

附件

已上市中药生产工艺变更研究 技术指导原则

一、概述

本指导原则主要用于指导申请人对已上市中药拟变更生产工艺开展研究，是对《已上市中药变更研究技术指导原则（一）》相关内容的补充和完善。申请人应当根据生产工艺变更对药品安全性、有效性和质量可控性可能产生的影响开展相应的研究。

已上市中药的工艺变更包括：生产工艺路线、方法、参数等变更。中药生产工艺变更可能涉及药材前处理（包括药材净制、切制、炮炙、粉碎、灭菌等）、提取、分离纯化、浓缩、干燥、制剂成型等工艺的变更。其变更可能只涉及上述某一环节，也可能涉及多个环节。

根据中药的特点，以及变更对药用物质基础或药物吸收利用的影响程度，工艺变更可分为三类：Ⅰ类变更属于微小变更，其变更不会引起药用物质基础的改变，对药物的吸收利用不会产生明显影响；Ⅱ类变更属于中度变更，其变更对药用物质基础或对药物的吸收利用有影响，但变化不大；Ⅲ类变更属于重大变更，其变更会引起药用物质基础的明显改变，或对药物的吸收利用可能产生明显影响。无论何种类别的变更，都不应对药品的安全性、

有效性产生负面影响。分类的目的是便于申请人有针对性地确定变更研究内容，有效开展研究。但是，由于中药的特殊性及工艺变更的复杂性，有时具体变更的类别界限可能不很清晰，需根据具体情况具体分析。

申请人作为变更研究的责任主体，需根据本指导原则的基本要求，以及药品注册管理的相关规定，结合产品的特点开展研究。本指导原则仅从技术评价角度阐述已上市中药工艺变更在一般情况下应进行的相关研究。本指导原则所提及的各项研究的具体要求可参见相关指导原则。如果通过其他科学研究获得充分的证据，证明工艺变更对药品的安全性、有效性及质量可控性不会产生负面影响，可以不必完全按本指导原则的要求进行变更研究。

由于注射剂的特殊性，已上市注射剂的变更研究指导原则另行制定。

二、基本原则和要求

已上市中药工艺变更研究一般应遵循以下原则：

（一）“必要、科学、合理”原则

已上市中药生产工艺变更应体现变更的必要性、科学性、合理性。工艺变更的提出与研究是基于对拟变更工艺的了解，是以既往工艺研究阶段以及实际生产过程中的研究和数据积累为基础的。前期研究工作越系统、深入，生产过程中积累的数据越充分，对上市后的工艺变更研究越有帮助。如果在前期质量设计阶段，有相关研究数据，可以作为后期工艺变更研究的依据。申请

人应对其产品的研发和生产过程、产品的性质等有着全面和准确的了解，应当清楚变更的原因、变更的程度，并以“质量源于设计”的思路和理念开展生产工艺变更研究，发挥研究的主动性，研究建立全面、系统的质量风险管理体系。通过对变更前后产品质量、稳定性、生物学性质等方面的研究，对研究结果进行全面的分析、评估，说明变更的必要性、科学性和合理性。

生产工艺与生产设备密切相关。生产设备的选择应符合生产工艺的要求。应树立生产设备是为药品质量服务的理念。充分考虑为适应生产设备而变更生产工艺的必要性及合理性。

（二）“安全、有效、质量可控”原则

中药所含化学成份通常比较复杂，其质量的稳定均一需要通过生产全过程的质量控制来保证。中药生产工艺的变更可能会引起物质基础或药物吸收利用的变化，从而对药品安全性、有效性和质量可控性带来影响。产品生产工艺发生变更后，申请人需针对变更对药品安全性、有效性及其质量可控性的影响进行全面评估。应根据生产工艺变更的具体情况和变更的类别、制剂的性质，以及变更对产品质量的影响程度等综合考虑设计研究内容。

对于成份复杂的中药制剂而言，工艺变更对药品质量的影响往往难以客观评估。保持生产工艺与确证性临床试验用样品的生产工艺一致，是保证上市药品的质量与临床试验用样品一致，进而保证药品安全、有效的重要方法。工艺变更程度越大，上市药品的药用物质或其吸收利用与临床试验用样品的差异可能越大，上市药品的安全性、有效性可能受到的影响越大。

如果药品标准不能较好反映药品质量,仅依据药品标准进行变更前后产品质量的对比研究难以评估变更的影响,应开展质量及药品标准研究工作,提高药品标准对药品质量的可控性。中药生产工艺变更研究应根据产品特点采用合适的检测方法,如指纹图谱(特征图谱)、溶出度检查、生物活性检测等,进行样品质量的对比研究,以反映变更前后产品质量的一致性。

对已上市中药的生产工艺变更要充分考虑到可能带来的风险,任一环节的疏漏或缺失,均可能对药品的安全、有效及质量控制产生不良影响,应加强系统研究和评估。

(三) 研究用样品的选择

已上市中药生产工艺变更的研究验证一般应采用能够代表生产实际情况的样品,生产工艺有重大改变等的变更研究应采用生产规模样品。变更前后药品质量比较研究,一般采用变更前3批生产规模样品和变更后3批样品进行。变更后样品稳定性试验,一般采用3批样品进行3—6个月加速试验和长期稳定性考察,并与变更前3批生产规模样品稳定性数据进行比较。

(四) 关联变更的研究

生产工艺与生产设备、药用辅料、规格等密切相关,相互影响。生产工艺的某一项变更往往不是独立发生的,可能涉及多种情况的变更。例如,制粒方式的变更可能同时伴随药液浓缩工艺、辅料及规格的变更等。为了叙述方便,本指导原则将一项变更伴随或引发的其他变更称之为关联变更。

当生产工艺变更同时发生药用辅料或生产设备等关联变更

的,应参照相应指导原则开展研究。如关联变更的变更类型不同,总体上应按照技术要求较高的变更类型进行研究。

(五) 涉及毒性药材制剂的要求

对于处方涉及毒性药材制剂的变更,应关注生产工艺变更对药品安全性的影响,尤其应关注以下几类制剂变更的安全性,开展相关研究。(1) 涉及大毒(剧毒)药材^{【注1】}的制剂;(2) 涉及现代研究发现严重毒性的药材的制剂;(3) 涉及有毒药材^{【注2】},且为儿科用药、妊娠期和哺乳期妇女用药的制剂;(4) 涉及孕妇禁用或慎用的药材,且功能主治为妊娠期和哺乳期妇女用药的制剂。地方药材标准中药材的毒性大小分类不一致的,以毒性高的分类标准为依据。

三、中药生产工艺变更分类

(一) 总体考虑

本指导原则所列举各类变更的具体情形是基于对中药变更研究的一般考虑,仅供参考。生产企业应结合产品特点开展相应研究。研究对象不同,研究内容也可有所区别。如有效成份制剂等,成份相对清楚,可直接根据变更前后药用物质及其吸收利用等的对比研究结果,确定变更类别。本指导原则中列举的工艺变更情形主要适用于普通中药制剂,对于处方涉及毒性药材、生物活性强或安全窗较窄的中药应根据实际情况进行相应研究。

对于本指导原则中划分为II类或III类变更的,如果有充分的研究数据显示变更对药物的物质基础以及吸收利用不会产生影

响，则可按照 I 类变更要求进行研究。对于本指导原则中划分为 I 类变更的，如果研究数据显示变更对药物的物质基础或吸收利用可能产生影响，则应按照 II 类或 III 类变更要求进行研究。

（二）药材前处理工艺变更分类

药材的前处理是中药生产的重要环节。药材的前处理变更应考察对投料用饮片、后续中间体及药品制剂质量的影响。

1. I 类变更

包括但不限于以下变更：

（1）不含热敏性、挥发性成份的药材变更粉碎的方法、设备等，但粉碎前后的粒度分布、粉碎得率等基本相同。

（2）变更提取用饮片的大小、形状等，但对提取得率及药用物质无明显影响。

（3）多种药材单独粉碎变更为混合后粉碎，如单独粉碎的出粉率均较高，且变更前后的出粉率、粒度等变化不大。

2. II 类变更

包括但不限于以下变更内容：

（1）含热敏性、挥发性成份的药材变更粉碎工艺，且受热程度发生变化。

（2）药材粉碎粒度由药典中收载的一种粉末等级变更为药典中收载的另一种粉末级别。

3. III 类变更

包括但不限于以下变更内容：

（1）变更饮片炮炙方法，如处方中法半夏变更为姜半夏。

(2) 原药材或原粉增加 ^{60}Co - γ 射线辐照灭菌或微波灭菌。

(3) 药材粉碎的粒度由细粉变更为超微粉。

(三) 提取纯化工艺变更分类

本指导原则中的提取纯化工艺除提取、纯化外，还包括药液的浓缩、干燥工艺。提取纯化工艺直接影响中药产品的物质基础。提取纯化工艺发生变更后，需全面分析工艺变更对药物成份种类、含量及物料性质等的影响。当变更涉及关键工艺环节或主要工艺参数时应特别慎重。此外，提取溶剂用量的变更，一般按照III类变更进行研究，若提供充分的研究数据证明其变化不大，可按II类变更进行研究。

1. I类变更

包括但不限于以下变更内容：

(1) 药液静置、过滤改为离心（或离心改为药液静置、过滤），且药液中的固形物及指标成份含量不变。

(2) 不含挥发性成份、热敏性成份的提取液，在浓缩方法、参数及受热程度不变的前提下，由“多次提取的提取液合并浓缩”变更为“每次提取液直接浓缩，在浓缩罐中混合”，或由“每次提取液直接浓缩，在浓缩罐中混合”变更为“多次提取的提取液合并浓缩”。

(3) 不含挥发性成份、热敏性成份的药液缩短浓缩干燥的受热时间或降低受热温度。

(4) 不含挥发性成份、热敏性成份的几种浸膏（包括药粉与浸膏），由“几种浸膏共同干燥（包括药粉加入浸膏中共同干燥）”

变更为“分别干燥”，或由“几种浸膏分别干燥”变更为“共同干燥（包括药粉加入浸膏中共同干燥）”。

（5）因生产设备、规模的改变而引起液体物料静置存放的温度、时间的变更，或浓缩、干燥所需时间等参数发生变更。

（6）在其他工艺参数不变的情况下，变更醇沉或水沉的时间，但醇沉或水沉上清液的相对密度、固形物及指标成份含量等不变。

2. II类变更

包括但不限于以下变更内容：

（1）含挥发性成份、热敏性成份的浸膏等物料变更受热温度或受热时间等。

3. III类变更

包括但不限于以下变更内容：

（1）工艺路线改变，比如：

①饮片合并提取与分开提取的改变。

②提取溶媒种类的改变。

③挥发油提取变更为不提取挥发油。

④增加水沉（或醇沉）工序等。

⑤删除提取或纯化工序中的步骤。

（2）工艺方法改变，比如：

①提取方式的变更，如传统提取工艺变更为超声波提取或动态连续提取、煎煮提取变更为温浸提取、热回流提取变更为逆流提取、渗漉工艺变更为连续热回流提取或静态提取、挥发油提取

工艺变更为超临界萃取工艺或芳香水提取工艺等。

②纯化方法的变更，如由醇沉变更为沉淀剂、澄清剂或膜分离纯化，萃取工艺变更为大孔吸附树脂、离子交换或硅胶等纯化工艺。

(3) 工艺参数改变，比如：

①变更提取的溶媒浓度、次数、温度或时间。

②变更醇沉/水沉工艺的主要工艺参数，如醇沉/水沉前药液相对密度、醇沉含醇量/水沉加水量、醇沉/水沉温度等。

③变更纯化工艺用澄清剂种类，如壳聚糖改为 ZTC1+1 澄清剂。

④变更柱层析纯化工艺的主要工艺参数，如柱填料种类和型号、填料用量与上样量的比例、洗脱溶媒种类及用量、洗脱液 pH 值、洗脱终点等。

⑤变更超临界萃取工艺主要工艺参数，如萃取压力、萃取温度、萃取时间、流速、分离釜压力、分离釜温度等。

(四) 成型工艺变更分类

成型工艺对中药制剂的质量、药物成份的吸收利用及制剂稳定性等具有重要影响。中药成型工艺变更主要包括变更制剂的生产方法、工艺参数等。成型工艺变更往往还关联辅料变更(来源、型号、级别、用量、种类等)及生产设备变更等。

1. I 类变更

包括但不限于以下变更内容：

(1) 不含挥发性成份、热敏性成份的中药变更干燥工艺，缩短受热时间或降低受热温度，如常温干燥变更为减压干燥、流

化床干燥。

(2) 口服固体制剂成型过程中原辅料的加入顺序发生变更。

(3) 变更混合工艺步骤中混合设备类型及参数，混合均匀度符合要求。

(4) 缩短制粒工艺的受热时间或降低受热温度，如湿法制粒、一步制粒、干法制粒之间的变更。

(5) 变更湿法制粒工艺中粘合剂乙醇溶液的浓度。

(6) 增加药液普通过滤工序，或者变更药液普通过滤的滤材材质、孔径及过滤次数等，且相关检测及固形物、指标成份含量等不变。

(7) 挥发油的处理由喷入变更为 β -环糊精包合后加入。

(8) 丸剂制丸方法的改变，如泛制法、挤出滚圆法、压制法等的改变，或由手工泛丸变更为机器制丸。

(9) 丸剂、胶囊剂、片剂增加抛光工序。片剂包衣由包糖衣工艺变更为包胃溶型薄膜衣工艺。

(10) 胶囊剂填充工艺变更，如由粉末填充改为制粒后填充。

(11) 不含挥发性、热敏性成份的口服液体制剂，由湿热灭菌变更为终端无菌灌装工艺，或增加湿热灭菌工序。

(12) 滴丸滴制过程中变更加料顺序，降低配料温度、滴制温度、冷凝液温度，变更滴距。

(13) 包装工序中增加填充惰性气体步骤。

2. II类变更

包括但不限于以下变更内容：

(1) 含热敏性成份的口服液体制剂，由湿热灭菌变更为终端无菌灌装工艺；或增加湿热灭菌工序。

(2) 含挥发性成份、热敏性成份的中药变更干燥工艺的。

(3) 药液的普通过滤工艺变更为超滤工艺。

3. III类变更

包括但不限于以下变更内容：

(1) 常压/减压干燥改为微波干燥等特殊干燥方法。

(2) 对药物吸收利用等有明显影响的成型工艺方法的改变。

四、中药生产工艺变更研究及申报资料要求

(一) I类变更研究及申报资料要求

1. 品种概述

(1) 申报品种获准上市的信息，包括规格、批准文号、批准时间、执行标准、有效期，以及历次补充申请及最近一次再注册的情况等内容。

(2) 简述变更事项

若非首次申报且未被批准，应简述未获批准的原因。如在工艺变更的同时有关联变更，应说明关联变更的情况。

2. 变更内容及变更理由

以文字描述的方式说明变更前、后生产工艺过程。以文字描述或列表的方式提供各步骤的主要变化（包括批量、设备、生产方式方法、工艺参数、辅料种类及用量等的变化）及原因。应同时说明关联变更的具体事项和理由，提供制剂处方、药品规格等

信息，明确说明制剂处方、药品规格是否发生变更。

3. 生产工艺变更研究

(1) 变更的合理性评价和风险分析

基于具体问题具体分析的原则对变更内容进行风险分析。分析变更对药品质量的影响，确定变更的合理性和变更风险。

(2) 变更研究

① 生产工艺

完整描述变更后的生产工艺及主要工艺参数。

② 工艺研究

结合变更情况，简述生产工艺的选择依据和优化过程。列出相应的工艺步骤及主要工艺参数控制范围，并提供详细的工艺路线、工艺方法、工艺参数界定，或辅料种类和用量筛选的研究资料。如果涉及中间体质控的变更，应列出相关中间体的控制标准。涉及辅料变更的，应列出辅料的来源、级别、质量标准，重点列出变更后新增辅料的详细信息；对于特殊的辅料，应说明安全应用限度及其依据。

③ 生产工艺验证和中试生产数据

结合变更情况，简述生产工艺验证情况。如果仅涉及到生产工艺的局部变更，可重点对变更内容进行研究和验证；如果涉及到生产工艺的整体变更，应对完整的生产工艺进行研究和验证。

提供 3 批能够代表生产实际情况的中试研究数据，包括批号、投料量、半成品量、辅料量、成品量、成品率等。

(3) 药品标准和质量研究

①药品标准

提供药品标准草案及起草说明,说明各质控项目设定的考虑,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,说明此次有无因生产工艺变更所导致的关联变更项目。

对原执行标准/拟定标准是否符合现行技术要求进行评价,如不符合现行要求应进行系统的方法学研究和标准修订。

②质量研究

提供质量研究工作的试验资料及文献资料,应包括药品标准变更项目的方法学研究和验证研究资料、未列入药品标准项目的方法学研究和验证研究资料等。应对进行的验证工作能否支持检测方法的可行性进行自我评价。

③质量对比研究

一般情况下,应提供变更所涉及的生产工序质量控制指标的比较研究资料,以及拟变更工艺样品与原生产工艺样品药品标准中质量控制指标的比较研究资料。必要时,还应根据变更具体情况、剂型特性和药物性质,视情况增加适当的检测项目(如指纹图谱、溶出度、生物活性检测等),以全面反映工艺变更前后样品质量的一致性。

(4) 批检验报告

提供三个连续批次的检验报告,应提供样品的批号、生产时间、地点、批量等信息。并给出变更前三批样品的数据资料,对关键指标进行列表对比。

（5）稳定性研究

一般应对 3 批变更后样品进行 3—6 个月加速及长期留样考察，以文字或列表的方式提供与变更前样品的稳定性比较研究情况。对关键项目，如含量等，应列出具体检测数据，比较其变化趋势。

提供变更后样品的内包装材料、贮藏条件、有效期，并结合变更后样品的稳定性研究情况、变更前后样品的稳定性比较研究情况、已上市产品的贮藏条件和有效期等，说明变更后样品的内包装材料、贮藏条件、有效期的确定依据。

（二）II 类变更研究及申报资料要求

此类变更，除上述 I 类变更相关工作外，还应进行以下工作：

1. 根据需要提供药理毒理试验资料。
2. 临床试验或生物等效性研究比较资料。

（三）III 类变更研究及申报资料要求

此类变更一般需进行全面的研究和验证工作，研究工作可按照本要求总体考虑中阐述的基本思路和方法进行，除上述 I 类变更相关工作外，尚需根据需要进行以下工作以证明变更对药品质量不会产生负面影响，包括：

1. 相关的药理毒理试验研究。
2. II、III 期临床试验或生物等效性研究。

注 1：大毒药材是指国务院《医疗用毒性药品管理办法》（1988 年）公布的 28 种毒性药材和国家及地方药材标准中标注

为大毒（或剧毒）的药材。

注 2：有毒药材是指国家及地方药材标准中标注为有毒的药材。

参考文献

1. 《已上市中药变更研究的技术指导原则（一）》
2. 《中药、天然药物原料的前处理技术指导原则》
3. 《中药、天然药物提取纯化研究技术指导原则》
4. 《中药、天然药物制剂研究技术指导原则》
5. 《中药、天然药物中试研究技术指导原则》
6. 《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》
7. 《中药辐照灭菌技术指导原则》