

中药新药质量研究技术指导原则（试行）

二〇二一年二月

中药新药质量研究技术指导原则（试行）

一、概述

中药新药的质量研究是在中医药理论的指导下，采用各种技术、方法和手段，通过研究影响药品安全性和有效性的相关因素，确定药品关键质量属性的过程。质量研究的目的是确定质量控制指标和可接受范围，为药品生产过程控制和质量标准建立提供依据，保证药品的安全性、有效性和质量可控性。

基于中药多成份复杂体系的特点，中药新药的质量研究应以临床价值和需求为导向，遵循中医药理论，坚持传承和创新相结合，运用物理、化学或生物学等新技术、新方法从多角度研究分析药品的质量特征。同时，质量研究还应体现质量源于设计、全过程质量控制和风险管理的理念，通过对药材/饮片、中间体（中间产物）、制剂的药用物质及关键质量属性在不同环节之间的量质传递研究，以及药用物质与辅料、药包材相互影响的研究，不断提高中药的质量控制水平。

本技术指导原则旨在为中药新药的质量研究提供参考，相关内容将根据科学研究和中医药发展情况继续完善。

二、基本原则

（一）遵循中医药理论指导

中药尤其是复方制剂的物质基础复杂，在进行质量研究

时应尊重传统中医药理论与实践，根据不同药物的特点，采用各种研究技术和方法，有针对性地开展质量研究，反映中药整体质量。

（二）传统质量控制方法与现代质量研究方法并重

传统经验方法对中药的质量研究和质量控制具有重要意义，同时鼓励现代科学技术在中药质量研究中的应用。应根据药物自身特点，运用物理、化学或生物学等现代研究方法分析药品的质量特征，研究质量特征的表征方法、关键质量属性、质量评价方法和量质传递规律，有效地反映药品的质量。

（三）以药用物质基础为重要研究内容

在中药新药质量研究过程中，药用物质基础研究应以中医药理论和临床实践为指导，同时关注与安全性、有效性的关联研究。通过药用物质基础相关属性的研究为生产过程控制和质量标准制定提供科学依据。

（四）以保证安全有效、质量可控为目标

中药新药的质量控制方法和指标应能反映药品的安全、有效、稳定、可控。药材/饮片、中间体、制剂的药用物质及关键质量属性、量质传递规律以及药用物质与辅料、药包材相互影响是质量研究的主要内容，应围绕安全性和有效性选择适宜的研究方法和质量控制指标，以客观地表征中药质量特征，为中药质量控制提供科学依据。

（五）贯穿药品全生命周期

中药质量研究不仅应体现在原辅料质量、生产工艺及设备选择、过程控制与管理、制剂质量标准制定、风险控制与评估等药品生产全过程，还应贯穿于药品全生命周期。应加强药品上市后质量研究，不断提升产品质量，构建符合中药特点的全过程和全生命周期的质量控制体系，保证中药新药质量的可控性和稳定均一。

三、主要内容

（一）药材/饮片

药材/饮片作为制剂源头，其质量直接影响药品的质量，应加强药材/饮片生产全过程质量研究与控制，鼓励应用现代信息技术建立药材/饮片的追溯体系。

中药新药用药材/饮片的质量控制应参考其系统研究结果，并结合具体品种的药材/饮片及其与中间体、制剂的相关性研究结果，确定药材/饮片的质量控制指标及范围，以满足中药新药的质量设计要求。

应关注药材种植养殖、生产、加工、流通、贮藏过程中包括农药残留、重金属及有害元素、真菌毒素等对药材安全性的影响。如处方中含有动物药味，应关注引入病原体的可能性；同时，应关注动物药味中激素、抗菌素使用的问题，以及一些药材感染产毒真菌而发生的真菌毒素污染等，必要时建立专门的安全性控制方法；处方若含雄黄、朱砂等矿物

药时，还应建立合理的矿物纯度控制指标，并研究其可能在人体溶出被吸收的重金属及有害元素价态对安全性的影响；处方若含毒性药味，应关注其安全性和有效性，必要时制定合理的限量或含量范围。

（二）中间体

中间体研究是中药新药质量研究的重要内容之一，应结合制备工艺特点，研究中间体（如生药粉、浓缩液、浸膏等）的质量，特别是直接用于药物制剂的中间体。根据药品的不同特点，研究其理化性质、化学成份、生物活性等以及与安全性、有效性相关的影响因素。

1.理化性质

理化性质研究对于中间体的质量控制、后续的制剂研究等具有重要意义。对于化学成份复杂、有效成份不明确的中药复方制剂，应关注中间体整体理化性质研究。

对于液体和半固体，应根据后续制剂的需要和药用物质组成研究情况，从性状、相对密度、pH值、澄明度、流动性、总固体等质量信息中确定影响药品质量的关键质量属性。

对于直接入药的生药粉，应重点关注其粒度、粒径分布及混合均匀度等。

对于浸膏粉，应对流动性、堆密度、溶解性、吸湿性等进行研究，根据药物本身的性质和后续制剂的要求，确定其关键质量属性。

2. 化学成份

中药的化学成份复杂多样，应根据中药新药的特点，进行有重点的系统化学成份研究。

2.1 复方制剂

复方制剂的质量研究应在中医药理论指导下，结合功能主治、既往使用情况开展系统的化学成份研究。

应重视处方药味化学成份文献研究，了解各种成份的化学类别、结构、含量以及分析测定方法等。

重点关注与中药安全性、有效性相关的化学成份，关注处方中君药、贵细药、毒剧药或用量较大药味的化学成份。

对确定的工艺所得的药用物质进行有针对性的研究，识别关键质量属性。

2.2 从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物及其制剂

由于此类提取物在制备过程中富集了与药效有关的化学成份，应重点系统研究提取物的组成、化学成份含量等，并通过单体成份含量、大类成份含量及指纹/特征图谱等多种方式予以充分表征。

还应对提取物中其他成份的种类等进行研究，以保证提取物药用物质基础的稳定均一。

3. 与安全性有关的因素

3.1 内源性毒性成份

处方中若含有毒性药味时，应结合毒理学研究结果分析内源性毒性情况，同时还应关注含有与已发现的毒性成份化学结构类似成份的药味，以及与已知毒性药味相同科属的药味。

对于含毒性成份明确的药味时，应建立毒性成份的限量检查方法，明确安全限量或规定不得检出；若毒性成份又是有效成份时，则应根据文献报道和安全性、有效性研究结果制定毒性成份的含量范围（上下限）。

对于含毒性明确但毒性成份尚不明确的药味时，应根据中医药理论和临床传统使用方法，研究确定其安全剂量范围，或开展毒性成份的确定性研究和药用物质毒理的深入研究，加强质量控制。

3.2 外源性污染物

外源性污染物主要包括由药材/饮片中引入的农药残留（包括植物生长调节剂及其降解物）、重金属及有害元素、真菌毒素、二氧化硫等，还包括提取加工过程中引入的有机溶剂残留、树脂残留等以及贮藏过程中（如适用）滋生的微生物。此外，还应关注可能来自设备及其组件的污染。

通过系统研究和分析中间体中所含外源性污染物的情况，对于可能由药材/饮片中引入农药残留、重金属及有害元素、真菌毒素的，应分析其在中间体中的保留情况，研究建立必要的检查方法。

若提取加工过程中有使用树脂及/或有机溶剂时，应研究分析其在中间体中的残留或富集情况，评估安全性风险，并制定合理的控制方法。

4.生物活性

鼓励开展探索中药新药的生物活性测定研究。建议结合药理学或毒理学研究结果，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，提高中药新药的质量评价与功能主治（适应症）、安全性的关联性。

（三）制剂

应根据中药新药特点，在药材/饮片、中间体、制剂生产过程以及稳定性等研究基础上，结合药用物质基础研究、安全性和有效性研究结果，开展制剂质量研究，重点关注以下方面：

1.剂型

剂型是影响中药新药质量的重要因素之一。中药新药一般基于临床使用需求，综合考虑药物处方组成、药用物质的理化性质、不同剂型的载药量、临床用药剂量、患者的顺应性等因素选择给药途径并确定剂型。

中药新药应根据不同剂型特点和要求，研究建立相应的质量控制项目以表征所选剂型的特点。不同类型制剂一般要求可参照《中国药典》制剂通则的规定设定关键控制指标，如口服固体制剂的崩解时限、栓剂的融变时限等。

2.制剂处方、成型工艺

制剂处方的确定应参考中间体的理化性质、化学成份和生物活性的研究结果，还应结合剂型特点综合考虑中间体的性质、所选辅料的作用及原辅料间的相互作用，研究成型工艺过程对药用物质的影响和质量控制方法。

应关注药用物质在制剂过程中受到溶剂、辅料以及各种加工条件的影响，特别是有效成份、易挥发性成份、热敏性成份、其他不稳定成份在干燥、灭菌过程中由于温度过高或受热时间过长造成的成份损失等质量影响。

应参考药用物质稳定性情况，确定制剂工艺关键控制点和控制目标，以保证药品质量稳定。

3.微生物控制

药材/饮片及其制剂过程中可能会产生微生物污染(包括初级污染、次级污染)，应结合处方药味、加工或工艺特点、给药途径、药品特性等情况综合考虑，研究采取适当的微生物控制措施或采用适当的去除微生物的方法(如热压处理、瞬时高温等)。去除微生物的方法应经过验证，并保证其对药用物质基础无明显影响。

对于制剂必须进行微生物检验，其微生物限度取决于剂型和给药途径。微生物限度检查应符合《中国药典》的相关规定。

4.其他

对从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物新药，建议根据剂型的要求开展溶出度研究，建立相应的溶出度检查方法；鼓励对其他类型创新药物根据自身的特点开展相关研究。对于在制剂中含量较少或在制剂处方中占比较少的药用物质，应关注其含量均匀度，并进行相关研究及验证。

（四）质量研究的关联性

1. 与安全性、有效性的关联性

中药新药的质量研究应以保证药品的安全性和有效性为目的，选择针对性的研究方法和质量控制指标，表征中药新药的质量特征。

2. 与工艺研究的关联性

不同制备工艺获得的药用物质及其性质不同，直接影响药品的安全性和有效性。质量研究应贯穿于工艺研究及生产质量控制的全过程，确保生产出质量一致的产品。

3. 与稳定性研究的关联性

稳定性研究也是质量研究的重要内容。稳定性研究的考察指标应能反映药品内在质量变化、反映质量研究的结果。

质量研究应关注制剂中挥发性、热敏性、易氧化等不稳定成份、有效成份的变化，特别应关注毒性成份的变化。应关注生药粉入药、有发酵过程等污染风险较高的药材/饮片及其制剂贮藏期间真菌毒素等污染的变化并进行控制。