

附件

中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则（试行）

一、概述

本指导原则主要用于指导申请人开展以中药饮片为原料的中药复方制剂生产工艺研究。申请人应在中医药理论指导下，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，保障药品的安全、有效。

本指导原则涉及以下内容：前处理研究、提取纯化与浓缩干燥研究、成型研究、包装选择研究、中试研究、商业规模生产研究、工艺验证等。

由于中药复方组成复杂、化学成份众多以及存在多靶点作用等特点；不同处方药味组成不同，相同的药味针对不同的适应症和临床需求，可能需要采用不同的处理工艺；制剂制备工艺、技术与方法繁多，新技术与新方法不断涌现；不同的制备工艺、方法与技术所应考虑的重点，需进行研究的难点，要确定的技术参数，均有可能不同。因此中药复方制剂生产工艺的研究既要遵循中医药理论，尊重传统用药经验，又要遵循药品研究的一般规律，

利用现代研究成果，在分析处方组成和各药味之间的关系、各药味所含成份的理化性质和药理作用的基础上，结合制剂工艺和生产实际、环保节能等要求，综合应用相关学科的知识，采用合理的试验设计和评价指标，开展相关研究。鼓励采用符合产品特点的新技术、新方法、新辅料。

二、基本原则及要求

（一）尊重传统用药经验

中药复方制剂的研究是基于中医药对生命、健康、疾病的认识，是以既往古籍及现代文献记载以及实际临床应用过程中的研究探索和数据积累为基础的。中药复方制剂工艺研究应遵循中医药理论，尊重传统用药经验。因此前期的文献研究工作越系统、深入，临床应用中积累的数据越充分，越能更好地把握研究的核心和重点。

（二）质量源于设计

中药复方制剂研究应基于“质量源于设计”的理念。中药复方制剂工艺研究初期就应以临床价值为导向，在了解药物配伍、临床应用等情况的基础上，设计工艺路线和药物剂型，通过试验研究，理解产品的关键质量属性和量质传递，确定关键工艺参数；根据物料性质、工艺条件等，建立能满足产品质量设计要求且工艺稳健的设计空间，如确定工艺参数控制范围等，并根据设计空间，开展质量风险管理，确立质量控制策略和药品质量标准体系。

（三）整体质量评价

中药复方制剂生产工艺研究中的评价应体现复方整体质量特性。应结合复方中药的特点，从临床应用情况、组方配伍、所含的化学成份、药理药效等方面选择适宜的评价指标。关注与药品安全性及有效性的相关性。

工艺研究选择的指标应该是全面、科学、客观，并尽可能是可量化的，能够客观反映相关工艺过程的变化，能够反映药物质量的整体性、一致性和药效物质的转移规律，保证工艺过程可控。应建立中间体/中间产物和工艺动态过程控制评价指标及判断标准。应建立环境友好、成本适宜的生产工艺，并作为质量评价指标。

生产工艺与生产设备密切相关，应树立生产设备是为药品质量服务的理念，生产设备的选择应符合生产工艺的要求。

（四）工艺持续改进

为保证产品质量的均一稳定，中药复方制剂工艺持续改进具有重要意义。各研究阶段确定的工艺路线和工艺参数，由于工艺条件、批量规模等因素的影响，会有一定的局限性。因此一般需要通过扩大生产规模进行验证和改进，上市前应进行商业规模的生产条件验证，确定生产工艺和工艺参数。

中药复方制剂新药生产工艺研究中，工艺路线、关键工艺参数不变的前提下，工艺优化研究工作可在确证性临床试验前进

行。上市前各研究阶段及上市后的工艺改进研究，可参照相关指导原则。

三、主要内容

（一）前处理研究

药材前处理方法包括：净制、切制、炮炙、粉碎、灭菌等。饮片炮制研究应尊重临床应用的饮片炮制工艺，符合中药复方制剂研究设计的需要，符合相关技术要求。根据具体药物特点、剂型和制剂设计等要求，如需对饮片进行粉碎、灭菌等前处理，应选择合适的方法、设备、工艺条件和参数，确定相关质量控制要求。

（二）提取纯化、浓缩干燥研究

中药复方制剂成份复杂，为尽可能保留药效物质、降低服用量、便于制剂等，一般需要经过提取、纯化处理。提取、纯化技术的合理、正确运用与否直接关系到药物疗效的发挥和药材资源的利用。中药复方制剂提取纯化、浓缩干燥研究过程中应围绕药物有效性和安全性，注重中医组方配伍理论和临床传统应用经验（如合煎、分煎、先煎、后下等），关注组方药味相互作用以及饮片、中间体/中间产物和制剂的量质传递，并考虑规模化生产的可行性，安全、节能、降耗、环保等要求。

1. 工艺路线

不同的提取纯化、浓缩干燥方法均有其特点与使用范围，应

根据工艺设计目的,并结合与治疗作用及安全性相关的药物成份的理化性质,药效、安全性研究结果,已有的文献报道,选择适宜工艺路线、方法和评价指标。

工艺路线筛选研究需要关注:

与有效性相关的工艺路线筛选研究。对来源于临床有效方剂的中药复方,一般可以但不限于从以下方面考虑:1) 临床用药经验。应考虑采用的工艺路线与临床用药(如医疗机构制剂等)工艺路线的异同,如采用与临床用药不同的生产工艺,一般宜与临床用药的工艺进行比较。2) 药效学试验依据或文献依据。药效学试验可以以临床用药形式(如汤剂)等为对照,选择适宜的药效模型和主要药效学指标,进行工艺路线的对比研究。3) 药效物质基础的比较。如与临床用药形式(如汤剂)对照,从物质基础等方面进行比较。

与安全性相关的工艺路线筛选研究。应在有效性筛选的同时考察药物的安全性。一般可以但不限于以下方面考虑:前期临床用药时产生的不良反应、文献报道,采用药效试验对比不同工艺路线时动物的安全性指标,有毒、有害成份,单次给药毒性试验结果。

工艺合理性研究是中药复方制剂工艺研究的基础性工作,支持工艺路线合理性的证据越多,为后期研究提供更多保障。应注意工艺不合理可能引发的研发风险。

1.1 提取与纯化工艺

中药复方制剂的提取应在充分理解传统应用方式的基础上，考虑饮片特点、有效成份性质以及剂型的要求，关注有效成份、有毒成份、浸出物的性质和其他质量属性的量质传递。提取溶剂应尽量避免选择使用一、二类有机溶剂。

中药复方制剂的纯化可依据中药传统用药经验或根据药物中已确认的一些有效成份的存在状态、极性、溶解性等设计科学、合理、稳定、可行的工艺。但由于中药复方制剂中成份的复杂性，应考虑纯化的必要性和适宜性。

1.2 浓缩与干燥工艺

依据物料的理化性质、制剂的要求，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、含水量等，以便于制剂成型。需确定主要工艺环节及工艺条件与考察因素。应考察主要成份，关注不稳定成份。

2. 工艺条件

工艺路线初步确定后，对采用的工艺技术与方法，应进行科学、合理的试验设计和优化。工艺的优选应采用准确、简便、具有代表性、可量化的综合性评价指标与合理的方法，在预试验的基础上对多因素、多水平进行考察。鼓励新技术新方法的应用，但对于新建立的方法，应进行方法的合理性、可行性研究。

应根据具体品种的情况选择适宜的工艺及设备，固定工艺流

程及其所用设备。

工艺条件研究中应关注物料性质、工艺参数与产品质量的关系，确定关键工艺参数及范围。

2.1 提取与纯化工艺条件的优化

采用的提取方法不同，影响提取效果的因素有别，因此应根据所采用的提取方法与设备，考虑影响因素的选择和提取参数的确定。一般需对溶媒、提取次数、提取时间等影响因素及生产设备、工艺条件进行选择，优化提取工艺。通常采用成熟公认的优选方法，如果使用新方法应考虑其适用性。

应根据纯化的目的、拟采用方法的原理和影响因素选择纯化工艺。一般应考虑拟保留的药效物质与去除物质的理化性质、拟制成的剂型与成型工艺的需要以及与生产条件的桥接。

工艺参数的确定应有试验依据，说明试验方法、考察指标、验证试验等。工艺参数范围的确定也应有相关研究数据支持。

2.2 浓缩与干燥工艺条件的优化

浓缩与干燥的方法和程度、设备和工艺参数等因素都直接影响物料中成份的稳定，应结合制剂的要求对工艺条件进行研究和优化。

应研究浓缩干燥工艺方法、主要工艺参数，工艺参数范围的确定应有相关研究数据支持。

（三）成型研究

中药复方制剂成型研究应根据制剂成型所用原料的性质和用量，结合用药经验、适应症等，选择适宜的剂型、辅料、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. 剂型选择

药物剂型不同，可能导致药物作用效果的差异，从而关系到药物的临床疗效及不良反应。

剂型选择应借鉴前期用药经验，以满足临床医疗需要为宗旨，在对药物理化性质、生物学特性、剂型特点等方面综合分析的基础上进行。应提供具有说服力的文献依据、试验资料，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方面：

1.1 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。

1.2 制剂成型所用原料的性质和用量

中药有效成份复杂，各成份溶解性、稳定性，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等。

1.3 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）。

另外，需要重视药物制剂处方设计前研究工作。在认识药物的基本性质、剂型特点以及制剂要求的基础上，进行相关研究。在剂型选择和设计中注意借鉴相关学科的理论、方法和技术。

2. 制剂处方研究

制剂处方研究是根据制剂成型所用原料性质、剂型特点、临床用药要求等，筛选适宜的辅料，确定制剂处方的过程。制剂处方研究是制剂研究的重要内容。

2.1 制剂处方前研究

制剂处方研究是制剂成型研究的基础，其目的是使制剂处方和制剂工艺适应工业化生产的要求，保证生产时的合理性、可行性及批间一致性。

中药复方制剂处方前研究中，应研究制剂成型所用原料的性质。例如，制备固体制剂应主要研究制剂成型所用原料的溶解特性、吸湿性、流动性、稳定性、可压性等；制备口服液体制剂应主要研究制剂成型所用原料的溶解特性、酸碱性、稳定性以及嗅、味等。

2.2 辅料的选择

制剂成型工艺的研究中，应对辅料的选用进行研究。所用辅料应符合药用要求，新辅料还应符合相关要求。

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，避免影响药品的检测。考虑到中药复方制剂的特点，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。

2.3 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、制剂成型所用原料和辅料的性质、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。

3.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。

3.1 制剂成型工艺要求

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生产的桥接，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，以保证质量的稳定。

应研究各工序技术条件，确定详细的制剂成型工艺流程。在制剂过程中，对于含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。

3.2 制剂技术、制剂设备

在制剂研究过程中，特定的制剂技术和设备往往可能对成型工艺，以及所使用辅料的种类、用量产生很大影响，应正确选用。

在制剂研究过程中，应重点考察设备类型、工艺参数对制剂关键质量属性的影响，可采用多样化的数学建模方法开展制剂成型所用原料性质、工艺参数、关键质量属性评价指标之间的相关性研究，建立关键物料属性、关键工艺参数、制剂成型所用原料关键评价指标的设计空间，并探索相应的过程控制技术，以减少批间质量差异，保证药品质量的稳定，进而保障药品的安全、有效。先进的制剂技术以及相应的制剂设备，是提高制剂水平和产品质量的重要方面，也应予以关注。

（四）包装选择研究

中药复方制剂的包装选择研究主要指制剂成品、中间体/中间产物（如适用）直接接触药品的包装材料（容器）的选择研究，也包括次级包装材料（容器）的选择研究。

应根据产品的影响因素及稳定性研究结果，选择直接接触药品的包装材料（容器）。直接接触药品的包装材料（容器）的选择，应符合直接接触药品的包装材料（容器）、药品包装标签管

理等相关要求。

在某些特殊情况或文献资料不充分的情况下,应加强药品与直接接触药品的包装材料(容器)的相容性考察。特别是含有有机溶剂的液体制剂或半固体制剂,一方面可以根据迁移试验结果,考察包装材料中的成份(尤其是包材的添加剂成份)是否会渗出至药品中,引起产品质量的变化;另一方面可以根据吸附试验结果,考察是否会由于包材的吸附/渗出而导致药品浓度的改变、产生沉淀等,从而引起安全性担忧。采用新的直接接触药品的包装材料(容器)或特定剂型直接接触药品的包装材料(容器),在包装材料(容器)的选择研究中除应进行稳定性试验需要进行的项目外,还应增加适宜的考察项目。

(五) 中试研究

中试研究是对实验室工艺合理性的验证与完善,是保证工艺达到生产稳定性、可操作性的必经环节。完成中药复方制剂生产工艺系列研究后,应采用与生产基本相符的条件进行工艺放大研究,为实现商业规模的生产工艺验证提供基础。中试研究应考虑与商业规模生产的桥接。中试研究过程要制定详细的工艺规程,并做好记录。

通过中试研究,探索关键步骤、关键工艺参数控制范围和中间体/中间产物(如浸膏等)的得率范围等,发现工艺可行性、劳动保护、环保、生产成本等方面存在的问题,为实现商业规模

的生产提供依据。

中试研究设备与生产设备的工作原理一般应一致,主要技术参数应基本相符。中试样品如用于临床试验,应当在符合药品生产质量管理规范条件的车间制备。

由于药品剂型不同,所用生产工艺、设备、生产车间条件、辅料、包装等有很大差异,因此在中试研究中要结合剂型,特别要考虑如何适应生产的特点开展工作。

中试研究的投料量应考虑与商业规模生产研究的桥接,为商业规模生产提供依据。投料量、中间体/中间产物得率、成品率是衡量中试研究可行性、稳定性的重要指标。中试研究的投料量应达到中试研究的目的。中间体/中间产物得率、成品率应相对稳定。

中试研究一般需经过多批次试验,以达到工艺稳定的目的。

(六) 商业规模生产研究

商业规模生产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,明确适于商业规模生产的所有工艺步骤及其工艺参数控制范围,明确饮片、中间体/中间产物、质量风险点,保障工艺稳健、环保、经济。

商业规模生产应关注与设备的匹配性、生产各环节的流畅与便捷。产品质量的均一稳定及生产效率是衡量规模化生产的重要

指标。

商业规模生产的稳定，一般需经过多批次试验。试验中注意工艺参数、质量属性关联性，关注质量的波动性。相关记录应完善、规范、可追溯。

（七）工艺验证

应在开展临床试验前完成关键环节、关键工艺参数的验证，在申请上市许可前完成完整的工艺验证。工艺验证的生产环境要符合药品生产质量管理规范的要求，生产设备要与拟定的生产规模相匹配。

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。应针对中试工艺或商业生产规模，选择适宜的指标，设计工艺验证方案，考察在拟定的生产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。