

EMA 草药产品或传统草药产品质量指南的思考

孙 昱, 萧惠来*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 介绍欧洲药品管理局(EMA)于2018年8月15日发布的“草药产品或传统草药产品质量指南(第3修订版草案)”主要内容。EMA的草药及其产品的情况与我国中药有相似之处,而我国目前尚未制定关于中药或中药材(饮片)的质量研究相关指导原则,该指南相关质量和稳定性研究的指导思路可为中药的质量研究提供参考。

关键词: 欧洲药品管理局; 草药产品; 草药制剂; 草药物质; 稳定性指示实验

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)09-1696-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.09.002

Consideration of guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products by EMA

SUN Yu, XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: This article introduces the "guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (draft revision 3)" issued by European Medicines Agency (EMA) in August 5, 2018. At present, China has not established relevant guidance for the quality research of traditional Chinese medicine (TCM) or Chinese herbal medicine (Chinese herbal pieces). The situation of EMA's herbal medicine and its products is similar to that of Chinese traditional medicine, and the study on its quality and stability can provide a reference for the quality research of Chinese traditional medicine.

Key words: European Medicines Agency (EMA); herbal medicinal product (HMP); herbal preparation; herbal substance; stability-indicating test

欧盟的很多国家有使用草药的传统,欧盟认识到草药产品是众多植物化学成分的复杂混合物,质量控制是确保安全有效使用草药产品的前提条件。对于大多数草药物质、草药制剂和草药产品,其活性成分通常是未知的或仅部分了解。欧盟考虑到一些新分析方法的应用,可能对草药产品的质量控制在产生的影响,颁布了一系列指南文件。欧洲药品管理局(EMA)于2006年10月1日发布了“草药产品或传统草药产品质量指南(第1修订版草案);2012年1月4日发布了本指南的第2修订版;基于第2修订版进行再次修订,于2018年8月15日发布了“草药产品或传统草药产品质量指南(第3修订版草案)”^[1]。该指南旨在涵盖人类和兽医用草药产品的质量方面内容,包括供人类使用的传统草药产

品,描述了草药产品的特殊情况以及含有化学结构明确的活性物质的药品之间的差异。

本文介绍了该指南的主要内容,以期国内相关部门或企业提供参考。目前我国尚未出台关于中药或中药材(饮片)的质量研究相关指导原则,中药质量研究的内容在其他指导原则中略有提及。我国中成药处方中植物药占绝大多数,随着中药现代化与国际化的发展,该文件对于欲进入欧盟市场的中药企业进行中药产品相关质量控制有重要的参考价值。

1 前言

草药产品(HMPs)是指任何药品,仅含有作为活性成分的一种或多种草药物质或一种或多种草药制剂,或一种或多种草药物质与一种或多种草药

收稿日期: 2019-03-17

第一作者: 孙昱,女,博士,主要从事药品审评工作。E-mail: sunyu_amber@126.com

*通信作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

制剂的组合。人类使用的传统草药产品(THMPs)还可能含有维生素和(或)矿物质。关于这些产品,本指南描述了与含维生素和(或)矿物质的草药物质或制剂混合物有关的具体内容。

2 范围

该指南旨在涵盖HMPs(用于人类和兽医用途)的一般质量方面内容,包括供人类使用的THMPs。HMPs不包括含有化学结构明确的单一化学成分(不论它们是天然的还是合成的)或含有其混合物的产品,即含单一化学成分(西药)的制剂不属于草药产品。

可参考的指南有“草药产品的生产制备”(欧盟药品管理规则第4卷:欧盟人用和兽用药品良好生产规范指南,附件7)^[2]。了解草药物质地理方面的信息以确保原料质量稳定也很重要,可参考“草药原料良好农业和收集实践指南(GACP)”(EMA/HMPC/246816/2005)^[3]。

3 产品信息中的活性物质声明

产品信息中的活性物质声明应符合“草药产品和传统草药产品中草药物质和草药制剂申报指南”(EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005修订)^[4]。

4 草药产品活性物质的定性和定量详情

4.1 定义

所有草药物质或草药制剂基本上由它们的制备工艺和质量标准来定义。

4.1.1 标准化的草药物质或草药制剂 将标准化的草药物质或草药制剂中一种或多种具有已知治疗活性的成分调节至确定含量。通过调节惰性辅料和草药物质或草药制剂的比例,或通过混合不同批次的草药物质或草药制剂来实现。

具有已知治疗活性的成分是化学结构明确的物质或物质组,其通常被认为对草药物质、草药制剂或草药产品的治疗活性有实质性贡献。

4.1.2 定量的草药物质或草药制剂 将定量的草药物质或草药制剂中一种或多种活性标志物的含量控制在有限的特定范围内。通过混合不同批次的草药物质或草药制剂来进行调节。

活性标志物通常被认为是对治疗活性有贡献的成分或成分组。

4.1.3 “其他”草药物质或草药制剂 未将“其他”草药物质或草药制剂中的成分调节到特定含量。为了进行质量控制,将一种或多种成分作为分析标志物,基于特定批次进行定量检测。

分析标志物是用于分析的成分或成分组,而不考虑它们可能被报道过的药理活性或治疗活性。

在辅料用于制备活性物质的情况下(例如由于技术原因或用于调节标准化草药物质或制剂时使用辅料),必须明确所用辅料的名称和用量。

对于标准化的草药物质或草药制剂(例如来自具有已知治疗活性成分的草药物质),应说明如何实现这种标准化。可通过加入合理的惰性辅料,将一种或多种成分调节至确定的含量。对于定量的草药物质或草药制剂和“其他”草药物质或草药制剂,则不允许添加惰性辅料来调节所测定成分的含量。只能出于技术考虑添加辅料,且所添加辅料的含量必须以固定百分比表示。在某些申请中,辅料可在百分比数值较小的范围内进行添加(例如,二氧化硅的添加量为0.1%~0.5%,以改善提取物的流动性)。拟定的辅料添加范围必须由生产企业证明其合理性。

4.2 草药和草药制剂(包括经粉碎的或粉末状的草药物质)

对于由经粉碎的或粉末状草药物质组成的草药物质和草药制剂,应包括草药物质或草药制剂的名称和用量以及粉碎程度等信息。此外,还必须明确以下内容:

4.2.1 在标准化的情况下 草药物质或真正制剂的量的范围应与确定量成分(具有已知治疗活性)的含量具有相关性。

4.2.2 在定量的情况下 草药物质或真正制剂的量应作为独立的含量数值进行标示,活性标志物的含量应制定含量范围。

4.2.3 对于所有其他情况 草药物质或真正草药制剂的量应作为独立的含量数值进行标示。

4.3 用粉碎外工艺进行生产的草药制剂

草药制剂也可以通过粉碎外工艺进行制备。草药物质通过提取、蒸馏、压榨、分离、纯化、浓缩或发酵的处理得到草药制剂(包括提取物、酞剂、精油、压榨的汁液和经加工的渗出物)。

4.3.1 提取物 在提取物的情况下,必须明确以下内容。

(1)标准化提取物:应明确草药物质的等剂量 $x-y$,或草药物质与真正草药制剂的比例 $(a-b):1$,真正草药制剂的量范围应与确定量成分(具有已知治疗活性)的含量具有相关性。

(2)定量提取物:应明确草药物质的等剂量 $x-y$,或草药物质与真正草药制剂的比例 $(a-b):1$,

并且真正草药制剂的量应作为独立的含量数值进行标示。此外,定量活性标志物的含量应制定含量范围。

(3)“其他”提取物:应明确草药物质的等效量 $x-y$,或草物质与真正的草药制剂的比例($a-b$):1,真正草药制剂的量应作为独立的含量数值进行标示。

需要说明的是:(1)~(3)中的“ a ”和“ b ”或“ x ”和“ y ”必须由申请人证明。

必须明确任何提取溶剂或提取溶剂混合物的组成(性质和浓度)和提取物的物理状态。

如果在草药制剂的制备中添加其他任何物质,例如添加惰性辅料调节标准化制剂中的具有已知治疗活性的成分至确定含量,或另作他用的其他辅料(例如技术原因需用到的辅料和合适的稳定剂、抗氧化剂、抗微生物防腐剂),则所添加的物质必须作为“辅料”提及,真正的提取物必须作为“活性物质”。

然而,如果将不同批次的相同提取物混合以调节具有已知治疗活性的成分至确定含量或另作他用,则真正提取物的最终混合物应被视为真正的提取物并在公式中列为“活性物质”。生产和质量控制的全部细节必须在申报资料中有所体现。

4.3.2 不包括在“4.3.1”中的通过粉碎外工艺生产的草药制剂 对于其他任何非提取物的草药制剂,如适用,需符合“4.3.1”的规定。

5 制备工艺的描述

5.1 活性物质

应提供合理的信息以充分描述活性物质[草物质和(或)草药制剂]的制备工艺。应包括工艺及质量控制的细节,并提供合理的验证数据。应通过合理的验证数据说明散装产品的最长保存时间和贮藏条件。

5.2 草药产品

在本节范围内,制备工艺的定义是指由草物质和(或)草药制剂制备HMP。对于THMP,本节范围内制备工艺的定义是指由草物质和(或)草药制剂制备HMP,并且可包含维生素和(或)矿物质。

应提供工艺及相关质量控制的细节。应通过合理的验证数据说明待包装产品的最长保存时间和贮藏条件。本部分应符合“成品剂型的生产指南”(EMA/CHMP/QWP/245074/2015 和 EMEA/CVMP/126/95)^[5]。

还应根据“药物研发指导说明”(CPMP/QWP/155/96)^[6]、“ICH 药物研发指南 Q8 (R2)”(EMA/

CHMP/ICH/167068/2004)^[7]、“兽药产品研发指导说明”(EMA/CVMP/315/98)^[8]和“成品工艺验证指南——申报资料中需提供的信息和数据”(经修订的EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012)^[9]提供有关药物研发和工艺验证的信息。

6 用于制备草药产品或传统草药产品的起始物料的控制

6.1 草物质和草药制剂的控制

本部分应符合“质量标准指南:草物质、草药制剂和草药产品或传统草药产品的检验程序和可接受标准”(经修订的EMA/CPMP/QWP/2820/00 和 EMA/CVMP/815)/00)^[10]。

6.1.1 草物质的控制 必须提交每种草物质详细的质量标准。

在脂肪或精油作为HMPs活性物质使用的情况下,除非证明合理,否则需提交草物质的质量标准[见:“关于精油(作为草药产品或传统草药产品中活性物质)质量的反思论文”(EMA/HMPC/84789/2013)^[11]。如果使用新鲜物料和(或)石油产品与收集或采收工艺有关,通常很难建立草物质全面的分析特性描述。至少应保证草药的来源,并可对精油进行其他检测(参考《欧洲药典》草药专论)。

对于每种草物质,必须说明植物学名(属、种、变种和命名者)、化学类型(如适用)和植物的药用部分(指令2001/83/EC或2001/82/EC的附件I)。

应包括栽培或采收地点、采收期和生长阶段、植物生长期间的农药使用情况等的详细信息,并包括干燥和贮藏条件。应根据“草药原料良好农业和采集实践指南”^[3](GACP)(EMA/HMPC/246816)建立合适的采集和(或)培养、采收和初加工质量保证体系。如适用,草物质的书面GACP声明应由活性物质或HMP的生产企业提供。

如果《欧洲药典》(Ph. Eur.)或指令2001/83/EC或2001/82/EC附件I中提到的其他药典中收录了某草物质专论,则对应的草物质必须符合该专论的规定。

如果指令2001/83/EC或2001/82/EC附件I中提到的药典中未收录某草物质的专论,则必须制定该草物质全面的质量标准,该质量标准应以与《欧洲药典》中草药专论相同的方式列明。应基于最新科学数据建立全面的质量标准,一般需包括性状、鉴别试验、含量测定和纯度检测等项目。

应根据适合的色谱方法建立指纹图谱。含量测定需测定具有已知治疗活性的成分的含量,或具

有已知治疗活性的成分未知时,则对标志物含量进行测定。标志物的选择应证明合理[参见EMA“关于标志物(用于草药产品和传统草药产品的定量和定性分析)的反思论文”(EMA/HMPC/253629/2007)^[12]]。在特殊情况下,可接受用有合理限度的其他测试(例如苦味值、膨胀度)替换含量测定。

作为一般规则,除非另有说明,否则必须测试草药物质的微生物限度,霉菌毒素(黄曲霉毒素、赭曲霉毒素A),杀虫剂和熏蒸剂残留物,重金属和可能的污染物(包括《欧洲药典》“草药”专论中没有提到的重金属和特定环境中存在的污染物),异物和掺杂物等。如果采收地点的信息有限,应充分考虑可能的农药残留和其他污染物,并在必要时予以检测。应充分考虑由于共同采集或采收的含吡咯里西啶生物碱(PA)植物而引起的PA污染的可能性。还应考虑控制其他外源性或来源于特定工艺[例如多环芳烃(PAHs)污染]的潜在毒性污染物。除非另有充分说明,否则应使用合理的经验证的方法来控制潜在污染物,并且制定可接受的标准。如果有理由担心,应对放射性污染物进行测定。

禁止使用环氧乙烷来净化草物质。

关于草物质和草药制剂可能采用的微生物净化方法的考虑可参考“关于草药产品和传统草药产品的微生物学方面的反思论文”(EMA/HMPC/95714/2013)^[13]。

必须提交分析程序的说明以及适用的限度。除非另有说明,否则药典中未给出的分析程序应根据“分析程序验证指南说明:文本和方法”(CPMP/ICH/381/95)^[14]进行验证。

草物质的对照物可用于对比检测,例如外观和显微鉴别、色谱鉴别等。

6.1.2 草药制剂的控制 如果HMP含有草药制剂作为活性物质,而不仅仅是草物质本身,草物质的全面质量标准后须附带草药制剂的信息。必须提交生产企业或上市许可持有人对每种草药制剂制定的全面质量标准。

如果《欧洲药典》中或者指令2001/83/EC或2001/82/EC附件I中提到的其他药典中含某草药制剂的专论,则通常对应的草药制剂需符合该专论要求,同时还应符合《欧洲药典》5.23(草药提取物专论中信息章节)的规定。

如果草药制剂为《欧洲药典》专论中的研究项目,则EDQM认证程序PA/PH/CEP(02)6 1R(适用性证书:CEPs)可用于证明符合相关的《欧洲药典》

专论。

如果指令2001/83/EC或2001/82/EC附件I中提到的药典中不含草药制剂的专论,则必须制定草药制剂的全面质量标准,同时使其符合《欧洲药典》5.23(草药提取物专论中信息章节)的规定。该质量标准应根据最新科学数据进行制定,一般应提供性状、鉴别试验、含量测定和纯度测试的详细资料。应根据适合的色谱方法建立指纹图谱。

必须包括微生物限度的测试。如果认为有必要对草物质(用于制备草药制剂的起始原料)进行分析,则可使用添加物和溶剂进行检测。检测内容包括霉菌毒素(黄曲霉毒素、赭曲霉毒素A),杀虫剂和熏蒸剂残留物,有毒金属和可能的污染物(包括《欧洲药典》“草药”专论中未提及的重金属和特定环境中存在的污染物)。应充分考虑PA和PAHs污染的可能性,并根据需要使用合理的验证方法进行控制。如果有理由担心,应对放射性物质进行检测。

还需要对具有已知治疗活性成分或标志物进行含量测定。

对于标准化的草药制剂,具有已知治疗活性的成分含量必须明确在较小的浮动范围(包括上限和下限,例如 $x\% \pm y\%$)。

对于定量的草药制剂,活性标志物的含量必须明确含量范围。

对于“其他”草药制剂,为了进行质量控制,将一种或多种成分作为分析标志物进行含量测定,并符合可接受标准。

一般而言,应根据经过验证的分析范围和历史数据(如果有的话)确定待测标志物含量的可接受限度并证明其合理性[参见“关于标志物(用于草药产品和传统草药产品的定量和定性分析)的反思论文”(EMA/HMPC/253629/07)^[12]]。在特殊情况下,可接受用有合理限度的其他测试(例如苦味值、膨胀度)替换含量测定。

必须提交具有参考标准信息和分析程序说明及其使用限度。除非另有说明,否则药典中未给出的分析程序应根据“分析程序验证指南说明:文本和方法”(CPMP/ICH/381/95)^[14]进行验证。

6.2 维生素和矿物质的控制(如适用)

维生素和矿物质可能是人用THMPs中的辅助物质,应符合所有相关法规和指南的要求。

6.3 辅料的控制

辅料,包括在草药制剂制备工艺中添加的辅

料,应根据“药品上市许可申报资料中辅料的指南”(EMA/CHMP/QWP/396951/2006)^[15]或“关于兽药产品上市许可申报资料中辅料的指导说明”(EMA/CHMP/004/98)^[16]。

用于制备草药制剂的溶剂可参考“关于使用回收或再循环溶剂制备草药制剂(用于草药产品或传统草药产品)的反思论文”(EMA/HMPC/453258/2013)^[17]。

对于新型辅料,适用活性物质的申报资料要求(参见人类医药产品指令2001/83/EC和兽药产品指令2001/82/EC)。

7 在草药产品制备工艺的中间阶段进行质量检测

所有质量检测的详细信息,以及在制备工艺的任何中间阶段和(或)待包装阶段应用的检验程序和限度的详细信息都是必需的,特别是如果这些检测不能在HMP上进行的话。

8 草药产品的质量检测

本部分应符合“成品质量标准和质量检测指南”(Eudralex 3AQ 11A)^[18]，“质量标准指南:草药物质、草药制剂和草药产品或传统草药产品的检验程序和可接受标准”(EMA/CPMP/QWP/2820/00和EMA/CHMP/815/00修订版)^[19]，且分析程序应符合“分析程序验证指南说明:文本和方法”(CPMP/ICH/381/95)^[14]。

成品的质量检测应允许定性和定量测定活性物质以及检测剂型特性和整个成品的特性,包括包装特性。应根据适合的色谱方法建立指纹图谱。应提供质量标准,包括所有相关参数的检测。

在含有以草药物质或草药制剂(具有已知治疗活性成分)作为活性物质HMPs的情况下,应明确并定量测定这些成分。通常,成品中具有已知治疗活性成分的含量限度为标示量的 $\pm 5\%$ 。

在含有以草药物质或草药制剂(具有已知治疗活性成分未知)作为活性物质的HMPs的情况下,应明确和定量测定活性标志物或分析标志物。一般而言,成品中真正草药制剂的含量限度为标示量的 $\pm 5\%$;如有充分的理由,其含量限度可扩大到 $\pm 10\%$ 。

在特殊情况下,可以接受有合理限度的其他测试(例如苦味值、膨胀度)代替含量测定。

如果一个HMP/THMP中含有几种草药物质和(或)制剂作为活性物质的组合,并且如果不能对每种活性物质进行定量测定,则可以对几种活性物质联合进行测定。应用这种检测方法需说明合理性,参考“组合草药产品或传统草药产品质量指

南”(EMA/HMPC/CHMP/CHMP/214869/2006)^[19]。

对于含有维生素和(或)矿物质的人用THMPs,还应定性和定量地测定维生素和(或)矿物质。

除非另有说明,否则应符合《欧洲药典》标准以确保产品的微生物检测结果在限度范围内。微生物检测的频率应根据“质量标准指南说明:新原料药和新药品的检验程序和可接受标准:化学物质”(CPMP/ICH/367/96)^[20]和“质量标准指南说明:新兽药原料和新药品的检验程序和可接受标准:化学物质”(EMA/CHMP/VICH/10/04)^[21]。

9 稳定性试验

9.1 一般原则

本部分应符合“新活性物质和产品稳定性试验指导说明”(经修订的CPMP/ICH/2736/99)^[22]和“新兽药原料和兽药稳定性试验指南”(CVMP/VICH/899/99修订版)^[23]，“现有活性物质及相关成品的稳定性试验指南”(CPMP/QWP/122/02和EMA/CHMP/846/99修订版)^[24]，“人用药品使用中的稳定性测试指导说明”(CPMP/QWP/2934/99)^[25]，“兽药产品(不包括免疫兽药产品)使用中的稳定性试验指南”(EMA/CHMP/424/01)^[26]以及关于草药产品或传统草药产品质量的问答(EMA/HMPC/41500/2010修订版)^[27]。

整个草药物质或草药制剂被视为“活性物质”。因此,需考虑确定草药物质或草药制剂及其产品稳定性的依据。

在已知具有已知治疗活性的成分并且该成分为草药物质或草药制剂(例如羟基蒽醌衍生物)起效成分的情况下,可仅对该成分及其潜在降解物进行稳定性试验。

然而,如果草药物质或草药制剂不含具有已知治疗活性的成分,则不能仅测定活性标志物或分析标志物的稳定性,需进行一系列稳定性指示试验(例如,TLC、HPLC)。应尽可能证明多组分系统草药物质或草药制剂的稳定性,例如通过合适的指纹图谱,同时还应证明其含量比例与初始指纹图谱相当。

同样,通常如果认可一组以上的成分为起效物质(定量的草药物质或制剂)和(或)如果不止一组成分与质量有关,则指纹图谱应涵盖所有相关的成分组。

除非预计在产品生产后的前3个月内会大量降解,否则只需在生产后3个月内开始对草药物质或草药制剂或HMP进行稳定性研究。

检测频率可参考“现有活性物质及相关成品的稳定性试验指南”(CPMP/QWP/122/02 修订版)^[24]。

9.2 草药物物质或草药制剂的稳定性

对于草药物物质或草药制剂,如果申请人证明合理,并且明确标出贮藏条件低于 25 °C,则可不进行在加速贮藏条件下或在中间贮藏条件下的稳定性测试。

对于草药物物质或草药制剂,压力测试通常被认为是没有必要,除非根据毒理学评估可能出现毒性降解产物。

在草药制剂的制备工艺中用作起始物料的草药物物质应在投料前检测(例如在提取前),并符合其质量标准的要求。

关于含量测定,应考虑不同类型的草药物物质或草药制剂的具体特征。

具有已知治疗活性成分的草药物物质或草药制剂:应该证明具有已知治疗活性成分的稳定性,例如建立这些成分的指纹图谱和含量测定方法。

对于具有已知治疗活性成分的草药物物质或草药制剂的稳定性研究,检测所得这些成分的含量数值必须符合放行标准。

活性成分未知的草药物物质或草药制剂:应证明活性标志物或分析标志物的稳定性,例如建立这些成分的指纹图谱和含量测定方法。

活性标志物:在重新测试或保质期质量标准中,可接受活性标志物含量的变化范围为初始值的 $\pm 5\%$ 。如另有说明,同时确保重新测试或保质期结束时含量在规定范围内,则可以接受含量变化范围扩大到 $\pm 10\%$ 。

分析标志物:在重新测试或保质期质量标准中,可接受分析标志物含量的变化范围为初始批次特定值的 $\pm 5\%$ 。如证明合理,可接受含量变化范围从最初特定批次的含量扩大到 $\pm 10\%$ 。除非另有说明,否则所有分析标志物含量应符合放行标准。

9.3 草药产品的稳定性

关于含量测定,应考虑在 HMP 中用作活性物质的不同类型草药物物质或草药制剂的具体特征。

9.3.1 具有已知治疗活性成分的草药物物质或草药制剂作为活性物质的 HMP:在含有草药物物质和(或)含有活性成分的草药制剂的 HMP 的情况下,在拟定的保质期内含量的变化不应超过标示量的 $\pm 5\%$;在特殊情况下,如另有说明,可接受含量变化范围最大为标示量的 $\pm 10\%$ 。

9.3.2 活性成分未知的草药物物质或草药制剂作为

活性物质的 HMP 分为性标志物和分析标志物两种情况。

(1)活性标志物:在拟定的保质期内,活性物质的含量(使用 1 个活性标志物计算)应保持在初始值的 $\pm 5\%$ 范围内;如证明合理,可以接受从初始值扩大到 $\pm 10\%$ 。除非另有说明,否则所有活性标志物应保持在初始值的 $\pm 10\%$ 范围内且在可接受标准范围内。

(2)分析标志物:在拟定的保质期内,可接受分析标志物特定批次的含量与初始值相差 $\pm 5\%$;如证明合理,可接受从最初特定批次的含量扩大到 $\pm 10\%$ 。

对于活性标志物或分析标志物,在某些情况下可能需要更宽的限度,但一般不应扩大范围。如证明合理,则可接受更宽的范围。可接受一种活性物质或一种草药产品中不同标志物的不同范围。

如果 1 个 HMP 含有几种草药物物质和(或)草药制剂的组合,并且如果无法确定每种活性物质的稳定性,则应通过适合的指纹图谱,适合的含量测定方法以及物理方法和感官检测或其他适合的检测确定 HMP 的稳定性。申请人应根据“组合草药产品或传统草药产品质量指南”(EMA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/06)^[19]证明实验的合理性。

在含有维生素和(或)矿物质的人用 THMPs 的情况下,还应证明维生素和(或)矿物质的稳定性。

10 名词解释

可接受标准:分析程序结果的可接受数值限度、范围或其他合适的方法。

指纹图谱:应用色谱方法创建植物化学成分的特征图谱,代表草药物物质或草药制剂或 HMP 的多组分系统。

具有已知治疗活性的成分:指化学结构明确的物质或物质组,其通常被认为对草药物物质、草药制剂或 HMP 的治疗活性有实质性贡献。

药物提取物率(DER):在提取物的制造中使用的草药(草药物物质)的量与所得的提取物的量之间的比率。冒号前写的数字(以实际范围给出)是草药的相对量;冒号后写的数字是所得的提取物的相对量。DER 可以分为以下两种:

(1)**实际(天然)提取率(DER_{实际}):**指的是在提取物的制备中使用的草药(草药物物质)的量与实际所得的(天然)提取物的量之间的比率。

(2)**总提取率(DER_{总量}):**指的是在制备提取物中使用的草药(草药物物质)的量与所得的总提取

物(含辅料)的量之间的比率。

提取溶剂:提取工艺用到的溶剂。

真正草药制剂:指不含辅料的制剂,即使由于技术原因无法获得真正的草药制剂。然而,对于半固体和液体草药制剂,真正的草药制剂可含有可变量的(提取)溶剂。

草药:《欧洲药典》中使用的草药这一术语与欧盟草药产品法规中使用的草药物质同义。

草药产品(HMPs):含有一种或多种草药物质或1种或多种草药制剂作为活性物质,或1种或多种这样的草药物质与1种或多种这样的草药制剂组合。

草药制剂:通过对草药物质进行处理,例如提取、蒸馏、压榨、分离、纯化、浓缩或发酵而获得。这些包括经粉碎的或粉末状的草药物质、酞剂、提取物、精油、压榨的汁液和经加工的渗出物。

草药物质:草药物质这一术语与欧洲药典中使用的草药一词同义,主要是指完整的、切片的或切割的植物、植物的部分、藻类、真菌、地衣。这些物质未经加工,通常为干燥形式,但有时是新鲜入药。某些尚未经过特定处理的渗出物也被认为是草药物质。草药物质由所使用的植物部分和根据植物学名(属、种、变种和命名者)的植物学名称精确定义。

草药茶:由1种或多种草药物质组成,用于通过煎煮、浸泡或浸渍的方式制备得到的口服液体制剂。制剂需临用前配制。草药茶通常以散装或袋装形式提供。

标志物:指的是化学结构明确的成分或草药物质、草药制剂或草药产品的成分组,其对于质量控制而言是有意义的,而不管它们是否具有任何治疗活性。如果标志物已经在草药物质或草药制剂中进行了定量测定,则标志物可用于计算HMP中的草药物质或草药制剂的量。

标志物分为以下两种:

(1)**活性标志物:**通常被认为对治疗活性有贡献的成分或成分组。

(2)**分析标志物:**用于分析目的的成分或成分组,不考虑它们可能被报道过的任何药理学或治疗活性。

天然草药制剂:与真正草药制剂同义。

定量:指通过混合不同批次的草药物质和(或)草药制剂(例如定量提取物),将草药制剂中的成分调节至特定范围。

溶剂:1种无机或有机液体,用于制备草药制剂或草药产品中使用的溶液或悬浮液。

质量标准:与分析程序和合理的可接受标准相关的检测项目,它们是所述检测的数值限度、范围或其他标准。该标准可用于草药制剂或草药物质或HMP预期用途。“符合质量标准”是指根据所建立的分析程序检测时,草药制剂或草药物质和(或)HMP将符合可接受标准。所提交的质量标准具有法律效力,由生产企业或上市许可持有人提出并证明其合理性,且经监管机构批准。

标准化:指通过添加辅料或通过混合不同批次的草药物质和(或)草药制剂(例如标准化提取物),分别将草药物质或草药制剂中的具有已知治疗活性的成分或成分组调节至确定含量。

传统草药产品(THMPs):符合指令2001/83/EC第16a(1)条规定的人用药品。

草药物质或草药制剂的类型:

(1)将标准化的草药物质或草药制剂中的具有已知治疗活性的一种或多种成分调节至确定含量。通过用惰性辅料调节草药物质或草药制剂或通过混合不同批次的草药物质或草药制剂来实现。

(2)将定量的草药物质或草药制剂中的一种或多种活性标志物含量调节至有限度的特定范围。通过混合不同批次的草药物质或草药制剂进行调节。

(3)未将“其他”草药物质或草药制剂中的成分调节至特定含量。为了质量控制,使用1种或多种成分作为分析标志物。

11 讨论

11.1 与国内相关概念对比

草药物质对应国内的概念为中药材、中药饮片;草药制剂即成型工艺前,经加工处理过的投料用原料。加工包括粉碎、提取、蒸馏、压榨、分离、纯化、浓缩等工艺。草药物质与草药制剂统称为活性物质或起始物料,对应国内的概念为投料用原料。草药产品对应国内的概念为中成药,但中西药复方制剂不属于草药产品的范畴。

11.2 质量控制的要求

质量控制方面要求,一般应对投料用原料(草药物质或草药制剂)、成品(草药产品)分别制定含量测定成分的含量范围,并关注各自含量的相关性,且建立指纹图谱。经加工的投料用原料还应明确提取率、粉碎率等生产数据。

根据是否明确起效活性成分,对质量控制的要

求分为两种情况:

11.2.1 起效活性成分已知 选择起效活性成分作为含量测定指标。投料用原料(草药物质或草药制剂)应有1个标准化的处理步骤,即采用添加惰性辅料或混合不同批次投料用原料的方式,调节活性成分至确定的含量。成品(草药产品)的活性成分含量变化范围为 $\pm 5\%$ 。

11.2.2 起效活性成分未知 选择活性标志物或分析标志物作为含量测定指标。投料用原料(草药物质或草药制剂)可采用混合不同批次原料的方式调节标志物至特定含量范围,也可不调节标志物含量。成品(草药产品)的标志物含量变化范围一般要求为 $\pm 5\%$,也可至 $\pm 10\%$ 。

11.3 稳定性研究

需说明在生产阶段,投料用原料及待包装药品的最长保存时间和贮藏条件。对投料用原料(草药物质或草药制剂)及成品(草药产品)均要求进行稳定性研究。对于起效活性成分已知的情况,可仅考察活性成分的稳定性。对于起效活性成分未知的情况,不仅需考察标志物的稳定性,还需进行一系列稳定性指示试验(如TLC、HPLC),通过多组分或多成分之间的对比,证明多组分系统投料用原料的稳定性。

11.4 小结

我国中药目前较多属于活性成分未知的情况,对于该情况,EMA建议选择合适的标志物作为含量测定指标,考察其在药材(饮片)、经加工的投料用原料(成型工艺前)、成品中的含量变化情况,并建立相应的指纹图谱。值得关注的是,为了将标志物的含量范围控制在 $\pm 10\%$ 以内,EMA允许对成型工艺前的投料用原料(包括药材、饮片、经加工的投料用原料)进行不同批次的混合。在稳定性研究中,对于起效活性成分未知的情况,EMA要求不仅需考察标志物的稳定性,还需进行一系列稳定性指示试验(例如,TLC鉴别、HPLC指纹图谱)。EMA的草药及其产品的情况与我国中药有相似之处,EMA发布过一系列草药产品相关的注册及质量研究相关文件,例如EMA对草药产品申请上市许可或注册的非临床资料的要求^[28]等,其草药相关技术要求的制定思路可为我国中药的质量研究和监管提供参考。

参考文献

[1] EMA. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (DRAFT Revision 3) [EB/OL]. (2018-08-15)[2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products-revision-3_en.pdf.

[2] EU. Annex 7 manufacture of herbal medicinal products [EB/OL]. (2008-09-01)[2019-03-11]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4_an7_2008_09_en.pdf.

[3] EMA. Guideline on good agricultural and collection practice for starting materials of herbal origin [EB/OL]. (2006-02-20) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-agricultural-collection-practice-gacp-starting-materials-herbal-origin_en.pdf.

[4] EMA. Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2010-04-28) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-declaration-herbal-substances-herbal-preparations-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products-spc_en.pdf.

[5] EMA. Guideline on manufacture of the finished dosage form [EB/OL]. (2017-08-14) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-manufacture-finished-dosage-form-revision-1_en.pdf.

[6] EMA. Note for guidance on development pharmaceuticals [EB/OL]. (2010-01-12) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-pharmaceutical-development_en.pdf.

[7] ICH. Pharmaceutical development Q8(R2) [EB/OL]. (2009-08-01) [2019-03-11]. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.

[8] EMA. Note for guidance: development pharmaceuticals for veterinary medicinal products [EB/OL]. (1999-08-01) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-development-pharmaceuticals-veterinary-medicinal-products_en.pdf.

[9] EMA. Guideline on process validation for finished products-information and data to be provided in regulatory submissions [EB/OL]. (2016-11-21)[2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf.

[10] EMA. Guideline on specifications Test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2011-09-28)[2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-herbal-substances-herbal-preparations_en.pdf.

- [11] EMA. Reflection paper on quality of essential oils as active substances in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2014-05-02) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-quality-essential-oils-active-substances-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf.
- [12] EMA. Reflection paper on markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2008-07-15) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-markers-used-quantitative-qualitative-analysis-herbal-medicinal-products_en.pdf.
- [13] EMA. Reflection paper on microbiological aspects of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2015-06-05) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-microbiological-aspects-herbal-medicinal-products-traditional-herbal-medicinal_en.pdf.
- [14] ICH. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1) [EB/OL]. (1996-11-01) [2019-03-11]. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf.
- [15] EMA. Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product [EB/OL]. (2008-01-01) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-revision-2_en.pdf.
- [16] EMA. Note for guidance: excipients in the dossier for application for marketing authorisation of veterinary medicinal products [EB/OL]. (1999-02-01) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-excipients-dossier-application-marketing-authorisation-veterinary-medicinal-products_en.pdf.
- [17] EMA. Reflection paper on the use of recovered/recycled solvents in the manufacture of herbal preparations for use in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2013-12-03) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-recovered/recycled-solvents-manufacture-herbal-preparations-use-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf.
- [18] EMA. Specifications and control tests on the finished product [EB/OL]. (1991-12-01) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/specifications-control-tests-finished-product_en.pdf.
- [19] EMA. Guideline on quality of combination herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2008-06-23) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-combination-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf.
- [20] ICH. Specifications Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A [EB/OL]. (1999-10-06) [2019-03-11]. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf.
- [21] EMA. Guideline on test procedures and acceptance criteria for new veterinary drug substances and new medicinal products: chemical substances [EB/OL]. (2005-11-15) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl39-test-procedures-acceptance-criteria-new-veterinary-drug-substances-new-medicinal-products_en.pdf.
- [22] ICH. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2) [EB/OL]. (2003-02-06) [2019-03-11]. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf.
- [23] EMA. Stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products [EB/OL]. (2007-02-19) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl3-stability-testing-new-veterinary-drug-substances-medicinal-products-step-7-after-revision_en.pdf.
- [24] EMA. Stability testing of existing active substances and related finished products [EB/OL]. (2008-08-05) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-stability-testing-stability-testing-existing-active-substances-related-finished-products_en-0.pdf.
- [25] EMA. Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products [EB/OL]. (2001-03-01) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-use-stability-testing-human-medicinal-products_en.pdf.
- [26] EMA. In-use stability testing of veterinary medicinal products (excluding immunological veterinary medicinal products) [EB/OL]. (2002-02-01) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-use-stability-testing-veterinary-medicinal-products-excluding-immunological-veterinary_en.pdf.
- [27] EMA. Questions & answers on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2018-12-18) [2019-03-11]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-quality-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products_en-0.pdf.
- [28] 萧惠来. EMA对草药产品申请上市许可或注册的非临床资料的要求 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(12): 1677-1681.