

中药材生产的工程化和可控化研究

秦路平, 郑汉臣(第二军医大学药学院, 上海 200433)

中图分类号: R282.4

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2000)05-0268-02

1 《美国FDA植物药申请指南》(草案)与中草药走向美国市场的对策

美国植物产品分为IND申请和NDA申请。IND的申报材料应包括以下4个方面:(1)临床应用情况;(2)化学、制备和控制(CMC);(3)药理学和毒理学;(4)临床计划书及其数据。在这4个方面中,中药进入美国的市场的主要障碍在CMC部分。

FDA对植物药的CMC部分的要求为四方面的内容:(1)生药;(2)植物药中间品;(3)植物药成品;(4)cGMP(现行优良的生产规范)。

1.1 I/II期临床对CMC的要求

1.1.1 生药 每个生药应当按照要求进行描述(基源、部位、形状和显微特征、有效成分或特征性成分、当前来源、濒危物种等)。如果所用的植物药没有用药历史或含有专控的物质(各国明文规定的控制物质),须说明之。要对植物、药用部位进行适当的鉴定和鉴别。所用的某植物多于一个变种或一个来源者,需指定。每批植物及其药用部位的标本应当留样。还应提供如下的资料:(1)权威证明;(2)药农和供药者,提供药农和供药者的姓名和地址;(3)采集、清洗、干燥、保存过程等;(4)装卸、运输和储藏。

1.1.2 植物药中间品 植物药中间品可以由1种或数种生药作为一种“单一草药”或“多个草药”的植物药中间品来分别制备,即可用“合煎”或“分煎”形式制备中间品,应包括:(1)定性描述;(2)定量描述;(3)生产者;(4)生产过程,应标明生产过程的类型;(5)稳定性试验;(6)容器标签。

1.1.3 植物药成品 如果植物药中间品进行深加工,应提交下述资料:(1)描述;(2)成分和组成;(3)生产者;(4)生产过程;(5)质量控制试验;(6)稳定性试验;(7)容器标签。

1.1.4 cGMP植物药中间品和药品应根据现行GMP标准进行生产。

1.2 III期临床阶段对CMC的要求

1.2.1 生药 (1)描述;(2)化学特性;(3)加工过程;(4)质量控制说明书;(5)对照样品;(6)测试报告;(7)储藏条件。

1.2.2 植物药中间品 新增加的内容有:(1)化学特性;(2)药材入选标准,类似上述标准是由中间品生产者建立

的标准;(3)加工过程,要提供植物中间品生产过程的详细资料。(4)质控试验,新增加的内容包括活性成分或特征性成分的化学鉴别;灰分、含水量、重金属含量,如果用过放射性同位素,应测定同位素污染,杀虫剂残留;(5)分析方法;(6)对照标准;(7)批分析。

1.2.3 成品 与I/II期临床的要求相比较,新增加的内容有:(1)生产工艺;(2)质量控制试验;(3)分析方法;(4)批分析;(5)容器和密闭。

1.2.4 GMP

1.3 申报新药前对CMC的要求

III期临床结束后,申请者准备提交NDA申请,必须达到下述5项要求。

1.3.1 已建立足够的生药质量控制措施。

1.3.2 生产工艺已确定和批准生效,严格地建立了标准程序控制。

1.3.3 植物中间品和成品应能达到批与批的生产可重复性。

1.3.4 每个生药、中间品和成品的对照标准已确定和留样。

1.3.5 加速稳定性试验方法已能确切地监控中间品和成品的稳定性。

1.4 可开展的具体工作

2 影响中药材品质的自然因素

2.1 植物基原对中药材品质的影响 同名异物现象、掺假现象、中药材品种的历史演变、地区用药习惯不同、新兴品种和代用品。

2.2 植物生长发育对中药材品质的影响 物候期的影响、个体发育年龄的影响、有效成分在器官中的分布差异的影响。

2.3 遗传因素对中药材品质的影响

2.3.1 药用植物化学成分的种内变异 化学宗:在一个种内化学上不同的种群称化学宗(chemical races或chemodemes),又常称为生理变种(physiarietas)、化学变种(chemovarietas)或化学型(chemotypes)。

2.3.2 植物种类化学成分变异途径的讨论 环境饰变、遗传重组(基因重组)、突变(基因突变和染色体突变)。

2.3.4 环境因素对中药材品质的影响 光照、温度、降水量(降雨及降雪量)、土壤条件、海拔高度和地球纬度的影响等。

3 中药材的采收、加工与贮藏

3.1 适宜采收期的寻找

3.2 “最大持续产量”(maximum sustained yield, MSY) 原则

3.3 采收中应注意的事项 扩大药用部分、保护野生动植物资源。

3.4 中药材的加工、干燥、贮藏 产地加工; 干燥: 晒干、烘干、阴干、远红外干燥、微波干燥。贮藏与保管: 药材的防霉和防虫; 药材的其他变质及预防(变色、泛油)。药材贮藏的新技术应用: 气调贮藏、应用除氧剂保护中药和核辐射灭菌等。

4 中药材生产质量管理规范(GAP) 指导原则

4.1 总则

4.2 产地环境生态

4.3 种质和繁殖材料

4.4 栽培与饲养管理 A. 药用植物栽培管理; B. 药用动物饲养管理。

4.5 采收及产地加工

4.6 包装、运输与贮藏

4.7 质量管理

4.8 人员及设备

4.9 文件及档案管理

4.10 附则

5 药用植物种质资源与中药材优良品种选育

5.1 药用植物种质资源研究的必要性

5.2 种质资源的概念

种质资源(gemoplasm resource)也称遗传资源(genetic resources),具体对某一物种而言,种质资源包括栽培品种(类型)、野生种、近缘野生种在内的所有可利用的遗传材料,它与当今国际上生物多样性(biodiversity)的概念中的种内遗传多样性(genetic diversity)是相对应的。

5.3 药用植物种质资源研究内容

5.3.1 种质资源的调查、收集和整理,建立种质资源描述系统。

5.3.2 种质资源的保存技术研究。

5.3.3 种质资源的鉴定和评价研究:(1)种质资源遗传多样性鉴定;(2)产量和质量的鉴定:单株生产力的鉴定:生育期的鉴定:质量鉴定。(3)抗病虫害性的鉴定;(4)抗逆境性鉴定。

5.4 药用植物育种和良种繁育

5.4.1 品种混杂、退化的原因:机械混杂、生物学混杂、自然突变和品种遗传性变异、长期的无性繁殖和近亲繁殖、不科学的留种、病毒感染。

5.4.2 防止品种退化、提高种性的技术措施:严防机械混杂、防止生物学混杂、加强人工选择、施行科学留种。

5.4.4 建立完整的良种繁育制度:品种审定制度、良种繁育制度、种子检验和种子检疫制度。

5.4.5 加速扩大良种的数量:育苗移栽法、稀播稀植法、

有性繁殖和无性繁殖相结合、利用组织培养的方法来提
高繁殖系数。

5.5 中药材种子标准化

种子标准化(seed standardization)是通过科学实验和总结生产实践经验,对药用植物优良品种和种子的特征特性、种子生产、种子质量、种子检验方法及种子包装运输、贮藏等方面作出科学、合理、明确的技术规定,制定出一系列先进、可行的技术标准,并在种子生产、使用管理过程中贯彻执行。

5.5.1 种子标准化的内容:优良品种标准,原种(良种)生产技术规程,种子质量分级标准,种子检验规程和种子包装、运输、贮藏标准。

5.5.2 种子检验的内容和程序

5.6 中药材栽培技术标准操作规程制定的方法:主题内容和适用范围;适宜栽培区域;栽培技术;采收与加工;栽培历。

6 加强药用植物保护,建设绿色药材生产基地

6.1 农药残毒造成的原因

(1)药材品种多、病虫害种类多、农药品种多;(2)不实的农药宣传,一些介绍农药使用的书籍老化;(3)由于某些农药长期单一使用,导致抗性害虫和抗性病菌普遍产生,不断提高农药的使用量和使用浓度,增加使用次数,不注意安全间隔期。(4)有些农药质量差,农药制品的纯度不合标准。(5)过去大量使用高残留农药以及工业污染等也可能导致药材被污染。(6)没有属于本行业自己的中药材农药安全使用规定和农药合理使用实施细则,使基层生产和管理部门难以监督、检查和指导。(7)没有属于本行业自己的药材农药残毒检测机构。

6.2

对策 农药使用规定、田间实施细则以及残毒检测。

6.3 药材农药安全使用建议

6.3.1 禁止在药材上使用的农药:高毒农药、高残留农药、有三致作用的农药。

6.3.2 可以在药材上使用、但有一定限制的农药:拟除虫菌酯类农药、乙酰甲胺磷、三氯杀螨醇。

6.3.3 推荐使用的农药:植物性农药:苦参素(苦参)、茄果净(苦楝)、蛔蒿素(蛔蒿)、必效散(大黄)。微生物农药:苏芸金杆菌(简称BT,包括BT乳剂、青虫菌、杀螟杆菌)、白僵菌等。

6.4 建立、健全药材农药残留标准与农药检测中心

6.4.1 建立、健全药材农药残留限量标准

6.4.2 建立属于本行业的农药监管、检测中心

6.5 关于药材绿色基地建设的建议

6.5.1 背景和理由

6.5.2 发展目标

6.5.3 配套技术及政策