

## 从源头探讨中药国际化之路

何 毅<sup>1,2</sup>, 肖传学<sup>2</sup>, 朱永宏<sup>2</sup>, 郭治昕<sup>2</sup>, 叶正良<sup>2</sup>, 孙 鹤<sup>1,2\*</sup>

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:** 中药源植物的天然变异性以及其活性成分以混合物形式存在导致其质量一致性与化学合成或高度纯化的产品相比更为复杂。美国食品药品监督管理局(FDA)和欧盟药物管理局(EMA)在其多个行业指南中反复强调将对植物原料药和植物制剂的控制延伸到对植物药材的控制是保证药品质量一致性的重要手段。尝试从另一个角度, 即结合中国、欧盟和世界卫生组织对药材生产质量管理规范的要求以及FDA至今批准的唯一一个植物处方药 Veregen<sup>®</sup>的植物学审评案例探讨中药材质量控制手段。

**关键词:** 中药材; 中药国际化; 药材生产质量管理规范; 安全性; 有效性; 质量一致性

中图分类号: R282.2; R282.4

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2012)04-0630-06

## Investigation on internationalization of Chinese materia medica from source plants

HE Yi<sup>1,2</sup>, XIAO Chuan-xue<sup>2</sup>, ZHU Yong-hong<sup>2</sup>, GUO Zhi-xin<sup>2</sup>, YE Zheng-liang<sup>2</sup>, SUN He<sup>1,2</sup>

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

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

**Abstract:** Because of natural variability and complex effective components in source plants of Chinese materia medica, quality consistency is a more complicated issue compared with that of chemical synthesis or high purity compounds. Both the FDA and EMA have emphasized in several guidelines that it is a key method to extend the quality control method of botanical drug substance and product to that of botanical raw material for quality consistency. This paper is trying to discuss the quality control method for Chinese medicinal materials from another aspect, that is combination of GAP guidelines in China, EU, and WHO with the botanical review case of Veregen<sup>®</sup>, which is the only botanical prescription drug approved by the FDA.

**Key words:** Chinese medicinal materials; internationalization of Chinese materia medica; GACP; safety; efficacy; quality consistency

中药源植物的天然变异性以及活性成分以混合物形式存在导致了其质量一致性与化学合成或高度纯化的产品相比更为复杂, 美国食品药品监督管理局(FDA)和欧盟药物管理局(EMA)在其多个行业指南<sup>[1-2]</sup>中反复强调将对植物原料和植物制剂的控制延伸到对植物药材的控制是保证产品质量一致性的重要手段。可见原药材的安全性、有效性和质量一致性直接关系到中药/天然药物的安全、有效。

通过对中国、欧盟和世界卫生组织(WHO)对药材生产质量管理规范(GACP)<sup>[3-6]</sup>的理解, 并结合FDA关于植物处方药 Veregen<sup>®</sup>的植物学审评案例<sup>[7]</sup>, 笔者认为要实现中药国际化, 首先必须保证

用对药材、用好药材、用稳定的药材, 这是中药能否获得认可的关键。本文从药用植物基源选择、药用植物栽培过程管理与控制、采收及初加工、包装与储存和质量体系建设等方面探讨如何用对、用好药材, 并保证药材质量稳定。以期能为国内的中药生产企业对药材的质量控制有所启示, 为将中药走向世界市场的生产企业提供借鉴。

### 1 药用植物的基源

药用植物的基源控制是保证用对药材的基础, 因此各国/组织都非常重视药材基源的稳定<sup>[8]</sup>。申报植物新药时, FDA重视所用药材的基源稳定, 要求生产企业必须明确描述植物的详细名称, 包括科、

收稿日期: 2011-12-13

基金项目: 国家“十一五”重大新药创制专项: “现代中药国际化产学研联盟建设”(2010ZX09401-06)

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, 以及中药现代化。Tel: (022)86342135 E-mail: carolheyi@gmail.com

\*通讯作者 孙 鹤 E-mail: henrysunusa@gmail.com

属、种、变种的名称及拉丁学名和首先描述该种或变种植物学家的姓名。

以 FDA 批准的唯一一个植物处方药 Veregen<sup>®</sup> (绿茶提取物) 为例, 绿茶的基因多态性表明中国茶栽培变种间多酚类成分 (儿茶素) 和其他相关化合物可能存在显著差异。有研究对中国的 596 个茶叶样本中的组分以及提取率进行了分析, 发现多酚类质量分数在 13.6%~47.8%, 儿茶素质量分数为 8.2%~26.3%。考虑到中国产茶的地区很多, 即使在提取前进行混合, 由于存在众多的栽培变种, 儿茶素、单个儿茶素以及其他化合物的比例仍然存在很大差异。因此将药材追溯到栽培变种 (cultivar) 可以对药材进行更好地控制并且能保持原料的一致性。FDA 要求申请人正确鉴别茶的种及栽培变种, 并只能将研究所用的栽培变种用于该药品的生产, 以减少所含成分的差异。上市后如需变更栽培变种, 应获得 FDA 批准<sup>[9]</sup>。

WHO 要求药用植物的品种应当和本国药典中规定的或最终使用国家权威文件所建议使用的品种一致。同时要求确认植物的科学名称 (科、属、种、亚种/变种) 及其他相关信息, 如栽培变种、生态型、化学型、变型。用于商业目的的栽培变种, 应给出栽培变种的名称以及供应商的名称。

虽然中国在 GAP 中规定, 应准确鉴定植物基源的物种, 包括亚种、变种或品种, 记录其中文名及学名。而在实际应用中, 多数药用植物以植物分类的基本单位“种”来应用, 对于亚种、变种或品种在中药使用历史上很少体现。说明我国在中药新药研究及申报时, 应加强种下等级 (亚种、变种、变型和品种) 的确认, 必要时应固定栽培品种, 以减少由于无法控制的天然条件引起的药材质量方面的变异, 确保药材安全、有效。

## 2 药用植物的栽培

同种植物由于环境因素和种植手段可能会导致遗传基因的变化而产生差异, 因此药材栽培过程控制是用好药材和保证药材质量稳定的关键。药用植物的栽培需要精心的照料和科学的田间管理, 遵循正确的农事规律, 根据植物的生长规律及对环境的适应性选择合适的栽培地点、适宜的繁殖耕种方法以及合理的轮作, 同时根据植物的生长发育特性, 加强田间管理措施, 调控植株生长发育, 提高药材的产量, 保持质量的稳定。简单来说, 就是在合适的地点、合适的时间由合适的人用合适的方法

栽培出来的药材才是好的、稳定的药材。结合 FDA 至今批准的唯一一个植物处方药 Veregen<sup>®</sup> 的植物学审评来看, 药用植物栽培过程应重点关注栽培地点的选择、繁殖方式、田间管理 3 个重点环节, 也是国内生产企业在药用植物的栽培管理上必须重点注意的几点。

### 2.1 栽培地点的选择

FDA 在审批植物药时, 要求生产企业按照 GAP 的要求种植药用植物并固定产地。若批准后种植产地发生任何变化, 都需要事先取得 FDA 批准。如由于生长在不同环境下的绿茶变种/栽培变种儿茶素的量存在差异, FDA 对 Veregen<sup>®</sup> 要求若需要新增茶场作为供应商, 除了只能选择供应同样栽培变种的茶场外, 地理位置相关的环境因素也应该考虑在内 (如气候、土壤等)。

WHO 也认为相同种的药用植物栽培在不同地点, 土壤、气候以及其他因素会对药材品质 (或表现在外观性状上或表现在组成成分上) 产生很大影响。因此对气候、土壤等有详细规定。

EMA 规定<sup>[10]</sup> 草药/传统草药的申请应提供供应商的信息, 起初行业内曾大为反对<sup>[11]</sup>, 主要原因是对于西欧国家外生产的药材, 有时不可能得到供应商的信息。固定供应商意味着若供应商发生变更, 必须事先获得药政管理当局认可。然而, EMA 仍然坚持应提供供应商的相关信息。

WHO 和 EMA 均认为受到污染的土壤会污染药材, 因此应避免将药材种植于被污泥、重金属、工业残渣、植物保护离子产品或其他化学物污染的土地上。

虽然中国 GAP 中对空气、土壤和灌溉用水的质量标准有基本的规定, 但仅中药注射剂<sup>[12]</sup> 要求固定产地。故国内生产企业在申报新药时, 应固定其原药材的产地, 因地制宜、合理布局发展药材种植基地, 远离产生污染的工矿企业。只有固定产地、药材生长的土壤、气候等自然环境才能予以稳定, 同时避免外来因素对药材的污染, 从而保证药材的安全有效。

### 2.2 繁殖方式

在 Veregen<sup>®</sup> 的审评过程中, 考虑到不同的栽培变种在儿茶素、咖啡因和其他化合物量的方面有明显差异, 因此 FDA 要求一旦建立了栽培变种, 应使用特殊手段 (如插条等园艺手段) 进行繁殖以保持其特异性, 从而保证儿茶素和其他化合物量有

较小的栽培变种内差异和更大的栽培变种间差异。

除 FDA 外, WHO 规定种子和其他繁育材料应有详细的说明, 种子和其他繁育材料的供应者应提供所有有关品质鉴定、质量、产品性状、培育历史的材料。并且在整个生产过程中, 应当特别注意那些稀有品种、具有植物多样性的品种以及变种, 杜绝伪品、次品和假冒的繁育材料混入其中。

### 2.3 田间管理

田间管理主要通过除草松土、间苗补苗、灌溉与排水、施肥、病虫害防治、打顶、摘蕾、整枝修剪、覆盖遮阴等措施, 来调控植株健康的生长发育。结合 FDA、欧盟、WHO 以及中国 GAP 的要求来看, 肥料、灌溉用水及农药的使用是田间管理的重点。

**2.3.1 肥料** 在中药材生长过程中必须使用微生物限量达到卫生标准的完全腐熟的肥料。人类粪便不可直接作为肥料。在施用肥料的种类上, 欧盟和中国认为应以有机肥为主, 化学肥料应有限度的使用。WHO 要求有机肥料和化学肥料协同使用, 并特别指出所有动物肥料使用情况应有文件记录, 应使用那些经过栽培国和消费国都批准认可的化肥。

**2.3.2 灌溉用水** 灌溉用水应符合当地和/或国家质量标准, 应适时采用合理的方式灌溉和排水, 保持土壤的良好通气条件。WHO 规定应考虑到不同灌溉方式(地表灌溉、地下灌溉、空中灌溉)对药材生长的影响, 特别要注意是否会增加虫媒疾病传播的危险。

**2.3.3 农药** FDA 强制要求检验原药材及其提取物中《美国药典》规定的 70 种农药残留应符合相应限度, 同时要求种植者提供在植物生产过程中的所使用的农药情况, 并要符合美国相关农药残留的规定及环境法律法规的要求。欧盟要求农药残留量应符合欧洲相关规定, 而 WHO 要求除遵守本国相关规定外, 还应遵守最终消费者所在国关于农药残留量的规定。由此可以看出各国/组织都非常重视药材种植过程中农药安全使用及农药残留问题。

为此, 中药生产企业应在药用植物的生长过程中尽量采用病虫害综合防治策略, 优先采用农业措施, 若必须使用农药时, 应使用中等毒性以下植物源农药, 有限度地使用农用抗生素、活体微生物农药, 并施用最小有效剂量, 应考虑农药施用与采收期的最小安全间隔, 减少中药材中的农药残留量, 确保原药材的安全。同时必须根据中药材的生长特点, 建立一个农药清单, 该清单所列农药应包括在

《美国药典》、美国国家环境保护局、《欧洲药典》以及国内法规允许使用农药的目录, 不能随意使用。在中药材的检测上, 开发符合出口国农残相关规定的农药残留检测办法, 必要时可以安排外检进行尽可能多的农残检测评估, 目前国内机构最多可以同时检测 480 多种农药残留量。

### 3 药用植物的采收与初加工

#### 3.1 药用植物的采收

中药生产企业必须在药材的采收过程中, 避免混入有毒杂草。这是确保药材安全性的关键。根据笔者和 FDA 沟通的经验, FDA 并不倡导使用野生资源药材, 主要原因是对采收过程难以进行追溯及进行质量控制。EMA 也在其 GACP 指南中特别指出, 野外采集可能存在一些特定的问题, 如与类似植物的混淆, 环境破坏、缺乏控制和缺乏有资质的人员等。WHO GACP 指南中使用很大篇幅讲述药用植物采集的生产质量管理规范, 也从另一个侧面反映野生药材的采集应注意对药材质量的控制。提示我国中药企业应在政策的引导下, 在道地产区建立规范化的药材种植基地, 并以现代管控方法来种植与管理药用植物, 既排除了采集野生药材的质量不可控及难以进行追溯, 又在中药企业与基地之间建立稳定的供货关系, 稳定了药材来源。

除了避免采收过程混入杂草外, 如何防止药材在采收后受到污染也是药材质量控制的关键, 是用好药材的基础之一。WHO 特别指出, 若植物的药用部位是地下部分(如根), 在采收后, 应立即将黏附的土壤清除掉。除此之外, 为了防止微生物对药材的污染, 欧盟和 WHO 分别要求已收获的药材不能或尽量避免接触土壤; 为避免热降解, 新收获的药材应尽快转移到加工厂; 为防止药材腐烂或变质, 应注意过量灌装麻袋或叠放麻袋。而中国 GACP 中对药材的收获缺少详细的规定, 值得我国中药生产企业深思, 在实际操作中是否避免了微生物或是其他杂质、热降解对已经采收的药材再污染, 从而影响药材的质量。

此外, 由于植物中的活性成分随着植物生长发育的不同阶段而变化, 有毒成分的量也随之变化, 因此各国/组织都非常重视药材的采收期(包括采收时的天气条件, 如湿度的影响等), 从而确保药材中有效成分的质量最优化。

#### 3.2 药材的初加工

中药生产企业在药材初加工前, 必须对原药材

进行检验与分类,剔除次品和异物,药材的加工不应影响药材质量。欧盟和 WHO 要求药材到达加工厂后,必须尽快卸货;除非特殊原因,药材在加工前不能直接暴露在阳光下并应避免雨淋、受潮及其他可能导致药材变质的环境。

**3.2.1 干燥** 欧盟和 WHO 分别规定药材干燥时应尽量避免或不能直接接触地面,自然干燥时,药材应被铺成一个薄层,干燥架与地面应保持充足的距离以确保合适的风量。除非特殊要求,应尽量避免直接暴露在太阳下干燥。可见其基本宗旨是避免混入其他杂质或是受到其他生物对药材的二次污染,保证药材的安全性。

此外,由于干燥方法和干燥温度会对药材的质量产生很大的影响,还应根据药材的药用部位采用不同的干燥温度与湿度,避免因温度过高等因素对药材中有效成分的破坏,保证药材的有效性。如 WHO 规定干燥时应根据药用部位对其温度和湿度加以控制。中国规定需采用适宜的方法和技术迅速干燥,并控制温度和湿度,使中药材不受污染,有效成分不被破坏。

**3.2.2 场地** 中国的 GACP 中规定加工场地应清洁、通风,具有遮阳、防雨和防鼠、虫及禽畜的设施。欧盟和 WHO 除了对加工场地有类似的要求外,更侧重于直接接触药材的设备应保证不会带来交叉污染。WHO 对加工场地和设施的规定最为详尽,类似于 GMP 的条款,避免在加工环节对药材产生的二次污染,保证药材的安全。

#### 4 药材包装与储存

药材的包装材料应是无毒的、可降解的,同时不应应对药材造成污染并远离污染源,储存区应采取虫类控制措施,来保证药材的安全性。除此之外,欧盟和中国额外指出包装好的药材应置于托盘上,与墙壁保持足够距离,加工好的药材应尽快包装放入存储区域,以防药效降低,保证药材的有效。

在对标签的规定上,WHO 要求标签上应清楚标示出该种药用植物的拉丁名、药用部位、原产地(栽培地或采集地)、栽培日期或采集日期、种植者/采收者/生产加工者的姓名、数量、批号等项。标签上同时应该标示出所认可的质量标准,或者按其他国家或原产国关于标签的规定进行标示。中国 GACP 中规定每件药材包装应注明品名、规格、产地、批号、包装日期、生产单位并附有质量合格的标志。

#### 5 药材质量一致性

药用植物的活性成分是以混合物形式存在,包含其中未鉴定组分,不同地块生长的药材的质量也不尽相同,存在波动性,因此对中药材加以控制是保证其质量一致性的重要的化学、生产和控制(CMC)手段。FDA 认为植物原料药的质量一致性可以通过以下途径保证:对植物来源的控制(包括栽培变种的追溯和鉴别、GAP 和初加工等)、适当的混批、结合其他的 CMC 控制(如工艺参数等)。如 Veregen<sup>®</sup>就是通过药材混批、提取物混批,从而一步一步确保最终制剂的质量一致性。并且 FDA 建议若引入新的栽培变种、改变栽培变种的供应商或实施其他生产改变时,可结合生物活性的等同性和 CMC 质量标准共同评价新老条件下生产出的原料间的等同性。

除此以外,欧盟和 WHO 都规定野生采集和栽培药材必须采用不同的批号。欧盟规定药材的批次必须能准确无误地追溯到源头。不同地理位置生产的批次只有在确保混合后仍能保持一致的条件下才能混合,并且应记录在案。

以法国博福-益普生制药公司与德国施瓦伯公司合作开发的银杏叶标准提取物 EGb761<sup>®</sup>为例,20 世纪 90 年代施瓦伯与博福-益普生与我国江苏邳州和山东郯城联合开发种植银杏,曾考察过在中国市场上购买的银杏叶与从他们合作的江苏省港上银杏种植园中采收的叶子之间成分的差异<sup>[13]</sup>,结果表明产地、种植技术与采收期不同对银杏叶所含成分有明显影响,前者总提取物减少约 20%,总黄酮损失约 40%,萜类内酯损失约 70%。因此为保证原药材质量的一致性,施瓦伯与博福-益普生在投产前先对银杏叶的成分进行分析,再配以适当的药材搭配,从而保证药材的质量一致性。

#### 6 质量管理与体系

##### 6.1 质量标准与控制

药材质量稳定除了过程控制,还需要建立一套可控、针对性强的质量标准来保证药材质量。而中国、美国和欧盟对植物药质量标准的差异很大<sup>[14]</sup>。美国 FDA 植物药指南中明确要求应对植物药材进行鉴别、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。如 FDA 批准的绿茶提取物 Veregen<sup>®</sup>的鉴别就综合了形态学、生殖和生长特性、二羟基儿茶素和三羟基儿茶素的比例以及分子生物学鉴别(如 RFLP、

AFLP、RAPD)。

欧盟 EMA 要求植物药材的鉴别应至少包括下列 4 项：宏观特征、微观特征、色谱方法、化学反应<sup>[15]</sup>。植物原料和制剂的鉴别应有特异性，只通过色谱保留时间进行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-二极管阵列、HPLC-MS、GC-MS）可能是可接受的。

而《中国药典》2010 年版一部附录 IIB<sup>[16]</sup>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，但并未如 FDA 或 EMA 规定必须综合使用各种鉴别方法。提示我国中药企业应提高药材鉴别的特异性，必要时可以采用分子生物学等方法进行鉴别，保证用药安全。

## 6.2 人员和培训

药材的种植过程属于农事管理的过程，人文经验对药材的生长质量有很大的影响，如何将人文经验变成标准化的统一规范流程，并通过该流程使每一个操作者都能熟练掌握，这是人员管理的关键。因此各国/组织均要求从事药材生产的人员，必须接受植物、农业、采收等方面的培训，并且均类似地对个人卫生和加工流程的卫生规范进行了规定。

## 6.3 文件与记录

文件和记录的控制难点在于如何体现可追溯性。文件一定要细化，便于执行；记录一定要全面，不仅能够追溯到产地、时间以及执行人，还要体现每个过程的细节，如施肥记录不能仅记录肥料名称和施肥数量，还应记录施肥方法、肥料批号、开始及结束时间等。FDA 要求对药材的生产全过程建立标准操作规程（SOP）及记录，并对应药材的生产全过程做详细记录，保证每批药材的可追溯性。同时要求应定期对栽培点、采集点、加工点进行质量审核，并且所有的原始记录及审核报告必须留存档案。除此之外，欧盟特别要求，应记录在药材生长期间特别是采收期出现的可能会影响药材化学成分的极端环境。

中国、欧盟和 WHO 要求生产者或采集者和购买者之间所有协议都应该书面形式记录。其中欧盟规定所有记录包括审计报告，至少要保存 10 年，而中国 GAP 中规定，所有原始记录、生产计划、合同及协议书至少保存 5 年。

## 7 结语

FDA 曾在 Veregen<sup>®</sup>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，如何阐明质量一致性是一个非常复杂的问题。根据笔者近年进行国际申报的经验，建议国内的中药生产企业，尤其是希望进军国际主流药品市场的企业，应意识到只有从源头上保证药材的质量稳定性，才有可能达到质量的可控和临床疗效的有效性。在实际操作过程中，应注意以下几点：（1）加强相关基础研究，确定药材的基源并对药材进行准确有特异性的鉴别；（2）对所选药材与其他近源植物药材的差异进行研究，对特定产地的药材与其他产地药材的质量差异进行研究，确定药材产地，必要时应固定药材的栽培变种；（3）对同产地药材进一步进行如不同地块、不同药材粗细、不同采收期质量方面的研究；（4）建立药材的指纹图谱；（5）尝试建立从药材到提取物到最终制剂的相关性，并在质量标准中加以体现；若建立了相关性指标，则可根据此指标对药材进行混批搭配，从而确保提取物和制剂的质量一致性。

## 参考文献

- [1] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. *Botanical Drug Products* [EB/OL]. [2011-06-15]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/4592.fnl.pdf>.
- [2] European Medicines Agency. *Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/Traditioanl Herbal Medicinal Products* [S/OL]. [2011-05-30]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003370.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003370.pdf).
- [3] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令第 32 号, 中药材生产质量管理规范 (试行) [S/OL]. 2010-11-9. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24466.html>.
- [4] European Medicines Agency. *Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origins* [S/OL]. [2011-05-30]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003362.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003362.pdf).
- [5] 世界卫生组织. 药用植物种植和采集的生产质量管理规范 (GACP) 指南 [J]. 现代中药研究与实践, 2005, 19(1): 3-8.
- [6] 世界卫生组织. 药用植物种植和采集的生产质量管理规范 (GACP) 指南 [J]. 现代中药研究与实践, 2005, 19(2): 3-7.
- [7] US Food and Drug Administration. *Approval History*

- NDA 021902 [EB/OL]. [2009-12-20]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda>.
- [8] 张贵君, 王晶娟. 中药基原鉴定的科学内涵 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(1): 1-3.
- [9] 周跃华, 韩 炜. Veregen 的药学审评对中药新药质量控制研究的启示 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(18): 1705-1708.
- [10] European Medicines Agency. *Guideline on the Use of the CTD Format in the Preparation of a Registration Application for Traditional Herbal Medicinal Products* [S/OL]. [2011-03-15]. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/hmpc/7104907en.pdf>.
- [11] European Medicines Agency. *Overview of Comments Received on Draft Guideline on the Use of the CTD Format in the Preparation of a Registration Application for Traditional Herbal Medicinal Products* [S/OL]. [2011-03-23]. [http://www.ema.europa.eu/.../Herbal-Overview\\_of\\_comments\\_received.../WC500017155.pdf](http://www.ema.europa.eu/.../Herbal-Overview_of_comments_received.../WC500017155.pdf).
- [12] 国家食品药品监督管理局. 国食药监注 [2007] 743 号, 中药、天然药物注射剂基本技术要求 [S/OL]. 2010-5-15. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=108>.
- [13] 谢培山. 银杏叶标准提取物 EGb761<sup>®</sup>及银杏叶制剂的质量评价 (待续) [J]. 中国中药杂志, 1999, 24(1): 3-5.
- [14] 何 毅, 叶正良, 赵利斌, 等. 中美欧中药/植物药/传统草药质量标准差异分析 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 182-186.
- [15] European Medicines Agency. *Guideline on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products* [S/OL]. [2011-5-30]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003393.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003393.pdf).
- [16] 中国药典 [S]. 一部. 2010.