

中药制剂关键质量属性确认的思考

赵晓霞, 赵巍, 张永文

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 通过对中药制剂关键质量属性确认中应重点考虑的问题分析, 提出药品关键质量属性的确定应全面考虑药物的有效性、安全性、药用物质本身的性质等方面的因素, 同时还应关注中药制剂成型的要求, 体现药物质量控制的整体性要求, 以提取完整的能表征药品性质的质量控制指标, 为企业生产过程控制和药品质量标准建立提供依据。

关键词: 中药制剂; 关键质量属性; 生产质量控制; 质量标准; 药用物质; 药用组分

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)17-4008-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.17.003

Consideration on critical quality attributes determination of Chinese materia medica preparations

ZHAO Xiao-xia, ZHAO Wei, ZHANG Yong-wen

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

Abstract: In this paper, through the analysis of the key issues in the confirmation of the critical quality attributes (CQAs) of traditional Chinese medicine preparations, it is proposed that the determination of the CQAs should fully consider factors such as the efficacy, safety, nature of the drug substance, requirements of formulation and overall requirements of drug quality control. Complete quality control items that can characterize the properties of drugs should be extracted to provide a basis for the establishment of process control and drug quality standards.

Key words: Chinese materia medica preparation; critical quality attributes (CQAs); production quality control; quality standards; medicinal substances; medicinal components

《人用药物注册技术要求国际协调委员会药物研发指导原则》(ICHQ8)^[1]中提出药品关键质量属性(critical quality attributes, CQAs)的概念。药品的关键质量属性是应该在适当的限度、范围或分布之内的物理、化学、生物或微生物性质或特征, 用以确保所需的产品质量。

药物制剂主要由发挥药效作用的部分和辅料两部分组成。中药制剂发挥药效作用的部分是指经前期研究证实有效的, 来自处方药味的部分集合。参考欧美植物药管理^[2-3]中对于药用物质的认识和理解, 可以将这个部分作为一个整体, 定义为药用物质。对于全粉入药的制剂如蜜丸、水丸等, 全部处方药味的原粉即为药用物质。对于处方药味经提取制成的制剂, 在与辅料混合进入制剂前的提取物即为药用物质。当复方制剂制备工艺中有多种工艺路

线时, 每一种工艺路线制得的用于制剂制备的组分, 即为一个药用组分, 所有药用组分(包括原粉、浸膏或浸膏粉、挥发油/挥发油包合物、油脂等)的集构成中药复方的药用物质。

中药制剂根据其复杂体系的特征和药用物质的分类, 关键质量属性的提取和确认应以保证药物有效性和安全性为前提, 基于药物本身的性质、制备工艺、制剂要求和整体性特征表述研究的基础上, 全面考虑, 以提取完整的能表征药品性质的质量控制指标, 为企业生产过程控制和药品质量标准建立提供依据。

1 基于有效性的中药制剂关键质量属性确认

有效性是药品的最重要特性, 中药新药的研发基本上是基于前期临床有效性或者文献报道有效性为基础的, 中药新药研发要解决的本质性问题就是

收稿日期: 2019-08-02

作者简介: 赵晓霞(1972—), 女, 研究员, 博士, 主要从事中药新药研究开发, 中药药学审评工作。

Tel: 13911693094 E-mail: zhaoxx@cde.org.cn

以保留或者增强药效为目的,将药物制备为便于广泛应用的制剂。

长久以来,中药质量控制一直以化学成分为主,然而除有效部位制剂和有效成分制剂外,绝大多数复方制剂的质量控制指标仅为可测成分或者是指标成分,与药品有效性之间并无明确关联,这就是所谓的“质量控制唯成分论”。基于中药复杂体系的特点,可靠的生物活性测定法可以成为客观、便捷的药品有效性考察指标,但到目前为止,稳定的生物活性测定法并不多。因此,从现阶段看,化学方法依然是药品质量评价的首要方法。问题的关键是化学评价指标是通过何种方法确认的,其实质是在新药研发阶段药品的有效性和质量控制“谁先谁后”的问题,即是以现有检测手段表征已证实有效的药用物质,还是以可检测的指标成分或部位反推药用物质的制备方法。对于中药来讲,显然是前者更为合理。

《中药注册管理补充规定》(2008)中明确提出“新的有效部位制剂的注册申请,如已有单味制剂上市且功能主治(适应症)基本一致,应与该单味制剂进行非临床及临床对比研究,以说明其优势与特点。”也就是说即使有效成分和有效部位明确的药品,也不应单纯以提高有效成分或有效部位的纯度为目的进行精制和纯化。有研究表明^[4],伴生物质对三七总皂苷的理化性质有明显影响,并且会影响总皂苷的体内吸收,随着伴生物质的减少,总皂苷含量增加,但皂苷类成分的峰浓度和药时曲线下面积均降低。

多年来,国内外学者在基于药物有效性进行的关键质量属性阐述方面进行了大量的研究和探索,主要有基于植物化学的研究思路^[5],基于中药血清药理学^[6-7]的研究思路和基于病证结合^[8]的研究思路等。在实际研发过程中,对于复方制剂,若研究药物的功能主治有较为明确的药理模型,则应将药效作为制备工艺路线设计筛选的重要考察指标,这在复方的研制过程中已经形成一定的共识。笔者认为,工艺路线明确后,相当于药用物质本身已经基本明确,质量控制的重点应放在如何准确表征既定的药用物质上。应充分利用现有的检测手段和方法尽可能全面地表征药用物质的物理性质、化学组成以及生物活性。基于对药物有效性的考虑,尤其应关注不同工艺路线的化学组成差异,包括单一成分和大类成分的组成、含量与比例,在此基础上分析

疗效差异产生的可能原因。不难理解,在投料药材、处方组成固定的情况下,不同工艺路线药效差别产生的原因,应该与所得药用物质含有的化学成分组成和比例相关。在后续的研发阶段,应加强不同批次中试以上规模产品药用物质质量信息的积累,并在药效研究中重点关注质量信息与药效指标的相关性,与前期工艺筛选中的研究结果相互印证,将影响疗效的指标识别为药品的关键质量属性。同时,关键质量属性限度和范围的确定应重点参考药理毒理研究批次和临床研究批次药品的实测数据。

2 基于安全性的中药制剂关键质量属性确认

中药有“是药三分毒”的传统概念,中医正是用药之偏性去纠正机体偏盛,从而达到治疗目的。中药的临床价值取决于有效性和安全性之间的权衡,中药制剂的安全性考量指标主要分为药用物质的毒副作用和外源性污染物两个部分。

2.1 药用物质的毒副作用

中医药自古就有对药味毒性的认识,广义的毒性即指药物的偏性,狭义的毒性即指药物使用过程中产生的对机体健康引起的有害作用,与现代医学中的毒副作用概念较为接近,也是出于药品安全性的角度应重点讨论的问题。

中医药对药物毒性的认识自古有之,临床应用中会通过炮制、配伍应用、辨证论治、煎煮方式和用法用量等手段对药物毒性予以控制。

2.1.1 毒性成分明确的药物 对于毒性成分比较明确的药物,毒性成分应识别为关键质量属性。若毒性成分与药物有效性无关,应制定毒性成分的限量检查;若毒性成分同时也是有效成分时,则应根据文献报道和本品的安全性研究结果制定毒性成分的控制范围。

2.1.2 毒性成分不明确的药物 现有毒性药物的研究数据并不完整,夏青等^[9]汇总分析了《中国药典》2015年版中83种有毒药味的研究情况,仅有13种有毒中药的含量测定项下对毒性成分进行了要求,其他70种有毒中药缺乏相应的毒性控制指标。

传统中药毒性与现代医学毒性并不等同^[10],现代研究中,传统中医药典籍中记载有毒的药味有时在非临床研究中并未显现出毒性,如天仙藤传统归为大毒药味,但研究中并未检测到动物的半数致死量(LD₅₀)。因中医药是建立在几千年临床经验基础上的医学体系,对于药性的描述不容忽视,例如近年来发现的马兜铃酸 I 肾毒性,中医自古即有“细

辛不过钱”的经验传承。因此对于毒性成分尚不清楚而中药传统记载有毒的药味,在临床前研发过程中毒理研究应尽量充分,药物剂量和周期要能支持临床拟用剂量和疗程。

2.1.3 关注广泛应用过程中的毒副作用 还有些药味如何首乌、补骨脂等在传统应用中认为无毒,但现代研究中则显现出明显的肝肾毒性^[11-13]。毒性的产生有可能因为辨证应用失误,有可能是个体差异,也有可能与用法用量不当有关,但毒副作用实际存在。因此药品批准上市以后,生产企业和监管部门还应密切关注在广泛应用中的不良反应情况,及时汇总信息修订说明书,为临床用药提供有效的指导。

2.2 外源性污染物

外源性污染物包括重金属、农药残留和真菌毒素^[14],分析中药材的性质、中药材/饮片的采集、种植、产地加工、炮制、贮藏和运输等过程和步骤中可能带来的污染,根据安全性风险类别在原料、半成品或成品中识别为关键质量属性予以控制。

3 基于药用物质本身性质的中药制剂关键质量属性确认

研究药用物质本身的性质对于药品过程质量控制和后续制剂工艺的设计具有重要的意义,可以从物理性质和化学成分组成两个方面考虑。

3.1 物理性质

中药药用物质的化学成分信息比较复杂,种类繁多而有效成分通常并不明确,因此基于宏观的整体物理性质的研究就具有更为重要的意义。对于药用组分为液体或者半固体的情况,应根据后续制剂需要和药物稳定性研究情况从性状、相对密度、pH值、澄明度、流动性、固含量等质量信息中筛选影响药品质量的关键质量属性。大多数情况下,中药的药用组分为固体粉末。药材/饮片不经提取直接粉碎入药时,饮片的粉碎粒度和粒径分布应重点关注,根据对溶出的影响等研究情况决定是否应识别为关键质量属性。除传统丸剂外,口服固体制剂中绝大多数产品的药用组分为浸膏粉。中药浸膏粉的吸湿性强、流动性差、口感不佳是中成药面临的普遍问题^[15]。刘怡等^[16]经文献汇总分析认为,中药提取物的物理性主要有粒度、孔隙率等微观特征,以及由这些微观特征所决定的比表面积、吸湿性、流动性和可压性等宏观表现。浸膏粉为药用组分时应在普通粉体研究的基础上,对粉末的粉体特征做详细描述,并根据药物本身的性质和后续制剂的需要,提

取关键物理指标作为药用组分过程控制的关键质量属性。

3.2 化学组成

按照现行版《药品注册管理办法》(2007年版),依据其中对中药新药的分类方法,可以根据药用物质的化学组成将中药制剂分为中药复方制剂、有效部位制剂、有效成分制剂。

3.2.1 中药复方制剂 应与工艺筛选中有效性研究相结合,对确定的工艺路线所得的药用物质进行系统的化学分析。由于复方中药组成复杂,含量测定部分通常仅为处方中某一味或几味药的代表性成分,对整体质量表征有限,因而还应根据非临床研究数据关注其浸出物的量和浸出物组成的信息。在此基础上进行进一步的化学成分组成、比例^[17]和/或特征图谱研究,以确认药品的关键质量属性。

3.2.2 有效部位制剂 因其制备过程中有目的地富集了与药效有关的化学成分,因此有效部位化学成分的组成和含量即构成其关键质量属性的重要组成部分。同时还应对提取物中有效成分之外的成分类别和含量进行研究,为保证药用物质化学组成的均一稳定,根据研究情况可确认为药品的关键质量属性。

3.2.3 有效成分制剂 因有效成分含量要求在90%以上,因此有效成分的含量则为其关键质量属性的重要组成部分。另外,还应对主要成分之外的成分和组成进行研究分析,对研发相关的关键质量属性的确认也可参考化学药品相关的指导原则。

4 基于药用物质制备工艺的中药制剂关键质量属性确认

药用物质的制备工艺是基于药品有效性确定的,不同的制备工艺制得的药用组分性质不同,表征其性质的质量控制指标也必须与工艺相一致。如工艺中有原粉入药的药味,其显微特征就应识别为关键质量属性列于中药制剂质量标准中;有提取、浓缩、干燥步骤的药味,则应关注不同制备方法和参数对浸膏粉理化性质的影响,作为中间体质量控制的重要指标;若工艺中有提取挥发油或者芳香水,质量标准中应有针对挥发性成分的控制指标;若制备工艺中某一组分以水为提取溶媒,则这个组分的质量控制指标应与之保持一致,选择水溶性成分,脂溶性成分不应作为重点考虑。

此外,若提取过程中有特殊的处理或纯化步骤,则需要关注这类步骤可能引入外来物质的风险,从安全性的角度将其识别为关键质量属性。如提取纯化过

程中有乙醇,而浸膏没有干燥成固体的步骤,则应关注过程中的乙醇在最终药用物质中的保留量;若在制备过程中使用了大孔树脂,则应关注所用的树脂在制剂中可能的残留物质检测;制备有效成分时用到了重结晶步骤,则重结晶溶剂在有效成分中的残留也可能需要识别为关键质量属性。

对于药用物质在制剂中含量较少或者某一药用组分在制剂处方中占比较少的药品,混合均匀度是保证药品质量均一的关键步骤,相关成分的均匀度检查则应识别为关键质量属性。

5 基于剂型特征的中药制剂关键质量属性确认

药品疗效的发挥除了药用物质本身的生物活性外,还需要有一定的制剂形式予以合理体现。不同的制剂有不同的要求,《中国药典》2015年版“制剂通则”部分主要描述了不同制剂的剂型的特点和关键控制指标。制剂通则中各剂型的特征检查就构成了关键质量属性的重要组成部分。如口服固体制剂的崩解时限、缓控释制剂的释放度、注射剂和眼用制剂的无菌检查、栓剂的融变时限、吸入制剂的递送均一性等。

6 基于整体性的中药制剂关键质量属性确认

药品关键质量属性的确定应全面,并体现药物质量控制的整体性要求。药品质量标准首先是要体现质量控制指标的整体性,使得保证中药制剂质量的各项指标在关键中间体控制和制剂质量标准中均有体现,并能涵盖处方中的所有药味,保证最终形成的制剂质量标准对药品质量的可控性。各项检验指标之间既要具有关联性,又要具有一定的互补性,以减少各检验项目不必要的重复。如含量测定中有对某一成分的限度或范围要求,则标准中不必重复收载仅针对该成分的鉴别项,但是可以建立以对照药材或对照提取物为对照的能体现更多信息的鉴别项。其次是药用物质在药材、关键中间体和中药制剂之间的量值传递,同时也可以根据制剂的关键质量属性的反馈,追溯起始药材或饮片质量的关键控制点,并选择合适的考察指标从源头上加以控制,体现中药全过程质量控制的理念。

7 结语

中药制剂关键质量属性的确定应贯穿于药物从研发到临床应用的整个生命周期。从原辅料的选择到成品运输存放使用的全过程中,对药品质量的各种影响因素和质量属性的控制程度,均是通过对药品认识的不断深入逐渐确认完善的。确认药品关键

质量属性的目的是为生产过程控制和制剂质量标准建立提供依据。但标准制定的目的绝不仅仅是作为“终点控制”的,更重要的是在研发和生产过程中用作工艺设计空间的考察指标^[18],以保证确定的制备工艺能持续生产出满足质量要求的药品,即“好的药品是生产出来的,不是检验出来的”。

参考文献

- [1] ICH: Q8 (R2): Pharmaceutical Development [EB/OL]. [2009-08-01]. <https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>.
- [2] EMA: Directive 2001/83/ec of the european parliament and of the council of 6 november 2001 on the community code relating to medicinal products for human use [EB/OL]. [2004-04-30]. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2001/83/ec-european-parliament-council-6-november-2001-community-cod>.
- [3] FDA: Botanical drug development guidance for industry [EB/OL]. [2016-12-01]. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>.
- [4] 唐志书. 伴生物对三七总皂苷生物药剂学特性影响的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [5] 张娜. 参附注射液的化学物质基础和芪参颗粒体内成分研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [6] 王喜军. 基于临床有效性的中药药效物质基础生物分析体系 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(1): 16-19.
- [7] 王喜军, 张伯礼. 基于药物代谢组学的方剂配伍规律及配伍科学价值揭示 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(10): 1346-1348.
- [8] 刘建勋, 孙明谦, 任钧国, 等. 中药复方功效物质基础的研究思路与方法 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(4): 473-478.
- [9] 夏青, 张晓昕, 徐柯心, 等. 《中华人民共和国药典》2015版收载的有毒中药毒性研究概况 [J]. 环球中医药, 2017, 10(3): 377-384.
- [10] 赵军宁, 叶祖光. 传统中药毒性分级理论的科学内涵与《中国药典》(一部)标注修订建议 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(15): 2193-2198.
- [11] 杨倩, 李晓宇, 赵新妹, 等. 含何首乌的中成药不良反应系统分析 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1878-1887.
- [12] 田文杨, 兰珊, 张力, 等. 补骨脂的安全性评价与风险控制措施探讨 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(21):

- 4059-4066.
- [13] 彭 莉, 张 林, 李 品, 等. 潜在毒性中药探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2): 227-234.
- [14] 季 申, 王 柯, 胡 青, 等. 基于有效性和安全性相关的中药质量控制方法的建立 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(3): 502-505.
- [15] 向大雄, 贺伏元, 桑商斌. 表征中药浸膏粉体特征参数体系的建立及其在中药固体制剂质量评价中的意义 [A] // 中医药学术发展大会论文集 [C]. 杭州: 中华中医药学会, 2005.
- [16] 刘 怡, 冯 怡, 余德全. 中药制剂技术研究应关注提取物的物理性质 [J]. 中成药, 2007, 29(10): 1495-1498.
- [17] 刘 丹, 贾晓斌, 郁丹红. 基于“组分构成”理论的中药质量控制新思路 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(6): 865-870.
- [18] 徐 冰, 史新元, 乔延江, 等. 中药制剂生产工艺设计空间的建立 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(6): 924-929.

• 封面图片介绍 •

野山参果实



自然生长于深山密林 15 年以上的人参可称之为野山参。人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 为多年生草本；根状茎（芦头）短，直立或斜上，不增厚成块状。主根肥大，纺锤形或圆柱形。地上茎单生，高 30~60 cm，有纵纹，无毛，基部有宿存鳞片。叶为掌状复叶，3~6 枚轮生茎顶，幼株的叶数较少；叶柄长 3~8 cm，有纵纹，无毛，基部无托叶；小叶片 3~5，幼株常为 3，薄膜质，中央小叶片椭圆形至长圆状椭圆形，长 8~12 cm，宽 3~5 cm。伞形花序单个顶生，直径约 1.5 cm，有花 30~50 朵，稀 5~6 朵；总花梗通常较叶长，长 15~30 cm，有纵纹；花梗丝状，长 0.8~1.5 cm；花淡黄绿色；萼无毛，边缘有 5 个三角形小齿；花瓣 5，卵状三角形；雄蕊 5，花丝短；子房 2 室；花柱 2，离生。果实扁球形，鲜红色，长 4~5 mm，宽 6~7 mm。种子肾形，乳白色。分布于辽宁东部、吉林东半部和黑龙江东部，生于海拔数百米的落叶阔叶林或针叶阔叶混交林下。现吉林、辽宁栽培甚多，河北、山西有引种。俄罗斯、朝鲜也有分布；朝鲜和日本也多栽培。

《神农本草经》记载野山参：“主补五脏，安精神，定魂魄，止惊悸，除邪气，明目，开心益智，久服轻身延年”。