新疆维吾尔自治区医疗机构中药民族药

制剂配制工艺研究技术指导原则

（修订征求意见稿）

一、概述

根据《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》、《新疆维吾尔自治区实施〈医疗机构制剂注册管理办法（试行）〉细则》有关要求，参照国家药品监督管理局颁布的中药、天然药物相关研究技术指导原则，结合医疗机构中药民族药制剂特点，制定本技术指导原则。配制工艺的研究是医疗机构中药民族药制剂研发的一个关键环节，配制工艺的科学合理，直接关系到制剂的安全有效，并与制剂质量的可控和稳定密切相关。本指导原则主要阐述医疗机构中药民族药制剂配制工艺研究的基本思路和方法，为配制工艺研究提供基本的技术帮助与指导。

申请人应在中医药（民族医药）理论指导下，根据临床用药需求、处方组成、药物性质及剂型特点，尊重传统用药经验，结合现代技术与生产实际进行必要的研究，以明确工艺路线和具体工艺参数，做到工艺合理、可行、药品质量均一稳定可控，切实保障药品的安全、有效。

适用范围：按照《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》拟取得制剂注册批准文号的中药（民族药）制剂；按照《新疆维吾尔自治区医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理实施细则（试行）》拟取得应用传统工艺配制制剂备案号品种的配制可参照其执行。

本指导原则基本内容包括以下六部分：剂型选择、中药原料的来源与前处理研究、制剂工艺研究、直接接触制剂的包装材料（容器）的选择、无菌制剂的要求和附注。

二、剂型选择

剂型选择应借鉴前期用药经验，以满足临床治疗和应用需要为宗旨。根据临床需要及用药对象、处方组成及剂量和理化性质等综合分析，通过文献或试验资料确定选择剂型，充分阐述剂型选择的科学性、合理性、必要性。剂型的选择应主要考虑以下四个方面：

（一）临床需要及用药对象

应考虑不同剂型可能适用于不同的临床病证需要，以及用药对象的顺应性和生理情况等。

（二）制剂成型所用原料的性质和用量

中药民族药制剂有效成分复杂，各成分溶解性、稳定性以及在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程各不相同，应根据药物的性质选择适宜的剂型。

选择剂型时应考虑处方量、制剂成型所用原料的量及性质、临床用药剂量以及不同剂型的载药量。

（三）安全性

选择剂型时需充分考虑药物安全性。应关注剂型因素和给药途径可能产生的安全隐患（包括毒性和副作用）。

（四）制剂的规格设计

制剂的规格设计应与临床治疗剂量相匹配。一般单剂量制剂，选择规格应不得小于单次最小用量，不得大于单次最大用量。

根据所选择的剂型、药味理化性质设计工艺路线，医疗机构应具备与所选择配制剂型、规格、包装相适应的配制及包装条件和环境（委托配制的除外）。

三、制剂原料的来源与前处理研究

（一）原料

1.中药民族药制剂的原料应为中药民族药药材、饮片和提取物。

2.中药民族药药材、饮片应提供来源的相关证明性文件。实施批准文号管理的饮片必须具有批准文号。来自濒危物种的药材应符合国家相关规定，并特别注意来源的合法性。中药民族药药材原则上应固定基原、产地，鼓励使用道地药材；制剂中使用的原料应符合法定标准，包括《中国药典》、部颁标准、新疆维吾尔自治区药材标准及中药饮片炮制规范等。

3.中药民族药提取物可自行提取或购买。如为自行提取，应提供其制备方法、质量标准（若无国家药品标准，其提取物质量标准附在制剂质量标准后面同时申报）及相关研究资料；也可购买已有单独国家药品标准的提取物，应提供其来源的相关证明性文件和质量标准。

（二）前处理

医疗机构如将中药民族药药材按法定标准或炮制规范炮制后投料，应明确饮片炮制方法、工艺参数、炮制设备、生产过程质量控制方法、批量、收率及包装、贮藏条件等。药材前处理方法包括：净制、切制、炮炙、灭菌等。饮片炮制研究应根据中医药（民族医药）理论、临床用药及制剂配制的需求，符合《中药新药用饮片炮制研究技术指导原则》相关要求。炮制技术应按《中国药典》《新疆维吾尔自治区中药饮片炮制规范》等要求进行，如采用未收载的炮制方法应提供方法来源及研究资料。

四、制剂工艺研究

（一）粉碎工艺研究

如需对饮片进行粉碎，应通过研究，明确饮片粉碎方法、设备及工艺参数，说明粉碎粒度要求和依据以及出粉率的合理性。含挥发性成分药材的粉碎应注意粉碎温度；含糖或胶质较多且质地柔软的饮片应注意粉碎方法；毒性药材应单独粉碎。

（二）灭菌工艺研究

如需进行灭菌处理，应通过研究，选择合适的灭菌方式，明确工艺条件和参数等，确定相关质量控制要求。

（三）提取纯化与浓缩干燥研究

为确保临床疗效、降低服用量、便于制剂成型等，一般需要经过提取纯化与浓缩干燥处理。研究过程中应注重中医组方配伍理论和临床传统应用经验、与药物有效性和安全性的关联性，关注组方药味相互作用，饮片、中间产物和终产品的量值传递；考虑规模化生产的可行性，以及节能降耗，环境友好等要求。

1．工艺路线选择

（1）提取工艺

应在充分理解中药传统应用方式（如合煎、分煎、先煎、后下等）的基础上，考虑饮片特点、有效成分性质以及剂型的要求，关注有效成分、有毒成分、浸出物的性质和其他质量属性的量值传递。提取工艺包括煎煮、回流、渗漉、浸泡、蒸馏等。提取溶剂一般应是水或醇。

（2）纯化工艺

可依据中药民族药传统用药经验或根据药物中已确认的一些有效成分的存在状态、极性、溶解性等设计科学、合理、稳定、可行的工艺。纯化工艺包括醇/水沉、滤过、离心等。

（3）浓缩与干燥工艺

依据物料的理化性质、制剂的要求，结合影响浓缩、干燥效果的因素，选择相应工艺，使所得产物达到要求的相对密度或含水量，以便于制剂成型。

2．工艺条件的优化

工艺条件的优选可采用经典的比较法，也可选用正交设计或其他科学的方法进行。应采用具有代表性、可量化的综合性评价指标。应根据具体品种的情况选择并固定工艺流程及其所用设备。工艺条件研究中应关注工艺参数与产品质量的关系，确定关键工艺参数及范围。

（1）提取工艺

一般对溶媒种类（包括浓度）、溶媒用量、提取时间、温度及次数等进行考察。对渗漉提取法，可用渗漉收集量的考察代替溶媒用量的考察。

（2）纯化工艺

醇/水沉工艺需考察醇/水沉前药液的相对密度（标注测定时温度）、醇沉含醇量/水沉加水量、醇/水沉温度、时间等；滤过和离心工艺需确定滤过方式、滤材材质、孔径、过滤次数、离心机转速等。

（3）浓缩与干燥工艺

①对含有热不稳定成分、易熔化物料的浓缩与干燥，尤其需要注意方法的选择，以保证浓缩物或干燥物的质量。

②对受热时间长、能耗高、效率低的浓缩干燥方法，宜慎重选择使用。

（四）成型研究

制剂成型工艺应根据提取、纯化、浓缩等工艺后用于制剂成型的中间产物性质和用量，结合适应症特点、用药经验、剂型特点等，选择适宜的剂型、生产工艺及设备。成型工艺的优化，应重点描述工艺研究的主要变化（包括批量、设备、工艺参数等）及相关的支持性验证研究。

1．制剂处方研究

制剂处方研究是根据用于制剂成型的中间产物性质、剂型特点、临床用药要求等，筛选适宜的辅料品种及用量，确定制剂处方的过程。

（1）用于制剂成型的中间产物研究

应研究用于制剂成型的中间产物的性质。用于制备口服液体制剂的中间产物，应主要研究其溶解性、酸碱性、稳定性以及嗅、味等。

（2）辅料的选择

①辅料是制剂中除主药以外其他物料的统称。辅料选择一般应考虑以下原则：满足制剂成型、稳定、作用特点的要求，不与药物发生不良相互作用，尽量避免影响制剂的检测。考虑适用人群、制剂的特点，需要减少服用量及提高用药顺应性，制剂处方应能在尽可能少的辅料用量下获得良好的制剂成型性。

②辅料的理化性质包括分子量及其分布、取代度、粘度、性状、粒度及其分布、吸湿性、溶解性、流动性、水分、pH值等。辅料理化性质的变化影响制剂的关键特性，因此需要结合辅料在处方中的作用、制剂的特点及制剂给药途径，分析哪些性质会影响制剂的关键特性，如果研究证实这些参数对保证制剂关键特性非常重要时，应制订或完善相应的质控指标并规定限度。注意选择适宜的供货来源，明确辅料的规格、型号。

③可以通过检索国内外的权威数据库，了解所考察辅料的合理使用情况。了解辅料在制剂中的给药途径及其合理用量范围是处方前研究工作的一项重要内容，这些信息可以为处方设计提供科学的依据。

④所用辅料一般应符合药用要求。应提供合法来源证明性文件（批准文号或登记号）、质量标准、检验报告书、生产企业资质文件等复印件。

（3）制剂处方筛选研究

制剂处方筛选研究应考虑以下因素：临床用药的要求、用于制剂成型的中间产物和辅料的性质、剂型特点等。通过处方筛选研究，初步确定制剂处方组成，明确所用辅料的种类、型号、规格、用量等；制剂处方量应以1000个制剂单位（片、粒、克、毫升等）计，并明确辅料名称及用量。

2.制剂成型工艺研究

通过制剂成型研究进一步改进和完善处方设计，最终确定制剂处方、工艺和设备，并关注制剂的稳定性。

制剂成型工艺研究一般应考虑成型工艺路线和制备技术的选择，应注意实验室条件与中试和配制的桥接，考虑大生产制剂设备的可行性、适应性。对单元操作或关键工艺应进行考察。应研究各工序技术条件，确定详细的制剂成型工艺流程。在制剂生产过程中，对于含有有毒药物以及用量小而活性强的药物，应特别注意其均匀性，说明均匀性控制的方法。

（五）中试研究

中试研究是指在实验室完成系列工艺研究后，采用基本与临床使用规模配制相符的条件进行工艺放大研究的过程，至少为处方量的10倍以上。必要时应对处方、工艺、设备等进行适当的调整，并提供变化的原因及相关的支持性依据，注意研究数据的积累，包括批号、投料量、出膏率、半成品量、辅料量、成品量、成品率、量值传递相关性和转移率范围等。

（六）临床使用规模配制研究

工艺研究重点考察在规模化条件下，产品质量的均一性、稳定性，特别是与临床试验用样品质量的一致性，并进行对比与评估。通过研究，明确适于临床使用规模配制的所有工艺步骤及其工艺参数控制范围，明确质量风险点，保障工艺稳健、环保、经济。相关记录应完善、规范、可追溯。关注配制规模与设备的匹配性、生产各环节的流畅与便捷。

（七）工艺验证研究

工艺验证的生产环境要符合《医疗机构制剂配制质量管理规范》的要求，生产设备要与拟定的临床使用配制规模相匹配。

进行工艺验证时，应进行工艺验证方案的设计，按验证方案进行验证。验证结束后应形成工艺验证报告。应针对临床使用配制规模，选择适宜的指标，设计工艺验证方案，考察在拟定的临床使用配制规模以及工艺条件和参数下，人员、设备、材料、生产环境、管控措施等各方面对产品质量带来的影响。若拟定了设计空间或工艺参数范围，工艺验证中应对拟定设计空间或工艺参数范围的极值进行考察，验证工艺的可行性和产品质量的一致性。

工艺验证方案应包括目的、范围、职责分工与时间计划、概述（使用的验证方法的描述及对所选方法的说明、产品描述、工艺流程图、关键工艺步骤以及关键工艺参数等）、验证前的检查（所需文件的确认、人员培训的确认、参与验证的设备和设施列表及设备设施的确认、仪器仪表校验的确认等）、验证内容（关键工艺参数和操作范围、取样计划、中间体和成品的质量检测方法及检测值、出膏率、有效或指标成分含量测定及转移率、浸出物等）、记录和评估结果的方法等。工艺验证报告内容应包括验证目的和范围、实验实施的描述、结果总结与分析、结论、偏差和纠正措施、附件（包括原始数据）、参考资料（包括验证方案文件编号和版本号）、对缺陷进行的纠正与预防措施。

（八）研究数据的汇总和积累

工艺研究过程提供了丰富的实验数据和信息。对这些数据的分析，对确定制剂的关键工艺和关键工艺参数、建立相应的控制指标、保证制剂配制和质量的重现性有重要意义。工艺研究数据主要包括以下内容：（1）原料药及辅料情况（如来源、规格、质量标准、用量等）；（2）工艺步骤及参数；（3）关键工艺参数及范围；（4）主要生产设备（种类、厂家/型号）；（5）制备规模；（6）批分析汇总（如批号、配制时间及地点、批规模、用途、分析结果（如出膏率、含量、转移率、浸出物、成品率等））；（7）样品检验报告等。

五、直接接触制剂的包装材料（容器）的选择

直接接触制剂的包装材料（容器）是制剂的组成部分。应参照《中国药典》四部“药包材通用要求指导原则”；“药用玻璃材料和容器指导原则”等技术指导原则，应对同类药品及其包装材料进行相应的文献调研，证明选择的可行性，并结合制剂的影响因素及稳定性研究结果进行选择。

直接接触药品的包装材料和容器，应符合《国家药包材标准》要求。应有合格稳定的供应商，并提供合法来源证明性文件（注册证号或登记号）、质量标准、检验报告书、生产企业资质文件等复印件。

包装材料（容器）的选择应考虑以下几个方面：

1．需有助于保证制剂质量在一定时间内保持稳定。对于光照或高湿条件下不稳定的制剂，可以考虑选择避光或防潮性能好的包装材料和容器。

2．包装材料（容器）和制剂应有良好的相容性。必要时进行相容性研究，研究可参考有关指导原则。特别是含有有机溶剂的液体制剂或半固体制剂。特定剂型在包装材料的选择研究中，除应进行稳定性试验需要进行的项目外，还应增加相应的特殊考察项目。

3．应与制剂工艺相适应。

4．对定量给药装置，应能保证定量给药的准确性和重现性。

5．对于适用于老人和儿童的包装应尽量采用友好和保护性的包装容器和材料，即采用特殊的开启方式。

六、无菌制剂的要求

眼用制剂、烧伤（程度较轻的1度或2度除外）或严重创伤用制剂等为无菌制剂，在配制工艺研究时，应进行无菌验证。

七、附注

使用传统工艺配制的中药民族药制剂和已有法定标准的中药民族药制剂，可简化工艺研究的资料，但处方、制法、工艺流程图、中试研究资料应符合上述要求，应明确关键工艺参数及配制设备。

附表

中药制剂配制工艺主要研究项目

及基本内容和评价指标

|  |  |
| --- | --- |
| 主要研究项目 | 基本内容和评价指标 |
| 前处理 | 净制、切制、炮制、粉碎、破碎（细度）等具体要求 |
| 灭菌 | 灭菌方法：湿热灭菌、干热灭菌、辐射灭菌等考察条件：灭菌工艺的有效性，灭菌设备腔室内待灭菌产品和物品的装载方式等 |
| 提取 | 提取方法：蒸馏、水提、醇提、浸渍等考察条件：溶媒种类（包括浓度）、提取时间、提取次数及溶媒用量、挥发油或芳香水提取量等 |
| 分离纯化 | 醇沉、水沉、离心、pH值等 |
| 浓缩干燥 | 浓缩液相对密度、浓缩干燥方式和条件等 |
| 辅料筛选 | 确定辅料的种类和用量等 |
| 成型技术 | 固体制剂：流动性、堆密度、粒度、外观均匀度、水分、溶化性、崩解时限、融变时限等半固体制剂：流动性、外观均匀度、粒度、相对密度等液体制剂：澄清度、pH值、相对密度等 |
| 中试研究 | 投料量、半成品量、辅料用量、成品量及成品率等 |
| 临床使用规模配制研究 | 产品质量的一致性、均一性及生产效率 |
| 工艺验证 | 设计工艺验证方案，包括关键过程参数和操作范围、取样计划、中间体和成品的质量检测方法及检测值等 |
| 评价指标 | 可选用单一成分、多成分或大类成分等评价 |
| 评价指标的测定方法 | 可采用气相色谱、液相色谱、紫外分光光度法、薄层色谱法等 |