

附件 3

安徽省医疗机构中药制剂配制工艺研究技术指导原则（试行）

根据《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》（局令第 20 号）、《安徽省医疗机构制剂注册管理实施细则》（药监办许可函〔2022〕483 号）、《安徽省医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理实施细则》（药监办许可函〔2022〕330 号）等有关要求，参照国家药品监督管理局颁布的中药、天然药物研究相关技术指导原则，结合中药制剂的特点，制定本技术指导原则。本指导原则主要阐述医疗机构中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指导和帮助。应用传统工艺配制实施备案管理的中药制剂还应符合传统保障中药制剂备案相关规定。

医疗机构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，结合现代技术与配制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、可控和制剂质量的均一稳定，保障制剂的安全、有效。

本指导原则基本内容包括以下五部分：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、无菌制剂的要求等。

一、剂型选择

剂型选择应以满足临床医疗需要为宗旨，根据药味组成并借鉴用药经验，结合临床需要、用药对象、药物性质、规格设计、安全性及贮藏运输等因素，提供具有说服力的文献依据和（或）试验资料，充分阐述剂型选择的科学性、合理性和必要性。

（一）临床需要

剂型的选择应考虑临床治疗的需要。例如用于急性治疗的药物应选择起效快的剂型，用于长期治疗的药物应选择服用方便的剂型。

（二）用药对象

临床用药的用药对象也是剂型选择的重要因素，如用于老年、儿童及吞咽困难的患者，选择口服溶液、滴剂等剂型有一定优势。

（三）药物性质及处方剂量

中药有效成分复杂，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、半成品量及性质、临床用药剂量以及不同剂型的载药量。

（四）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，规格的选择应不得小于单次最小用量，不得大于单次最大用量。

（五）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）。

（六）贮藏、运输

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、运输条件和环境。

二、中药原料的来源与前处理研究

（一）原料

1. 中药制剂的原料包括中药材、中药饮片和中药提取物。

2. 中药材为多基原的应固定药材基原，原则上应固定药材产地，鼓励优先使用来源于符合中药材生产质量管理规范要求种植养殖基地的中药材和道地药材。使用来自濒危物种的药材应符合国家相关规定，关注来源的合法性。

3. 中药饮片应提供来源的相关证明性材料。实施批准文号管理的中药饮片必须具有批准文号。

4. 中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）及相关研究资料；购买已有国家药品标准的提取物的，应从中药提取物备案信息平台上备案的中药提取物生产企业购买，并提供其来源的相关证明性材料，如中药提取物生产企业证明性文件、中药提取物生产备案表、中药提取物购销合同等。

5. 中药制剂的原料应符合法定标准，包括《中国药典》、部颁中药材标准、省级药材标准及中药饮片炮制规范。

（二）前处理研究

投料前的原料必须经过鉴定，且检验合格方可使用，医疗机构可自行检验，也可委托检验，鉴定和检验的依据为《中国药典》、部颁中药材标准、省级药材标准及中药饮片炮制规范。

中药材按法定标准或炮制规范炮制后投料的，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、规模、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》《安徽省中药饮片炮制规范》（2019年版）、其他省级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。

三、制剂工艺研究

根据选择的剂型及药味理化性质进行工艺路线设计和试验，以考察所选剂型及初步拟定的工艺路线的可行性。

应用传统工艺配制实施备案管理的中药制剂工艺路线设计一般应考虑处方的特点和中药饮片的性质、制剂的类型和临床用药要求、生产的可行性和生产成本，以及环境保护的要求等，其剂型应符合《安徽省医疗机构应用传统工艺配制中药制剂备案管理实施细则》中规定的情形。

（一）粉碎工艺研究

根据药材性质和配制工艺要求，明确饮片的粉碎方法、生产

设备及工艺参数，说明粉碎粒度要求和出粉率的限度范围。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；基于所配制的品种、生产等情况，评估毒性药材是否需要单独粉碎。

（二）提取与纯化工艺研究

为便于制剂生产，确保临床疗效和降低服用量，一般需要开展提取与纯化工艺研究。研究中应关注中医组方配伍理论和临床传统应用经验、药味之间的相互作用，饮片或提取物、中间产物和终产品的量值传递；并考虑规模化生产的可行性，以及节能降耗，环境友好等要求。选用浸膏量、单一成分或大类成分等指标进行评价。

1.提取工艺

提取工艺包括煎煮、回流、渗漉、浸泡、蒸馏等。一般采用单因素或多因素、多水平（如正交设计）等方法，对溶媒种类（包括浓度）、溶媒用量、提取时间及提取次数等进行考察。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。提取工艺研究应在充分理解中药传统应用方式的基础上，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。

应用传统工艺配制实施备案管理的中药制剂，主要以水为溶媒提取制成的固体、半固体和液体传统制剂或用规定的乙醇提取溶解制成的酏剂及用蒸馏酒提取制成的酒剂。

2.纯化工艺

纯化工艺包括醇（水）沉、滤过、离心等。一般采用单因素或多因素等方法，根据药物中已确认的活性成分或指标性成分的存在状态、极性、溶解性等设计科学、合理、稳定、可行的纯化工艺。

（1）醇（水）沉工艺需考察醇（水）沉前浸膏的浓缩程度（密度标注温度）、醇沉后的含醇量、水沉工艺中的加水量、醇（水）沉时间等。

（2）若采用大孔吸入树脂、聚酰胺、硅胶或有机溶剂等分离纯化方法，还应进行方法的可行性、安全性等项目的研究，提供相应的研究资料。

（3）提取与纯化工艺不得使用一、二类有机溶剂。

3.浓缩与干燥工艺

（1）对所选用浓缩方法、温度、真空度等进行考察，明确对考察指标的影响，确定技术参数。

（2）对所选用干燥方法、设备及其工艺参数进行考察，明确对考察指标的影响，确定技术参数。若干燥过程中使用了辅料，应明确辅料的种类、作用和用量。

（3）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。

（4）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。

(5) 对采用新的干燥技术,如微波真空干燥,应关注微波干燥可能会导致的水解、酯化和氧化等有机反应,尤其是对极性成分的影响,如对槲皮苷等氧苷类成分的破坏明显大于减压干燥,应慎重选择。

(三) 制剂成型工艺研究

制剂成型工艺应根据中间产物的性质和用量,结合临床需要、用药经验、剂型特点、给药途径等因素,选择具有代表性的指标对关键工艺参数进行优选,开展制剂处方和成型工艺研究,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资料。

1. 处方设计研究

(1) 制剂处方研究是根据药物性质、剂型特点、临床用药要求、给药途径等,筛选适宜的辅料,确定制剂处方的过程。制剂处方量一般应以 1000 个制剂单位(片、粒、g、ml 等)计,并写出辅料名称及用量,明确制剂分剂量与使用量确定的依据。最终应提供包括选择辅料的目的、试验方法、结果(数据)和结论等在内的研究资料。

(2) 辅料的选择

辅料是制剂中除主药以外其他物料的统称。根据辅料在药物制剂中作用特点,采用科学合理的评价指标与方法,有针对性的筛选辅料的种类与用量,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。并关注所筛选辅料的理化性质,如分子

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。

辅料的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，避免影响制剂的检测。如用于制备固体制剂，应了解原料的吸湿性、流动性、溶解性等；用于制备液体制剂，应了解溶解性、pH 值、相对密度等。

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、质量标准、检验报告书、生产企业资质文件等复印件。辅料经检验合格后方可使用，医疗机构可自行检验，也可委托检验。

2. 制剂成型工艺研究

制剂成型工艺是在制剂处方研究的基础上，将中间产品与辅料进行加工处理，制成一定的剂型并形成最终产品的过程。

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，确保配制制剂的一致性。在制剂过程中，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。制剂成型工艺一经研究确定，不得随意变更其工艺参数、辅料种类及用量和配制设备，以减少批间差异，保障所配制制剂的质量稳定及制剂临床使用的安全有效。

（四）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，一般为处方量的 10 倍以上（如临床用量较少，可按实际生产批量开展中试研究）。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、建立中间体的内控质量标准。

提供三批中试生产数据，包括投料量、半成品量、辅料用量、成品量及成品率等，按拟定的质量标准对中试产品进行检验。

（五）工艺验证研究

工艺验证的生产环境应符合《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。

应针对临床使用的配制规模，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、物料、生产环境、管控措施等对产品质量带来的影响。验证结束后应形成工艺验证报告。

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）、对出现的缺陷的纠正与预防措施，并根据验证结果建立和完善生产工艺规程。

（六）原始研究数据的整理汇总

工艺研究过程中形成的实验数据和相关信息，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具有重要意义。工艺研究数据主要包括：（1）物料信息（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。

四、直接接触制剂的包装材料和容器

直接接触制剂的包装材料和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。

直接接触制剂的包装材料和容器，应符合直接接触药品的包

装材料和容器、药品包装标签管理等相关要求，并提供合法来源证明性文件、质量标准、检验报告书、生产企业资质文件等复印件。应选用在国家药品审评中心原辅包登记平台上状态为“A”的包装材料和容器。

包装材料和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.必要时开展包装材料或容器与制剂的相容性研究，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.对定量给药装置，应能保证定量给药的准确性和重现性。

4.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。

五、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无菌制剂，在开展灭菌工艺研究时，一般参照无菌药品的灭菌和无菌工艺研究及验证相关指导原则，按照灭菌工艺选择的决策树进行。基于无菌制剂的热稳定性，首选湿热灭菌工艺中的过度杀灭法，残存概率法次之；只有在证明即使采用了各种可行的技术方法之后，制剂中的活性成分仍然无法耐受湿热灭菌工

艺时，才能考虑选择无菌生产工艺。

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

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
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
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	可选用浸膏量、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