

对EMA草药质量标准指南(第3修订版草案)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: 草药及其产品的质量标准具有区别于化学药品或生物制品的特殊性, 因此欧洲药品管理局(EMA)于2018年发布了“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(第3修订版草案)”。EMA的草药及其产品的情况与我国中药有相似之处, 从起始物料到成品多为活性成分未知的复杂混合物。目前我国尚未制定关于中药或中药材(饮片)质量标准相关指导原则。介绍该指南文件的主要内容, 并结合中药质量监管情况进行分析, 以期EMA相关质量标准制定的指导思路为制定中药质量标准提供参考。

关键词: 欧洲药品管理局; 草药产品; 草药制剂; 草药物质; 检验程序; 可接受标准

中图分类号: R288.1, R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)10-1920-15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.003

Thoughts on EMA herbal quality standards guide (draft revision 3)

SUN Yu, XIAO Huilai

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

Abstract: The quality standards for herbs and their products differ from the specifications of the chemical drugs or biological products, so the European Medicines Agency (EMA) issued a " Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, and herbal preparations for herbal and medicinal products/traditional herbal medicinal products (draft revision 3) " in 2018. The situation of EMA's herbs and their products is similar to that of traditional Chinese medicine. From the starting materials to the finished products, complex mixtures of active ingredients are unknown. At present, China has not yet formulated relevant guidelines for the quality standards of traditional Chinese medicine or Chinese herbal medicines (decoction pieces). Introduce the main contents of the guidance document and analyze the quality supervision of traditional Chinese medicine, with a view to guiding the development of EMA related to quality standards.

Key words: EMA; herbal medicinal product (HMP); herbal preparation; herbal substance; test procedure; acceptance criteria

草药物质、草药制剂和草药产品的质量取决于起始植物原料的质量、过程控制、药品生产质量管理规范(GMP)控制和工艺验证,以及在整个研发和制造过程中应用的质量标准。草药及其产品的质量标准具有区别于化学药品或生物制品的特殊性,因此欧洲药品管理局(EMA)于2018年发布了“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(第3修订版草案)”^[1],为业界提供参考。该指南涉及质量标准的制定,包括检验、程序和可接受标准,用于确保草药物质或制剂制剂和草药产品在放行时和保质期内的质量以及质量一致性。

EMA考虑到部分与质量相关的草药产品或传统草药产品相关的标准已于近期进行了修订,如《欧洲药典》修订了关于经口给药的草药产品微生物质量的一般文本,一般专论“草药提取物”等,因此决定有必要对该指南进行更新。EMA于2006年10月1日发布了本指南修订版1,2011年8月28日发布了本指南的修订版2,并基于修订版2进行再次修订,于2018年8月15日发布了本指南修订版3的草案。目前我国尚未制定关于中药或中药材(饮片)质量标准的相关指导原则,中药质量标准的研究要求在其他指导原则中略有提及。本文介绍了该指南第3修订版草案主要内容:一是质量标准检

收稿日期: 2019-05-08

作者简介: 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

测项目的控制点及制定质量标准的基本考虑因素,二是分别阐述了草药物质、草药制剂、草药产品及添加物(维生素和矿物质)的质量标准通用检验项目的制定要求,三是举例说明不同剂型草药产品所对应特定检验项目的相关要求,并对该指南中值得关注的部分进行了讨论和小结;最后并结合中药质量监管情况进行分析,以期EMA相关质量标准制定的指导思路为制定中药质量标准提供参考。

1 前言

质量标准定义为检验项目,涉及分析和生物检验程序,以及合理的可接受标准,包含限度、范围或其他标准。质量标准中制定了草药物质或制剂或草药产品(herbal medicinal product, HMP)应符合其预期用途的一套可接受标准。“符合质量标准”是指根据列出的分析程序检验时,草药物质或制剂和(或)HMP将符合所列出的可接受标准。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合理,且经监管机构批准。

质量标准是草药物质或制剂和HMP总体控制策略的一部分,旨在确保产品质量和一致性。该策略的其他部分包括在研发过程中进行全面的产品信息描述,以质量标准为基础,遵守“药用植物种植和采集生产质量管理规范(GACP)”(EMA/HMPC/246816/2005)^[2]和GMP,包括经验证的制备工艺,经验证的检验程序,例如原料检测、过程中检测、稳定性试验等。

对于HMPs,通常将质量标准应用于草药物质、草药制剂和HMP。质量标准主要用于定义草药物质或制剂和HMP的质量,而不是为了建立完整的信息描述,并应关注那些有助于确保草药物质或制剂和HMP的安全性特征,如适用,也包括功效相关特征。

与含有化学成分明确的活性物质的药品相比,HMPs含有草药制剂作为活性物质。即使当草药物质仅用作草药制剂的起始物料而不是作为活性物质时,草药物质也需要制定质量标准。

2 范围

本指南仅涉及已获得上市许可的HMPs(包括固定组合产品);不涉及尚处于临床研究阶段的草药物质或制剂或HMPs,但应给予考虑。提供了关于质量标准的指导,该质量标准应针对所有草药物质或制剂和HMPs建立,即包括通用检验项目和可接受标准,并对具有特异性的草药物质或制剂和(或)剂型,有针对性地制定其质量标准。

3 一般概念

3.1 特征描述和含量测定

只有对起始植物原料进行严格和详细的定义,才能确保草药产品的质量一致。因此,草药物质或草药制剂或HMP(包括对草药物质的植物和植物化学方面的详细评估,以及草药制剂和HMP的制备)的特征描述是质量标准必需的一部分内容,这些都是影响全局和相互关联的。

应根据临床前或临床研究中使用的批次数据,或相关文献数据,特别是有关生物学变异的公布数据(如适用),制定并验证可接受标准。应考虑用于证明生产一致性的批数据,相关的研发数据,例如分析程序和稳定性研究所产生的数据,以及历史批数据。

通常仅在研发阶段进行广泛的特征描述,必要时附注重大工艺变更信息。在提交时,生产企业应建立用于特征描述的内部参考资料(基础且可操作),用于鉴别并测定批产品的含量。

3.1.1 鉴别 (1)外观性状或显微鉴别:包括描述草药物质的特征,用于鉴别目的,并将其与潜在的掺杂物和替代品区分开来。(2)植物化学特征描述:包括分析数据,如指纹图谱,包括具有已知治疗活性的成分,以及适合作为活性标志物或分析标志物和其他成分的化合物。

指纹图谱是一种分析技术,可作为描述草药物质或草药制剂HMPs的有用工具。在HMPs中,草药物质或草药制剂整体被认为是活性物质(复杂多组分系统)。选择特征成分作为草药物质或草药制剂的专属性成分,并将这些成分作为植物化学指纹以进行质量控制。指纹图谱可用于鉴别试验以及稳定性试验。在放行质量标准中,指纹图谱用于鉴别草药物质或草药制剂和(或)HMP。它还应包括在草药制剂和HMP的复检或保质期质量标准中(如适用),以证明质量一致性。在稳定性试验期间,指纹图谱应与初始指纹图谱具可比性。

此外,也应通过指纹图谱的评估来确定草药物质或草药制剂和(或)HMP中不存在已知降解产物(例如糖苷配基)。

3.1.2 杂质 杂质一般可分为以下几类:(1)起始物料(活性物质、辅料)和容器产生的杂质;(2)制备工艺中产生的相关杂质。

对于HMPs,由于将草药物质作为起始物料而可能产生的特殊问题(如适用),涉及以下3种杂质。(1)污染物:可能包括重金属、杀虫剂和熏蒸剂

残留物、真菌毒素(黄曲霉毒素、赭曲霉毒素A)、微生物污染、吡咯里西啶生物碱(PA)和放射性物质等杂质。还应考虑控制其他潜在外源有毒污染物[例如多环芳烃(PAHs)污染]。(2)降解产物:由于HMPs的特殊性质,在本指南的范围内,降解产物主要指草药物质/制剂降解引起的毒理学相关杂质。(3)残留溶剂:是制备工艺中产生的杂质。

3.1.3 含量测定 出于质量控制的目的,草药物质或草药制剂和HMP的质量标准一般应包括含量测定。待测定成分的选择取决于草药物质或草药制剂和(或)HMP是否含有具有已知治疗活性的成分。当不存在具有已知治疗活性的成分时,选择标志物用于鉴别和定量草药物质或草药制剂和(或)HMP,可参考EMA“关于用于草药产品和传统草药产品定量和定性分析的标志物的反思论文”(EMA/HMPC/253629/2007)^[3]。

(1)草药物质或草药制剂的种类分为标准化的草药物质或草药制剂、定量的草药物质或草药制剂、“其他”草药物质或草药制剂3种。

标准化的草药物质或草药制剂:将具有已知治疗活性的一种或多种成分调节至确定的含量。通过添加惰性辅料或通过混合不同批次的草药物质或草药制剂来实现。

定量的草药物质或草药制剂:将一种或多种活性标志物的含量调节至有限的特定范围内。通过混合不同批次的草药物质或草药制剂进行调节。

“其他”草药物质或草药制剂:未将成分的含量调节至特定范围。为了更好地进行质量控制,分析标志物为一种或多种成分。

一般而言,放行成品的活性物质含量应规定为标示量的 $\pm 5\%$ [成品质量标准和控制检验指南(Eudralex 3AQ 11A)^[4]]。

已知具有已知治疗活性的成分:

当草药物质或草药制剂含有具有已知治疗活性的成分并因此属于标准化草药物质或草药制剂时,应明确这些活性成分并进行含量测定。这些成分的含量必须符合放行的可接受标准。

对于含有以草药物质或草药制剂(具有已知治疗活性成分)作为活性物质的HMPs,应明确并定量测定这些成分。通常,在放行时成品中具有已知治疗活性的成分含量可接受的限度为标示值的 $\pm 5\%$ 。建议保质期内含量的变化不应超过标示值的 $\pm 5\%$;在特殊情况下,如果有充分的理由,可接受扩大到标示值的 $\pm 10\%$ 。

已知治疗活性的成分尚不明确:

对于以草药物质或草药制剂(已知治疗活性的成分尚不明确)作为活性物质的HMPs,应在草药物质、草药制剂和HMP中明确并定量测定活性标志物或分析标志物。应证明这些标志物的选择是合理的。特定批次的标志物含量应能够定量成品中的草药制剂。一般而言,制备时成品中实际草药制剂的量可接受的限度为标示量的 $\pm 5\%$;如果充分证明合理,可以接受扩大到标示量的 $\pm 10\%$ 。

(2)标志物的选择和应用 EMA“关于用于草药产品和传统草药产品定量和定性分析的标记的反思论文”(EMA/HMPC/253629/2007)^[3]强调了标志物的选择和应用原则以及与标志物相关的潜在问题。如草药物质为欧洲药典专论的议题,或者指令2001/83/EC或2001/82/EC附件I中提到的其他药典中的议题,必须使用专论中给出的成分来测定草药物质。并给出了活性标志物、分析标志物的定义以及适用范围。

活性标志物:定量草药制剂中活性标志物的含量必须在合理的范围内(例如符合欧洲药典专论或批数据)。如适用,每个活性标志物的确定范围必须包括在放行和复检或保质期质量标准中。另外,在复检或保质期质量标准中,每个活性标志物含量相对于初始值的 $\pm 5\%$ 的变化是可接受的。如充分证明合理,并确保在复检或保质期结束时含量在规定范围内,则可接受含量变化从初始值扩大到 $\pm 10\%$ 。

在成品的放行质量标准中,应使用一种活性标志物计算活性物质的含量。所有活性标志物应在可接受标准范围内。在拟定的保质期内,活性物质的含量(使用选定的活性标志物计算)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。但是,在某些情况下可能需要更宽的限度,但一般不应扩大范围,如有充分的理由可接受更宽的范围。

分析标志物:当具有已知治疗活性的成分尚不明确,且不含活性标志物时,分析标志物可用于分析测定。特定批的含量应能够对成品中的草药制剂(例如“其他提取物”)进行特定批的定量,并应与其他分析方法一起用于评估草药制剂和成品的稳定性。

如果在《欧洲药典专论》中或在指令2001/83/

EC 或 2001/82/EC 附件 I 中提及的其他药典中认为某种成分不适合作为分析标志物(例如在草药制剂或成品中不稳定;由于受限于成品的含量测定验证而无法量化),则可接受用替代标志物对该成分进行替换。应证明替代标志物的使用合理。在任何情况下,应使用相同的分析标志物进行放行和稳定性试验,在特殊情况下,在分析数据的基础上可接受不同的标志物。

草药制剂中分析标志物的含量必须在可接受标准内定量测定。放行质量标准中确定的可接受标准应根据相关的文献数据进行证明,特别是有关生物变异的公开数据和用于证明生产一致性的批数据,相关的研发数据,如分析程序的验证结果,以及历史批数据。

在复检或保质期质量标准中,如适用,初始特定批测定值 $\pm 5\%$ 的偏差是可接受的。如证明合理,可接受从初始特定批含量扩大到 $\pm 10\%$ 。除非另有说明,否则所有分析标志物应保持在放行可接受标准内。

必须使用分析标志物的特定批含量来计算成品中草药制剂的量。在拟定的保质期内,分析标志物的特定批含量与初始值相差 $\pm 5\%$ 是可以接受的;如证明合理,可接受从初始特定批含量扩大到 $\pm 10\%$ 。但是,在某些情况下可能需要更宽的限度,但一般不应扩大范围,可通过充分的理由接受更宽的范围。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。

3.2 周期性检验或跳批检验

周期性检验或跳批检验是指在确保每批产品均符合可接受标准的前提下,对预选的批次,在放行时和(或)以预定的时间间隔所进行的检验,而不进行批批检验。这是一种非全部检验的计划,因此应在实施之前证明合理并提交给监管机构。

周期性检验或跳批检验只能在证明合理的情况下应用,需基于数据、风险评估方案和预先设计的检验方案。

3.3 放行检验、保质期检验以及可接受标准

如证明合理,可接受建立不同的检验和不同的可接受标准,用于草药物质、草药制剂的复检或 HMP 的保质期检验,可以与放行检验时所使用的检验和可接受标准有所区别。

对于指纹图谱,在保质期和复检期内应与初始指纹图谱具可比性。

对于成分的含量测定,可接受不同的放行和保

质期可接受标准(见上文)。

此概念也可适用于杂质限度(降解产物)。

3.4 过程控制

过程控制是在制备草药制剂或 HMP 期间进行的检验,而不属于在放行前进行的正式检验。过程控制(用于调节工艺操作范围内的工艺参数),例如待包衣的片芯硬度和脆碎度,不包括在质量标准中。在制备工艺中进行的某些检验,如可接受标准与放行要求相同或更严格(例如溶液的 pH 值),且该检验包括在质量标准中时,可用于满足质量标准要求。

3.5 设计和研发考虑因素

在研发草药物质、制剂或 HMP 期间积累的经验 and 数据应成为质量标准设定的基础。通常,仅需要检验 HMP 的与特定剂型和草药物质或草药制剂相关的质量属性。

3.6 药典检验和可接受标准

《欧洲药典》(Ph.Eur.)包含描述分析程序和可接受标准的专论,以确定草药物质和草药制剂的质量以及 HMPs 的通用检验。

如适用,应使用药典程序证明其符合专论。经监管部门同意,可以使用药典程序的替代程序来检验草药物质或制剂的质量,前提是所使用的方法能够明确是否符合专论的标准。如有疑问或争议,应以药典的分析方法为准。

对于草药物质或草药制剂,如果《欧洲药典》给出了专论,或者在指令 2001/83/EC 或 2001/82/EC 附件 I 中提到的其他药典中给出专论,则草药物质或草药制剂的质量应符合该专论要求。欧洲药典专论要求的草药物质或制剂限度范围较宽泛,每个申请人应酌情建立适合于自身产品的、更严格的可接受标准。

对于草药物质,如果草药物质的专论中不包括含量测定,则申请人不需要建立含量测定项目。如果在药典中没有给出草药物质专论,除非另有说明,则申请人必须制定全面的质量标准,包括鉴别、检查和适合的含量测定项目。

对于草药制剂,如果草药制剂的专论不包括含量测定,则申请人不需要建立(特定的)含量测定项目,如肉桂、没药、龙胆酊。然而,由于法定要求在成品中定量测定活性物质的含量,通常需要进行含量测定以计算 HMP 中活性物质的标示量。选择适当的成分作为含量测定指标取决于具体的草药制剂。在特殊情况下,可接受通过其他检验(如苦味

值和膨胀度)或其他方法替换含量测定[参见组合草药产品或传统草药产品质量指南(EMEA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/2006)^[5]]。

3.7 对照品

对照品用于鉴别和检查以及含量测定,它们在确保和证明草药物质、草药制剂和HMPs的质量一致性时起至关重要的作用。

对照品可以是草药物质的植物样品或草药制剂的样品(例如提取物或酊剂)或化学成分明确的物质,例如具有已知治疗活性的成分、活性标志物、分析标志物或已知杂质。

对照品的质量标准应符合其预期用途。

在《欧洲药典》中草药物质和草药制剂的专论,药典对照品是出于专门目的而描述的,并且它们仅被证明适合于所示的用途。

如果药典收录了对照品标准,则应将其作为主要标准。如果没有药典对照品标准,应建立非药典对照品标准。这些标准的建立应遵循《欧洲药典》的指导原则(见《欧洲药典》第5.12章“参考标准”)。

植物标本样品:如果草药物质未收录于《欧洲药典》,或者未收录于指令2001/83/EC或2001/82/EC附件I中提到的其他药典,则需提供整个植物或植物的一部分(如整个植物是树木等)的植物标本样品。

4 质量标准:制定和证明合理

4.1 质量标准的制定

质量标准定义为一系列检验项目,与分析或生物程序相关,包含适当的可接受标准,即限度、范围或其他标准。建立符合草药物质、草药制剂或HMP其预期用途的一套可接受标准。“符合质量标准”是指根据列出的分析程序检验时,草药物质或制剂和(或)HMP需符合列出的可接受标准。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合理,且经监管机构批准。

4.2 质量标准的合理性

当首次提出质量标准时,应证明每个程序和每个可接受标准的合理性。

草药物质或制剂和HMP质量标准的制定是整体控制策略的一部分。合理性的说明应参考药典标准,涉及原料和辅料的控制,相关的研发数据,生产过程中的检验,工艺评估或验证,分析验证,稳定性试验。应考虑合理范围内的、预计的分析和生产变化。可接受标准应基于用于证明生产一致性的批数据,并且应考虑历史批数据(如适用)。

将质量标准与制备工艺联系起来非常重要,特别是在植物化学特征和潜在的杂质及污染物方面。

如果计划了多个生产基地,则建立初始检验和可接受标准时需考虑这些站点的数据。如果在制定检验和可接受标准时使用来自单个代表性生产场所的数据,则在所有场所生产的产品仍应符合这些标准。

总的来说,以上的考虑可确保产品的质量。由于是选择用质量标准来确保质量,而不是对产品进行特征描述,申请人应证明包括和(或)排除特定质量属性的检验合理。

草药物质的质量标准与以下内容相关:

(1)植物学特征(植物学名:属、种、变种和命名者,化学类型(如适用),转基因生物的使用),药用部位,其状态(例如整个、碎片、新鲜、干燥)。

(2)药用部位的外观性状和显微特征。

(3)植物化学特性:具有已知治疗活性的成分、活性或分析标志物、毒性成分(鉴别、含量测定、检查)。

(4)生物或地理变化情况。

(5)栽培或采收干燥条件[微生物水平、真菌毒素(黄曲霉毒素、赭曲霉毒素A)、重金属、吡咯里西啶生物碱、多环芳烃等]。

(6)采收前或采收后化学处理(杀虫剂、熏蒸剂)。

(7)成分的特性和稳定性。

草药制剂的质量标准与以下内容相关:

(1)草药物质的质量。

(2)草药制剂的定义[实际(天然)提取物比例(DER_{实际})、提取溶剂]。

(3)以草药物质为起始物料的制备方法。

(4)显微特征(经粉碎和磨粉的草药物质制成的草药制剂)。

(5)草药制剂的植物化学特性:具有已知治疗活性的成分、活性或分析标志物、毒性成分(鉴别、含量测定、检查)。

(6)污染物[农药残留、熏蒸剂、真菌毒素(黄曲霉毒素、赭曲霉毒素A)、重金属、吡咯里西啶生物碱、多环芳烃等]。

(7)干燥条件(如微生物水平、提取物中的残留溶剂)。

(8)成分的特性和稳定性。

(9)贮藏期的微生物限度。

(10)用于临床前或临床试验的批次(安全性和

有效性方面的考虑)。

草药产品的质量标准与以下内容相关:

- (1) 草药物质和(或)草药制剂。
- (2) 制备工艺(温度影响、残留溶剂)。
- (3) 剂型(如片剂、胶囊剂、口服液)。
- (4) 包装中活性物质或配方的特性和稳定性。
- (5) 辅料(如抗菌防腐剂、抗氧化剂)。
- (6) 贮藏期的微生物限度。

(7) 用于临床前或临床试验的批次(安全性和有效性方面的考虑)。

由于HMPs的复杂性,可能没有单一的稳定性指示试验或参数来描述稳定性特征。因此,申请人应提出一系列产品特定的稳定性指示试验(例如指纹图谱),其结果将确保在保质期内能检测到产品质量的变化。应根据产品特性来决定做哪些稳定性试验。申请人可参考“新原料药和药品稳定性试验指南说明”(CPMP/ICH/2736/99)^[6],“新兽药原料药及兽药稳定性试验指南”(经修订的CVMP/VICH/899/99)^[7]及“现有活性物质及相关成品稳定性试验指南”(经修订的CPMP/QWP/122/02和EMA/CVMP/846/99)^[8],“人用药品使用中的稳定性试验指南”(CPMP/QWP/2934/99)^[9],“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/CVMP/424/01)^[10]。

5 通用检验和可接受标准

下一节建议的实施办法可参考“关于分析程序验证的指导说明:文本和方法”(CPMP/ICH/381/95)^[11],或相应的VICH指南(CVMP/VICH/590/98和CVMP/VICH/591/98)。

5.1 草药物质

草药物质是多种植物部位,包括叶子、全草、根、花、种子、树皮等。必须为每种草药物质制定全面的质量标准。对于用作HMPs活性物质的脂肪或精油,除非另有说明,否则需要草药物质的质量标准。如果欧洲药典中(或者在指令2001/83/EC或2001/82/EC附件I中提到的其他药典中)收录了草药物质专论,则草药物质必须符合该专论。对于非药典收录的草药物质,应根据最近的科学数据制定质量标准,并应以与欧洲药典相同的方式列出。应参考欧洲药典的一般专论“草药”的要求进行下述研究。

以下检验和可接受标准通常被认为适用于所有草药物质。

5.1.1 定义 植物来源的定性描述、植物学名、药

用部位及其状态(例如整个、碎片、新鲜、干燥)。

5.1.2 性状特征 关于草药物质的感官特征、外观性状和植物学显微特征的定性描述。

5.1.3 鉴别 鉴别试验最好能区分可能存在的相关物种和(或)潜在的掺杂物或替代物。鉴别试验应特定于草药物质的鉴别,通常是以下3种或更多种的组合:外观性状、显微特征、指纹图谱、理化鉴别。

对于草药物质,应建立指纹图谱。指纹图谱可用于草药物质的鉴别试验,还可用于检测掺假物。

5.1.4 检查 包括以下16项内容。

- (1) 异物(杂质)
- (2) 总灰分
- (3) 酸不溶性灰分
- (4) 水溶性浸出物
- (5) 可提取物(来自容器或密闭系统)
- (6) 水分

该检查对于具有吸湿性的草药物质来说较为重要。对于非药典收录的草药物质,可接受标准应通过吸湿性数据来确定。也可只进行干燥失重的检测;但在某些情况下(含有精油的植物)需对含水量进行分析。

(7) 污染物

如适用,应考虑潜在污染物并进行控制。应使用可接受标准和适当的验证程序来控制潜在的污染物或残留物。应针对各自的植物基质提供分析程序和验证数据。

对于新鲜使用的草药物质(例如压榨的汁液、脂肪或精油),如充分证明合理,可不进行草药物质的污染物检测,仅需对草药制剂进行检测(如适用)。该草药物质的限度可相应地转移。

如证明合理,可接受污染物或残留物的周期性或跳批检验(见第3.2章)。证明理由应考虑种植或生产的条件,邻近农场可能存在的污染,地理信息(地区),并提供详细的风险评估数据和不同批次的检测数据。证明跳过检验所需的批次数取决于拟定的检测间隔和杂质水平。间隔时间越长,则需要越多的批次。所提供的数据应优选来自连续批次的检测。

(8) 农药和熏蒸剂残留物

应考虑杀虫剂和熏蒸剂残留的可能性。

对于农药残留,除非另有说明,否则应符合《欧洲药典》(2.8.13)或EC 396/2005法规的可接受标准。必要时,根据《欧洲药典》的一般章节“农药残

留”(2.8.13),应使用适当的验证方法。

对于可能存在的熏蒸剂残留物,通常只需供应商确认未对草药物质进行熏蒸。但应考虑检疫或进出口法规通常要求对商品进行熏蒸的情况。因此,如供应商没有提供信息,则应对草药物质的熏蒸情况进行检测。如果已知熏蒸剂是非持久性的并提供合适的批数据,则可减少检测[关于熏蒸剂的反思论文(EMA/HMPC/125562/2006)^[12]]。

(9)重金属和其他有毒元素

除非另有说明,否则应符合《欧洲药典》的一般专著“草药”中的可接受标准。适用。对于该专著中未列出的其他金属元素,其可接受标准应基于安全考虑进行限定。

如证明合理,用于生产提取物的草药物质可超出专论“草药”中规定的重金属限量,前提是所得提取物的重金属检测在限度范围内。应使用风险评估方法确定是否需要纳入其他有毒元素(如砷)的附加检测和可接受标准。《欧洲药典》的一些专论中包含对特定重金属或有毒元素的限度。此外,应考虑植物的来源(栽培或野生、采收区域)和植物积累重金属或有毒元素的特定能力。

分析程序应符合《欧洲药典》(2.4.27)要求。

(10)微生物限制

对于草药物质,微生物限度未在《欧洲药典》一般章节5.1.4“非无菌药物制剂和药用物质的微生物质量”和5.1.8“口服用草药制剂及其制剂中所用提取物的微生物质量”中规定。

然而,通常需要进行常规检测,因为微生物纯度与生产和储存以及真菌毒素污染(GACP)有关。可接受标准应根据《欧洲药典》限度5.1.8 A确定;此为草药物质的可接受限度。也可制定较高的微生物限度,应根据特定的草药物质、考虑GACP和后续工艺进行限定并证明合理。当制定微生物限度时,应考虑生产过程中减少草药物质(例如,来源、适当的采收或采集和干燥程序、用水蒸气处理)、草药制剂(制备工艺)和(或)HMP(热水提取)中微生物数量的影响因素,可参考草药产品和传统草药产品微生物方面的反思论文(EMA/HMPC/95714/2013)^[13]。

当考察是否含有其他可能的病原体(例如弯曲杆菌和李斯特菌属物种)以及欧洲药典中指明的病原体时,应考虑草药物料的来源。

微生物计数应符合药典程序(2.6.12、2.6.31)或其他类似的验证程序。

(11)真菌毒素(黄曲霉毒素、赭曲霉毒素A)

应考虑真菌毒素污染的可能性。

对于黄曲霉毒素,可接受标准和分析程序已收录在《欧洲药典》2.8.18中。该方法已被证明适用于钩果草根、生姜和番泻叶。必须证明或使用其他经验证的方法,说明该方法适用于其他草药物质。

对于赭曲霉毒素A,可接受标准和分析程序已收录在《欧洲药典》2.8.22中。该方法已被证明适用于甘草提取物和甘草根。必须证明或使用其他经验证的方法,说明该方法适用于其他草药物质。对于赭曲霉毒素A污染的情况,欧洲药典“甘草根”专论中给出的可接受标准也适用于其他草药。

(12)外源性杂质

应考虑外源性杂质的可能性。

外源性潜在毒性化合物包括,例如吡咯里西啶生物碱(来自于含吡咯里西啶生物碱的杂草)和多环芳烃。有证据表明,含有吡咯里西啶生物碱的杂草会污染用于生产HMPs的草药物质。草药物质的多环芳烃污染可能来自外部环境或草药物质加工的特定条件。应使用适当的验证方法,并证明可接受标准的合理性。申请人有责任确定在哪个阶段对这些杂质进行测试。为了确保吡咯里西啶生物碱的水平不超过推荐的HMPs每日摄入量,在大部分情况下,检测草药制剂比检测草药物质更能保证质地均一。关于吡咯里西啶生物碱的控制和限量,应考虑到草药产品委员会的要求[HMPC:关于草药产品或传统草药产品受吡咯烷酮类生物碱污染的公开声明(EMA/HMPC/328782/2016)^[14]]。

(13)放射性物质

如果有理由担心,应测试放射性污染。

(14)降解产物

如有关联,应对贮藏中形成的或去污处理可能产生的潜在有毒降解物作出适当的限制。如将草药物质进行辐照处理,还应考虑草药物质经辐照可能产生的降解产物。

(15)有毒成分

对于潜在的有毒成分,例如驱蛔素、侧柏酮、胡薄荷酮、薄荷呋喃,其含量测定需提供经验证的分析程序。如相关,应提供有关潜在毒性的信息(参考文献或试验数据)来证明拟定的限度。

(16)其他检测(例如膨胀度)

5.1.5 含量测定 对于具有已知治疗活性成分或具有活性标志物的草药物质,其含量测定需提供分析程序。如可能,应选择有专属性的稳定性指示程序。在证明非特异性含量测定合理的情况下,如需

要,可使用其他分析程序来实现总体特异性。

对于草药物质,其中治疗活性成分或活性标志物尚未明确时,需对分析标志物进行含量测定或进行其他合理的测定(见“3.6”)。应选择适当的标志物,并证明合理(见“3.1.3”)。

5.2 草药制剂

根据欧洲药典,从原始的、经粉碎的(磨粉或经切割的)植物材料到提取物、酊剂、精油、压榨的汁液和加工的渗出物,草药制剂的性质各不相同。必须根据最新的科学数据为每种草药制剂制定全面的质量标准。如草药制剂收录于欧洲药典或指令2001/83/EC或2001/82/EC附件I中提到的其他药典中,则草药制剂必须符合该专论,同时符合欧洲药典5.23[草药提取物专论(信息章节)]的规定。对于非药典收录的草药制剂,应根据最新的科学数据制定质量标准,并应以与欧洲药典相同的方式列出。下列要求的解释可参考欧洲药典一般专论“草药制剂”、“草药提取物”和“精油”。

以下检验和可接受标准通常被认为适用于所有草药制剂。

5.2.1 定义 植物来源的声明,以及制剂的类型(例如干燥或液体提取物)。对于提取物,必须说明用于制备提取物的草药物质的量与所得的实际(天然)草药提取物(DER_{实际})的量之间的比率。还应说明最终提取物中所含辅料的信息,并证明其用途合理。

5.2.2 性状特征 定性描述草药制剂的感官特征。

5.2.3 鉴别 应对草药制剂进行鉴别试验,并最好能以此区分可能存在的替代品或掺杂物。例如,仅通过色谱保留时间进行鉴别不具有专属性;可接受组合的色谱试验(例如HPLC和薄层色谱光密度测定法)或应用于单个程序的组合检测,例如HPLC-紫外二极管阵列、HPLC-MS或GC-MS。

指纹图谱:对于草药制剂,应通过定性分析建立指纹图谱。应在放行时和稳定性研究期间进行检测。在稳定性研究或复检期间,指纹图谱应与初始指纹图谱具可比性,以证明质量的一致性。

5.2.4 检查分为以下5个方面。

(1)水分

可接受标准可通过水合或吸湿效果的数据来证明合理。一般情况下,可采用干燥失重方法进行测定;但在某些情况下(含有精油的制剂),需要一种对水分进行特定检测的分析方法。

(2)粒度

可用于草药茶或HMPs固体制剂的经切割或磨粉的草药物质,以及用于HMPs提取物的检测。

粒度可对崩解时限、溶出速率、生物利用度和(或)稳定性产生显著影响。在这种情况下,应使用适当的程序进行粒度检测,并提供可接受标准。

(3)杂质

提取工艺中产生的干燥提取物或浸膏中的残留溶剂:参考《欧洲药典》关于残留溶剂的一般文本(5.4)(或关于残留溶剂的VICH指南)和欧洲药典专论“草药提取物”(0765)。

农药、熏蒸剂、真菌毒素和重金属或有毒元素残留物:根据《欧洲药典专论》“草药”(1433),在某些情况下,需进行农药、熏蒸剂、真菌毒素(黄曲霉毒素、赭曲霉毒素A)和重金属的常规检验或周期性检验。因此,如果证明污染物在制备工艺中不会积聚,那么如已在草药物质上进行检测,则无需对草药制剂进行污染物检测。应特别注意可溶于亲脂性溶剂的农药残留和真菌毒素,在经亲脂性提取溶剂制备的草药制剂中,可能浓缩了相关残留物和毒素。

根据《欧洲药典专论》“草药提取物”(0765),在使用新鲜草药物质的情况下,需检测草药制剂中的污染物。

如果需检测草药制剂中的污染物,可参考欧洲药典对草药物质的限度。

(4)微生物限度

口服草药制剂微生物限度的可接受标准应符合《欧洲药典》第5.1.8章。根据《欧洲药典》第5.1.4章,非口服途径给药的草药制剂微生物限度应符合其给药途径的可接受标准。

微生物计数应符合药典程序(2.6.12,2.6.31)或其他经验证的程序。

(5)有毒成分

对于可能有毒的成分,例如驱蛔素、侧柏酮、胡薄荷酮、薄荷呋喃,其含量测定需提供经验证的程序。如相关,应提供有关潜在毒性的信息(参考文献或试验数据)来证明拟定的限度。

(6)降解产物

如有关联,应对制备或贮藏中形成的潜在有毒降解物制定适当的限度。

(7)外源性杂质

外源性潜在毒性化合物包括,例如吡咯里西啶生物碱和多环芳烃(见5.1)。申请人有责任确定在

哪个阶段对这些杂质进行测试。为了确保吡咯里西啶生物碱的水平不超过推荐的HMPs每日摄入量,在大部分情况下,检测草药制剂比检测草药物质更能保证质地均一。关于PAs的控制和限量,应考虑到草药产品委员会的要求[HMPC:关于草药产品或传统草药产品受吡咯烷酮类生物碱污染的公开声明(EMA/HMPC/328782/2016)^[14]。

5.2.5 含量测定 对于具有已知治疗活性成分或具有活性标志物的草药物质,其含量测定需提供分析程序和验证数据。如可能,应选择具专属性的稳定性指示程序。在证明非特异性含量测定合理的情况下,如需要,可使用其他分析程序来实现总体特异性。例如,用紫外-可见分光光度测定法测定羟基蒽糖苷时,可以使用含量测定和适合的鉴别试验(例如指纹图谱)的组合。

对于草药制剂,其中治疗活性成分或活性标志物尚未明确时,需对分析标志物进行含量测定或进行其他合理的测定。应选择适当的标志物,并证明合理。

5.3 人用传统草药产品中的维生素和矿物质

维生素和矿物质可能是人用THMPs中的辅助物质,应符合所有相关法律和指导原则的要求。

以下检验和可接受标准通常被认为适用于人用THMPs中的维生素、矿物质。

5.3.1 鉴别 鉴别试验应确定维生素和(或)矿物质的特定特性。

5.3.2 含量测定 需要对维生素和矿物质的含量测定进行验证。

5.3.3 杂质 详情参考ICH“新药中杂质的指导原则”(CPMP/ICH/2738/99)^[15]和《欧洲药典》一般文本“残留溶剂”(5.4)。

维生素降解产生的杂质应在人用THMPs中进行监测。如提供经适当分析方法而得的大量数据,最终证明维生素不会在特定配方中降解,且在拟定的特定贮藏条件下,降解产物的检测可经监管机构批准后减少或取消。

5.4 草药产品

以下检验和可接受标准通常被认为适用于所有HMPs。

5.4.1 性状 应提供制剂的定性描述(例如大小、形状、颜色)。可接受标准应包括保质期结束时的最终可接受外观性状。如果在贮藏期间发生颜色变化,则可考虑采用定量程序进行检测。

5.4.2 鉴别 鉴别试验应在HMP中确定草药物质

和(或)草药制剂的特定特性,最好能区分可能存在的掺杂物或替代物。例如,仅通过色谱保留时间进行鉴别不具有专属性;可接受组合的色谱试验(例如HPLC和薄层色谱光密度测定法)或应用于单个程序的组合检测,例如HPLC-紫外二极管阵列、HPLC-MS或GC-MS。对于含有经粉碎(磨粉或切割)草药物质的HMPs,如证明合理,可将显微鉴别和外观性状与其他方法联合使用进行鉴别。

5.4.3 指纹图谱 应建立指纹图谱,并考虑建立活性物质的指纹图谱来证明其合理性。关于组合产品,应符合经修订的EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/05指南的规定。为此,来自鉴别或含量测定方法的色谱图通常可作为指纹图谱的基础。应在放行和稳定性研究期间进行检测。在保质期质量标准中,可接受标准应规定指纹图谱与放行时获得的初始指纹图谱具可比性。

5.4.4 杂质 详情参考ICH“新药中杂质的指导原则”(经修订的CPMP/ICH/2738/99)^[15]和《欧洲药典》一般文本“残留溶剂”(5.4)。

草药物质和(或)草药制剂产生的杂质,例如农药、熏蒸剂残留物、重金属、真菌毒素、PAs、PAHs等污染物:如在草药物质或制剂的检测中处于限度范围内,则可不用对HMPs进行相关杂质的检测。

制备草药制剂(例如提取物)产生的残留溶剂不需要在HMP中进行控制,只需在提取物质量标准中有所控制。然而,制备草药产品时所用的溶剂(例如在片剂包衣中使用的溶剂)需在HMP中进行控制。

在草药物质或制剂的潜在毒性降解产物明显的情况下(例如来自羟基蒽糖苷的糖苷配基),应在HMP中监测它们,并制定可接受的限度。

5.4.5 有毒成分 对于潜在毒性成分,例如驱蛔素、侧柏酮、胡薄荷酮、薄荷呋喃,其含量测定需提供经验证的分析程序。如相关,应提供有关潜在毒性的信息(参考文献或试验数据)来证明拟定的限度。

5.4.6 微生物限度 口服草药制剂微生物限度的可接受标准应符合《欧洲药典》第5.1.8章。根据《欧洲药典》第5.1.4章,非口服途径给药的草药制剂微生物限度应符合其给药途径的可接受标准。微生物计数应符合药典程序(2.6.12, 2.6.31)或其他经验证的程序。

根据“质量标准指南:新原料药和新药产品的检验程序和可接受标准——化学物质,决策树8:非

无菌药品的微生物属性”(CPMP/ICH/367/96)^[16],可对某些HMPs进行微生物污染的跳批检验。

5.4.7 含量测定 对于含活性成分已知的草药物质和(或)草药制剂的草药产品,其含量测定方法需经验证并提供分析程序。如适用,应选择具专属性的稳定性指示程序。在证明非特异性含量测定合理的情况下,如需要,可使用其他分析程序来实现总体特异性。例如,用紫外-可见分光光度测定法测定羟基蒽糖苷时,可以使用含量测定和适合的鉴别试验(如指纹图谱)的组合。

对于含草药物质和(或)草药制剂的草药产品,其治疗活性成分或活性标志物尚未明确时,如上所述,需对分析标志物进行含量测定或进行其他合理的测定。在证明非特异性含量测定合理的情况下,可使用其他分析程序来实现总体特异性。如果无法对HMP的每种活性物质进行特定检测,则需要进行其他合理的测定[参见“草药产品或传统草药产品组合质量指南”(EMA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/2006)^[5]]。

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

6 草药产品的特定检验和可接受标准

除了上述通用检验之外,以下提供了可根据具体情况考虑适用于HMPs的检验实例(参见《欧洲药典》关于剂型的一般专论)。当检测能反映控制批HMP的质量时,应在质量标准中包含单独的检测标准。在特定情况下或在获得新信息时,可能需要进行额外的检测。

对于特定的HMPs,通常应包括附加检测和可接受标准。以下选择提供了HMPs的代表性样本以及适当的检验类型和可接受标准。所涉及的具体剂型包括口服固体HMPs和液体HMPs。鼓励将本指南中的概念应用于其他剂型。

6.1 片剂(包衣和未包衣)和硬胶囊

这些检测中的1项或多项也可适用于软胶囊和颗粒剂。

6.1.1 溶出度或崩解时限 对于速释HMPs,且其具有治疗活性的成分尚未明确时,可不进行体外活性物质释放的检测。

对于在生理pH值范围内溶解度高的速释产品(含草药制剂),可仅进行崩解时限检测。当已了解产品的溶出情况或当崩解比溶出更有区分度时,宜进行崩解时限检测。在这种情况下,可不进行溶

出度检测,或可将溶出度检测作为周期性检验项目。提供数据说明制剂配方的合理性以及制备过程中溶出度与崩解时限检测的选择依据。

单点检测通常适用于速释剂型。对于缓控释剂型,应明确适当的检测条件和取样程序。例如,应对缓释剂型进行多时间点取样,并且对迟释剂型进行两阶段检测(如适用,连续或平行使用不同的培养基)。在这些情况下,在制定检测项目和可接受标准时应重点考虑种群或服用HMP的目标动物物种(如酸缺乏、老年)。

对于多点可接受标准,当人或目标动物物种生物利用度数据可用于不同释放速率的制剂时,可用体外或体内相关性来建立这些标准。如果没有这样的数据,并且不能证明药物释放与体外试验条件无关,则须根据可用的批数据确定可接受标准。通常,除非证明更宽范围是合理的,否则在任何给定点时间允许的释放速率变化不应超过草药物质或草药制剂标示量的 $\pm 10\%$ (例如,总浮动范围为 20% :要求 $50\% \pm 10\%$,表示可接受的范围为 $40\% \sim 60\%$)。

6.1.2 硬度或脆碎度 通常将硬度和(或)脆碎度检测作为过程控制。在这些情况下,通常不必在质量标准中包含这些质量属性。如果硬度和脆碎度的特征对HMP质量具有关键影响(例如咀嚼片),则质量标准中应包含可接受标准。

6.1.3 含量均匀度 应使用药典程序(《欧洲药典》2.9.5)。如适用,可作为过程控制进行检测;质量标准中应包含可接受标准。

6.1.4 水分 需要时应进行水分检测。可接受标准可通过水分对HMP的影响或吸水情况的数据来证明。在某些情况下,可只进行干燥失重的检测;但是,在某些情况下(如含有精油的制剂),需要更具体的分析程序(如Karl Fischer滴定)。

6.2 口服液体

以下一项或多项检测通常适用于口服液体和口服液体的复溶粉末。同样,以下一项或多项特定试验通常适用于非口服途径给药的液体制剂(见“6.3”口腔黏膜制剂)。

6.2.1 含量均匀度 通常,应为重量变化、充填体积和(或)充填均匀性制定可接受标准。应使用药典程序制定标准。

如适用,可作为过程控制进行检测;但是,可接受标准应列入质量标准。该概念适用于单剂量和多剂量包装。

剂量单位一般为患者服用的典型剂量。如果

控制患者服用的实际单位剂量,则可以直接测量或基于药物的总测量重量或体积除以预期剂量总数计算。如果灌装设备(例如药物滴管或瓶子的滴管尖端)是包装的组成部分,则应使用该设备测量剂量。否则,应使用标准体积量度进行测量。灌装设备通常应在研发期间确定。

可对复溶粉末进行含量均匀度检测。

6.2.2 pH值 如适用,需提供pH值的可接受标准,并且证明拟定范围合理。

6.2.3 抗菌防腐剂含量 对于需添加抗菌防腐剂的口服液体,必须在质量标准中列出鉴别和防腐剂含量测定的可接受标准。在保质期内,保证产品的微生物水平在限度范围内,据此制定标准。依据欧洲药典的抗菌防腐剂有效性试验,证明最低指定浓度的抗菌防腐剂可有效控制微生物。

通常应进行抗菌防腐剂含量的放行检测。在某些情况下,生产过程中的检测可代替放行检测。当抗菌防腐剂含量测定作为生产过程中的检测进行时,可接受标准仍应列入质量标准。

防腐剂的含量测定通常在质量标准中列出,还应在研发期间、中试放大期间和整个保质期内证明抗菌防腐剂的有效性[如在稳定性测试中:参考“现有活性物质和相关成品的稳定性试验指南”(CPMP/QWP/122/02和修订的EMA/CVMP/846/99)^[8];“关于人用药品使用中稳定性试验的指导说明”(CPMP/QWP/2934/99)^[9];“关于兽药产品使用中稳定性试验的指导说明(不包括免疫兽药产品)”(EMA/CVMP/424/01)^[10]]。

6.2.4 抗氧化防腐剂含量 通常应对抗氧化剂含量进行放行检测。在某些情况下,当数据的发展变化情况和稳定性数据合理时,可不进行保质期的检测,且生产过程中的检测可代替放行检测。对抗氧化剂含量在生产过程中进行检测时,可接受标准仍应在质量标准中列出。如果仅进行放行检测,则一旦制备过程或容器或密闭系统发生变化,都应重新研究。

6.2.5 可提取物和可浸出物 通常,如研发期间和稳定性数据未显示有来自容器或密闭系统的可提取物或可浸出物,则可不进行该检测。如容器、密闭系统发生变化,应重新研究。

当数据证明需要检测时,来自容器-密闭系统组件(例如橡胶塞、垫片、塑料瓶等)的可提取物、可浸出物的检测和可接受标准适用于非玻璃系统包装或非玻璃封口的玻璃容器包装口服溶液。如可

能,应在研发早期列出容器密闭组件,并为这些组件收集数据。

6.2.6 乙醇量 如按相关规定在说明书中定量标示,则应测定并规定乙醇含量。

6.2.7 溶出度 除了上述推荐的质量属性之外,对于某些情况(例如,草药物质或草药制剂的成分微溶),溶出度试验和可接受标准可适用于口服混悬液和用于复溶的干粉产品。如可能,检测设备、培养基和检测条件应参考药典,或证明合理。应验证使用药典或非药典设备和条件的溶出度检测程序。

单点检测通常适用于速释剂型。对于缓控释剂型,应以适当的间隔进行多点取样。应根据观察到的变化范围制定可接受标准,并应考虑在体内表现出可接受性能的批次的溶出曲线。在确定需要建立溶出度检测程序或粒度分布检测程序时,应考虑数据发展变化的情况。

溶出度检测可以作为生产过程中的检测或放行检测进行,取决于其与产品性能的相关性。还应考虑口服固体剂型的溶出度和粒度分布。

6.2.8 粒度分布 定量可接受标准和建立粒度分布的程序可适用于口服混悬液。如确定需要建立溶出度检测程序或粒度分布检测程序,应考虑数据的发展变化情况。

粒度分布检测可以作为生产过程中的检测或作为放行检测进行,这取决于其与产品性能的相关性。如在研发过程中已经证明这些产品具有持续的快速释药特性,则粒度分布检测可不列入质量标准。

也可用粒度分布检测代替溶出度检测,并证明合理。可接受标准应包括在给定尺寸范围内可接受的粒度分布(占总粒子百分数)。应明确粒度的均值及上下限。

应根据观察到的变化范围制定可接受标准,并应考虑在体内表现出可接受性能的批次的溶出曲线,以及产品的预期用途。应在产品研发过程中研究颗粒增长的可能性;可接受标准应考虑这些研究结果。

6.2.9 再分散性 对于口服混悬液,可确定其贮藏期(产生沉淀物)的再分散性可接受标准。可进行振摇试验。应明确分析程序(机械或手动)。应明确规定通过指定程序实现再混悬所需的时间。可依据产品研发期间生成的数据进行跳批检验或该属性不列入质量标准。

6.2.10 流变学特性 对于相对黏稠的溶液或混悬

液,可在质量标准中列出流变学特性(黏度)。应说明检测方法和可接受标准。可依据产品研发期间生成的数据进行跳批检验或该属性不列入质量标准。

6.2.11 比重(相对密度) 对于口服混悬液或相对黏稠液体或非水溶液,可制定比重的可接受标准。检测可作为过程控制来执行。

6.2.12 复溶时间 应为复溶用的干粉产品制定复溶时间的可接受标准。应证明稀释剂选择的合理。可依据产品研发期间生成的数据进行跳批检验或该属性不列入质量标准。

6.2.13 水分 对于需复溶的口服产品,应制定水分检测和可接受标准。如在产品研发过程中充分考虑了吸收的水分与水合水的影响,则可仅进行干燥失重检测。在某些情况下(例如含有精油的制剂),则需要更具体的分析程序(例如 Karl Fischer 滴定)。

6.3 口腔黏膜制剂

根据欧洲药典,口腔黏膜制剂为固体、半固体或液体制剂,含有1种或多种活性物质,用于口腔和(或)咽喉给药以获得局部或全身作用。对于许多口腔黏膜制剂,可能会吞下一定比例的活性物质并可能通过胃肠道吸收。

口腔黏膜制剂可含有合适的抗微生物防腐剂和其他辅料,例如分散剂、混悬剂、增稠剂、乳化剂、缓冲剂、润湿剂、增溶剂、稳定剂、调味剂和甜味剂。固体制剂可额外添加助流剂、润滑剂和能够调节活性物质释放的辅料。

常见的几种口腔黏膜制剂包括:漱口水;漱口水;牙龈液;口腔黏膜溶液和口腔黏膜混悬液;半固体口腔黏膜制剂(例如牙龈凝胶、牙龈膏、口腔黏膜凝胶、口腔黏膜膏);口腔黏膜滴剂,口腔黏膜喷雾剂和舌下喷雾剂(包括口咽喷雾剂);含片和锭剂;压缩含片;舌下含片和口含片;口腔黏膜胶囊;黏膜粘附制剂;口腔崩解膜剂。

6.4 仅含有草药物质的草药产品(例如草药茶)

除通用检验外,以下检测中的1项或多项可适用于仅含有草药物质的HMPs。

6.4.1 干燥失重 如果不对草药物质进行干燥失重检测,则根据HMP中的药用部位来检测。

6.4.2 含量均匀度或小袋的平均质量(例如凉茶) 通常,应为质量变化(质量差异)和(或)填充量变化(装量差异)制定可接受标准。应使用药典程序(《欧洲药典》“草药茶”和“草药茶,速溶”)。如适

用,可作为过程控制进行检测;但是,可接受标准应列入质量标准。该概念适用于单剂量和多剂量产品。

剂量单位一般为患者服用的典型剂量。如果控制患者服用的实际单位剂量,则可以直接测量或基于草药物质的总测量重量或体积除以预期剂量总数计算。如果灌装设备是包装的组成部分,则应使用该设备测量剂量。否则,应使用标准体积量度进行测量。灌装设备通常应在研发期间确定。

6.4.3 含量测定 对于含有具有已知治疗活性成分的草药物质的此类HMPs,需提供这些成分经验证的含量测定方法以及详细分析程序。如适用,应选择具专属性的稳定性指示程序。在使用非特异性检测方法合理的情况下,应使用其他支持性分析程序来实现总体特异性(例如,用于葱醌糖苷的紫外-可见光分光光度测定法与指纹图谱组合的方式用于鉴别)。对于含有草药物质的产品,其中具有已知治疗活性的成分未知,需对活性或分析标志物进行含量测定或进行其他合理的测定。还应证明这些标志物的选择合理。

对于由1种不含任何辅料的草药物质组成的HMPs,如证明合理,可对草药物质进行含量测定。

最后,在多组分HMPs的情况下,无法对每种草药物质进行检测,申请人须证明成品的批间一致性是如何得到保证和检验的[“组合草药产品或传统草药产品质量指南”(EMA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/2006)]^[5]。

6.4.4 粒度 生产企业必须给出合适的可接受标准。

7 文件中名词的定义

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,代表草药物质或草药制剂和(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质、草药制剂或HMP的治疗活性有实质性贡献。

降解产物:在生产和(或)贮藏过程中,受到影响(例如光、温度、pH值、水或与辅料和(或)直接接触的容器密闭系统反应)使活性物质成分发生化学变化而产生的任何杂质。由于草药的特殊性质,通常对于草药物质或草药制剂和(或)HMPs,仅须明确毒理学相关的降解产物。

药物提取物比率(DER):在提取物的制造中使用的草药(草药物质)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。两种DER区别如下:

(1)实际的(天然)提取物比率($DER_{\text{实际}}$):指的是在提取物的制备中使用的草药(草药物质)的量与所得的实际(天然)提取物的量之间的比率。

(2)总提取物比率($DER_{\text{总量}}$):指的是在制备提取物中使用的草药(草药物质)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。

实际草药制剂:指不含辅料的制剂,即使由于技术原因无法获得实际的草药制剂。然而,对于半固体和液体草药制剂,实际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1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、酏剂、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,药用部位,藻类,真菌,地衣。这些物质未经加工,通常为干燥形式,但有时鲜品入药。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药用部位和根据植物学名(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。

杂质:(1)草药物质的任何成分,不是定义为草药物质的实体。(2)草药制剂或草药产品的任何组分,其不是草药制剂或草药产品中定义为草药物质或制剂或辅料的实体。

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。

标志物分为两类。(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:与实际草药制剂同义。

定量:指通过混合不同批次的草药物质和(或)草药制剂(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混悬液。

质量标准:与分析程序和合理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。

特定检验:根据其特定性质和(或)预期用途,适用于特定草药物质或制剂或特定HMP的检测。

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(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有3种类型:(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1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、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1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。

未识别的杂质:仅由定性分析性质(如色谱保留时间)定义的杂质。

通用检验:1种被认为适用于所有草药物质或制剂或所有草药产品的检验;例如外观性状、鉴别、含量测定和检查。

8 该指南引发的思考

EMA 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,因此发布了一系列草药产品相关的注册及质量研究文件,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^[17]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。EMA发布的“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(第3修订版草案)”,对于制定中药材、中药饮片和中成药质量标准,确保其质量一致性,有重要的参考价值。

8.1 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。加工方法包括粉碎、提取、蒸馏、压榨、分离、纯化、浓缩等工艺。草药产品对应国内的概念为中成药。

8.2 该指南的考虑要点

选择特征成分作为含量测定或指纹图谱的分析对象,强调草药物质、制剂或产品的鉴别、含量测定、稳定性试验的专属性,建议在鉴别、含量测定等项目采取和指纹图谱或HPLC-MS或GC-MS联合应用的方式,实现检测的专属性。

提出检验的几种形式:根据不同的检测时间间隔,可进行周期性检验、跳批检验或批批检验。根据不同的检验目的,一方面有列入质量标准的检验,即放行检验及复检或保质期检验,另一方面有生产过程中的检验(过程检验),这些检验可制定不同的检验项目及可接受标准。

8.3 质量标准中检查项目的分阶段要求

8.3.1 污染物(农残、真菌毒素、重金属)、外源性杂质(吡咯里西啶生物碱、多环芳烃) 对于草药物质可进行跳批检验,且对于新鲜使用的草药物质,可不在该草药物质中检测。

对于草药制剂,可进行跳批检验;如已在草药物质中检测,且证明不会在制备草药制剂的过程中积聚,可不在草药制剂中再进行检测;对于新鲜使用的草药物质则需在草药制剂中检测。

对于草药产品,如在草药物质或制剂的检测中处于限度范围内,则可不在草药产品中检测。

8.3.2 残留溶剂 制备草药制剂所使用的溶剂,只需要在草药制剂的质量标准中进行控制,不用在草药产品中检测;制备草药产品时所用溶剂则需在草

药产品的质量标准中进行控制。

8.3.3 其他可能的毒性成分 可能毒性降解产物(例如来自羟基蒽糖苷的糖苷配基)、有毒成分(驱蛔素、侧柏酮、胡薄荷酮、薄荷呋喃等)需在草药物质、草药制剂、草药产品中均进行检测。

8.3.4 粒度 对于草药制剂,如含有经粉碎或切割的草药物质,则需检查草药制剂的粒度。

8.4 其他考虑

分剂型阐述了一些制定质量标准时应考虑的关键质量属性,并举例说明这些质量属性是否可仅作为过程检验,不列入质量标准,以及是否可考虑进行跳批检验等。

8.5 小结

EMA的这份质量标准制定指南主要分3个层次(草药物质、草药制剂、草药产品)进行质量标准的分阶段要求,贯彻了其对于草药的最新认知,即将草药及其产品作为整体进行看待,强调检验的专属性,建议结合指纹图谱等方法进行鉴别、含量测定等试验,关注从起始物料到成品的质量一致性。特别注重药学方面的安全性信息,对可能存在的污染物、外源性杂质、残留溶剂、降解产物、有毒成分等均进行控制。该指南还列举了部分剂型,分别阐述其关键质量属性,并介绍了如何制定检验的时间间隔,以及是否作为过程检验或是列入质量标准等研究思路。该指导原则体现了欧盟对于建立草药质量标准的最新思考,可为我国中药研发中质量标准的制定提供借鉴和参考。

参考文献

- [1] EMA. Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (DRAFT Revision 3) [EB/OL]. (2018-08-15) [2019-03-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-herbal-substances-herbal/traditional-herbal-medicinal-products-revision-3_en.pdf.
- [2] EMA. Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin [EB/OL]. (2006-02-20) [2019-03-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-agricultural-collection-practice-gacp-starting-materials-herbal-origin_en.pdf.
- [3] 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) [2019-03-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-markers-used-quantitative-qualitative-analysis-herbal-medicinal-products_en.pdf.
- [4] EMA. Specifications and control tests on the finished product [EB/OL]. (1991-12-01) [2019-03-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/specifications-control-tests-finished-product_en.pdf.
- [5] EMA. Guideline on quality of combination herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2008-06-23) [2019-03-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-combination-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf.
- [6] ICH. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2) [EB/OL]. (2003-02-06) [2019-03-18]. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf.
- [7] EMA. Stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products [EB/OL]. (2007-02-19) [2019-03-18]. 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.
- [8] EMA. Stability testing of existing active substances and related finished products [EB/OL]. (2008-08-05) [2019-03-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-stability-testing-stability-testing-existing-active-substances-related-finished-products_en-0.pdf.
- [9] EMA. Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products [EB/OL]. (2001-03-01) [2019-03-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-use-stability-testing-human-medicinal-products_en.pdf.
- [10] EMA. In-use stability testing of veterinary medicinal products (excluding immunological veterinary medicinal products) [EB/OL]. (2002-02-01) [2019-03-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-markers-used-quantitative-qualitative-analysis-herbal-medicinal-products-excluding-immunological-veterinary_en.pdf.
- [11] ICH. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1) [EB/OL]. (1996-11-01) [2019-03-18]. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf.
- [12] EMA. Reflection paper on the use of fumigants [EB/OL]. (2006-10-26) [2019-03-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-fumigants_en.pdf.
- [13] EMA. Reflection paper on microbiological aspects of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products [EB/OL]. (2015-06-05) [2019-03-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-microbiological-aspects-herbal-medicinal-products-traditional-herbal-medicinal_en.pdf.
- [14] EMA. Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids [EB/OL]. (2016-06-08) [2019-03-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-contamination-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products-pyrrolizidine-alkaloids_en.pdf.
- [15] ICH. Impurities in New Drug Products Q3B(R2) [EB/OL]. (2006-06-01) [2019-03-18]. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf.
- [16] ICH. Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use Q4B Annex 4C(R1) [EB/OL]. (2010-09-01) [2019-03-18]. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q4B_Annex_4C/Step4/Q4B_Annex4C_R1_Step4.pdf.
- [17] 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.