

天然药物要求及质量控制

鞠爱春

定 义

中药：指在我国传统医药理论指导下使用的药用物质及其制剂

天然药物：指在现代医药理论指导下使用的天然药用物质及其制剂

——《药品注册管理办法》（2007年）附件1：
中药、天然药物注册分类及申报资料要求

天然药物：天然药物是指在现代医药理论指导下使用的天然药用物质及其制剂。其来源包括植物、动物和矿物，一般不包括来源于基因修饰动植物的物质、经微生物发酵或经化学等修饰的物质

——《天然药物新药研究技术要求》（2013年）

中药、天然药物的注册分类

新药

1. 未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成份及其制剂。
2. 新发现的药材及其制剂。
3. 新的中药材代用品。
4. 药材新的药用部位及其制剂。
5. 未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂。
6. 未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂。
7. 改变国内已上市销售中药、天然药物给药途径的制剂。
8. 改变国内已上市销售中药、天然药物剂型的制剂。
9. 仿制药。

按新药申请程序申报

天然药物研发和注册应遵循《药品注册管理办法》附件1的注册分类和相关要求

天然药物研发关注点

- 1、以现代医药理论指导临床试验方案设计与评价
- 2、活性成份的确定应有充分的依据
- 3、应有充分的试验数据说明处方合理性、非临床和临床的有
效性以及安全性
- 4、保证资源的可持续利用

天然药物研发一般要求

- 1、天然药物的研制应当符合现代医药理论，注重试验研究证据，体现临床应用价值，保证药物的安全有效和质量稳定均一。
- 2、为保障资源的可持续利用及保护生态环境，天然药物一般不应以野生动植物为原材料，若确需使用非重点保护野生动植物为原材料的，应提供相关研究资料证明相应品种的生产不会对资源及生态环境产生不利影响，如可使用不影响其生长、繁殖的药用部位为原材料等。
- 3、应对天然药物进行系统的化学成份研究，明确所含大类成份的结构类型及主要成份的结构，并应研究确定活性成份。
- 4、药理毒理学试验、早期临床试验用样品均应在固定工艺后制备，如不能保证中试样品与生产规模的样品基本一致，应该使用生产规模的样品进行以上研究。Ⅲ期临床试验用样品应采用生产规模的样品。应在申报资料中提供药理毒理试验所用受试物的配制、质量检查和贮存等相关资料。

天然药物研发一般要求

- 5、天然药物复方制剂是由多个提取物组成的制剂，各提取物应为已上市单方制剂的原料药。应采用主要药效学试验或毒理研究证明组方的合理性，必要时应说明处方组成之间的相互作用。
- 6、天然药物新药非临床安全性研究应遵循药物非临床研究质量管理规范（GLP），并在通过国家食品药品监督管理局认证的药物非临床安全性评价研究机构进行。
- 7、天然药物应进行体内过程的探索研究，以主要活性成份进行体内吸收、分布、代谢和排泄研究，了解其药代动力学基本特点。
- 8、天然药物应提供充分的非临床有效性和安全性研究资料，并进行作用机理研究。
- 9、天然药物临床有效性应当采用现代医学方法和标准进行评价，适应症应采用现代医学术语规范描述。天然药物临床试验应遵循药物临床试验质量管理规范（GCP），并在通过国家药物临床试验机构资格认证的机构进行。临床试验设计及评价标准需参照化学药品临床试验相关技术指导原则。

原材料

- **定义**：指制备制剂处方中提取物所用的起始原料。
- 应明确植物性原材料的基原、药用部位、产地、采收期、产地加工等信息。
- 应说明保证所用原材料质量符合要求的方法。
- 应提供由具资质单位出具的原材料的鉴定证明，及相关研究资料。
- 建立原材料的质量标准，明确原材料包装材料或容器、贮存条件及贮存期。
- 以动物性原材料入药的，应对相关病原微生物进行灭活等研究。

提取物

- **定义**：天然药物制剂处方中直接供制备制剂用的原料药。
- 应明确提取物制备前原材料的前处理方法及条件。
- 应研究确定合理的制备工艺，尽可能多地保留活性成份，减少杂质。
- 建立天然药物提取物的质量标准。
- 应研究确定提取物的包装材料或容器、贮存条件、有效期等。
- 应建立生产过程中所用材料的质量标准，明确处理方法及条件等。

制剂

- 应明确所用辅料的质量标准、来源、质量状况。
- 天然药物制剂应以提取物投料，明确保证批与批之间制剂质量稳定均一的措施和方法。
- 建立天然药物制剂的质量标准。应建立全面反映制剂质量的检测项目，反映不同批次之间制剂质量的稳定均一。
- 确定制剂的包装、贮存条件、有效期等，明确直接接触药品的包装材料或容器的质量标准及选用依据。
- 明确生产过程中所用材料的质量标准、处理方法及条件等。

上市前药学研究

- 保证上市后不同批次药品质量的稳定均一
- 药材质量控制方法保证原材料质量的相对稳定和资源的可持续利用
- 提取物及制剂的生产工艺成熟、稳定，相关质量控制方法，关键设备明确
- 建立完整的质量标准体系，在原材料、提取物及制剂质量标准中建立活性成份的检测方法
- 保证所用辅料、生产过程所用材料、直接接触药品的包装材料等的质量稳定。
- 明确原材料、提取物及制剂的包装材料、贮存条件及有效期（贮存期）
- 完成临床试验用样品与拟上市产品之间的质量对比研究，保证上市后药品的质量与临床试验用样品一致

药理毒理学研究

- 重视天然药物活性成份筛选，关注天然药物非临床有效性研究的剂量探索，进行天然药物作用机制和作用特点的研究。
- 对于单一有效成份制成的天然药物，应当提供**全套的毒理学研究资料**，并在毒理试验中伴随毒代动力学研究；**成份相对明确的多成份制成的天然药物**，鼓励进行毒代动力学探索研究。必要是应进行毒性机理探索研究
- **有效成份制成的天然药物**应进行非临床药代动力学研究。可参考《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》。
- **多成份天然药物**，鼓励选择其中能反映主要药效的主要活性成份进行非临床药代动力学探索性研究。
- 若临床试验有拟与其它药物联用的，应开展与已上市药品的**相互作用研究**。
- 天然药物复方制剂，应关注**组方合理性**研究，开展**配伍有效性**研究，证明配伍的科学性、合理性；应进行**复方配比研究**，证明配伍的最佳配比。
- 天然药物复方制剂的配伍配比研究，应以**探索并确定其药物特点及临床优势**为目标。

非临床有效性研究

非临床安全性研究

非临床药代动力学

复方制剂

临床研究

1. 进行天然药物临床试验的医师及其他相关人员应接受临床研究培训，具备相应的资格和能力。
2. 天然药物临床试验应当科学合理设计，应遵循随机、盲法和对照的设计原则。在符合伦理原则的前提下，应采用安慰剂对照。
3. 天然药物临床试验的有效性评价，需参照化学药品临床试验相关技术指导原则。
4. 天然药物临床试验应特别注重安全性评价，安全性指标设计应尽可能完善、合理，对已知的不良反应，包括文献、临床应用经验和毒理研究中的安全性提示，都应在临床试验设计中具体体现。
5. 天然药物的临床试验必须采取适当的措施以保护受试者，在知情同意书中要清楚地说明受试药物的特点。

质量保障体系建立目标：

保证中药注射剂安全、有效、稳定、可控

核心思想

- 好药是生产出来的，不是检验出来的
- 批次间一致性是评价药品质量的关键
- 中药注射剂质量保障要依靠生产技术、装备革新和完善的质量体系。

——提升质量控制水平

1、夯实基础研究，不断提高产品认识

2、建立有效的全产业链生产质量管理体系

5、加强上市后临床研究，指导临床合理用药

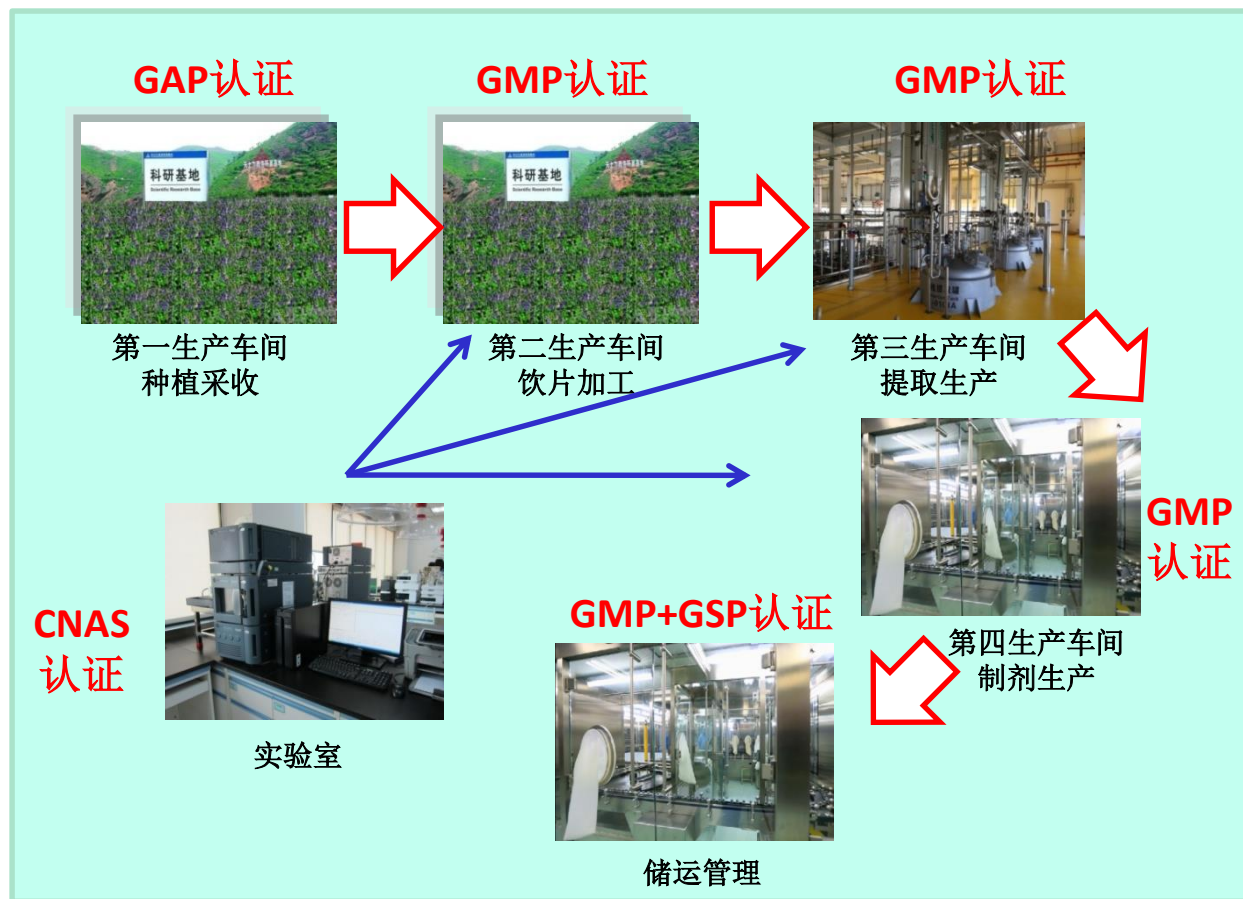


3、推动全过程标准化体系建设，持续完善药材、过程、产品标准

4、应用先进技术，开发生产控制策略，确保产品质量稳定可控

生产质量管理延伸到药品生产的全产业链

以GAP、GMP、GSP、CNAS管理体系为工具，从药材种植、加工到提取生产、制剂生产推行全产业链统一质量管理，从源头控制质量，降低风险。



生产技术管理延伸到药品全生命周期

将质量源于设计QbD的理念贯彻于药品生命周期的各个阶段



实施标准化管理

从药材评价、提取、制剂、设备设施、验证和临床应用等方面，全面实施标准化，来有效保证生产的均一、稳定，降低药品生产全过程质量风险。



管理流程标准化

推行标准化管理的范围包括质量管理体系，针对偏差、变更、验证、质量风险评估、客户反馈、放行等关键质量管理要素，按照全产业链管控模式从药材、提取、制剂建立统一的方针和流程。

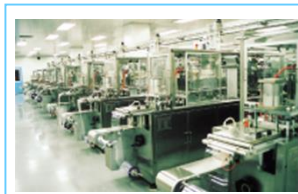
标准化流程 (SOPs)



药材生产管理



原料生产管理



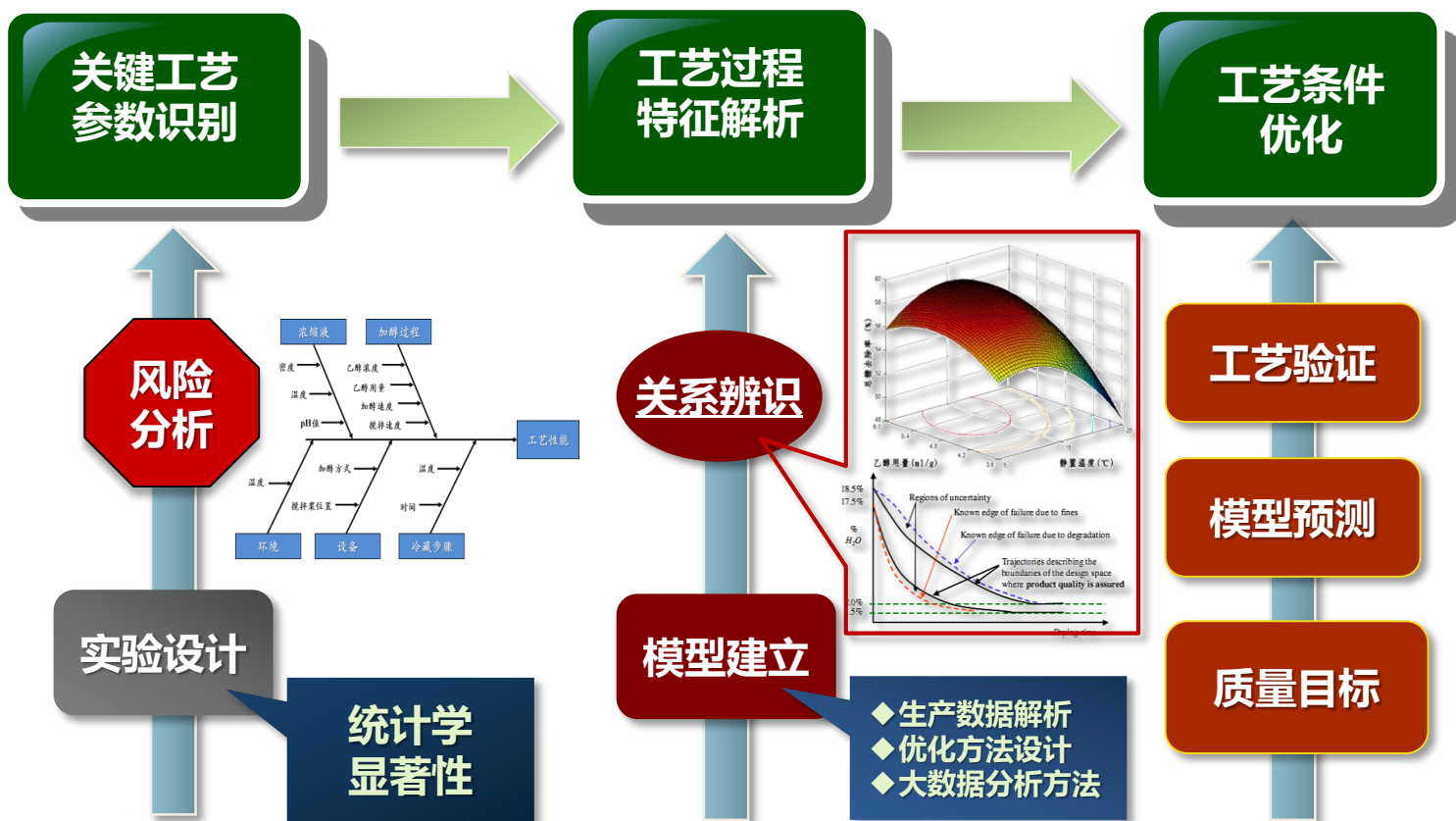
药品生产管理



实验室管理

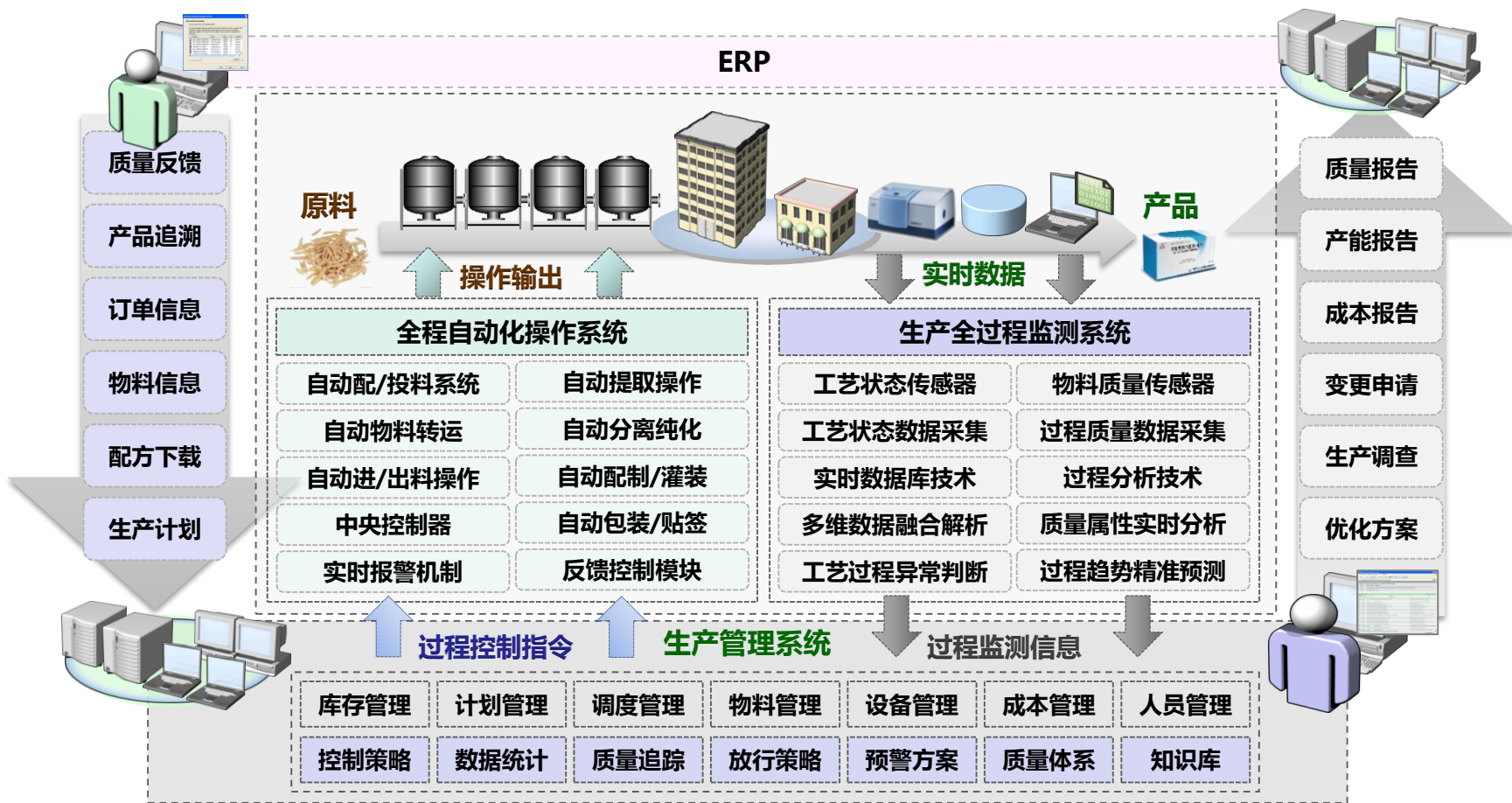
系统开展生产工艺研究

- 解析工艺参数与中间体及产品质量相关性
- 明确关键工艺参数及作用规律
- 持续优化工艺条件，细化工艺参数，稳定生产



构建立体化的生产及质量控制策略

建立生产全过程质量控制策略，集成ERP系统，生产管理系统、过程质量监测系统及自动化控制，确保产品质量稳定可控





创造健康·人人共享
TO SHARE THE JOY OF HEALTH WITH ALL

谢谢！