

第二期-中成藥品質及安全檢測技術培訓班

中成藥註冊品質性資料的要求

2016年9月7日下午
胡嘉欣博士
衛生署中醫藥事務部
科學主任（醫務）



衛生署中醫藥事務部

大綱

- 背景
- 品質性資料的技術要求
- 進行品質性試驗的場所水平要求

背景

根據【中成藥】註冊申請手冊

- 申請人須就其中成藥的註冊類別及擬註冊的組別提交相關的品質性資料

品質性資料包括：

- 製造方法；
- 原料理化性質資料；
- 品質標準、化驗方法及化驗報告；及
- 穩定性試驗報告。

中成藥註冊須提交的品質性資料

	第I組別	第II組別	第III組別
製造方法	✓	✓	✓
原料理化性質資料	✓	✓	✓
品質標準、化驗方法及化驗報告	✓	✓	✓
加速穩定性試驗報告/一般穩定性資料	✓	X	X
常溫穩定性試驗報告	*	✓	✓

製造方法

目的

- 與藥品品質有密切的關係
- 製造過程中的每個步驟，所用材料及份量，以及溫度、濕度等都會影響製成品的質量，從而影響藥品的安全性及成效性
- 提交的中成藥製造方法，對保證藥品的品質有重大的意義

製造方法

要求

- 須由負責該工序的製造商發出，並須由該製造商蓋章確認
- 須包括下列內容：
 - 完整處方
 - 簡明的製造過程
 - 處理每種原料藥材的工藝
 - 對質量有影響的工藝，應列出控制的技術條件，如
 - 提取藥材的方法、溶劑的名稱份量、煎煮時間及提取次數
 - 稠膏的相對密度及相應溫度

製造方法

含細辛屬藥材的中成藥須注意的事項

- 製造商應使用指定的品種及僅使用其根部
（指定的品種列載於【中成藥】註冊申請手冊）
- 使用細辛作為原料時
 - 使用水提的方式，避免使用有機溶劑如乙醇作提取溶液
 - 不宜將有關藥材直接磨粉入藥作內服
 - 產品不得檢出馬兜鈴酸I（檢測限為0.5 $\mu\text{g/g}$ ），如屬自行建立的方法須提交方法學考察報告

例子：符合要求的製造方法

白芷、薏苡仁、當歸粉碎成細粉；製川烏、製草烏及秦艽加10倍量水(用鹽酸調節pH值為3~4)煎煮二次，每次2小時，合併煎液，濾過，濾過備用；徐長卿加水蒸餾3小時，蒸餾液冷藏至析出白色結晶，濾過，結晶自然乾燥，備用，濾液及藥渣與其餘紅花等五味加8倍量水煎煮二次，每次2小時，合併煎液，濾過，濾液與上述濾液合併，濃縮至相對密度為1.25~1.30 (70°C)的稠膏，加入上述白芷等細粉，混勻，乾燥，粉碎成細粉，加入上述白色結晶，混勻，製成1000粒，即得。

原料理化性質資料

目的

- 準確鑒別藥品原料及確保藥品原料之品質，並證明該原料已達到應有的標準

一般原料

- 只須提交原料的文獻資料，並清楚說明有關資料的出處，例如：《中華人民共和國藥典》
- 不需要提交有關中成藥的原料的化驗報告

原料理化性質資料

- 原料屬於

- 新發現的藥材；或
- 藥材新的藥用部位；或
- 藥材中提取的有效部位；或
- 複方中提取的有效部位群

I. 科學研究資料及其化驗報告

II. 原料理化性質的文獻，

內容應包括

- 性狀觀察
- 原料鑒定
- 原料檢查
- 含量測定

原料理化性質資料的內容要求

1. 性狀觀察

- 對藥品原料的形狀、大小、色澤、質地、斷面特徵及氣味等性狀作出描述

2. 原料鑒定

- 選用的鑒別方法應能對該藥品的原料及其含有的化學成分進行分析和鑒定
- 鑒別方法可包括顯微鑒別、一般理化鑒別、色譜分析法和光譜分析法，以及其他適合的方法

準確鑒別原料

原料理化性質資料的內容要求

3. 原料檢查

目的：檢查混入藥品原料中的雜質的種類和含量

▫ 例子：藥材的檢查

- 雜質檢查：對藥材中有機雜質(例如：摻雜的藥材)和無機雜質(例如：泥沙)的檢查，可以用肉眼或放大鏡觀察，將雜質揀出，並計算其含量
 - 灰分檢查：對藥材總灰分或酸不溶性灰分的檢查
 - 水分檢查：對藥材水分含量的檢查
- 製造商須釐定雜質含量可接受的標準，並提出其支持理據

原料理化性質資料的內容要求

4. 含量測定

目的：

- 有效成分或指標成分含量的高低作為藥材品質的重要標誌

要求：

- 可以色譜分析法、光譜分析法或一般物理和化學方法等進行
- 方法屬於自行研究所建立，申請人應闡明該等方法的原理並提供有關資料，當中應包括方法學的考察等
- 製造商須釐定含量測定項目中有效成分或指標成分含量的水平，並提出其支持理據

例子:靈芝藥材粗粉

項目	方法	參考文獻
性狀	目測法	中國藥典2015年版
鑒別		
- 顯微鑒別	目測法	
- 靈芝藥材特徵成分	薄層色譜法	
- 半乳糖、葡萄糖、甘露糖及木糖的斑點特徵	薄層色譜法	
檢查		
- 水分	烘乾法	
- 總灰分	總灰分測定法	
浸出物	水溶性浸出物測定法	
含量測定		
- 多糖	紫外-可見分光光度法	
- 三萜及甾醇	紫外-可見分光光度法	
粒度（檢查）	篩分法	中國藥典2015年版凡例計量項

品質標準

- 品質標準是指製造商為其製成品制定的質量標準
- 化驗方法則根據品質標準中的檢測項目而制定
- 化驗報告須由中藥組認同的化驗所提供
- 申請人應提交由製造商／化驗所為該製成品制定的品質標準，品質標準須至少包括四方面：性狀、鑒別、含量測定和檢查

品質標準包含的項目的基本要求

- 性狀
 - 對製成品的外觀色澤、形態及氣味(smell) 等作出描述
- 檢查
 - 須就製成品的劑型訂定相應的檢查項目
 - 可參考中國藥典、【中成藥註冊】品質性資料技術指引或根據產品的特性訂定檢查項目及化驗方法

品質標準包含的項目的基本要求

- 鑒別(定性分析)
 - 應首選處方中主藥、貴重藥及毒性藥
 - 應選用專屬性強、靈敏度高、重現性好的方法
 - 可選用顯微鑒別、一般理化鑒別、光譜鑒別及色譜鑒別等技術
 - 自行建立的方法應說明方法的依據，及鑒別圖譜及數據的應用
 - 光譜及色譜分析應選用適宜的對照品或對照藥材作對照試驗

品質標準包含的項目的基本要求

- 含量測定(定量分析)
 - 應首選處方中主藥、貴重藥及毒性藥，並應對單一化合物作檢測
 - 自行建立的方法須提交方法學考察報告
 - 在技術可行下
 - 應選擇與鑒別項目不同的指標成分進行測定
 - 如技術上不可行，須提交有關數據，並可
 - 選擇處方中其他藥味的指標成分作測定；或
 - 選擇指標成分測定某類化合物的總含量；或
 - 測定浸出物含量

例子：六味地黃丸【藥典方】

項目	方法	參考文獻
性狀	感觀法	中國藥典2015年版
鑒別		
- 顯微鑒別	目測法	
- 莫諾苷、馬錢苷	薄層色譜法	
- 丹皮酚	薄層色譜法	
- 澤瀉藥材特徵成分	薄層色譜法	
檢查		
- 水分	烘乾法	
- 裝量差異/重量差異及裝量	稱重法	
- 溶散時限	崩解時限檢查法	
含量測定		
- 莫諾苷、馬錢苷	高效液相色譜法	

化驗方法

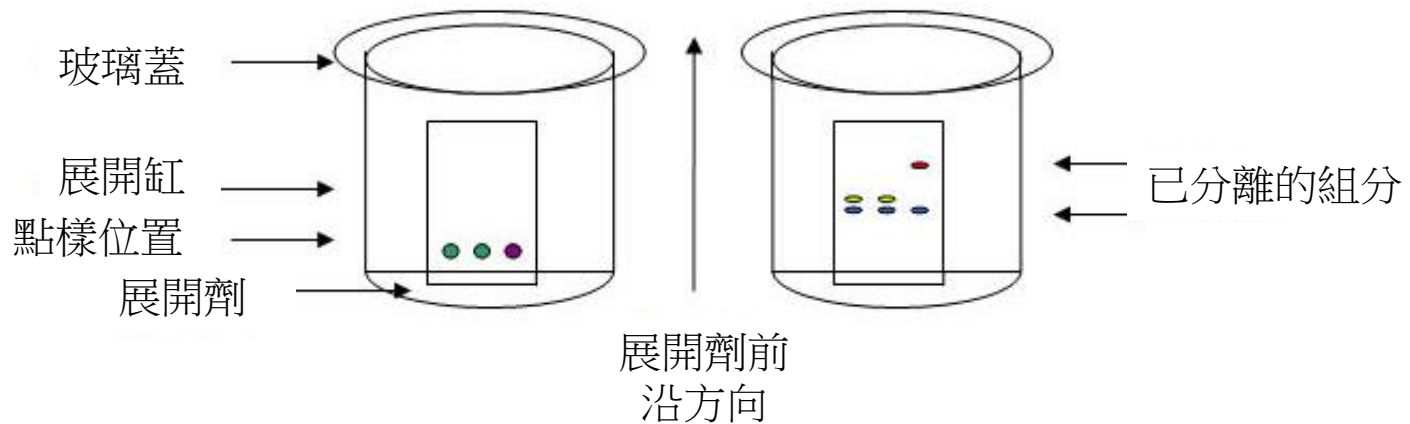
- 對照溶液的製備
- 供試品溶液的製備



- 常用分析技術包括
 - 薄層色譜法
 - 氣相色譜法
 - 液相色譜法

薄層色譜法

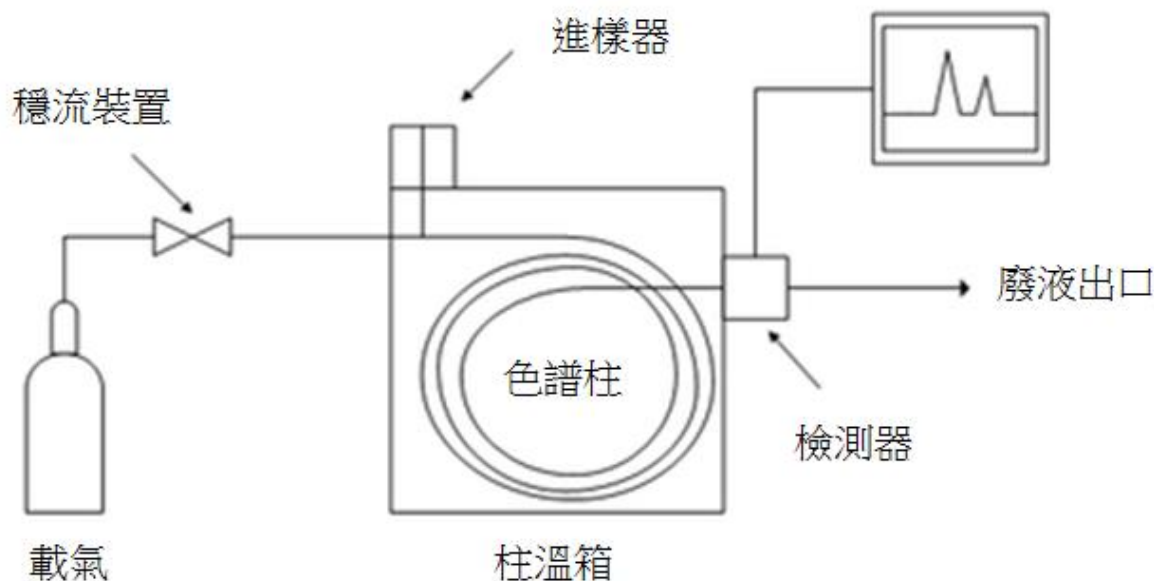
- 一般應用於指標成分的鑒別
- 以不同溶劑的配對比例調節指標成分於薄層板上移動距離



- 與對照溶液於薄層板上移動距離及斑點顏色作比對

氣相色譜法

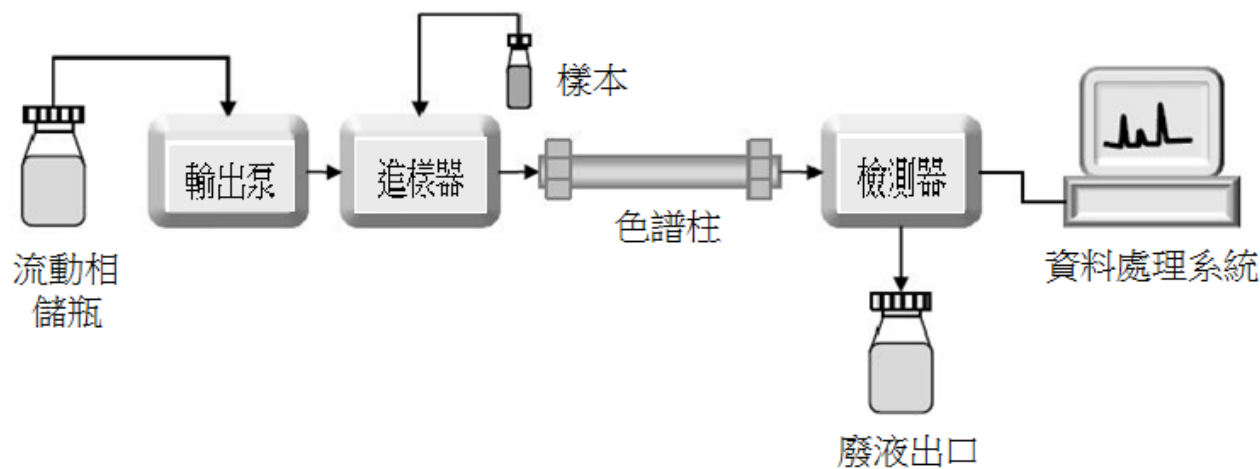
- 一般應用於揮發性成分的分析上
- 可用作定性及定量分析



- 選用不同的載體的色譜柱
- 通過溫度的改變達致指標成分與基質的分離

液相色譜法

- 可應用於一般指標成分的分析上
- 可用作定性及定量分析



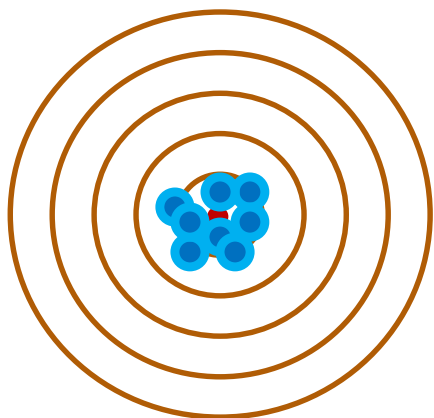
- 選用不同的載體的色譜柱
- 通過不同溶劑的配對比例達致指標成分與基質的分離

方法學考察的驗證內容

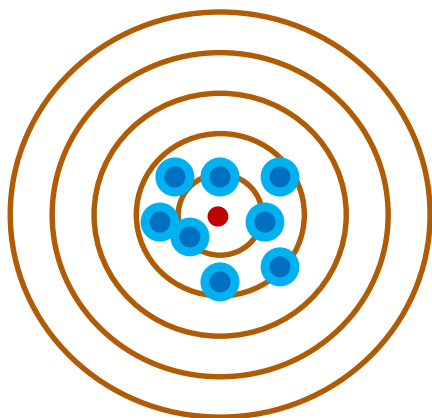
內容	項目	鑒別	雜質測定		含量測定及溶出量測定
			定量	限度	
準確度			+		+
精密度	重複性		+		+
	中間精密度		+		+
專屬性		+	+	+	+
檢測限				+	
定量限			+		
線性			+		+
範圍			+		+
耐用性		+	+	+	+

- 重現性（不同實驗室覆核檢驗）只有在該方法將被法定標準採用時做。
- 已有重現性驗證，則無須驗證中間精密度（變動日期、分析人員、設備等）。
- 如一種方法不夠專屬，可用其他分析方法予以補充。

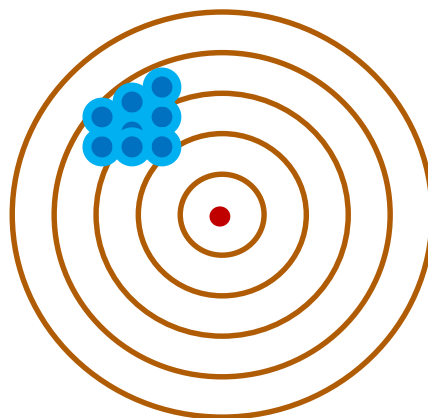
精密度與準確度



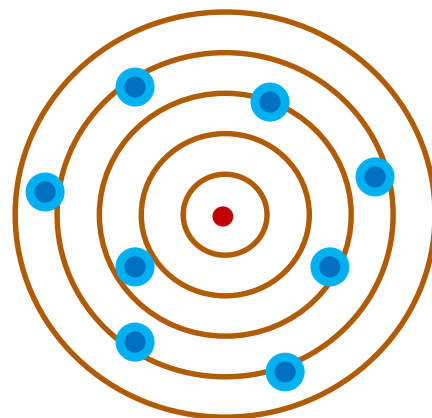
精密度與準確
度皆好



準確度良好，
但精密度差

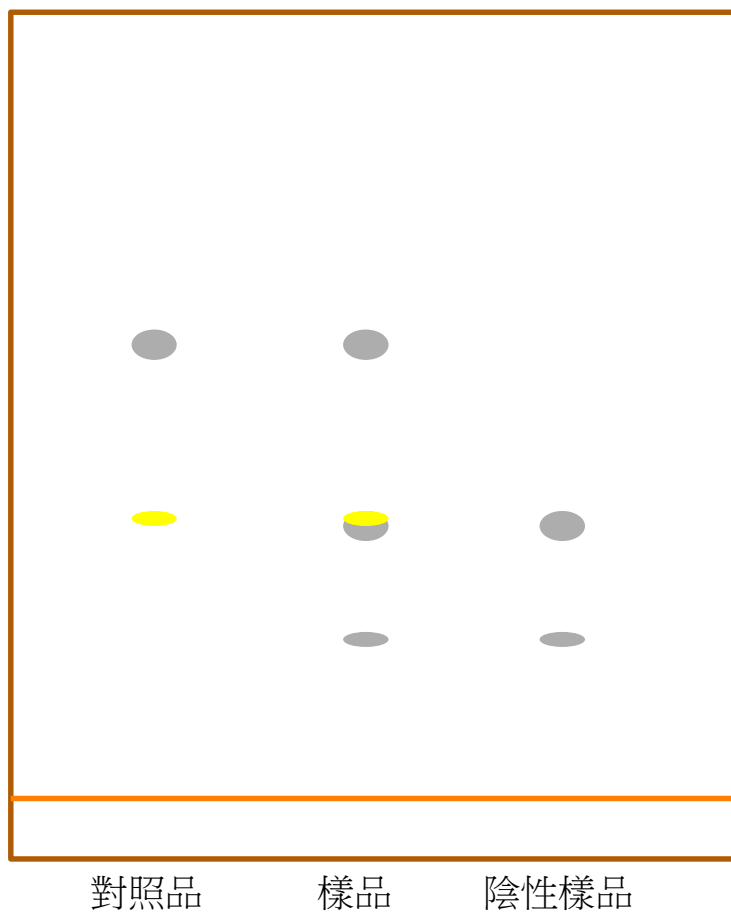


精密度良好，
但準確度差



精密度與準確
度均差

專屬性



專屬性符合要求

專屬性不符合要求

方法學考察的好處

- 確保選用的方法適用於特定產品上
- 避免出現假陽性結果
- 確保實驗結果誤差少



更有效反映產品的品質

穩定性試驗

- 穩定性試驗要求在一定的溫度、濕度、光照等條件下進行，這些放置條件的設置應充分考慮到藥品在貯存、運輸及使用過程中可能遇到的環境因素
- 一般按照品質標準及參考【中成藥註冊】品質性資料技術指引中建議考核項目進行相關試驗
- 試驗時點可參考【中成藥註冊】品質性資料技術指引
- 須採用3批銷售包裝的樣品進行

一般穩定性資料

- 適用於 2004 年 6 月 30 日前已在香港製造或銷售的固有藥類別及非固有藥類別的中成藥，但不適用於已更改或新增的註冊資料
- 置於室溫或藥品建議的貯存環境，定期進行檢驗，所得的結果可作為支持其中成藥有效期的依據
- 有效期最多不超過四年

加速穩定性試驗

- 2002年6月30日後在香港製造或銷售的中成藥須進行有關試驗
- 須置於高溫度(即 37°C - 40°C)及高濕度(即相對濕度 $75\pm 5\%$)的環境中，定期考察藥物質量的改變，以推斷其穩定性和有效期
- 試驗推斷的有效期限一般都不超過2年
- 如申請人已提交常溫穩定性試驗報告，可獲豁免提交此項報告

常溫穩定性試驗

- 適用於
 - 2004年6月30日後在香港製造或銷售的中成藥
 - 新藥類別的中成藥
 - 有效期超過四年的中成藥
- 須在銷售包裝條件下，置於常溫(即 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 相對濕度 $60 \pm 5\%$)的環境中，定期考察藥物質量的改變，以釐定該中成藥的穩定性和有效期

進行品質性試驗的場所水平要求

- 化驗所必須達到國際標準化組織所訂定的規範，即 ISO/IEC 17025
如有關化驗所已獲得
 - (i) 重金屬及有毒元素含量測試；
 - (ii) 微生物限度測試；及
 - (iii) 農藥殘留量測試；三項安全性測試的相關認可
- 內地國家食品藥品監督管理局及中藥組認同的內地藥檢所
- 中藥組接納6間本地化驗所及17間內地藥檢所發出的品質標準化驗報告及至少第一批藥品穩定性試驗報告

進行品質性試驗的場所水平要求

- 其餘批次藥品的穩定性試驗，可於
 - 上述的化驗場所進行
 - 符合《藥品生產質量管理規範》的製造商的場所
- 方法學考察
 - 中藥組未有訂出試驗場所的要求

- 詳細資料可瀏覽中醫藥管理委員會網頁
- 衛生署中醫藥事務部聯絡

地 址：	九龍觀塘巧明街100號Landmark East友邦九龍大樓16樓
查詢電話：	3904 9130
傳 真：	2319 2664

~完~

完整處方

- 須由負責生產工序的製造商發出，並須由該製造商蓋章確認
- 內容應包括
 - 原料(包括有效成分及輔料)的名稱及份量
 - 藥材名稱一般根據《中醫藥條例》附表1及附表2中藥材的名稱填寫，亦可按序參照《中華人民共和國藥典》、《中華本草》、《中華大辭典》、《中國藥材學》中所記載的藥材正名填寫
 - 輔料名稱根據原物理化性質資料填寫
 - 原料份量一般以處方投料量或百分比顯示
 - 該處方份量的總製成量

例子：

符合要求的完整處方標示方式

- 處方成分名稱及份量

製川烏	53.25g	穿山龍	106.5g
製草烏	53.25g	薏苡仁	106.5g
秦艽	53.25g	天南星(炙)	53.25g
白芷	53.25g	紅花	106.5g
甘草	53.25g	當歸	53.25g
粉萆薢	106.5g	徐長卿	159.75g

- 總製成量

製成1000粒，每粒0.3克

- 膠囊成分名稱及份量

來源：《國家食品藥品監督管理局標準》「骨刺消痛膠囊」 YBZ04572006

