

中美欧中药/植物药/传统草药质量标准差异分析

何 毅^{1,2}, 叶正良², 赵利斌², 郭治昕², 孙 鹤^{1,2*}

1. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072

2. 天津天士力集团有限公司, 天津 300410

摘 要: 很多中药企业正在为中药的国际化进行着艰苦的努力, 在中药国际化实践的进程中, 自始至终存在的主要问题之一就是如何阐明中药质量的可控性和一致性, 中药质量标准如何才能获得国际药政管理部门的认可。提升我国中药质量和质量标准是实现中药现代化和国际化的关键, 同时只有识别差异才能缩短差距, 通过分析中国、美国和欧盟对中药/植物药/传统草药质量标准的要求而对我国的中药研发和生产企业有所启示。

关键词: 中药; 植物药; 传统草药; 质量标准; 国际化

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2012)01 - 0182 - 05

Difference of quality standard for Chinese materia medica, phytomedicines, and traditional herbal medicines in China, US, and European Union

HE Yi^{1,2}, YE Zheng-liang², ZHAO Li-bin², GUO Zhi-xin², SUN He^{1,2}

1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. Tianjin Tasly Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Key words: Chinese materia medica (CMM); phytomedicine; traditional herbal medicines (THM); quality standard; internationalization

自 20 世纪 40 年代纯化的青霉素成为抗生素开始, 以欧美为代表的西方国家, 60 多年来新药研发的重点一直是合成或高度纯化的化学药品^[1]。当前全球新药研发呈现高投入、低产出的特点, 与此同时化学合成药物的弊端逐渐显现出来, 其不可忽视的不良反应和对某些疾病的束手无策开始困扰着人类^[2]。回归自然的呼声日渐高涨, 植物药由于其独特的整体和多靶点治疗特点在新药研发领域再次受到青睐, 西方制药巨头也纷纷将医药研发重点放在了植物药上^[3-4]。

为推动和鼓励植物药的研究与创新, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2004 年 6 月出台了植物药指南。同年, 欧洲药物管理局 (EMA) 发布了传统草药指令^[5], 对在欧盟有广泛使用记录的草药施行简略申请。

在上述指南与法令的带动下, FDA 于 2006 年批准 Veregen[®] 作为第一个以绿茶混合物为有效成分

的植物新处方药在美国上市^[6]。同时, 截止至 2011 年 3 月 31 日, 仅英国药品和保健品管理局 (MHRA) 就收到 211 件传统草药申请, 其中 101 件获得批准, 其中很大比例的传统草药均为 2 种或 2 种以上植物药材或植物原料的复方。

在国内, 很多中药领军企业也在为国际化之路进行着艰苦的努力, 在中药国际化实践的进程中, 自始至终困扰着的主要问题之一就是如何阐明中药质量的可控性和一致性, 中药质量标准如何才能获得国际药政管理部门的认可。可以说, 提升我国中药质量和质量标准是实现中药现代化和国际化的关键。只有识别差异才能缩短差距, 本文通过分析中国、美国和欧洲对中药/植物药/传统草药质量标准的要求, 以期对我国的中药研发和生产企业有所启示。

1 中美欧中药/植物药/传统草药质量标准对比

1.1 依据标准

FDA 出台的《植物药指南》中对植物药研发的

收稿日期: 2011-07-12

作者简介: 何 毅 (1977—), 女, 博士研究生, 研究方向为国际法规与注册、中药现代化。Tel: (022)86342135 E-mail: carolheyi@gmail.com

*通讯作者 孙 鹤

质量标准进行了详细的规定。EMA 出台的《草药/传统草药质量标准指南》中也为植物药材、植物提取物和植物产品制订统一质量标准提供了一般原则。同时中国食品药品监督管理局 (SFDA) 在 2010 年 11 月发布的《天然药物研究技术要求 (征求意见稿)》中也指出, 应当建立天然药物原料、提取物及制剂的质量标准并应参照《中国药典》的格式和规范, 撰写原料、提取物及制剂的质量标准, 并提供相应的质量标准起草说明。

因此, 本文主要依据 SFDA《天然药物研究技术要求 (征求意见稿)》、《中国药典》2010 年版一部、FDA《植物药指南》和 EMA《草药/传统草药质量标准指南》对中国、美国、欧盟关于中药/植物药/传统草药质量标准的要求进行比较分析。

1.2 质量标准对比

中国、美国、欧盟植物药材、植物原料、植物制剂质量标准对比见表 1~3。在 3 个表中“+”表示必须项目; “-”表示不做要求; “±”表示可适当减免。

欧盟均对植物药材和植物原料 (提取物) 质量标准中的机会性毒素进行规定: 若有霉菌毒素的潜在污染, 则应加以控制。欧盟对植物原料 (提取物) 和植物制剂质量标准中的光谱或色谱指纹图谱化学鉴别同样做出相同规定: 只通过色谱保留时间进行的鉴别不被认为有特异性, 而综合的色谱检测 (如 HPLC 和 TLC 密度测定) 或如 HPLC-UV 二级管阵列、HPLC-MS、GC-MS 可能是接受的。美国对植物原料 (提取物) 和植物制剂质量标准中的活性成分或特征标记物 (若活性成分不详) 的定量测定做出相同规定: 若植物原料或一种制剂由几种原药材混合后加工而成, 且每种活性成分或标记物不能定量测定时, 那么可以对几种活性成分或标记物进行综合测定; 当多种活性成分或标志性成分已清楚, 那么应该对其进行化学定性以及测定各组分的相对量; 如果认为植物原料药存在效价强 (即活性高)、有毒、易成瘾或有滥用可能 (如麻黄或大麻), 应该对这些活性成分进行生物活性定量和/或化学定量测定。

表 1 中国、美国、欧盟中药/植物药/传统草药药材质量标准对比

Table 1 Comparison on quality standards of CMM, phytomedicines, and THM in China, US, and European Union

项 目	中国	美国	欧洲
定义	-	-	+
性状	+	-	+
植物鉴别	+	+	+
光谱或色谱指纹图谱化学鉴别	±	+	±
活性成分或特征标记物 (若活性成分不详) 的化学鉴别	±	+	±
活性成分或特征标记物 (若活性成分不详) 的定量测定	+	+	+
生物活性测定 (若可能, 活性化学成分不清或无法定量时)	-	-	-
重金属	-	±	±
微生物限度	-	±	±
农残, 包括农药的母体及其主要毒性代谢物	-	+	±
机会性毒素 (如黄曲霉素)	-	+	±
异物和混杂物	-	+	+
总灰分	-	-	+
酸不溶性灰分	-	-	±
水溶性浸出物	-	-	±
可萃取物	-	-	±
粒度	-	-	-
水分	-	-	+
炽灼残渣	-	-	±
硫酸盐灰分	-	-	±

在中美欧中药/植物药/传统草药药材质量标准对比中, 欧盟要求植物来源、药用部位及其状态的定性说明, 同时应描述原药材的地理来源和生长条件; 原药材感官、宏观和微观特征的定性说明; 在

植物鉴别中至少应包括其中 3 项: 宏观特征、微观特征、色谱方法、化学反应; 重金属、炽灼残渣、硫酸盐灰分检查项是否应列入质量标准应根据产品开发阶段的数据和药材的品种、种植、生产工艺决

表 2 中国、美国、欧盟中药/植物药/传统草药原料 (提取物) 质量标准对比

Table 2 Comparison on quality standards of CMM, phytomedicines, and THM (extract) in China, US, and European Union

项 目	中国	美国	欧洲
定义	—	—	+
外观	+	+	+
光谱或色谱指纹图谱化学鉴别	±	+	+
活性成分或特征标记物 (若活性成分不详) 的化学鉴别	±	+	±
活性成分或特征标记物 (若活性成分无法确定) 的化学定量	+	+	+
如有可能进行生物学活性测定 (当活性化学成分未知或不能定量时)	—	—	—
用干重量表示的规格	—	+	—
炽灼残渣	—	+	±
含水量	—	+	+
残留溶剂	—	+	+
重金属	—	+	±
微生物限度	—	+	±
动物安全性试验	—	±	—
农药残留	—	+	±
放射性同位素污染	—	±	—
机会性毒素 (如黄曲霉素)	—	+	—
内源性毒素 (如吡咯双烷类生物碱)	—	+	—
影响原料药生产所用植物原药材的其他细节	—	+	—
硫酸盐灰分	—	—	±
霉菌毒素	—	—	±

表 3 中国、美国、欧盟中药/植物药/传统草药 (制剂) 质量标准对比

Table 3 Comparison on quality standards of CMM, phytomedicines, and THM (preparation) in China, US, and European Union

项 目	中国	美国	欧洲
外观	+	+	+
光谱或色谱指纹图谱化学鉴别	±	+	+
活性成分或特征标记物 (若活性成分不详) 的化学鉴别	±	+	±
活性成分或特征标记物 (若活性成分不详) 的化学定量分析	±	+	+
如有可能进行生物学活性测定 (当活性化学成分未知或不能定量时)	—	—	—
用干重表示的规格	—	+	—
溶剂残留	—	+	+
微生物限度	+	+	+
机会性毒素 (如黄曲霉素)	—	+	—
其他与特定剂型有关的性质 (如固体口服制剂的溶出度、非肠道用药的灭菌、非肠道用药的动物安全性试验 (适当时))	+	+	+

定; 若微生物限度与欧洲药典不同, 申请者应加以说明; 应充分考虑农药、熏蒸剂的潜在残留, 必要时加以控制; 当植物药材用于草药茶或固体制剂中, 粒度可能对溶出、生物利用度和稳定性产生显著影响时, 应进行粒度分布检测; 当植物药材吸湿时, 水分检查尤为重要。美国要求在有些情况下 (如当植物原药材需进一步加工成植物原料药时), 重金属和微生物限度检查项目是植物原料药的常规检查项目, 可适

当减免某些定量测定 (如重金属)。如果植物原药材供应商不能进行某些检查的话, 那么植物药加工商应该在收到植物原药材时进行这些项目的检查。

在中美欧中药/植物药/传统草药原料 (提取物) 质量标准对比中, 欧盟要求植物来源、种类 (如干粉或液态提取物) 必须描述提取率; 需有感官特征的定性描述; 炽灼残渣、硫酸盐灰分检查项是否应列入质量标准应根据产品开发阶段的数据和药材

的品种、种植、生产工艺决定；当植物原料吸湿时，水分检查尤为重要；若生产工艺可以减少毒性残留的限度，仅控制植物药材限度可能即足够；应充分考虑农药和熏蒸剂的潜在残留，必要时加以控制。美国要求注射剂需进行动物安全性试验；若使用放射性元素需进行放射性同位素污染检查。

中、美、欧中药/植物药/传统草药制剂质量标准对比中，欧盟要求若植物原料中控制溶剂残留，则植物产品中无需加以控制，而用于片剂包衣的溶剂则需加以控制。

2 中国、美国、欧盟中药/植物药/传统草药质量标准异同点比较分析

2.1 鉴别

虽然《中国药典》、FDA 和 EMA 都规定应对中药/植物药/传统草药药材、原料（提取物）和制剂进行鉴别检查，但其要求程度存在差异。

美国 FDA《植物药指南》中明确规定应对植物药材进行植物鉴别、光谱和/或色谱指纹图谱化学鉴别以及活性成分或特征标记物（若活性成分不详）的化学鉴别；应对植物原料和植物制剂进行光谱和/或色谱指纹图谱化学鉴别以及活性成分或特征标记物（若活性成分不详）的化学鉴别。

欧盟 EMA《草药/传统草药质量标准指南》要求植物药材的鉴别应至少包括宏观特征、微观特征、色谱方法、化学反应中的 3 项。植物原料和植物制剂的鉴别应有特异性，只通过色谱保留时间进行的鉴别不被认为有特异性，综合的色谱检测（如 HPLC 和 TLC）或将检测综合至一种方法中（如 HPLC-UV 二级管阵列、HPLC-MS、GC-MS）可能是接受的。

可见，FDA 和 EMA 都侧重于综合不同的鉴别方法而体现鉴别的特异性。《中国药典》所收载的绝大多数品种也都进行了鉴别检查，在药材和饮片检定通则中指出鉴别包括经验鉴别、微观鉴别和理化鉴别，但并未像 FDA 或 EMA 规定必须综合使用各种鉴别方法。SFDA 在 2007 年发布的《中药、天然药物注射剂基本技术要求》中规定指纹图谱的评价可采用相对峰面积、相对保留时间、非共有峰面积、对照提取物对照或者相似度等指标进行评价。而 EMA 则认为只通过色谱保留时间进行的鉴别不被认为有特异性。

2.2 定量测定

定量测定作为中药/植物药/传统草药质量标准

中的关键内容之一，FDA、EMA 和 SFDA 也都做了相应规定。FDA 和 EMA 要求应对植物药材、植物原料和植物制剂中的活性成分或特征标记物（若活性成分不详）进行测定并规定上下限；对于复方产品，应尽可能地对每一种活性物质进行测定，若不可能对每一种植物药材/植物原料进行单独定量测定，则可对两种或两种以上植物药材/植物原料进行综合的定量检测（如蒽醌衍生物总体检测）。

而《中国药典》中只有少部分的提取物和制剂未进行定量测定。大多数进行定量检测的药材、提取物和制剂仅控制了量的下限，以“不得少于…”来表征。并且由于《中国药典》中收录的绝大多数制剂品种均为复方制剂，对于复方制剂而言，仅建立某单一指标性成分的测定方法在很大程度上具有片面性，很难达到全面控制产品质量的目的。但对于给药途径不同于传统剂型的中药、天然药物注射剂，SFDA 在《中药、天然药物注射剂基本技术要求》中规定，若注射剂含有多种结构类型成分的，应定量测定各主要结构类型成分中至少一种代表性成分的量，并且注射剂质量标准中定量测定指标均应规定其量的上下限。

2.3 检查项

FDA 和 EMA 都通过相应的指南对检查项（如杂质、水分、灰分、重金属、农药残留、无机杂质、机会性毒素等）是否列入质量标准中有较为详实的规定和考虑。相比而言，中国也在《中国药典》2010 年版一部附录 I 制剂通则和附录 IIB 药材和饮片检定通则中对不同剂型制剂和药材的检查项进行了规定。检查项目依品种而异。

2.4 溶剂残留

FDA 和 EMA 均规定，应根据国际协调会议（ICH）相应限度对植物原料生产过程中使用的溶剂残留进行控制。若在植物原料中控制溶剂残留，而植物制剂在生产过程中不使用溶剂的，植物制剂不需进行溶剂残留控制，若制剂生产过程中使用溶剂的（如包衣），则应进行相应控制。而《中国药典》中尚未对任何品种进行溶剂残留控制，提示进军国际市场的中药企业应根据 ICH 的相应规定加强溶剂残留方法的开发。

3 对我国天然药物国际化的启示

SFDA 于 2010 年 11 月公布的《天然药物注册管理补充规定（征求意见稿）》和《天然药物研究技术要求（征求意见稿）》，对天然药物质量标准的建

立提出了创新性的建议,如应建立能定性反映出提取物或原料特点的专属性鉴别项,建立能够反映药品质量的检查项并规定合理的限度,多成分天然药物的提取物及制剂质量标准中一般应建立指纹图谱以较全面反映天然药物的质量,以及应建立有效成分或活性成分的定量测定项,有条件的可建立生物活性检测项等。复方制剂处方中所含多个提取物均应建立相应定量测定项,提取物若由多个原料制成,也应在质量标准中建立相应原料的定量测定项。必要时应建立多个定量测定项或生物活性检测项,以较全面反映药品的质量。

以往中药产品国际化的阻力之一就是质量、技术与注册要求与国际标准相比存在很大差距。导致已按照国家标准上市销售的中药产品在进军国际主流市场的进程中发现还要按照欧、美、ICH的相应规定重新进行新药的研发,费时、耗力,也造成了国内空有很多好的中药产品,但至今无法得到国际主流国家的认可。从中药质量标准的技术要求方面,全面提高质量标准仍然有很大的发展空间。天然药物研究技术要求的正式出台将会从中药新药研发阶段缩短与欧美国家的差异,也将会大大加快未来国内中药品种的国际化进程。

FDA在Veregen®的植物学审评中指出:“由于植物药允许以复杂的混合物形式存在,因此与非植物药相比,如何阐明质量的一致性是一个非常复杂的问题……另外对于大多数植物药来说,植物药的

治疗作用可能是很多活性成分共同起作用并且活性组分并非全部知晓,在这种情况下,如何选择控制的化学组分,并且对多少化学组分进行控制是另一个值得深思的问题。”尽管作为药品在欧洲和美国上市有很多质量方面的要求,国内大多数企业都望而却步,但Veregen®成功的获准以处方药的身份在美国上市,以及数百种传统草药获准在欧盟上市均表明了技术的问题是可以被攻克的,产品的质量及其治疗一致性是可以得到保证的,开发植物药的国际市场是切实可行的。希望在未来的3~5年,能够看到更多的中药企业投入到中药国际化的进程中,最终有我国的中药产品成为有世界市场的植物药品!

参考文献

- [1] 窦金辉,陈昭琛.美国植物处方新药,中药走向世界的一条通路[J].中国处方药,2008(8):41-43.
- [2] 赵中振.西草药的发展对中医药研究的一些启示[J].中国中药杂志,2009,34(10):1318-1325.
- [3] 赵利斌,何毅,郭治昕,等.中药植物药国际研发的新展望[J].药物评价研究,2011,34(2):1-7.
- [4] 叶有春,赵爱华,贾伟.植物药产品美国上市的途径及法规解析[J].中草药,2009,40(11):1834-1837.
- [5] 苏刚强,李伯刚.欧盟草药药品注册指南[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [6] 周华.美国第一个植物药Veregen简介及其对中药研发的启示[J].中药新药与临床药理,2008,19(4):326-328.