

中药工艺相关问题的处理原则

过渡期品种的中药 8、9 类注册申请是依据 2002 年 12 月公布实施的《药品注册管理办法（试行）》和 2005 年 5 月公布实施的《药品注册管理办法》，按照工艺无质的改变申请减免临床试验直接申报生产的改剂型注册申请，以及申报生产的仿制药申请。减免临床试验的前提是药用物质的一致性，处方、工艺等的一致是保证改剂型产品与原剂型的一致，仿制药与已上市药品一致的基础。在技术审评中有部分改剂型及仿制品种的中药注册申请存在原质量标准工艺不明确的情况，难以保证申请注册的品种与原剂型或已有国家标准品种的一致性，此外，此类品种还应进行必要的工艺研究，以说明所用工艺的合理性。为科学、合理地评价减免临床试验改剂型及仿制的有效性和安全性，保证公众用药安全，根据国家局《关于印发过渡期品种集中审评工作方案的通知》（国食药监办〔2008〕128 号）的精神，结合相关的法规和技术要求，在评价质量标准中制法不明确及工艺研究相关问题时应遵循以下原则：

一、关于国家标准中制法不明确的判断及处理原则

（一）制法中主要工艺参数的确定原则

制法中主要工艺参数的确定原则是保证药品的安全性、有效性及质量均一性，体现制法的科学性、合理性及可行性。主要工艺参数是指前处理、提取、纯化及成型工艺等步骤中的关键参数。

（二）质量标准制法项下工艺是否明确的处理原则

1. 国家标准中无制法项，属工艺不明确。
2. 国家标准中有制法项，但关键工艺参数不明确，属工艺不明确。

（三）关键工艺参数是否明确的判断标准

1. 前处理工艺参数

粉碎工艺：制法中如有药材是粉碎后直接入药的，应明确粉碎部分药材的用量。

2. 提取工艺参数

- （1）煎煮或回流提取工艺中提取溶媒（包括溶媒浓度）、提取次数、提取时

间均应明确。

(2) 渗漉提取中应明确渗漉溶媒（包括溶媒浓度）、溶媒用量或渗漉液收集量。

渗漉终点明确的视为收集量明确。

(3) 浸泡工艺中浸泡溶媒（包括溶媒浓度）、浸泡时间均应明确。

(4) 蒸馏提取中标明“提取挥发油”，未明确采用何种方法，则视为采用常规的水蒸汽蒸馏方法，属工艺参数明确。

(5) 水解工艺中溶媒种类、酸碱种类、用量（pH 值）、水解时间、水解温度均应明确。

(6) 发酵工艺（包括列于制法项或附在质量标准后的）涉及因素较多（如菌种、培养基、酶类、温度等），难以保证与原标准工艺的一致性，一般认为工艺参数不明确。六神曲等自然发酵的工艺除外。

(7) 其他提取工艺参数

提取物制备工艺参数：质量标准中在制法项或标准最后附有提取物的制备方法，参照关键工艺参数的判断原则进行判断。若提取物的制备工艺不明确，属标准不明确。

3. 纯化工艺参数

(1) 醇沉工艺中醇沉后的含醇量应明确。

(2) 水沉工艺中水沉的加水量应明确。

(3) 柱分离工艺中分离介质种类、用量、径高比，洗脱溶媒种类、用量、流速、上样量等均应明确。

(4) 萃取纯化中萃取溶媒、溶媒量、萃取次数均应明确。

(5) 酸碱处理中加入的酸碱种类、用量（pH 值）均应明确。

4. 成型工艺参数

一些特殊制剂（泡腾制剂、滴丸、分散片、软胶囊等）主要辅料的种类应明确。

二、关于工艺研究相关问题的判断标准及处理原则

申请减免临床试验的改剂型及仿制药的注册申请，相关国家标准的关键工艺参数应明确，仿制药的药用物质基础应与被仿制药一致，改剂型品种与原剂型相

比工艺应无质的改变，在以上前提下，还应对其他一般工艺参数进行研究。未对国家标准中不明确的工艺参数进行研究，属于以下情形的，可认为该品种的工艺研究不符合要求：

1. 提取：未对原标准中不明确的一般提取工艺参数进行研究的，如未对煎煮提取的加水量等进行有针对性研究的。

2. 纯化：未对原标准中不明确的一般纯化工艺参数进行研究的，如未对大孔树脂纯化工艺的药液上样浓度等进行研究的。

3. 制剂：未根据所采用制剂技术的特点进行相应研究的，如采用环糊精包合挥发油，未对包合条件进行研究的。

未根据制剂的特点进行相应的制剂成型工艺研究的，如改剂型时未对制剂处方（辅料种类及用量）等进行考察的；由难溶性的有效成分制成的口服固体制剂，未在制剂处方筛选时对溶出度进行考察的。

4. 试验方法：试验设计不合理的，如正交试验的因素（如水提与醇沉工艺一并考察）、水平或指标选择不当的；正交试验研究中存在明显错误的。