

中成藥註冊品質標準及 穩定性試驗的技術要求

胡嘉欣博士
衛生署中醫藥事務部
科學主任（醫務）

2015年9月22日



香港特別行政區政府
衛生署中醫藥事務部

大綱

- 背景
- 品質標準的技術要求
- 方法學考察的技術要求
- 穩定性試驗的技術要求

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。

進行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，中藥組亦會接納其發出的藥品原料化驗報告、製成品的品質標準化驗報告及至少第一批藥品穩定性試驗報告。
- 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

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

化驗方法

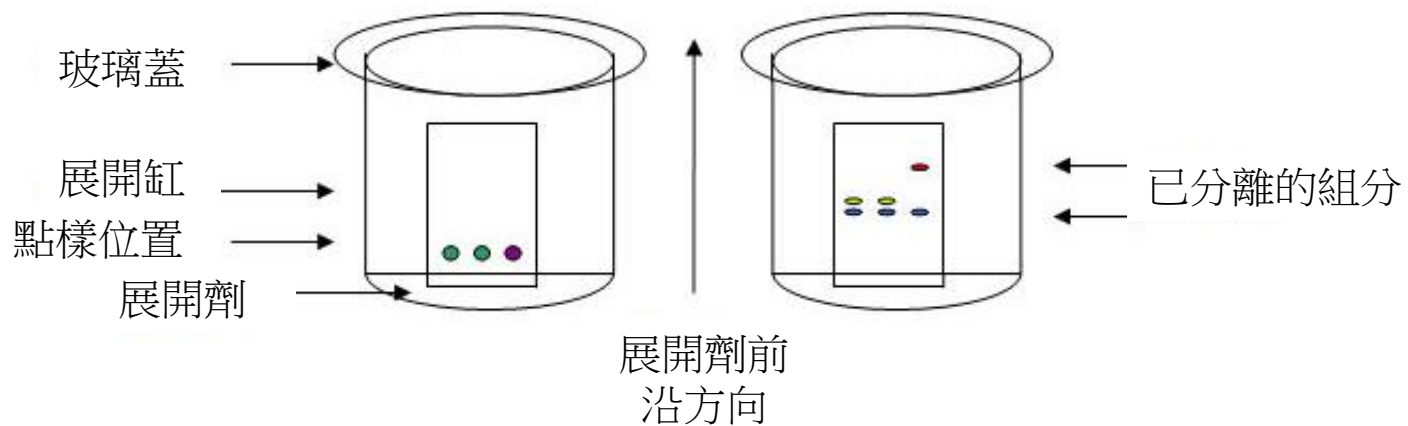
- 對照溶液的製備
- 供試品溶液的製備



- 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

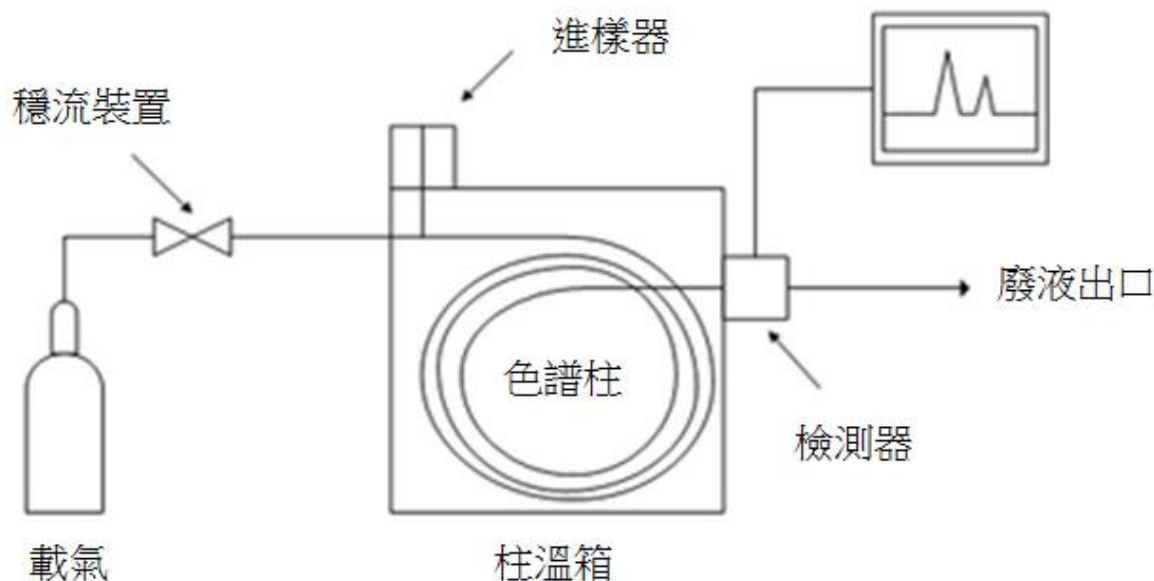
- 一般應用於指標成分的鑒別
- 以不同溶劑的配對比例調節指標成分於薄層板上移動距離



- 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

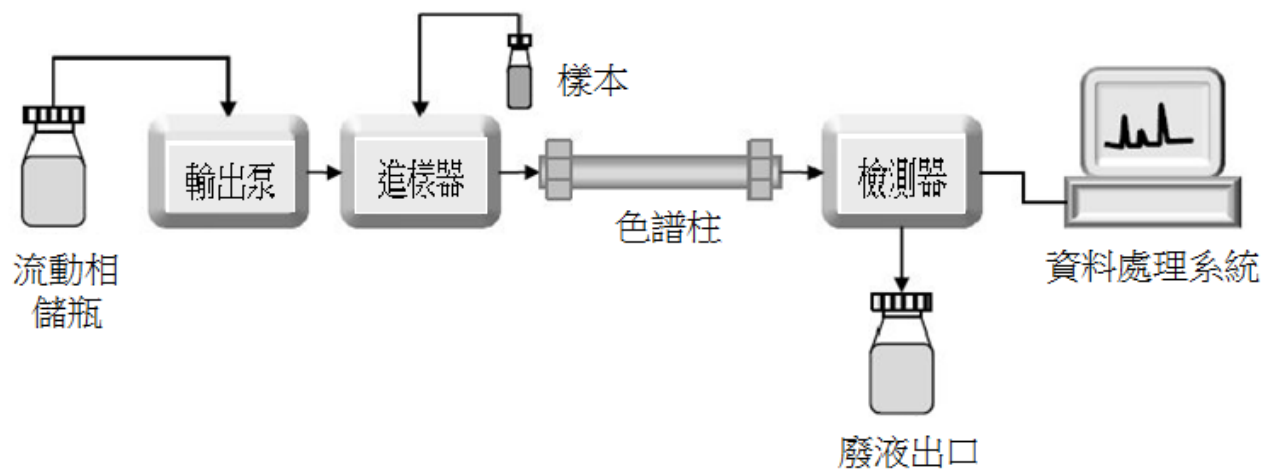
- 一般應用於揮發性成分的分析上
- 可用作定性及定量分析



- 根據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



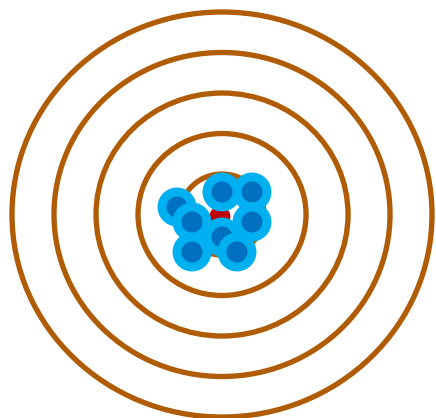
- 根據不同溶劑的配對比例達致指標成分與基質的分離

方法學考察的驗證內容

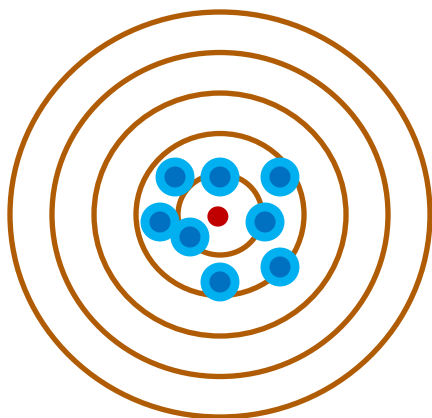
內容	項目	鑒別	限量檢查		含量測定及溶出量測定
			定量	限度	
準確度			+		+
精密度	重複性		+		+
	中間精密度		+		+
	重現性	+	+	+	+
專屬性		+	+	+	+
檢測限				+	
定量限			+		
線性			+		+
範圍			+		+
耐用性		+	+	+	+

- 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）。

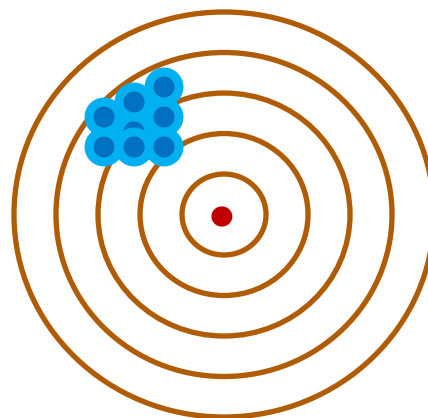
精密度與準確度



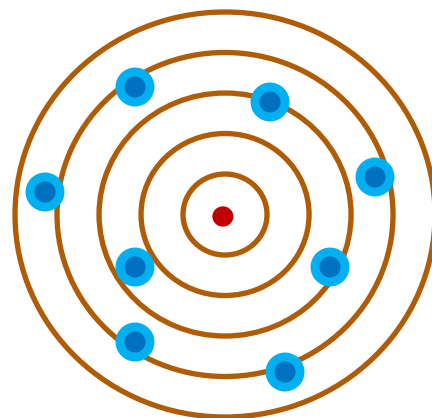
精密度與準確
度皆好



準確度良好，
但精密度差

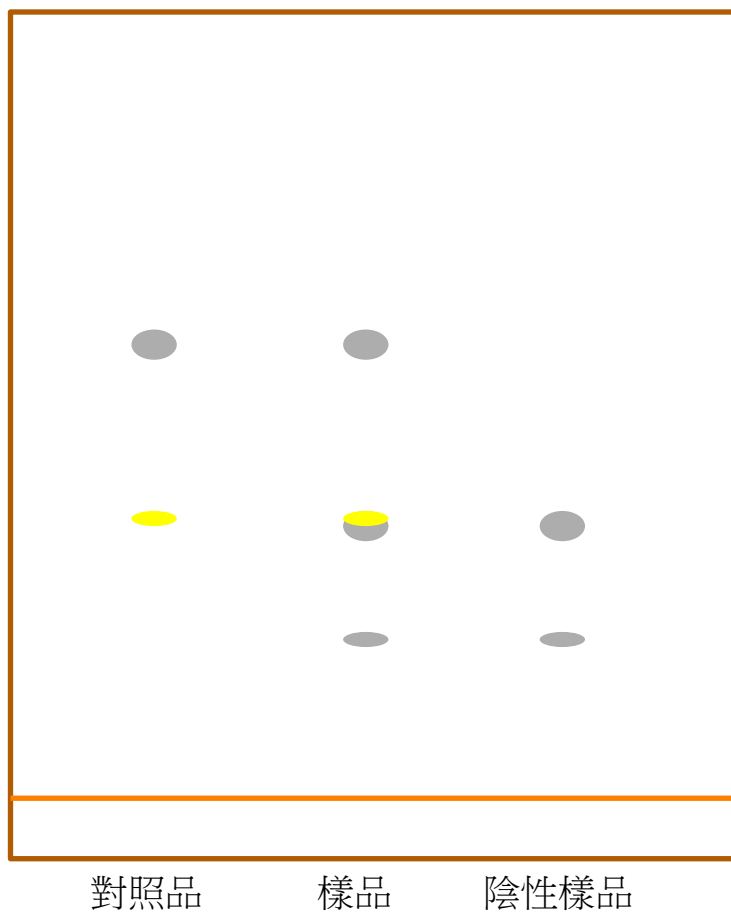


精密度良好，
但準確度差



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
- 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

~完~