附件1

**中药辐照灭菌技术指导原则（征求意见稿）**

**目　　录**

一、概述

二、基本原则及要求

三、辐照装置

四、辐照剂量

五、辐照检测

六、参考文献

七、著者

八、附件

**一、概述**

为指导和规范辐照技术在中药灭菌中的正确应用，保证中药的安全性、有效性，特制定本指导原则。

本指导原则的辐照灭菌是指利用γ射线或是以电子加速器产生的高能电子束或转换成的射线杀灭微生物的过程，作为药品生产过程中降低药品微生物负载的一种辅助手段。

本指导原则包括中药辐照灭菌基本原则及要求、辐照装置、辐照剂量和辐照检测等内容，适用于采用辐照灭菌的中药新药及灭菌方法变更为辐照灭菌的已上市中药。

**二、基本原则及要求**

**（一）“必要、科学、合理”原则**

中药采用辐照灭菌应充分说明其必要性，该方法应是在其他常用灭菌方法无法满足要求的情况下而采用，且不得重复照射。申请人需要对产品研发和生产、产品性质等有全面和准确的了解。如采用辐照灭菌，应针对辐照灭菌对产品质量、稳定性、生物学性质等方面影响进行全面研究和评估，通过提供的研究资料说明采用辐照灭菌的必要性、科学性和合理性。如处方药味含有结构不稳定成分的，应进行有针对性的研究，考察辐照灭菌前后有效成分或指标成分的变化情况。

**（二）“安全、有效、稳定”原则**

中药采用辐照灭菌应以不影响原料或制剂的安全性、有效性及稳定性为原则。需要通过一定的研究工作考察和评估辐照灭菌对中药安全性、有效性及稳定性的影响。

（1）应进行辐照前后的对比研究，包括采用指纹图谱等方法，尽可能全面地反映辐照灭菌前后药品所含成分种类或含量的变化情况。必要时，应采用与适应症相关的药效指标，比较辐照灭菌前后药品有效性的差异，或开展安全性研究。

（2）对于毒性饮片或处方中含有毒性饮片的半成品，若采用辐照灭菌，应关注辐照灭菌对药品安全性的影响。

（3）已上市中成药变更灭菌工艺，如改用辐照灭菌前后样品的药用物质基础发生改变的，应按《已上市中药变更研究技术指导原则（一）》的相应要求进行研究。

**（三）严格执行GMP的管理要求**

辐照灭菌技术不能替代药品生产的GMP管理，中药药品生产过程中必须严格执行GMP规范，各个生产环节应设置降低微生物负载的措施，严格原料药材的挑选、清洁、炮制等加工环节，不应当将采用辐照灭菌作为降低药品微生物负载的唯一途径。药品生产企业应制定灭菌过程控制文件，包括每一灭菌批的灭菌过程参数记录及包含产品名称、批号、含水量、初始含菌量、辐照灭菌后含菌量、包装材质、包装规格等在内的样品记录，灭菌记录应可追溯到中药产品的每一生产批。

**三、辐照装置**

应选择按中华人民共和国国务院令（第449号）《放射性同位素与射线装置安全和防护条例》（2005）验收、许可登记，且获得《辐射安全许可证》的辐照装置进行中药辐照灭菌。中药生产企业应加强辐照单位审计，并要求辐照单位提供包括辐照产品名称、批号、堆积方式、辐照日期、辐照目的、吸收剂量率、辐照时间、总体平均剂量及保证剂量均匀分布的措施等在内的辐照产品记录。

适用于中药辐照的电离辐射有：(1) 60Co等放射性核素产生的γ射线；(2) 电子加速器产生的能量低于5MeV的X射线；(3) 电子加速器产生的能量低于10MeV的电子束。可采用静态辐照、动态辐照（包括动态步进辐照及产品流动辐照）等辐照方式。

**四、辐照剂量**

应分析产品特征，综合考虑处方组成、所含成分类别、微生物负载及抗性等情况，以及国内外的研究报道和实际生产中积累的数据，全面分析和评估辐照对药用物质基础、药物安全性和有效性的影响，确定拟采用的辐照剂量。

建议尽可能采用低剂量辐照灭菌，中药辐照剂量原则上不超过10kGy。紫菀、锦灯笼、乳香、天竺黄、补骨脂等原料药材、饮片、药粉，以及含有上述一种或多种原料的中药半成品或成品建议辐照剂量不超过3kGy。

龙胆、秦艽原料药材、饮片、药粉及含有龙胆、秦艽的半成品或成品不得辐照。

**五、辐照检测**

中药生产企业可根据品种的特点建立相应的辐照检测方法，对经辐照的原辅料、半成品进行辐照检测。对含有药材原粉的原料及半成品，若经过1kGy或以上剂量辐照的鉴别，可参考采用光释光鉴别法（见附件）。

**六、参考文献**

1.《60Co辐射中药灭菌剂量标准》，卫药发[1997]第38号。

2. 国标：

GB 17568γ辐照装置设计建造和使用规范

GB/T 25306辐射加工用电子加速器工程通用规范

GB 16334γ辐照装置食品加工实用剂量学导则

GB/T 18524 食品辐照通用技术要求

GB/T 16841 能量为300keV~25MeV电子束辐射加工装置剂量学导则

GB 7718 预包装食品标签通则

GB/T 15446 辐射加工剂量学术语

**七、著者**
　　《中药辐照灭菌技术指导原则》课题研究组

**八、附件附件**

**光释光鉴别法**

本方法适用于药材、含生药原粉固体制剂是否经过1kGy或以上剂量电离辐射（辐照）的鉴别。

药材、含生药原粉固体制剂通常含有或携带矿物质（无机物、硅酸盐等），当受到电离辐射（辐照）时，这些矿物质通过其结构空隙或杂质中的载体储存能量。当受到激发光刺激时，这些储存的能量会以光子的形式释放出来。光释光鉴别法是根据释放光子数的多少来鉴别药材及含生药原粉固体制剂是否经过电离辐射。

**一、仪器与用具**

1.光刺激发光（PSL）系统：由脉冲激发光源（红外激发光源）、样品室、检测探头、光子计数系统及控制单元组成，如“SURRC PPSL辐照食品检测仪”。

2. 带盖皮氏皿（直径50mm）

3. 辐照源：用于校正PSL测定前，对样品进行一定剂量的辐照。辐照源为60Co，辐照剂量为1kGy；或为X射线辐照器（如CXR160型），辐照剂量为1kGy。

4**.** 阴性/阳性参照物：辣椒粉，未辐照（0kGy）与经辐照（8kGy），用于检查和校正仪器。

**二、测定步骤**

**1. 供试品处理（避光操作）**

（1）药材：将药材粉碎成细粉，混匀。通常取约2g，称定，平铺于皮氏皿中，盖上盖子，以防灰尘，待测。

（2）中成药：将中成药研磨成细粉，对于难以研磨成细粉的样品，如大蜜丸，尽量弄成小颗粒，混匀。通常取约2g，称定，平铺于皮氏皿中，盖上盖子，以防灰尘，待测。

**2. 仪器校正**

按以下顺序测定相应计数，以保证仪器状态正常。采集频率为1.0次/秒，采集时间为60秒。

（1）暗计数：无光刺激时测得样品室的光子计数率，应小于50。

（2）空容器计数：测定无样品的空皮氏皿PSL读数，应小于700，从而保证容器无污染。

（3）阴性参照物计数：称取未经辐照的辣椒粉参照物约2g，称定，平铺于皮氏皿中，测得计数值，应小于700。

（4）阳性参照物计数：称取经辐照的辣椒粉参照物约2g，称定，平铺于皮氏皿中，测得计数值，应大于5000。

**3. 供试品测定（避光操作）**

（1）筛查PSL测定：取同一供试品3份，测定各自PSL值。

（2）校正PSL测定：筛查PSL测定后的样品，盖上皮氏皿盖子，以防样品的损失或污染，将该样品置于60Co或X射线辐照器，经1kGy剂量照射后，再次测定各自PSL值。

（3）F值计算：计算校正PSL值与相应筛查PSL值的比值，得到F值。

**4. 结果判定**

按照筛查PSL值和F值判别样品是否经过辐照处理（表1）。如果三份供试品F值中有小于10也有大于10的情形出现，则再称取样品3份进行测定，以6份样品F值的平均值进行结果判定，以排除假阳性结果。

表1 判断标准

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 筛查PSL平均值 | 校正PSL值 | F平均值 | 结果判定 |
| ＜700 | / | / | 阴性 |
| ≥700 | 与筛查PSL接近 | ＜10 | 阳性 |
| 较筛查PSL有明显增加 | ≥10 | 阴性 |

**三、方法学验证**

1. 方法适用性考察

采用辐照中药光释光鉴别法对不同产地或来源的3批以上药材及对应制备的经不同剂量（1kGy、3kGy 、6kGy和10kGy）辐照处理的阳性样品进行测定，考察该鉴别方法的适用性。

2. 影响因素考察

考察辐照中药光释光鉴别法的影响因素，包括供试品处理（取样量、待测样品的粒度）、测定条件（采集时间）、校正辐照剂量，保证实验方法的准确性。

3. 精密度考察

（1）重复性

分别考察3批未经辐照处理和3批已经辐照处理的供试品，每批供试品分别称取6份进行测定，分别依据每份测定结果进行判定。阳性样品每批6份的判定结果应一致。

（2）重现性

实验结果在2家或以上实验室能够重现。

**四、注意事项**

1. 本方法基于样品中所残留的矿物质进行测定，矿物质种类和数量影响方法的灵敏度。药材和含生药原粉的固体制剂通常有矿物质残留，故适用于本方法；全浸膏入药的固体制剂、半固体及液体制剂均经过提取，基本没有矿物质残留，故不适用本方法。

2. 样品处理成较细颗粒时，其矿物质可充分暴露，可提高含有较少矿物质或对辐照处理灵敏度低品种的检测灵敏度。对于难以磨成细粉的样品，其样品的处理具体见各品种项下。取样量为2g时，基本上使不同药用部位、不同质地的样品完全覆盖于皮氏皿的底部，从而接受相同的光刺激表面积。不同品种的取样量具体见各品种项下，以使供试样品能完全覆盖于皮氏皿的底部、样品厚度约2~4mm为宜。

3. 样品推入样品槽测定时尽量保持平稳，防止样品粉末抖动；测定过程中应经常清理样品室抽屉内的粉尘，在测定了数批样品尤其是阳性样品后，取空皮氏皿或阴性参照物进行测定，应小于700。若空白读数稍微超过700，经清理后读数仍没降至700以下，可执行测定操作多次，残留粉尘经红外光多次激发，PSL读数逐渐下降，直至消除污染。当样品槽顶部污染了阳性样品，常规清理不能起效时，应卸下仪器底座对样品槽顶部的透光玻璃进行清理。

在卸下仪器底座对样品槽顶部的透光玻璃进行清理时，由于有光线进入了光电倍增管，暗计数值会非常大（正常要求小于50），建议放置过夜使暗计数达到50以下再使用。清理过程建议避光操作，对样品槽顶部透光玻璃的清理不宜经常进行。

4. 参考欧盟EN 13751标准中推荐草药和香料的阈值及根据大量中药材对不同辐照剂量敏感度的统计分析、稳定性考察结果等设定未被辐照样品的阈值（信号强度小于700计数/60秒）和F值（以10为界限区分未辐照样品与经辐照样品）。阈值及F值水平与仪器的灵敏度、样品接受光刺激的表面积（皮氏皿大小）、采集时间（60秒）和校正辐照剂量（1kGy）具有相关性。