

附件

中药均一化研究技术指导原则（试行）

一、概述

中药制剂的处方药味源自中药材。在中药制剂的生产过程中，中药材的质量差异会传递至处方药味、中间体及成品，直接影响中药制剂批间质量的稳定。为减少此类原因导致的质量波动，提高中药制剂批间质量一致性，推动中药产业高质量发展，制定本指导原则。

本指导原则中的“均一化”是指：为减少中药制剂批间质量波动并达到预期质量目标，在不改变投料量的前提下，对不同批次的具有一定质量波动的合格处方药味，采用适当方法投料的措施。

本指导原则旨在为中药制剂的均一化研究提供参考，其方法应根据具体情况研究确定。均一化不是中药制剂生产必须采用的措施。

二、基本原则

（一）以制剂批间质量稳定为目标

中药制剂批间质量稳定是保证其临床用药安全有效的基础，也是均一化研究的目标。均一化研究应尽可能选择反映药品安全

性、有效性及整体质量状况的评价指标。根据中药制剂的质量目标、安全性及有效性研究数据、药品研发及生产获得的相关知识，结合具体产品的特点和工艺研究数据，确定合理的均一化要求，保证中药制剂批间质量相对稳定。

（二）符合药品生产质量管理规范要求

均一化过程应符合药品生产质量管理规范的要求。采用均一化处理的，应将均一化纳入质量管理体系。均一化方法应经充分研究及验证，加强质量风险管理，主动识别、科学评估和有效控制潜在的质量风险。应建立均一化操作规程，有效防止均一化过程中可能的污染、差错等风险。均一化操作应有完整记录，内容真实、准确、可靠。根据记录可追溯药材、饮片、中间体及相关制剂的来源、去向及质量信息。

（三）根据品种特点开展针对性研究

饮片、提取物等处方药味的投料形式不同，质量差异有别，应根据中药制剂品种的特点开展均一化研究。对于处方含有源自毒性药材的处方药味，应特别关注安全性方面的要求。

三、主要内容

（一）均一化对象

从中药制剂处方药味及生产工艺的特点考虑，均一化对象为中药制剂质量标准【处方】项下的药味，包括饮片、提取物等。

（二）均一化前的准备

1. 质量合格。均一化用处方药味应符合国家药品标准或药品注册标准的要求，同时也需符合内控质量标准的要求。如处方药味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。

2. 药材相关研究。应加强均一化对象与药材之间的质量相关性研究。鼓励建立药材基地，建立药材质量追溯体系，保证药材质量及来源的相对稳定。

3. 取样的代表性。应采用合理的取样方法，使检验数据较好反映均一化对象的实际质量状况。

4. 数据的时效性。应关注均一化对象质量检验数据的时效性，结合稳定性考察结果，确定相关检验数据合理使用的期限，必要时在均一化前重新检验。

（三）均一化指标选择

应根据均一化对象的特点开展充分研究，选择满足制剂质量目标及风险管理要求的均一化指标。均一化指标主要是与中药制剂关键质量属性相关的指标，如有效成份、指标成份、大类成份的含量；浸出物量；指纹图谱；生物活性等。鼓励采用同时测定多个成份的方法及反映药品质量的新技术、新方法。

(四) 均一化质量要求

应以均一化后制成的制剂批间质量稳定为目标,根据品种特点开展针对性研究,合理确定均一化要求(如均一化指标的限度范围或多个指标构成的设计空间),以完善制剂指标的限度范围。随着研发、生产和使用数据的积累,该设计空间可不断优化。

确定均一化要求的一般考虑:

1. 药品临床试验用多批次样品(主要包括II、III、IV期临床试验、生物等效性试验及真实世界研究等所用样品)的检验数据,对于确定限度范围具有重要价值。

2. 在临床研究数据不足的情况下,非临床药效学、毒理学和药代动力学研究数据等也具有一定参考价值。

3. 处方药味、中间体、制剂之间的化学成份转移规律,以及相应制剂的质量目标。

4. 药品研发、技术转移、商业规模生产等环节获得的相关知识,包括对多批工艺研究和生产数据的统计分析结果。

(五) 均一化计算方法

均一化计算是根据不同批次均一化对象的质量检验数据,计算出达到均一化要求所需的均一化对象的批次及比例。均一化不应改变投料量。原则上,能够满足均一化要求的计算方法都可以使用。建议关注相关数据是否具加和性,如在指纹图谱数据计算时,不宜直接对相似度进行计算,可改用单位质量峰面积(A/W)

等为指标。

(六) 其他

1. 可根据需要对一个或多个批间质量差异较大的处方药味等进行均一化处理,也可根据品种情况对全部药味进行均一化处理。

2. 如处方药味来源于不同基原的药材/饮片,应固定基原。如难以固定为一个基原,应确定不同基原的饮片投料比例,再分别对同基原的饮片进行均一化处理。

3. 用指纹图谱对均一化前后样品质量进行评价的,除相似度外,建议根据情况增加主要色谱峰峰面积的波动范围、共有峰个数、非共有峰个数及峰面积和、指纹图谱峰形特征(如主要色谱峰的峰面积大小排序或主要色谱峰的峰面积比例)等指标。