附件2

中药经典名方复方制剂标准煎液的

申报资料要求

（征求意见稿）

一、申报资料项目

（一）综述资料

1. 药品名称

2. 证明性文件

3. 处方来源及历史沿革

4. 方义衍变

5. 临床应用

6. 对主要研究结果的总结及评价

（二）药学研究资料

7. 药学研究资料综述

7.1 主要研究结果总结

7.2 分析与评价

8. 药材

8.1 来源

8.2 资源评估

8.3 质量评价

8.4 参考文献

9. 饮片炮制

9.1 炮制方法及参数的确定

9.2 质量评价

9.3 参考文献

10. “标准煎液”的制备

10.1 工艺研究

10.2 药材、饮片与“标准煎液”的量值传递关系

10.3 参考文献

11. “标准煎液”的质量控制

11.1 基本要求

11.2 化学成分及关键质量属性研究

11.3 质量研究

11.4 标准正文

11.5 样品检验报告书

11.6 参考文献

二、申报资料撰写说明

（一）综述

1. 药品名称

药品名称包括：

①中文名；

②汉语拼音名；

③命名依据。

来源于古代经典名方的中药复方（以下简称经典名方）制剂的药品名称原则上应与古代医籍中的方剂名称相同。

2. 证明性文件

证明性文件包括：

①申请人合法登记证明文件、《药品生产许可证》、《药品生产质量管理规范》认证证书复印件；

②直接接触药品的包装材料（或容器）的注册证书复印件或核准编号；

③其他证明文件。

3. 处方来源及历史沿革

应规范表述处方组成、各药味剂量、功能主治以及拟定的用法用量。

应详细说明处方来源（著作及作者）、颁布朝代或年代；提供原文记载的处方药味组成、炮制方法和剂量，同时说明处方中每一药味的规范名称；提供原文记载的功能主治、用法用量。上述资料需附著作原文条目。

应提供历代本草文献，需注明出处（包括作者、出版年以及版本情况），并提供全面反映处方历史沿革的综述资料。

4. 方义衍变

应用中医理论对经典名方主治病证的病因病机、治则治法进行论述，需对处方的配伍原则（如君、臣、佐、使）及药物组成之间的相互关系进行分析，并系统梳理历代方义及其相对应治则治法的衍变情况，需注明文献出处。

5. 临床应用

应用文献研究方法，系统梳理既往研究结果及临床应用情况，总结分析反映经典名方安全性、有效性的已有临床应用资料，重点阐明其在当今临床应用的价值，同时对市场前景的预测加以论述。

本部分应注意引用文献资料的真实性和针对性，注明文献出处，同时注意文献的可信度和资料的可靠性。

6. 对主要研究结果的总结及评价

应提供申请人对主要研究结果进行的总结及评价。

（二）药学研究

7. 药学研究资料综述

药学研究资料综述是申请人对所进行的药学研究结果的总结、分析与评价。

7.1 主要研究结果总结

7.1.1 处方药材资源评估

明确处方的来源、出处、剂型、使用方法及用量，近、现代使用情况。简述处方药味新建立的质量控制方法及限度。

简述药材资源评估情况。

7.1.2 饮片炮制

明确药材饮片炮制在15批次“标准煎液”中的一致性。

若确需改变，说明改变的时间、内容及合理性，是否按照有关标准进行确认。

7.1.3 工艺研究

简述工艺研究样品的批次、规模、质量检查结果等，对工艺是否稳定、合理、可行等进行总结分析，以其均值作为基准。并对“标准煎液”的工艺参数进行分析。

7.1.4 药品标准

简述药品标准的主要内容。说明含量测定的批次、拟定的含量限度及确定依据。说明对照品的来源及纯度等。说明非法定来源的对照品是否经法定部门进行了标定。

7.2 分析与评价

对药材资源评估、制备工艺、质量控制等研究的结果进行总结，分析各项研究结果之间的联系。结合历史文献资料，分析药学研究结果。评价工艺可行性、质量可控性。

8. 药材

8.1 来源

8.1.1 处方药味

以列表的形式汇总处方中各个药味的来源、相关证明文件以及执行标准。相关示例如下：

**表1.处方药味列表**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 名称 | 标准 | 产地（明确到县） | 基原（鉴定依据、鉴定人） | 采集时间、批次、数量等 |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

8.1.2 本草考证与基原确定

说明经典名方所使用的药味的历代演变情况，并确定其物种基原，明确标准煎液研究中所用的药材基原。

应提供资料说明实际所用药材的基原（包括科名、中文名、拉丁学名）、药用部位、产地、采收期、产地初加工方法、是否种植/养殖（人工生产）或来源于野生资源等信息。药材生态环境、形态描述、生长特征、种植或养殖（人工生产）技术等。

对于药材基原易混淆品种，均需提供药材基原鉴定报告。多基原的药材除必须符合质量标准的要求外，必须固定基原，并提供基原选用的依据。

药材质量随产地不同而有较大变化时，应固定产地, 固定产地并非一定固定在某一块地，而是必须在某一区域内，在这一区域内中药质量变化幅度较小，相对均一，提倡使用道地药材。

药材质量随采收期不同而明显变化时，应固定采收期。

8.2 资源评估

生产企业应在立项、研制、上市后的不同阶段开展药材资源评估，以保障中药材来源的稳定和资源的可持续利用，并应关注对环境生态的影响。

药材资源评估是指生产企业根据自身的产能对一定时间段内所使用药材资源的预计消耗量与预计可获得量之间的关系以及产品生产对药材资源可持续利用可能造成的影响等进行科学评估的过程和数据、结论。

药材资源评估内容及其评估结论的有关说明详见《中药资源评估技术指导原则》。

8.3 质量评价

开展药材、饮片及“标准煎液”的质量概貌研究，从出膏率、含量测定、指纹图谱或特征图谱等综合考虑药材-饮片-“标准煎液”的相关性，确定该药材的关键质量属性，据此建立相应的质量评价指标和评价方法，确定科学合理的药材质量标准。

质量概貌系指对药品质量属性的总体描述，它综合考虑药品的安全性和有效性，并在理论上能够确保药品达到预期的质量要求。质量属性系指那些影响药品安全性、有效性或一致性的物理、化学、生物活性等特性；而关键质量属性系指对药品质量会产生较大影响的质量属性。

8.3.1 质量评价指标

药材的质量评价指标应与相应“标准煎液”的质量及临床疗效有较好的相关性，且尽可能满足可测、准确、耐用和低成本的需求。鼓励进行DNA条形码检测的探索性研究和应用。

药材的质量评价指标通常包括：

——定性指标，如基原、药用部位、产地、采收时间、产地加工、性状、有效/指标成分等；

——定量指标，如有效/指标成分含量，水分、杂质、农残、重金属和有害元素、真菌毒素等外源污染限量等。如不进行检测，应当提供充分的理由。

8.3.2 处方药味首先应符合国家药品标准，包括《中国药典》及原部颁中药材标准。同时要建立不低于国家标准的企业标准。

企业标准的建立要做到切实达到控制相关中药材的质量，制剂质量评价中的关键质量风险点在药材标准中未建立控制指标难以保证质量要求的必须重新完善药材标准，建立相关控制方法和指标，并提供标准草案及起草说明，采用新标准物质的须提供实物标准和文字标准及有关资料，并按相关法规申报。对药材中可能含有的农残、真菌毒素、重金属和有害元素等外源性杂质，应结合相关指导原则要求，建立标准控制限度。

8.3.3 质量分析

针对不少于3个产地的不少于15批次药材的质量属性进行分析。说明药材产地、采收期、产地加工等的质量风险点。

8.3.4 提供处方药材的三批检验报告书

8.4 参考文献

提供引用文献和文件的出处。

9. 饮片炮制

9.1 炮制方法及参数的确定

说明经典名方所使用的饮片炮制方法的历代变迁情况，并确定其具体炮制方法，包括药材净制、切制、炮炙等详细过程，并提供加工依据。

应提供所采用炮制方法的标准依据。

9.1.1 药材净制

经净制的药材，应详细描述药材净制的方法，如挑选、风选、水选、筛选、剪、切、刮、削、剔除、刷、擦、碾、撞、抽、压榨等，净制处理后的药材应符合药用要求。

9.1.2 药材切制

经切制的药材，应详细说明切制类型和规格确定的依据，切制前需经过软化处理的，需明确软化时间、吸水量、温度、浸润设备的技术参数等可能造成有效成分损失或破坏的影响因素。

9.1.3 药材炮炙

经炮炙的药材，应明确炮炙方法（如炒、炙、煨、煅、蒸、煮、烫、炖、制霜、水飞等）及具体工艺参数，加辅料炮炙的，应明确辅料来源、种类、用量及执行标准等情况。

应明确饮片炮制方法及条件，明确关键生产设备、规模、收率及包装、贮藏条件等，说明相应的生产过程质量控制方法。

9.2 质量评价

开展药材、饮片及“标准煎液”的质量概貌研究，综合考虑药材-饮片-“标准煎液”的相关性确定该饮片的关键质量属性，据此建立相应的质量评价指标和评价方法，确定科学合理的饮片质量标准。

9.2.1 质量评价指标

饮片的质量评价指标应与相应“标准煎液”的质量及临床疗效有较好的相关性，并与相应“标准煎液”及药材的质量评价指标有较好地对应关系。鼓励进行DNA条形码检测的探索性研究和应用。

饮片的质量评价指标通常包括：

（1）定性指标，如药材来源、基原、性状、有效/指标成分等；

（2）定量指标，如有效/指标成分含量，水分、杂质、农残、重金属和有害元素、真菌毒素等外源污染限量等。如不进行检测，应当提供充分的理由。

与炮制工艺相关的质量评价内容包括：

（1）建立饮片质量一致性评价方法，以表征饮片批间一致性高低。

（2）建立工艺关键过程参数、过程质控指标体系，对工艺流程、炮制设备、生产设施以及原辅料等实施控制。

应将药品质量控制方法与制药工艺、制药设备、生产设施、过程控制方法、过程管理方法、药材质控方法、物料检测方法、药品质检方法、工程验证方法等同步设计，使得质量控制与制药方式相融合，从而保证药品制造模式以及质量控制方法科学、合理、可靠，确保中药制造车间能够生产出满足安全性、有效性及质量一致性要求的药品。

9.2.2 标准

经典名方制剂使用饮片应根据原方出处记载的炮制方法进行炮制，并应符合现行版《中国药典》炮制通则的有关规定。

饮片企业标准的建立要做到切实达到控制相关饮片的质量，制剂质量评价中的关键质量风险点在饮片标准中未建立控制指标难以保证质量要求的必须重新完善饮片标准，建立相关控制方法和指标，并提供标准草案及起草说明，其余同药材。

9.2.3 提供饮片的检验报告书

9.3 参考文献

提供引用文献和文件的出处。

10. “标准煎液”的制备

经典名方制剂“标准煎液”的制备，原则上以古籍中记载的制备方法为依据制备。应固定方法、设备、工艺参数和操作规程，建立相应过程控制方法，通过出膏率、含量测定、指纹图谱或特征图谱等确保“标准煎液”批间质量基本一致及可追溯。以下以水煎煮为例说明。

经典名方制剂“标准煎液”按处方，将处方药味经炮制得饮片，按原方处方剂量，浸泡煎煮后，以物理方法固液分离、浓缩、干燥成型等工艺制得。“标准煎液”以浓缩浸膏或冻干品为基本形态。经典名方制剂的所有药学研究均须与“标准煎液”取得一致。由不少于15批原料饮片，经煎煮、浓缩（干燥）等过程分别制得15批“标准煎液”，以其均值作为基准。

10.1 工艺研究与流程图

10.1.1 煎煮

每煎使用的饮片为日用生药量。根据经典名方目录中记载的方法，结合卫生部、国家中医药管理局《医疗机构中药煎药室管理规范》（国中医药发〔2009〕3号）进行煎煮。研究固定饮片前处理方法、饮片的破碎程度、煎煮次数、加水量、煎煮时间等相关参数的参考值，且实验报告和申报资料中应当注明研究过程。

10.1.2 滤过、浓缩与干燥

选择适当的滤材，趁热滤过。所得煎煮液，可经浓缩制成规定量的浸膏或经适宜的干燥方法制成干燥品，保证其物质基础的稳定和易于溶解，并免加辅料。

应加强研究浓缩、干燥方法对物料关键质量属性的影响，在确定方法的基础上研究各工艺参数对物料化学属性、物理属性的影响，固定各项工艺参数，最终确定方法、设备、工艺参数和操作规程。

10.1.3 工艺流程图

按照制备工艺步骤提供完整、直观、简洁的“标准煎液”工艺流程图，应涵盖所有的工艺步骤，标明主要工艺参数和所用提取溶媒等。按单元操作过程描述工艺（包括包装步骤），明确操作流程、工艺参数和范围。

10.2 药材、饮片与“标准煎液”的量值传递关系

以出膏率、有效（或指标）成分的含量测定和指纹或特征图谱为指标，说明药材、饮片与“标准煎液”的量值传递关系。

10.2.1 出膏率：计算15批“标准煎液”的浸膏得率，并计算相对标准偏差。如出现离散数据（超出3倍RSD或在均值的70%—130%以外），应提供分析数据，并解释缘由。

10.2.2 有效（或指标）成分的含量测定：分别测定药材、饮片、“标准煎液”中有效（或指标）成分的含量，计算转移率。如转移率出现离散数据（超出3倍RSD或在均值的70%—130%以外），应提供分析数据，并解释缘由。

10.2.3 指纹图谱或特征图谱：釆用HPLC或GC法，分别采集药材、饮片与“标准煎液”的指纹图谱或特征图谱，比较多批次“标准煎液”指纹图谱的相似度；或比较主要成分峰的个数，相对保留时间及峰的比例。

比较药材、饮片与“标准煎液”的指纹图谱，并通过阴性对照样品的制备及测定或峰指认等方法，说明主要色谱峰归属。

10.3 参考文献

提供引用文献和文件的出处。

11. “标准煎液”的质量控制

为了有效控制“标准煎液”制备各环节的质量，应开展药材、饮片及“标准煎液”的质量概貌研究，确定关键质量属性，实现全过程质量控制,确保“标准煎液”批间质量基本一致及可追溯。

11.1 基本要求

标准研究应符合“《中国药典》中药药品标准研究制定技术要求”中的有关规定。提供“标准煎液”药品标准草案及起草说明，并提供标准物质及有关资料。

需要关注以下问题：

（1）药品标准制定依据：质量评价指标应与“标准煎液”的制备工艺及临床疗效有较好的相关性，且尽可能满足可测、准确、耐用和低成本的需求。需要说明各质控项目设定的缘由，总结分析各检查方法选择以及限度确定的依据，未纳入标准项目的考虑及确定依据。

（2）整体控制措施：建立指纹图谱或特征图谱等方法，鼓励进行生物活性检测的探索，以尽可能通过检验反映产品的整体质量状况。药品标准中的含量测定限度等质量要求应有合理的范围，一般可采用15批次“标准煎液”的检测数据为依据确定合理的含量限度范围。

（3）对照品：研制过程中如果使用了《中国药典》对照品，应说明来源并提供说明书和批号。如果使用了自制对照品，应提供对照品在中国食品药品检定研究院进行标定的证明资料。

11.2 化学成分及关键质量属性研究

11.2.1 化学成分研究文献资料综述

提供化学成分研究的文献资料，分析说明与提取工艺相关的主要化学成分及其理化性质。

11.2.2 确证化学组分的研究资料

提供化学成分研究的试验资料，包括化学成分的系统研究（提取、分离、结构鉴别等）和分析研究资料及相关图谱等。

11.2.3 关键质量属性的研究资料

提供试验资料，明确影响安全、有效、质量批间一致的理化、生物活性指标的测定方法及限度，分析说明“标准煎液”的关键质量属性及其影响因素。

**表2.“标准煎液”关键质量属性汇总表**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|   | 项目（如xx成分） | 药品标准（如含量上下限） |
| 与有效性相关的关键质量属性 |   |   |
| 与安全性相关的关键质量属性 |   |   |
| 与工艺相关的关键质量属性 |   |   |
| 其他关键质量属性 |   |   |

11.3 质量研究

提供质量研究工作的试验资料及文献资料。一般包括以下内容：

11.3.1 分析方法：列明药品标准中各项目的检查方法。

**表3. 检测项目**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 考察项目 | 检测方法 | 限度要求 | 检测依据 |
| 性状 |  |  |  |
| 鉴别 |  |  |  |
| 水分 |  |  |  |
| 含量 |  |  |  |
| 指纹图谱或特征图谱 |  |  |  |
| 检查 |  |  |  |
| 其他项目 |  |  |  |

11.3.2 分析方法的验证

列入标准项目的分析方法学验证，按照现行版《中国药典》中有关的指导原则逐项提供方法学验证资料，并提供相关验证数据和图谱。

11.3.3 外源性污染物分析

对于可能含有的农残、重金属、砷盐、真菌毒素、溶剂残留、树脂残留等杂质，分析杂质的产生来源，结合相关指导原则要求，控制限度。对于最终质量标准中是否进行控制以及控制的限度，应提供依据。

11.4 标准正文

提供所制定“标准煎液”标准正文。

【处方】项应明确处方中各药味药材的基原；【制法】项应简述处方中各药味制成饮片的炮制方法和“标准煎液”的制备工艺，包括投料量、制备过程、主要参数、出膏率范围、辅料及其用量范围、制成量等。应建立【指纹图谱或特征图谱】检查项。【含量测定】项应规定有效（或指标）成分的转移率及可接受的变异范围。

11.5 样品检验报告书

提供连续3批样品的检验报告。

11.6 参考文献

提供引用文献和文件的出处。