

中药新药质量标准研究技术指导 原则（试行）

一、概述

中药质量标准是中药新药研究的重要内容。中药质量标准研究应遵循中医药发展规律，坚持继承和创新相结合，体现药品质量全生命周期管理的理念；在深入研究的基础上，运用现代科学技术，建立科学、合理、可行的质量标准，保障药品质量可控。

研究者应根据中药新药的处方组成、制备工艺、药用物质的理化性质、制剂的特性和稳定性的特点，有针对性地选择并确定质量标准控制指标，还应结合相关科学技术的发展，不断完善质量标准的内容，提高中药新药的质量控制水平，保证药品的安全性和有效性。

本指导原则旨在为我国中药新药质量标准研究提供技术指导，重点阐述中药新药质量标准研究及质量标准制定的基本要求，天然药物的质量标准研究也可参照本指导原则。

二、基本原则

（一）质量标准应能反映中药质量

质量标准应根据中药的特点反映中药制剂的质量，并与

药物的安全性、有效性相关联。鼓励采用多种形式开展中药活性成份的探索性研究，对方中所有药味均应建立相应的鉴别方法；通常应选择所含有效（活性）成份、毒性成份和其他指标特征明显的化学成份等作为检测指标。建立质量标准应对检验项目及其标准设置的科学性及其合理性、检验方法的适用性和可行性进行评估。在质量标准研究过程中，鼓励探索临床试验及非临床研究结果与试验样品中各指标成份的相关性，开展与中药安全性、有效性相关的质量研究，为质量标准中各项指标确定的合理性提供充分的依据。

（二）质量标准研究的关联性

中药饮片或提取物、中间产物、制剂等质量标准构成了中药制剂的质量标准体系，完善的质量标准体系是药品质量可追溯的基础；反映了中药制剂生产过程中，定量或质量可控的药用物质从饮片或提取物、中间体到制剂的传递过程，这种量质传递过程符合中药制剂的质量控制特点，也体现了中药制剂质量标准与工艺设计、质量研究、稳定性研究等的关系。

（三）质量标准研究应反映制剂特点

质量标准应结合制剂的处方组成、有效成份或指标成份、辅料以及剂型的特点开展针对性研究。不同药物制剂的药用物质基础各不相同，其质量标准的各项检测指标、方法及相关要求等也应分别体现各自不同的特点。中药质量控制

方法选择应因药制宜，鼓励多种方法融合。中药复方制剂所含成份与其处方、工艺密切相关，应在其质量标准中建立多种指标的检验检测项目。质量标准各项指标限度及其范围应根据临床试验用样品等的研究数据来确定。

（四）质量标准应科学、规范、可行

中药新药质量标准应符合《中国药典》凡例、制剂通则和各检验检测方法等的要求。质量标准研究应参照《国家药品标准工作手册》的规范，按照《中国药典》中的《药品质量标准分析方法验证指导原则》的要求进行系统研究和验证，以证明分析方法的合理性、可行性。质量标准研究用样品应具有代表性，各检验检测方法应简便、可行。应根据检验检测的需要，合理地选择标准物质，鼓励选择对照提取物用于多指标成份的含量测定方法的研究。新增的标准物质应按照《药品标准物质研究技术指导原则》的要求，进行结构确证、纯度分析等标定相关研究，并按《药品标准物质原料申报备案办法》的要求送中国食品药品检定研究院对标准物质进行备案。

（五）质量标准研究的阶段性

中药新药质量标准研究是随着新药研究的不断推进而逐步完善的过程。在临床试验前的研究阶段，应着重研究建立包括毒性成份在内的主要指标的检验检测方法，质量标准涉及安全性的指标应尽可能全面。在临床试验期间，应研究

建立全面反映制剂质量的指标、方法，提高药品质量的可控性。新药上市前的研究阶段，应重点考虑制剂质量标准的各项指标与确证性临床试验样品质量标准相应指标的一致性。基于风险评估的考虑，合理选择纳入质量标准的检验检测项目，并根据临床试验用样品的检验检测数据制定合理的限度、含量范围等。药品上市后，还应积累生产数据，继续修订完善质量标准。

（六）质量标准应具有先进性

质量标准采用的方法应具有科学性、先进性和实用性，并符合简便、灵敏、准确和可靠的要求。现代科学技术的发展为中药新药的质量标准研究提供了更多的新技术、新方法。若现代科学技术发展的成果符合中药质量标准研究及检验检测实际需要，鼓励在质量标准中合理利用有关的新技术、新方法，以利于更好地反映中药的内在质量。对于提高和完善质量标准的研究，若有采用新方法替换标准中的原方法的情况，则应开展二者的对比研究，合理确定相关指标的质量控制要求。

三、主要内容

中药新药质量标准的内容一般包括：药品名称、处方、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、指纹/特征图谱、含量测定、功能与主治、用法与用量、注意、规格、贮藏等。下面就中药新药质量标准中部分项目的主要研究内容及一般要

求进行简要说明:

(一) 药品名称

包括药品正名与汉语拼音名, 名称应符合国家药品监督管理部门的有关规定。

(二) 处方

处方包括组方饮片和提取物等药味的名称与用量, 复方制剂的处方药味排序一般应按君、臣、佐、使的顺序排列。固体药味的用量单位为克(g), 液体药味的用量单位为克(g)或毫升(ml)。处方中各药味量一般以 1000 个制剂单位(片、粒、g、ml 等)的制成量折算; 除特殊情况外, 各药味量的数值一般采用整数位。

处方药味的名称应使用国家药品标准或药品注册标准中的名称, 避免使用别名或异名, 详细要求参照《中国药典》的有关规范。如含有无国家药品标准且不具有药品注册标准的中药饮片、提取物, 应单独建立该药味的质量标准, 并附于制剂标准中, 提取物的质量标准应包括其制备工艺。

(三) 制法

制法为生产工艺的简要描述, 一般包含前处理、提取、纯化、浓缩、干燥和成型等工艺过程及主要工艺参数。制法描述的格式和用语可参照《中国药典》和《国家药品标准工作手册》的格式和用语进行规范, 要求用词准确、语言简练、逻辑严谨, 避免使用易产生误解或歧义的句子。

（四）性状

性状在一定程度上反映药品的质量特性，应按制剂本身或内容物的实际状态描述其外观、形态、嗅、味、溶解度及物理常数等。通常描述外观颜色的色差范围不宜过宽。复合色的描述应为辅色在前，主色在后，如黄棕色，以棕色为主。性状项的其他内容要求应参照《中国药典》凡例。

（五）鉴别

鉴别的常用方法有显微鉴别法、化学反应法、色谱法、光谱法和生物学方法等。鉴别检验一般应采用专属性强、灵敏度高、重现性好、快速和操作便捷的方法，鼓励研究建立一次试验同时鉴别多个药味的方法。

制剂中若有直接入药的生药粉，一般应建立显微鉴别方法；若制剂中含有多种直接入药的生药粉，在显微鉴别方法中应分别描述各药味的专属性特征。化学反应鉴别法一般适用于制剂中含有矿物类药味以及有类似结构特征的大类化学成份的鉴别。色谱法主要包括薄层色谱法（TLC/HPTLC）、气相色谱法（GC）和高效液相色谱法（HPLC/UPLC）等。TLC法可采用比移值和显色特征等进行鉴别，对特征斑点的个数、比移值、斑点颜色、紫外吸收/荧光特征等与标准物质的一致性予以详细描述；HPLC法、GC法可采用保留时间等色谱特征进行鉴别。若处方中含有动物来源的药味并且在制剂中仅其蛋白质、多肽等生物大分子成份具备识别特征，应

研究建立相应的特异性检验检测方法。

（六）检查

1. 与剂型相关的检查项目

应根据剂型特点及临床用药需要，参照《中国药典》制剂通则的相应规定，建立反映制剂特性的检查方法。若《中国药典》通则中与剂型相关的检查项目有两种或两种以上的方法作为可选项，应根据制剂特点进行合理选择，并说明原因。

2. 与安全性相关的检查项目

处方含易被重金属及有害元素污染的药味，或其生产过程中使用的设备、辅料、分离材料等有可能引入有害元素，应建立相应的重金属及有害元素的限量检查方法，应在充分研究和风险评估的基础上制定合理的限度，并符合《中国药典》等标准的相关规定。

制剂工艺中若使用有机溶剂（乙醇除外）进行提取加工，在质量标准中应建立有机溶剂残留检查法；若使用大孔吸附树脂进行分离纯化，应根据树脂的类型、树脂的可能降解产物和使用溶剂等情况，研究建立提取物中可能的树脂有机物残留的限量检查方法，如苯乙烯型大孔吸附树脂可能的降解产物主要包括但不限于苯、正己烷、甲苯、二甲苯、苯乙烯、二乙基苯等。上述溶剂残留限度或树脂有机物残留限度应符合《中国药典》的规定，或参照国际人用药品注册技术协调

会（ICH）的相关要求制订。

若处方中的药味含有某一种或一类毒性成份而非药效成份，应针对该药味建立有关毒性成份的限量检查方法，其限度可根据相应的毒理学或文献研究资料合理制定。

3. 与药品特性相关的检查项目

应根据药品的特点建立有针对性的检查项目，如提取的天然单一成份口服固体制剂应建立有关物质、溶出度等的检查方法；含难溶性提取物的口服固体制剂，应进行溶出度的检查研究。主要指标成份为多糖类物质的制剂，应研究建立多糖分子量分布等反映大分子物质结构特征的专属性检查方法。

4. 检查限度的确定

质量标准中应详细说明各项检查的检验方法及其限度。一般列入质量标准的检查项目，应从安全性方面及生产实际充分论证该检验方法及其限度的合理性。设定的检查限度尤其是有害物质检查限度应在安全性数据所能支持的水平范围以内。

（七）浸出物

浸出物检查可用作控制提取物总量一致性的指标。浸出物的检测方法可根据制剂所含主要成份的理化性质选择适宜的溶剂（不限于一种），基于不同的溶剂可将浸出物分为水溶性浸出物、醇溶性浸出物、乙酸乙酯浸出物及醚浸出物

等。应系统研究考察各种影响因素对浸出物检测的影响，如辅料的影响等。浸出物的检测方法中应注明溶剂的种类及用量、测定方法及温度参数等，并规定合理的浸出物限度范围。

（八）指纹/特征图谱

中药新药制剂（提取的天然单一成份制剂除外）一般应进行指纹/特征图谱研究并建立相应的标准。内容一般包括建立分析方法、色谱峰的指认、建立对照图谱、数据分析与评价等过程。

指纹/特征图谱一般采用各种色谱方法，如 HPLC/UPLC 法、HPTLC 法、GC 法等。应根据所含主要成份的性质研究建立合适的供试品制备方法。若药品中含多种理化性质差异较大的不同类型成份，可考虑针对不同类型成份分别制备供试品，并建立多个指纹/特征图谱以分别反映不同类型成份的信息。若一种方法不能完整体现供试品所含成份特征，可采用两种或两种以上的方法获取不同的指纹/特征图谱进行分析。

指纹/特征图谱的检测方法、参数等的选择，应以反映制剂所含成份信息最大化为原则。一般选取容易获取的一个或多个主要活性成份或指标成份作为参照物；若无合适的参照物，也可选择图谱中稳定的色谱峰作为参照峰，并应尽可能对其进行指认。

通过对代表性样品指纹/特征图谱的分析，选择各批样品

中均出现的色谱峰作为共有峰。可选择其中含量高、专属性强的色谱峰(优先选择已知有效/活性成份、含量测定指标成份及其他已知成份)作为特征峰。指纹/特征图谱研究过程中,应尽可能对图谱中主要色谱峰进行指认。

指纹/特征图谱一般以相似度或特征峰相对保留时间、峰面积比值等为检测指标。可根据多批样品的检测结果,采用指纹图谱相似度评价系统计算机软件获取共有峰的模式,建立对照指纹图谱,采用上述软件对供试品指纹图谱与对照指纹图谱进行相似度分析比较,并关注非共有峰的特征。特征图谱需确定各特征峰的相对保留时间及其范围。应在样品检测数据的基础上进行评价,制定指纹/特征图谱相似度或相对保留时间、峰面积比值及其范围。

(九) 含量测定

1. 含量测定指标的选择

制剂的处方组成不同,其含量测定指标选择也不相同。提取的天然单一成份制剂选择该成份进行含量测定。组成基本明确的提取物制剂应建立一个或多个主要指标成份的含量测定方法,应研究建立大类成份的含量测定方法。

复方制剂应尽可能研究建立处方中多个药味的含量测定方法,根据其功能主治,应首选与药品安全性、有效性相关联的化学成份,一般优先选择有效/活性成份、毒性成份、君药所含指标成份等为含量测定指标。此外,需考虑含量测

定指标与工艺、稳定性的相关性，并尽可能建立多成份或多组分的含量测定方法。若制法中包含多种工艺路线，应针对各种工艺路线研究建立相关有效/活性成份或指标成份的含量测定方法；若有提取挥发油的工艺，应进行挥发油总量或相应指标成份的含量测定方法研究，视情况列入标准；若含有明确的热敏感成份，应进行可反映生产过程中物料的受热程度及稳定性的含量测定方法研究，视情况列入标准。

2. 含量测定方法

含量测定方法包括容量（滴定）法、色谱法、光谱法等，其中色谱方法包括 GC 法和 HPLC/UPLC 法等，挥发性成份可优先考虑 GC 法或 GC-MS 法，非挥发性成份可优先考虑 HPLC/UPLC 法。矿物类药味的无机成份可采用容量法、原子吸收光谱法（AAS）、电感耦合等离子体原子发射光谱法（ICP-AES）、电感耦合等离子体质谱法（ICP-MS）等方法进行含量测定。

含量测定所采用的方法应通过方法学验证。

3. 含量范围

提取的天然单一成份及其制剂一般应规定主成份的含量范围；应根据其含量情况和制剂的要求，规定单位制剂中该成份相当于标示量的百分比范围。

提取物质量标准中应规定所含大类成份及主要指标成份的含量范围，大类成份及主要指标成份可以是一种或数种

成份；制剂应根据提取物的含量情况和制剂的要求，规定大类成份和主要指标成份的含量范围。

复方制剂鼓励建立多个含量测定指标，并对各含量测定指标规定含量范围。处方若含有可能既为有效成份又为有毒成份的药味，应对其进行含量测定并规定含量范围。

（十）生物活性测定

生物活性测定方法一般包括生物效价测定法和生物活性限值测定法。由于现有的常规物理化学方法在控制药品质量方面具有一定的局限性，鼓励探索开展生物活性测定研究，建立生物活性测定方法以作为常规物理化学方法的替代或补充。

采用生物活性测定方法应符合药理学研究的随机、对照、重复的基本原则，建立的方法应具备简单、精确、可行、可控的特点，并有明确的判断标准。试验系统的选择与实验原理和制定指标密切相关，应选择背景资料清楚、影响因素少、检测指标灵敏和性价比高的试验系统。表征药物的生物活性强度的含量（效价）测定方法，应按生物活性测定方法的要求进行验证。不同药物的生物活性测定方法的详细要求，可参照相关指导原则。

（十一）规格

制剂规格表述应参照《中成药规格表述技术指导原则》的相关要求。

（十二）贮藏

贮藏项目表述的内容系对药品贮藏与保管的基本要求。药品的稳定性不仅与其自身的性质有关，还受到许多外界因素的干扰。应通过对直接接触药材（饮片）、提取物、制剂的包装材料和贮藏条件进行系统考察，根据稳定性影响因素和药品稳定性考察的试验结果，确定贮藏条件。

四、主要参考文献

1. 国家药品监督管理局.《中药新药研究的技术要求》，1999年.
2. 国家食品药品监督管理局.《天然药物新药研究技术要求》，2013年.
3. 国家药典委员会.《国家药品标准工作手册》，2012年.