文献报道的许多资料之间差异很大,资料的可比性差,难以正确评估治疗方法及水平;报道对药物不良反应的说明涉及甚少;中医对 DN 的实验研究使用的动物模型,都是借鉴西医的模型,没有中医特色,不利于糖尿病肾病中医病机的深层次研究,且实验研究特别是基础研究开展的不多等。今后,应进一步统一分期、分型、论断、疗效判定标准,使其更具可比性、科学性。在中医理论指导下,充分利用现代科技手段,加大剂型改革的力度,筛选药物和提取天然活性成分,应着重研制疗效确切、起效快、剂量小的新中药制剂,开发出切实有效的新药,使中医防治糖尿病肾病的研究取得更大的成果。

References:

[1] Xu Y. 33 Cases of treatment of diabetic nephropathy by combined method of Chinese medicine with western medicine [J]. *J Sichuan Tradit Chin Med* (四川中医), 2002, 20(6): 38-

39.
 [2] Hu J P. 48 Cases of treatment of urinary protein due to diabetic nephropathy by Danqiyishen Decocotion [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med* (上海中医药杂志), 2001 (8): 24.
 [3] Zhang Y L, Yue Y H, Zhou J Y, et al. Effect of Xueshuan-tong Injection on overt diabetic nephropathy with hypercoagulability [J]. *Chin J Integr Tradit West Nephrol* (中国中西医结合肾病杂志), 2002, 3(1): 23.
 [4] Chai K F. Present situation of study of application of TCM on prevention and treatment of diabetic nephropathy [J]. *Gansu J Tradit Chin Med* (甘肃中医), 2004, 17(7): 41-44.
 [5] Xiong W J, Yang J, Advances on studies in treatment of diabetic nephropathy by Huangqi [J]. *J Emerg Syndromes Tradit Chin Med* (中国中医急症), 2004, 13(7): 460-461.
 [6] Xu X J, Zhang L Q, Wang Q B, et al. Protective effect of quercetin on kidneys in diabetic rats [J]. *Chin J Endocrinol Metabol* (中华内分泌代谢杂志), 2001, 17(5): 316-319.
 [7] Yang Y W, Li L S, Liu Z H, et al. *Rheum officinale* down regulated gene expression of growth factors in glomeruli from diabetic rats [J]. *Chin J Endocrinol Metab* (中华内分泌代谢杂志), 1995, 11(4): 228.

关于中药生产实施 GMP 常见问题的探讨

曾秀珍

(广州奇星药业有限公司,广东 广州 510310)

作为基层从事药品生产质量管理的人员,在实施药品 GMP 过程中以及同行企业的交流中,常遇到一些存在的问题和矛盾。如在中药生产实施 GMP 过程中常遇到的贵细、毒性药材和中药饮片按规定监控投料表述不清、无符合药用级别标准的原辅料供应、合剂及口服液的称谓不规范、相关行业规范不能同步对中药生产实施 GMP 及中药质量的影响等问题。本文将对中药生产实施 GMP 过程中所遇到的问题进行讨论,并提出笔者的观点。

1 关于贵细、毒性药材和中药饮片按规定监控投料的问题

在《药品 GMP 检查指南》中药制剂部分第 6702 条规定:“中药制剂生产中所需贵细、毒性药材和中药饮片是否按规定监控投料,并有记录。”对于这一条的规定,相关条款只是要求企业的生产、质量管理规程是否建立相关的规定、执行情况以及在领、用、结、退等是否有严格管理及监控规定等,但未见对贵细、毒性药材和中药饮片是否为并列关系进行明确具体的表述,因此在各企业中执行起来也是不尽一致的。有的企业认为,对这一条款应理解为“按规定监控投料的应是贵细、毒性药材以及企业内使用的所有中药饮片”,这种观点的理解是将中药饮片与贵细、毒性药材提到同等的高度;但有的企业的观点又认为“按规定监控投料的应是贵细、毒性药材以及贵细、毒性药材的饮片”。笔者在多次参加 GMP 学习班以及在相关专家的检查中,曾提出这方面的理解问题,不同的专家也有不同的答复。

2 中药生产的原料、辅料必须符合药用要求的问题

目前我国药品生产所用的原料、辅料有药用、食用、化工等等级,执行的标准有法定标准、行业标准、企业标准。在药品实施 GMP 过程中,药品生产企业在采购原辅料过程中普遍遇到的难题就是国家《药品法》第十一条提到的:“生产药品所需的原料、辅料必须符合药用要求”的规定。在实际的采购过程中,有的原辅料虽然国家已制定了药用级别标准,但实际仍无法找到相应的生产厂家。例如有些防腐剂和着色剂等,甚至颗粒剂产品使用量较大的蔗糖以及蜂蜜,都很难找到按药用级别标准生产的产品。我国从 1985 年颁布《药品管理法》以来,对药品的研究、生产、流通、使用实施了全过程的监督管理,而对药用辅料的管理至今没有一个专门的法规来明确。同时也正是因为部分没有药用级别标准原辅料的供应,给药品生产企业增加了质量控制的难度,这无疑是药品生产企业在实施 GMP 过程中十分困惑且亟待解决的难题。

3 合剂、口服液的称谓不规范的问题

《中国药典》(2005 年版一部)对中药“合剂”的定义是药材用水或其他溶剂采用适宜方法提取、纯化、浓缩制成的口服液体制剂(单剂量灌装者也可称为“口服液”)。对于“合剂”和“口服液”是否为同一剂型还是分别为两种剂型,有关部门没有统一和规范。严格按“合剂”的定义,合剂和口服液应是同一剂型不同装量规格而已。但在《药品生产许可证》和《GMP 认证证书》所核定的生产范围有多种表示方式,有单列合剂或口服液的,有两者并列的,也有合剂(含口服液)的等。在市面的包装上存在多剂量包装有称“口服液”,单剂量

收稿日期:2005-11-06

作者简介:曾秀珍(1971-),女,制药工程师,1991 年 9 月-1995 年 6 月在广州中医药大学中药学院就读中药学本科,毕业后在广州奇星药业有限公司从事质量管理工作。 Tel:13533018045

包装称“合剂”的情况。

4 相关行业标准规范不能同步对中药生产实施GMP及中药质量的影响

在国际上,标准和规范先行是制药工业的一个重要特征。鉴于药品生产的特殊性,药品的质量是靠“过程”来保证的,GMP是指良好的生产规范,是药品生产的最低要求,在药品研制、生产和流通中国家也制定了许多规范化的管理规程,如GAP、GLP、GCP、GMP、GSP等,其目的为了确保药品的质量、安全、有效。但是由于各行业的发展、各个规范的颁布和实施执行的时间不同,起步不同,对药品生产也有着不同程度的影响。例如GAP刚刚开始实施,国内有规模的中药材种植基地极少,种植的品种也有限,目前多数中成药企业使用的中药材大部分仍是从药材经营单位或药市采购,因种植地区及采收季节不同,药材的质量也有明显的差别。又如我国中药饮片生产企业实施GMP只有约3年的时间,到2005年为止,全国近千家生产企业只有少部分通过了GMP认证。有资料显示,近几年饮片不合格的情况还相当普遍,饮片已成为所有药品中不合格率最高的产品。同时中药饮片的质量标准也存在检验不统一或是大部分中药饮片仍处于外观性状和简单的物理化学鉴别,相当数量的品种无专属性鉴别,更无定量检测等。中药材、中药饮片的质量单靠中成药生产企业进货时进行质量的检验、控制、把关,使中成药生产企业在质量控制中变得非常的困难。很多企业在实施GMP的过程中,就是因为不同行业的发展程度不同、不平衡以及差距巨大的情况,单就原料来料的标记规范问题给企业在实际的操作中带来很大的困难,企业为了达标,必须花费相当大的人力、财力、时间去弥补相关行业造成的不足。因此,中药实施GMP,不仅是中药生产企业要实施GMP,更重要的是如何真正从源头及全过程抓好与药品相关的各行业也应同步进行规范,只有这样药品的质量才能得到保障。

5 供应商质量审计问题

在《药品GMP检查指南》中药制剂部分第4101条规定:“物料是否从符合规定的单位购进……”。中药质量与中药生产中所选用的物料质量存在极为密切的关系。原辅料、包装材料的质量对成品质量具有极为重要的影响。因此物料的进货管理是把好药品生产质量的第一关,对供应商的质量审计已成为药品质量保证的必然要求。企业也根据GMP条款规定和质量管

理制度的职责、程序确定了定点采购并对物料进货资质进行质量的审核,但在实施GMP管理过程中,开展对物料供应商的质量审核中也存在很多的难点。尤其是部分辅料、包装材料的供应商没有实施GMP,有的企业规模小、变动大,单对营业执照的年度检验的审核中,有些供货企业不能一次提供正常年检的营业执照复印件,主要的原因是多数企业对年审资料的不重视等,给质量审计和管理增加很大难度。

6 洁净室(区)清洁工具的问题

在《药品GMP检查指南》中药制剂部分第1103条规定:“洁净室(区)内是否使用无脱落物、易清洗、易消毒的清洁工具……”。对于这一条款的规定,也是中药生产企业实施GMP过程中遇到的比较棘手的问题。现状是要找到既符合上述条件,又易吸水且便于揩擦的清洁抹布或拖把等工具非常困难。优质的长纤维棉纱制成的清洁工具仍可能有掉纤维情况,有些丝织品虽不掉纤维,但又不易吸水且不太适用于清洁地面、设备及相关的设施。很多生产企业也十分困惑。现很多生产企业都采取了一种普遍认为较好的方案就是用优质的棉纱毛巾外面再包缝丝织布,这才基本得以解决。但对于此规定,很多企业在实施中也提出质疑,尤其是一些中成药生产企业,被中药浸膏黏附的设备及其在生产中较清洁的部位,要按条款要求使用不掉纤维的清洁布很难达到清洁的目的,而优质的棉制品如毛巾却能胜任。

7 结语

以上是在实施中药生产GMP过程中常遇到的一些困惑和矛盾。GMP是国家实施药品生产质量管理的规范,应在探讨中不断发展和完善。正因为如此,国药监安[1999]105号文《关于印发药品GMP认证管理办法等文件的通知》中,药品GMP认证工程程序4.9及4.11条也规定了“对不同意见作适当解释、说明”及“如有不能达成共识的问题,检查组应作好记录……”,即允许申辩的规定。我国从1982年推行GMP以来,已有20多年的历史,在推行GMP的历程中,GMP也在不断地创新与发展。作为中药生产企业,应深刻领会GMP的实质是实施GMP的前提,理解和掌握GMP的基本指导思想和精神实质,同时也须不断主动向实施GMP较好的企业学习,把推行GMP作为企业基础工作来做,并结合本企业的实际,制定切实可行的措施和办法,在实践中不断地充实完善。

第九届国际传统药理学大会将于2006年在中国南宁举行

国际传统药理学大会被誉为世界传统药物界的“奥林匹克”大会,目前已在法国、瑞典、中国(北京)、英国(举办过两届)、瑞士、美国、南非等国家举办过前八届。而第九届国际传统药理学大会(NICE)经第八届国际传统药理学学会全体代表大会表决,将于2006年8月22—26日在中国广西壮族自治区南宁市召开。此次大会将对传统药物资源的保护、利用和可持续发展等方面的科研成果和实践经验进行广泛、深入的交流和探讨。同时,该大会将为传统药物界的最新技术、最新产品和最新成果提供一次展示的机会。大会组委会热忱欢迎各国传统药理学领域的专家、学者和企业家参加本次盛会。

联系地址:中国北京市海淀区马连洼北路151号,中国医学科学院药用植物研究所

第九届国际传统药理学大会组委会北京办公室

邮政编码:100094

电话:(010)62818235

传真:(010)62899714

电邮:nice@implad.ac.cn

网址:http://www.implad.ac.cn;

http://www.sctcm.com