效防止危害产生。CCP确定思路图见图3。

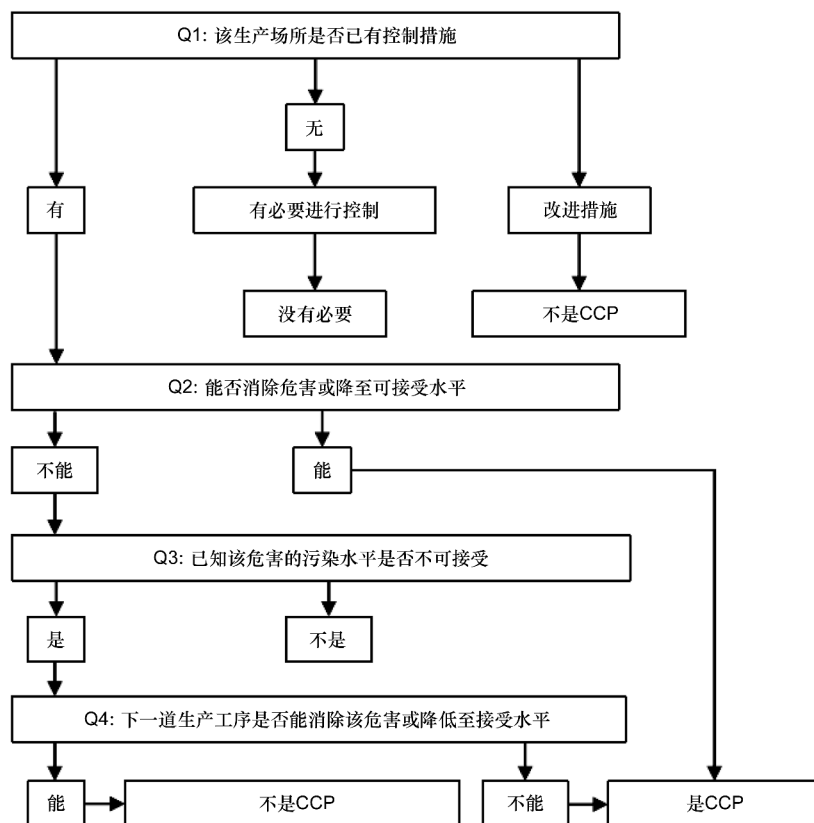


图3 CCP确定思路图

归纳得出生产过程中的CCP结合中药制剂的CQA实际确定了相应的可接受限度,将CQA监控与工艺风险CCP系统结合对其进行监测(见表3),

以确定CCP的污染情况是否得到控制。形成CCP可能的污染源包括内源性和外源性两大类,内源性污染源一般是药用植物生长发育过程中代谢形成的

有毒物质,检验项目基本为相关成分的含量;外源性污染源主要在种植、贮藏、运输等过程中造成,主要包括农药残留、重金属及有害元素、真菌毒素等,检验项目基本为相关的检验限度^[21]。应尽可能通过各种物理、化学和微生物方法对这些关键项进行固定时间点的监测,每个 CCP 建立的监测系统包括确定监控对象、采用的监控方法、实施频率以及负责监测的

人员。如果操作中无法避免的失误而产生偏差,应及时采取纠正偏差措施调整。各部门针对生产工艺步骤中 CCP 进行质量风险管理,并填写 HACCP 计划表(见表 4),便于建立监测系统和确定纠偏措施以防范污染,同时对 CCP 和 HACCP 系统建立审核程序。审核 CCP 时,需确保所用测量方法的持续准确以及现存的 CCP 是否已经降低危害成为非 CCP。

表 3 生产工艺 CCP 和可接受限度确定

工序步骤	是否为 CCP	检验项目	可接受限度
水提浓缩	是	流浸膏密度	流浸膏温度在规定值范围内时,密度符合工艺标准
		含量测定	清膏中的有效成分不得少于质量标准
干燥	是(微生物污染、物理污染)	性状	颜色、气味
		微生物限度	需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数通过工艺标准;不得检出大肠埃希菌
		水分、有效含量测定	符合工艺标准中水分含量、有效成分含量
混合	是(化学污染)	有效含量测定	应为理论含量的 98.0% ~ 102.0%
胶囊填充	是(物理污染、微生物污染)	过程控制(in-process controls, IPC)	性状合格
		含量测定	主要成分应为标示量的 90.0% ~ 110.0%
		装量差异	不得有多于 2 粒超出平均装量的 9.0%

表 4 中药制剂生产中 HACCP 计划表

工序步骤 CCP	监控对象	监控方法	监控人员	纠偏措施
水提浓缩	微生物污染	微生物检测、显微镜鉴定	投料操作人员	拒绝不合格的供应商和检验不合格的物料(药材)
	流浸膏密度	按工艺标准检测	质量保证人员	严格控制浓缩时温度,使用密度计进行复检
干燥	性状	目检、显微镜法	干燥操作人员	定时对环境消毒,避免杂质混入
	微生物限度	微生物检测法	质检人员	定时对环境消毒,避免杂质混入
	水分、有效含量测定	《中华人民共和国药典》通则水分检测法	质检人员	确认真空度控制是可程序化稳定控制的过程
混合胶囊填充	有效含量测定	《中华人民共和国药典》通则含量均匀度检测法	质检人员	对环境进行紫外线杀菌
	含量测定	根据《中华人民共和国药典》操作	质检人员	增加取样频率检查胶囊装量差异

药品企业在生产中针对污染防范方面严格按照 HACCP 计划表操作,产品被污染导致出现偏差时及时采取恰当纠偏措施,严格落实监控方法,在每个生产阶段严格把控物理、化学、微生物污染。

3.3 FMEA(生产过程) 根据 FMEA 的原理和原则,生产企业对生产过程进行风险识别,对某中药胶囊剂制剂过程工序各工艺参数进行确定,对确定的与危害源有关的风险发生可能性、危害严重性和可检测性进行定性或定量分析。首先,对各个潜在失效

模式发生概率(occurrence, O)、严重程度(severity, S)、可探测度(detectability, D)进行评分赋值,赋值方法见表 5。优先风险系数(risk priority number, RPN) = $S \times O \times D$,计算得出数值后进行系数排序和风险优先级的划分。风险定性一般采用“高、中、低”三级表示,风险定量评分一般采用五分制表示。中药制剂生产中大多使用定量评分方式,风险等级判定情况见表 6。

表5 S,O,D 赋值方法

分数	风险对产品质量影响的严重性(S)		风险发生的可能性(O)		风险可检查出的概率(D)	
	类别	标准描述	类别	标准描述	类别	标准描述
5	非常高	会危及生命,必须召回	非常高	频繁发生(每日/随时)	非常低	几乎无法发现
4	高	会产生关键偏差	高	多次发生,1年发生多次	低	总是检查不出
3	中等	会产生轻微偏差或间接影响产品质量	中等	可能发生,最多1年发生1次	中等	有时能被发现,但更倾向于不被发现
2	低	较小影响	低	很少发生,最多5年发生1次	高	很容易被发现
1	非常低	几乎不会造成任何影响	非常低	发生的概率接近于0	非常高	直接由报警系统或监测仪器发现

表6 风险等级判定表

风险优先级或 RPN	接受水平
高风险优先级或 RPN ≥ 24	此为不可接受风险,必须立即采取有效措施降低风险,如强制性牺牲效率、成本或效益以及进行流程再造、产品召回等形式降低风险
中风险优先级或 15 < RPN < 24	应考虑采取一定控制措施,将风险降低至可接受水平;可考虑收益与支出之间的平衡因素
低风险优先级或 RPN ≤ 15	可接受的风险水平,无须采取额外的控制措施

以此对某中药制剂生产过程中识别到的风险为同方面的风险优先级。对不同生产工序的风险分析和评价结果见表7。

同方面的风险优先级。对不同生产工序的风险分析和评价结果见表7。

表7 中药制剂生产过程风险分析表

工序步骤	潜在失效情况	潜在失效情况的影响	S	O	D	风险优先级
水提浓缩	提取溶剂加量不正确	功效成分含量提取不完全	4	2	3	24
	浸泡时间不正确	功效成分含量提取不完全	5	6	1	30
	在线密度检测仪失效	流浸膏密度不合格	5	3	2	30
干燥	温度控制错误	物料外观、水分不合格	5	6	1	30
粉碎	筛网目数选择错误	粒度不符合要求	5	2	1	10
混合	混合时间、转速错误	含量均匀度不符合要求	5	2	3	30
胶囊填充	填囊速度不合理	装量差异超标	5	4	1	20
胶囊抛光	抛光机转速频率设置不合理	胶囊表面不洁净	5	6	1	30
包装	数粒机剔除阀参数设置不合理	缺粒、多粒	3	3	2	18

由表7可知,此中药胶囊剂生产工艺中水提浓缩、干燥、混合、胶囊抛光步骤中失效情况的风险优先级较高,为不可接受风险,必须立即采取有效措施降低风险。胶囊填充、包装步骤为中风险优先级,在实施风险控制步骤前,可先制定相应纠正措施与预防措施(corrective action and preventive, CAPA),着手提高错误的可检测性,降低风险发生级别至可接受水平,防止质量风险的不良影响进一步扩大^[22]。针对高风险和中风险等级失效模式采取措施后,对不同方面的风险优先级评估后再次评价,确认是否达到可接受水平。对于暂时无法消除的故障,必要时可增加预警、监测、防护等措施。通过生产过程风

险分析表聚焦各工序步骤的潜在失效情况,对风险优先级进行量化,综合评判生产过程的风险程度,企业可精准定位高风险环节,合理分配资源。

此生产企业在风险评估完成后,将风险的分析过程、分析结果、建议采取的风险控制措施、措施执行的责任人及完成时限等内容汇总并记录,并以此为依据列出相关风险控制措施,应组织相关人员对措施实施后的效果进行审核,并记录评审结果。评审结果认为风险仍不可接受时,应制定新的控制措施;评审结果认为风险可接受时,应将可文件化的控制措施纳入相关标准操作规程中。生产过程的风险再评价评估结果见表8。

表8 生产过程的风险再评价结果

工序步骤	控制措施	措施实施结果			
		S	O	D	风险优先级
水提浓缩	使用密度计进行复检	5	1	1	5
干燥	装料时物料高度不超过烘盘高度2/3	5	2	1	10
	运行确认时,对温度表进行校验合格,生产过程中按照固定频率记录干燥温度	5	2	1	10
粉碎	一人操作,另一人复核	5	1	1	5
混合	在规定的混合时间前后对总混颗粒进行取样,检测流动性及含量均匀度	5	1	1	5
胶囊填充	取样检查高、中、低转速下的胶囊装量差异	5	2	1	10
胶囊抛光	确认高、中、低转速下设定适宜的抛光机气压和抛光频率	5	2	1	10
包装	生产过程中每隔15 min 抽查	3	2	2	12

根据表7和表8,由风险再评价结果可知,结合该生产企业实际情况采取风险控制措施后,成功将生产过程中的高风险等级(生产工艺中水提浓缩、干燥、混合、胶囊抛光步骤的失效情况)和中风险等级(胶囊填充、包装步骤)降低到低风险等级,生产出中药制剂的中间产品和最终产品98%~100%达

到相应的内控标准,完成了有效控制生产过程中中药制剂质量的目标。

4 小结

该生产企业根据中药制剂特点对生产过程分别实施风险控制措施后,应对有效性和适用性进行必要回顾和验证,并总结对比结果,见表9。

表9 质量风险管理前后质量对比情况

质量风险管理工具	风险管控前质量水平	风险管控后质量水平
鱼骨图、核对清单(物料管理过程)	部分批次产品有效成分含量低,不在理论含量的98.0%~102.0%范围内	制剂企业多次及时发现药材产区不一致、不符合国家药品标准等情况,采取风险管控措施后,此类情况减少98%~100%
HACCP(污染防范过程)	处于一般生产区的产品微生物限度有时超标;中药饮片前期处理过程中,物理污染导致下一步骤杂质超标;投料人员和使用设备易携带微生物,导致微生物限度不达标	采取风险管控措施后,制剂操作人员经过培训,操作更加严谨,微生物携带符合标准。中药制剂产品检验需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数基本符合标准
FMEA(生产过程)	水提、浓缩、干燥、混合、胶囊抛光步骤中失效风险程度较高,造成生产的中药制剂中间产品水分不达标,密度检测不合格率较高	采取风险管控措施后,高、中风险级降低至可接受水平,查证风险点操作均合规正确。中间产品和最终产品98%~100%达到相应的内控标准

通过以上对比分析不难看出,对中药制剂生产质量管控过程实行风险管控模式后,不但使整个生产过程变得较为清晰,而且能广泛地从不同方面识别到潜在危害,CQA监控与CCP动态关联,将中药制剂质量管控从“经验主导”升级为“数据驱动”,实现风险前瞻防控、资源精准投放、合规高效达标三位一体的质量体系。针对其他不同中药制剂类型(如丸剂、颗粒剂、片剂等),其生产工艺虽有差异,但只要结合其风险点分布进行权重分配,确定风险优先级,采取风险防控措施,均可提高中药制剂质量与质量安全水平。中药制剂生产以临床价值为导向,高品质的中药原料经过若干关键环节将质量和疗效完整地传递到临床中是保障中药制剂临床疗效的关键。通过药材标准化、工艺参数锁定、过程实时监

控、风险动态管理、质量闭环反馈五大核心策略,能够保障中药制剂有效成分稳定传递,最终实现临床疗效的可靠性与一致性。此外,根据中药制剂的生产特点引入合适的风险管理理念和工具还取得了以下成果。

4.1 生产工艺规程持续优化 为避免新的风险因素产生,保证中药制剂产品的质量,企业开展生产活动前需结合自身实际建立基于《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice of Medical Products, GMP)的药品质量体系,形成一系列生产标准操作规程。在后续生产过程中继续评估控制措施是否持续有效实施、已评估的项目是否出现新的质量风险需要再次启动风险控制、风险管理是否按照预期进行、是否挖掘到新的风险管理措施等。同时企

业应该围绕中药制剂的特点及“效用最大化和安全风险最小化”的目标,开发并建立相应的生产工艺优化控制策略^[23-26],针对人员、设备、工序、环境等提出规定并且不断改进,按照顺序进行PDCA循环,每次改进结束都进行总结,提出阶段性新目标,推动生产工艺规程持续优化,不断提高质量管理水平。

4.2 构建质量管理新型协作关系 风险沟通应贯穿于质量风险管理的全过程,任何阶段均应对风险实施过程中出现的问题进行及时沟通与交流,保证污染造成的风险及时得到识别、评估及控制。同时应该将风险确认的结果通过文件的形式固定,掌握生产过程中需要控制的关键环节。在中药制剂生产过程中,必定会存在非关键问题和关键问题,二者均需缜密对待。关键问题需进行风险管理,识别出危害源,采取相关措施后再次评估;非关键问题需要列入关注范围,防止其向关键问题转变,以免量变造成质变,影响生产质量。在生产环节得到控制的情况下,对生产过程中发生的偏差及偏差处理也需要进行分析确认。由此形成网络状生产质量人员沟通、交流的协作方式,替代了化学药品生产质量管理自上而下或者自下而上的树状协作方式,使生产与质量管理信息更加流畅,交流更加充分,效率得到很大提升。

4.3 降低生产成本 在风险管控的过程中,不应一味强调风险消灭,而是强调要把风险控制在一的且可接受的水平上,对于风险水平“过低”的环节,如果管控成本高也应进行反思,因此风险管控理念和方式的运用既能降低风险,也能降低成本,达到“风险和收益”平衡。

[参 考 文 献]

[1] 杨洪军,李耿. 推动中药产业迈向高质量发展[J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42(5): 16-17.
 [2] 马丽霞,杨怀瑾,张佳,等. 中药制剂质量与临床疗效的保障: 中药品质传递过程控制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14): 222-228.
 [3] 阳长明,陈霞,赵巍,等. 基于源头控制的中药制剂质量研

究[J]. 中草药, 2021, 52(2): 321-326.
 [4] 梁毅. GMP教程[M]. 4版. 北京: 中国医药科技出版社, 2019.
 [5] WU YM, LEVONS J, NARANG AS, et al. Reactive impurities in excipients: profiling, identification and mitigation of drug-excipient incompatibility[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011, 12(4): 1248-1263.
 [6] 张倩,夏学军. 药物制剂中药物与辅料相互作用的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(1): 32-41.
 [7] 赵晓霞,赵巍,张永文. 中药制剂关键质量属性确认的思考[J]. 中草药, 2019, 50(17): 4008-4012.
 [8] 陈丽华,肖发林,黄诗雨,等. 中药质量评价研究思路及创新发展趋势[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2541-2547.
 [9] 伍振峰,林瑞华,王学成,等. 基于中药制药工程质量观的质量控制模式研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(1): 271-278.
 [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-11-26). <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=05c33fe086071ed>.
 [11] 刘莹,封亮,贾晓斌. 中药制剂质量的影响因素探析[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1808-1813.
 [12] 孙京林,余伯阳. 药品上市许可持有人制度下的质量管理体系[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(23): 1919-1922.
 [13] ICH. ICHQ9: Quality risk management[EB/OL]. (2009-10-03)[2016-02-20]. <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>.
 [14] 梁毅,徐伟. ICH基础知识500问[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2021.
 [15] 杨明,杨园珍,王雅琪,等. 中药制剂生产过程中的质量风险分析与对策[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1025-1030.
 [16] 杨毅,田侃,田虹. 中药资源外源性污染问题管控研究[J]. 中国药房, 2016, 27(34): 4885-4888.
 [17] 杨露雅. 影响中药制剂质量控制管理的相关因素分析与管理对策[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(11): 181-183.
 [18] 陈炜,杨凯,徐一鸣,等. 质量风险管理在原料药生产中的应用研究[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(3): 399-406.
 [19] 敖唯一,关元宙,梁毅. 基于中药丸剂生产工艺的质量风险管理[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(8): 943-948.
 [20] 沈泓,孙哈,何凯伦,等. 10种常见中药饮片微生物污染相关因素研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(10): 1317-1321.
 [21] 马双成,王莹,魏锋. 中药质量控制未来发展方向思考[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(16): 1273-1281.
 [22] 田磊,陈玉文. FMEA法在药品生产偏差处理过程中的应用[J]. 中国药事, 2020, 34(7): 776-780.
 [23] 徐冰,史新元,乔延江,等. 中药制剂生产工艺设计空间的建立[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(6): 924-929.
 [24] 郝昊,朱炯,王翀. 风险管理视角下的国家药品抽检沿革分析与现实挑战[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(18): 2396-2404.
 [25] 李武超,马岩松,原茵,等. 生物制品生产质量风险管理常见问题分析与建议[J]. 中国医药导刊, 2024, 26(4): 359-364.
 [26] 周萌萌,徐长波,翟铁伟. 药品分析方法的生命周期与药品检查[J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(7): 970-974.

编辑:姚佳敏/接受日期:2025-03-03