

云南省医疗机构中药（民族药）制剂 研究技术指导原则

目 录

总 则	1
制剂研究资料撰写要求	5
制剂命名原则	23
配制工艺研究技术指导原则	26
质量标准研究技术指导原则	49
稳定性研究技术指导原则	57
制剂质量标准编写细则	66
制剂质量标准起草说明编写细则	107
临床前安全性研究技术指导原则	112
临床前药效学研究技术指导原则	168
临床研究技术指导原则	173

总 则

根据《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）（局令第20号）《云南省医疗机构制剂注册管理实施细则》和《云南省医疗机构应用传统工艺配制中药（民族药）制剂备案实施细则》以及国家药品研究相关指导原则，为指导我省医疗机构中药（民族药）制剂的研究、注册、备案及评价提供明确统一的技术要求，结合我省实际情况，特制定本指导原则。

一、申报条件

（一）制剂注册（备案）的申请人应当符合《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）（局令第20号）第五条的规定。

（二）应用传统工艺配制中药制剂申请备案的，还应符合《云南省医疗机构应用传统工艺配制中药（民族药）制剂备案实施细则》第十九条的规定。

（三）本办法中医疗机构中药（民族药）制剂是指医疗机构根据本单位临床需要经批准或备案而配制、固定处方的中药制剂。“固定处方中药制剂”，是指制剂处方固定不变，配制工艺成熟，并且可在临床上长期使用于某一病症的制剂。

二、免报范围及要求

（一）备案制剂

应当符合《云南省医疗机构应用传统工艺配制中药（民族药）制剂备案实施细则》第二十二条的规定：处方在本医

疗机构具有 5 年以上（含 5 年）使用历史的，其制剂可免报资料项目（十四）至（十六）。有下列情形之一的需报送资料项目（十五）、（十六）：

1. 处方中含法定标准中标识有“剧毒”“大毒”及现代毒理学证明有明确毒性的药味；
2. 处方组成含有十八反、十九畏配伍禁忌；
3. 特殊人群用药需报送相应的安全性评价研究资料。

（二）注册制剂

1. 根据中医药理论组方，利用传统工艺配制，且制剂配制过程没有使原组方中治疗疾病的物质基础发生变化的。同时，能提供该处方在本医疗机构内具有连续 5 年以上（含 5 年）的医师处方、科研课题记录、临床使用记录等文字证明材料，并提供 100 例以上相对完整的临床病历。可免报资料项 13~17。

2. 来源于国医大师、国家级名中医、云南省级名中医、云南省国医名师、云南省基层名中医的固定处方以及古代经典名方，利用传统工艺配制，在本医疗机构内连续使用 3 年以上（含 3 年），且能够提供医师处方、科研课题记录、临床使用记录、诊疗手册等证明材料及 60 例以上相对完整的临床病历。可以根据提供的临床资料及使用情况，免报资料项 13~17。

3. 来源于我省少数民族地区，由省级卫生行政管理部门认定的民族医典古籍收录的经典处方，且能够提供在少数民族地区使用 3 年以上（含 3 年）、安全可靠、疗效确切的证

明资料（其中病历档案不少于 60 例），在保持其处方、工艺不变的情况下，提供可靠的有关安全性及风险的分析评估报告，可免报资料项 13~17。

4. 在减免 13~17 项资料时，如果有下列情况之一者需报送资料项目 14、15：

（1）处方组成含有法定标准中标识有毒性或现代毒理学证明有毒性的药材；

（2）处方组成含有十八反、十九畏配伍禁忌；

（3）处方中的药味用量超过药品标准规定的；

（4）特殊人群用药：用于儿童、孕妇等特殊人群。

（三）在制剂过程中因提取、制剂工艺或剂型与临床传统用法发生较大改变，即制剂配制过程使原组方中治疗疾病的物质基础发生变化的，或用法用量或给药途径发生明显变更的，不属可免报范围。

（四）相关要求

1. 注册制剂中“传统工艺配制”，是指配制工艺与传统工艺基本一致，包括中药饮片经粉碎或仅经水提取制成的固体、半固体和液体传统剂型（包括按传统方法制成的酒剂、酊剂、膏剂）和现代剂型。（若国家法规对“传统工艺配制”有最新定义，按国家规定执行。）

2. 免报情形中的临床病历可以为门诊病历或住院病历，需符合《处方管理办法》和《病历管理基本规范》的要求；根据病症必要时能够提供客观诊断证明，用药期间不宜合并使用同类药物（用药期间应尽量避免采用可能影响判断的合

并用药方式，如有应提供对照研究分析及证明材料），并且有用药后的随访记录；整个过程应能够反映用药的安全性及疗效，原始病历资料及有关证明性材料应保存完整。

三、鉴于云南省医疗机构中药（民族药）制剂复杂情况，本指导原则所提及的研究内容可能未完全涵盖临床及临床前研究的所有情况，开展研究工作时应遵循“具体问题具体分析”的原则。尤其对于外用制剂，在安全性评价中鼓励开展皮肤刺激性及过敏性实验研究。

四、医疗机构中药（民族药）制剂批准使用后，医疗机构应根据《中药注册管理专门规定》第二十五条的要求，按年度向云南省药品监督管理部门提交人用经验收集整理与评估报告。

制剂研究资料撰写要求

本撰写要求是根据原国家食品药品监督管理总局 2005 年颁布的《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》（局令第 20 号）和云南省药品监督管理局 2021 年、2022 年分别颁布的《云南省医疗机构制剂注册管理实施细则》《云南省医疗机构应用传统工艺配制中药（民族药）制剂备案实施细则》的有关要求，在 2017 年发布的《云南省医疗机构制剂研究技术指导原则（中药、民族药）（试行）》基础上，结合我省医疗机构制剂研制特点修订。其目的是指导注册（备案）的申请人系统整理总结试验数据及研究资料，按规定格式撰写申报资料，做到申报资料内容完整、逻辑清楚、结构合理、重点突出，便于对拟报品种进行综合分析与评价，得出科学、客观的结论。

一、资料的撰写原则

（一）真实、客观、可溯源原则

制剂申报资料的撰写应真实、客观、可溯源，力求系统反映制剂研究开发的实施过程，真实客观地管理各项试验数据、技术参数以及采用的文献资料，保证试验数据和资料的可溯源。

（二）科学、合理原则

制剂申报资料的撰写应科学、合理，重点突出反映制剂安全性、有效性、质量可控性的相关内容及数据。

（三）规范、完整原则

制剂申报资料的撰写整理应当规范、完整。文字使用中文规范简化字，数字、术语、符号等应使用规范化的标准形式。

（四）具体问题具体分析原则

医疗机构制剂的研发与评价是一个复杂、科学的系统工程，应具体问题具体分析，以科学试验为依据，为各种研究结论提供有效的支持。

二、资料的格式要求

纸张统一用国际标准 A4 型规格，字体采用方正小标宋_GBK，字号不小于小四号字，每一项申报资料必须有封面及内容，并单独装订。封面必须标明制剂名称、资料项目编号、资料项目名称、试验单位名称（盖章）、试验单位地址、试验单位联系电话、试验负责人姓名（签字）、试验人员、试验起止日期、原始资料保存地点、联系人姓名、联系人电话（含手机）、注册申请人（盖章）（资料封面格式见附件 1）。每套资料用牛皮纸袋封装，封袋上标明制剂名称、申报阶段（临床研究、配制）、注册申请人、联系人、联系电话、地址、邮政编码、注明为原件或复印件（资料封袋格式见附件 2）。

三、各项资料的撰写要求

（一）制剂名称及命名依据

命名应符合《制剂命名原则》要求及国家有关规定，并对命名的依据做简要说明。

命名时应查询国家药品监督管理局网站基础数据库，不

得与已上市药品和省局已批准的制剂名称重复。

（二）立题目的以及该品种的市场供应情况

立题目的 应着重阐述研发品种临床需求的合理性、创新性和现有药物应用的局限性等。申报资料一般可从品种基本情况、立题背景、有关该品种的知识产权等情况、该品种或同类品种的市场供应情况、综合分析及参考文献几方面来撰写。

品种基本情况 一般应包括制剂名称（通用名、汉语拼音），处方组成，功能主治，用法用量，主要不良反应等的概述。申报临床研究时，应阐述拟用于临床的功能主治及用法用量；申报配制时，应标明临床研究的批件号及批准时间、临床批件中“审批结论”具体内容及完成情况等。

立题背景 一般应包括简述拟定功能主治的临床特点，主治病症可能的病因病机或发病机理、流行病学、危害性、目前的治疗现状、存在的问题、本品拟解决的问题、作用特点、作为医疗机构制剂开发的优势及意义等。

国内有关该品种的知识产权等情况 简述与申报品种有关的专利情况，包括专利申请、授权、期限、法律状态等。明确申报品种是否涉及侵权问题。

该品种或类同品种的市场供应情况 应阐述类同品种的药品注册上市情况、市场供应情况，包括标准收载情况，其他省药品监督管理局的批准情况等，需要提供该品种与已有国家标准的处方不同或市场无供应情况的保证书；还应当就处方组成、理法特色、功能主治，与国家药品标准收载的功

能主治类似品种进行比较。

综合分析 结合上述对申报品种立题背景、知识产权情况、市场供应情况内容，从安全性、有效性、质量可控性、临床定位、临床应用的效益/风险比、药物经济学等方面对申报的品种进行综合分析与评价，进一步阐明申报品种的立题目的。

参考文献 按文中引用的顺序列出有关的参考文献目录，必要时附原文。

（三）证明性文件

1. 《医疗机构执业许可证》复印件、《医疗机构制剂许可证》复印件。

2. 制剂或者使用的处方、工艺等的专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的保证书。

3. 提供药材/饮片、提取物等处方药味证明文件。

药材/饮片、提取物等的来源证明文件包括销售发票、药材产地、检验报告书、供货协议、质量标准等资料复印件。药材/饮片无法定标准的应研究制定法定标准，或与制剂一同申报为制剂专属标准。

4. 《医疗机构制剂临床研究批件》复印件（申报临床研究不提供）。

5. 未取得《医疗机构制剂许可证》或《医疗机构制剂许可证》无相应制剂剂型的“医院”类别的医疗机构申请制剂委托配制的，还应当提供以下资料：

（1）受托方的《药品生产许可证》或者《医疗机构制剂

许可证》复印件。

(2) 委托方对受托方的技术人员、厂房(制剂室)、设施、设备等生产条件和能力,是否属于许可范围,以及质检机构、检验设备等质量保证体系方面的综合评价意见。

(3) 经双方法定代表人或授权人签名并加盖公章的委托配制合同,合同应包括质量协议,明确规定双方在制剂委托配制管理、质量控制等方面的质量责任及相关的技术事项,特别是要明确原辅料、包装材料的采购、检验和放行以及产品检验、放行中委托双方各自的权利和义务,并注明委托配制期限。

(四) 标签及说明书设计样稿

制剂说明书及标签参照原国家食品药品监督管理局《药品说明书和标签管理规定》(局令第24号)、《关于印发中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则的通知》要求撰写和设计。说明书及标签应分页打印,可不提供彩稿。

制剂说明书至少应包括下列项目:核准/备案日期和修改日期、外用药品标识、说明书标题、警示语、【制剂名称】、【成份】、【性状】、【功能主治】、【规格】、【用法用量】、【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】、【贮藏】、【包装】、【有效期】、【执行标准】、【批准文号】、【配制单位】,其中【执行标准】、【批准文号】核准后填写。

制剂的标签是指制剂包装上印有或者贴有的内容,分为内标签和外标签。制剂内标签指直接接触药品的包装的标

签，外标签指内标签以外的其他包装的标签。

制剂的内标签应当包含制剂名称、适应症或者功能主治、规格、用法用量、生产日期、产品批号、有效期、配制单位等内容。包装尺寸过小无法全部标明上述内容的，至少应当标注制剂名称、规格、产品批号、有效期等内容。

制剂外标签应当注明制剂名称、成份、性状、适应症或者功能主治、规格、用法用量、不良反应、禁忌、注意事项、贮藏、生产日期、产品批号、有效期、批准文号、配制单位等内容。适应症或者功能主治、用法用量、不良反应、禁忌、注意事项不能全部注明的，应当标出主要内容并注明“详见说明书”字样。

用于运输、储藏的包装的标签，至少应当注明制剂名称、规格、贮藏、生产日期、产品批号、有效期、批准文号、配制单位，也可以根据需注明包装数量、运输注意事项或者其他标记等必要内容。

核准/备案日期和修改日期

核准/备案日期和修改日期应当印制在说明书首页左上角。修改日期位于核准/备案日期下方，进行过多次修改的，仅列最后一次的修改日期；未进行修改的，可不列修改日期。

核准/备案日期指云南省药品监督管理局批准该制剂注册的日期。备案日期指在云南省药品监督管理局备案系统取得备案号的日期。

修改日期指该药品说明书的修改被云南省药品监督管理局批准或取得云南省药品监督管理局备案号的日期。

表示的方法应按照年、月、日的顺序标注，年份用 4 位数字表示，月、日用 2 位数表示。

其具体标注格式为：

核准日期：XXXX 年 XX 月 XX 日或 XXXX.XX.XX（X 用阿拉伯数字表示，以下同）

备案日期：XXXX 年 XX 月 XX 日或 XXXX.XX.XX。

修订日期：XXXX 年 XX 月 XX 日或 XXXX.XX.XX。

外用药品标识

外用制剂在说明书的右上角标明专用标识“外”，内服制剂则不标。对于既可内服，又可外用的制剂，可不标注外用药品标识。

外用药品标识为红色方框底色内标注白色“外”字，样式：外。药品标签中的外用药品标识应当彩色印制，说明书中的外用药品标识可以单色印制。

说明书的标题

“XXX 说明书”中的“XXX”是指该医疗机构制剂的通用名称。应注明“请仔细阅读说明书并在医师指导下使用”，该内容必须标注，并印制在说明书标题下方。

警示语

是指对药品严重不良反应及其潜在的安全性问题的警告，还可以包括药品禁忌、注意事项及剂量过量等需提示用药人群特别注意的事项。有该方面内容的，应当在说明书标题下以醒目的黑体字注明。无该方面内容的，可不列此项。

在该项下，应注明药品的严重不良反应、潜在的危險、

使用上的限制，以及一旦发生严重药品不良反应应采取的措施。如果有合理的证据证明某种危险与该药品的使用有关，应在说明书中注明这一警告。

应将特殊的情况尤其是可能导致死亡或严重损伤的情况用醒目的文字列出。警告通常以临床数据为基础，如果缺少临床数据，也可以用动物的严重毒性试验数据。必须包含以黑体形式出现的“警告”的文字标题，以表达其信息的重要性。如果其涉及危险性的信息内容很多，其详细的信息资料应该用黑体字的形式在说明书的相应部分说明（如【禁忌】、【不良反应】或【注意事项】）。而警告中的警示必须告知其详细所在的位置。警示语不能含有任何提示或暗含宣传本品的作用，也不能有变相宣传其他产品的作用。

一般可从以下几方面考虑：

- 重要的禁忌；
- 临床应用中可能出现的严重的不良反应以及如果发生严重不良反应采取的措施；
- 特殊用药的注意事项；
- 组方中含有较大毒性或配伍禁忌的药品；含有化学药品（维生素类除外）的中药复方制剂，应注明本品含 X X（化学药品通用名称）；
- 需要特殊说明的其他问题。

【制剂名称】

遵循前述“（一）制剂名称及命名依据”的相关规定。

应与药品监督管理局批准/备案的该品种制剂标准中的

制剂名称一致。

【成份】

成份系指处方所含的药味、有效部位或有效成份等。为了公众健康利益的需要，便于用药者全面掌握药品特点，应列出处方中所有的药味、有效部位或有效成份等。处方中含有可能引起严重不良反应的辅料的，在该项下也应列出该辅料名称。

成份的名称及排序应与省药品监督管理局批准或备案的该品种制剂标准中【处方】项下内容一致，辅料列于处方药味之后。

【性状】

应与省药品监督管理局批准或备案的该品种制剂标准中的性状一致。

【功能主治】

应与省药品监督管理局批准或备案的该品种制剂标准中的功能主治一致。

【规格】

应与省药品监督管理局批准或备案的该品种制剂标准中的规格一致。

【用法用量】

应与省药品监督管理局批准或备案的该品种制剂标准中的用法用量一致

【不良反应】

医疗机构制剂不良反应是指合格医疗机构制剂在正常

用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。

在该项下应实事求是地详细列出应用该医疗机构制剂时发生的不良反应。

列出的不良反应可以根据器官系统、反应的严重程度、发生频率，或毒理机制，或综合上述情况来进行分类。如已有来源于规范的临床试验的不良反应发生率结果，应按频率的高低顺序列出。在同类不良反应中，较严重的不良反应应列在前面。如没有来源于严格临床试验的不良反应发生率资料，其分类和各类不良反应应按其严重程度从重到轻的顺序列出。

尚不清楚有无不良反应的，可在该项下以“尚不明确”来表述（仅限于首次申报）。

【禁忌】

该项下必须阐述该医疗机构制剂不能应用的各种情况。

这些情况包括：使用该医疗机构制剂可产生严重过敏反应者；某些人群由于特殊年龄、性别、生理状态、疾病状态、伴随治疗、合并用药、中医证候或体质等，应用该医疗机构制剂具有明显的危害性；或出现不可接受的严重不良反应者。以上情况下，用药的危险性明确地超出其可能的治疗价值。

尚不清楚有无禁忌的，可在该项下以“尚不明确”来表述。

【注意事项】

该项下应该列出用该医疗机构制剂时必须注意的问题，

包括需要慎用的情况（如肝功能、肾功能、中医特殊证候和体质的问题等），影响制剂疗效的因素（如饮食、烟、酒等对用药的影响），用药过程中需观察的情况（如过敏反应，定期检查血象、肝功能、肾功能等），用药对于临床检验指标的影响等。具体内容一般包括以下几个方面：

1. 一般注意事项：应包括使执业医师对制剂安全性和有效性产生担忧的任何问题。

2. 病人须知方面：需要提供给病人用药的安全性和有效性信息，如与驾驶有关的注意事项，以及合并用药可能使毒副作用和治疗作用改变的相关信息。

3. 出现不良反应时需要处理的措施、方法以及应注意的情况。

4. 实验室检查：应明确哪些实验室检查项目有助于疗效随访，哪些实验室检查项目有助于发现可能的不良反应。尽量提供在某些特定状态下某些特殊实验室检查项目的正常值和异常值的范围，以及这些实验室检查项目推荐的检查频次（在治疗前、治疗期间或治疗后）。

5. 制剂对实验室检查的干扰：如已知制剂会对实验室检查结果产生干扰，应简要地说明该干扰作用。

6. 过敏试验：如用药前需进行过敏试验，应在该项说明过敏试验的方法、过敏试验用制剂的配制方法及过敏试验结果的判定方法。

7. 可能产生药品滥用或药品依赖性的内容。

8. 因为中医证候、病机或体质等因素需要慎用者以及饮

食、妊娠、配伍等方面与制剂有关的注意事项。

9. 制剂处方中含有可能引起严重不良反应的成份或辅料，应予以说明。

10. 其他需要注意提醒的情况。

【贮藏】

应与省药品监督管理局批准或备案的该品种制剂标准中的贮藏项下的内容一致。

【包装】

包括和直接接触药品的包装材料和容器及包装规格。包装规格一般是指上市销售的最小包装的规格。应先表述直接接触药品的包装材料和容器，再表述包装规格。

【生产日期】

应以实际生产时间表述（说明书中可省略）。可以表述为：XXXX 年 XX 月 XX 日（X 用阿拉伯数字表示）。

【有效期】

是指该医疗机构制剂在规定的贮藏条件下，能够保持质量稳定的期限。

有效期应以月为单位表述。

可以表述为：XX 个月（X 用阿拉伯数字表示）。

【执行标准】

应列出目前执行的标准的名称、版本及编号；或名称及版本；或名称及编号。

【批准文号/备案号】

是指省药品监督管理局批准该医疗机构制剂的批准文

号或备案号。

【配制单位】

是指该医疗机构制剂的配制单位，该项内容必须与医疗机构制剂批准证明文件中的内容一致，并按下列方式列出：

单位名称：

配制地址：

邮政编码：

电话号码：须标明国内区号

传真号码：须标明国内区号

注册地址：应与《医疗机构制剂许可证》中的注册地址一致。

网 址：如无网址，此项可不保留

如为委托配制，应在**【委托配制单位】**项下填写配制单位名称、配制地址。

在说明书的下面标明“本制剂仅限本医疗机构使用”。

含毒性中药饮片的中药制剂品种按照国家总局《关于修订含毒性中药饮片中成药品种说明书的通知》执行。

说明书格式见附件 3。

（五）处方组成、来源、理论依据以及使用背景情况

撰写处方组成、来源、理论依据以及使用背景情况的目的在于说明已有研究基础对申报品种拟主治病证（适应症）的安全性、有效性的支持程度，应反映其研究基础、研究目的、研究思路和研究过程。中药制剂应该突出中医药特色，强调中医药理论的指导作用和中医临床应用经验的支持作

用。同样，民族药制剂应该突出民族药特色，强调民族医药理论的指导作用和民族医学临床应用经验的支持作用。

处方组成 列出处方中的全部药味，按 1000 个制剂单位（g、ml、粒、片等）的成品制成量，计算的各药味剂量（并计算各药味日用生药量）。处方组成按方中君、臣、佐、使或主药、辅药的顺序依次排列。应明确处方是否含有法定标准中标识有毒性及现代毒理学证明有毒性的药材，是否含有十八反、十九畏配伍禁忌，各药味用量是否超过标准规定。

应列表说明处方药味执行标准，非《中国药典》收载品种应提交药材/饮片执行标准复印件。明确处方药味是否为炮制品，如有特殊炮制工艺应以附件形式附于质量标准后。多基原的药材除必须符合质量标准的要求外，应固定来源。对品种不同而质量差异较大的药材，宜固定品种，并提供品种选用的依据。

处方来源 应详细说明处方来源、应用、筛选或演变过程及筛选的依据等情况。来源于古方的应该详细说明其具体出处、演变情况，现在的认识及其依据。已有临床应用经验的应该根据实际应用情况提供有效性和安全性方面的信息。

理论依据 应用中医药或民族医药理论对主治病证的病因、病机、治法进行论述，并对处方的基本配伍原则及组成药物按方中君、臣、佐、使或主药、辅药的逻辑加以分析，以说明组方的合理性。

使用背景情况 中药、民族药制剂如来源于临床医生的经验方，应说明临床应用基础及使用历史。使用背景情况应

详细客观描述临床医生的姓名、处方起源，固定处方使用起始时间，处方固定过程，应用剂型，用法用量、功能主治（适应症），使用人群，合并用药情况，临床疗效情况等。附处方签、原始病历等相关临床使用的证明材料以附件方式提交。

（六）配制工艺的研究资料及文献资料

配制工艺的研究资料的撰写一般可分为处方、制法、工艺流程图、详细生产工艺、工艺研究、中试研究、参考文献。具体研究内容参见《配制工艺研究技术指导原则》。

处方 配制工艺资料中的处方组成药味、比例及剂量，应根据中医处方和配制工艺研究结果确定，一般按 1000 个制剂单位计算。应与质量标准中处方一致。

制法 工艺及工艺参数来源于工艺研究资料。内容应与质量标准中制法一致。

工艺流程图 按照配制工艺步骤提供完整、直观、简洁的工艺流程图，应涵盖所有的工艺步骤，标明主要工艺参数和所用提取溶剂等。

详细生产工艺 对工艺过程进行规范描述（包括包装步骤），明确操作流程、工艺参数和范围。

工艺研究 应说明工艺路线选择的合理性，剂型选择的理由及依据，提供前处理、提取、分离、纯化、浓缩、干燥及成型工艺中主要工艺参数的确定依据及数据，明确关键工艺参数控制点。

中试研究 包括批处方、工艺描述、主要设备清单、中

试用原料的鉴定与检验、关键步骤和中间体的控制、生产数据和工艺验证资料等。

参考文献 按文中引用的顺序列出有关的参考文献目录，必要时附原文。

（七）质量研究的试验资料及文献资料

质量研究的试验资料主要阐述处方药味的理化性质及文献资料、与工艺质量有关的理化性质及文献资料、质量研究的试验项目及试验数据，并附相关照片及图谱。具体内容参见《质量标准研究技术指导原则》。

（八）制剂的质量标准草案及起草说明

质量标准草案

医疗机构制剂（中药、民族药）质量标准草案是在处方固定和原料质量、制备工艺稳定的前提下拟定的，应能确实反应和控制最终产品质量。具体内容参见《制剂质量标准编写细则》。（质量标准草案格式见附件4）

起草说明

医疗机构制剂（中药、民族药）质量标准起草说明是说明标准起草过程中，制订各个项目的理由及规定各项指标和检测方法的依据；也是对该制剂从处方、制法，以及它们的理化鉴别，质量控制，临床应用，贮藏等方面资料的汇总，具体编写内容参照《制剂质量标准起草说明编写细则》实施。

（九）制剂的稳定性试验资料

将稳定性试验数据整理撰写资料，说明试验样品、试验条件、试验方法、试验项目、试验结果、确定制剂的贮存条

件、包装材料/容器、有效期、附相关照片及图谱。具体内容参见《稳定性研究技术指导原则》。

（十）样品的自检报告书

列出三批样品的检验报告书，一般应为中试或中试以上规模样品，并与现场核查抽检的样品批号一致。

（十一）辅料的来源及质量标准

所用辅料应符合药用要求并列表说明辅料执行标准（非《中国药典》收载品种应提交质量标准复印件）、在处方中的作用、登记信息。提供辅料生产商检验报告书等。

（十二）直接接触制剂的包装材料和容器的选择依据及质量标准

明确直接接触制剂的包装材料和容器组件，并结合包材应用情况、稳定性试验研究情况阐明选择依据，提供药包材的质量标准、生产商检验报告书、登记信息等。

（十三）主要药效学试验资料及文献资料

一般应撰写摘要、试验目的、试验材料、试验方法、试验结果、分析评价、参考文献等内容。具体内容参见《临床前药效学研究技术指导原则》。

（十四）急性毒性试验资料及文献资料

一般应撰写摘要、试验目的、试验材料、试验方法、试验结果、分析评价、参考文献等内容。具体内容参见《临床前安全性研究技术指导原则》。

（十五）长期毒性试验资料及文献资料

一般应撰写摘要、试验目的、试验材料、试验方法、试

验结果、分析评价、参考文献等内容。具体研究内容参见《临床前安全性研究技术指导原则》。

（十六）临床研究方案

一般应撰写试验题目，试验背景，试验目的，试验设计，试验人群，治疗方案，药物包装、编盲、发放及清点，试验过程及访视，观测项目，疗效和安全性评价指标，不良事件的记录与报告，应急信件的拆阅与处理，试验的质量控制与保证，数据管理，统计分析，伦理原则，伦理学要求，资料保存，各方承担职责与论文发表规定，试验结束后的随访和医疗措施，试验总结，参考文献等内容。如为免临床研究，应阐明理由及依据。具体研究内容参见《临床研究技术指导原则》。

（十七）临床研究总结

一般应撰写摘要、前言、试验目的、试验方法、试验结果、讨论、结论、附件、参考文献等内容。如为免临床研究，应阐明理由及依据。具体研究内容参见《临床研究技术指导原则》。

制剂命名原则

一、基本命名原则

制剂名称（包括中文名、汉语拼音名）应遵循《中成药通用名称命名技术指导原则》的相关规定：科学、明确、简短、不易产生歧义和误导，避免使用生涩用语。一般字数不超过8个字（民族药除外，可采用约定俗成的汉译名）。不采用低俗、迷信用语。

名称必须后缀剂型，剂型的表述应按现行版《中国药典》的规范表述。名称中除剂型外，制剂名称不应与现行国家药品标准所收载的品种或已批准的医疗机构制剂重名，避免同名异方、同方异名的产生。不得使用商品名。不应采用人名、地名、企业名称或濒危受保护动、植物名称命名。不采用代号、固有特定含义名词的谐音命名。如：XOX、名人名字的谐音、XXX 一号等。不采用现代医学药理学、解剖学、生理学、病理学或治疗学的相关用语命名。如：癌、消炎、降糖、降压、降脂等。不采用夸大、自诩、不切实际的用语。如：强力、速效、御制、秘制以及灵、宝、精等（名称中含药材名全称及中医术语的除外）。可借鉴古方命名充分结合美学观念的优点，使中成药的名称既科学规范，又体现一定的中华优秀传统文化底蕴。但是，名称中所采用的具有文化特色的用语应当具有明确的文献依据或公认的文化渊源，并避免夸大疗效。

二、单味制剂命名

一般采用中药材、中药饮片或提取物加剂型命名。

三、复方制剂命名

(一) 采用处方主要药材名称的缩写加剂型命名，但其缩写不能组合成违反其他命名要求的含义。如：香连丸，由木香、黄连组成；桂附地黄丸由肉桂、附子、熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、丹皮、泽泻组成；葛根芩连片由葛根、黄芩、黄连、甘草组成。

(二) 采用主要功能（只能采用中医术语表述功能，下同）加剂型命名。该类型命名中，可直接以功能命名，如：补中益气合剂、除痰止嗽丸、补心丹、定志丸等

(三) 采用药味数加剂型命名。如：四物汤等。

(四) 可采用君药或主要药材名称加功能及剂型命名。如：龙胆泻肝丸、当归补血汤等。龙胆泻肝丸，具有泻肝胆经实火，除下焦湿热之功效。方中君药龙胆草，有泻肝胆实火作用。当归补血汤，具有补气生血之功效。方中主药当归，有益血和营作用。

(五) 可采用药味数与主要药材名称，或者药味数与功能或用法加剂型命名。如：五苓散等。五苓散，方中有猪苓、泽泻、白术、茯苓、桂枝，同时含两个“苓”，故名。

(六) 可采用处方来源（不包括朝代）与功能或药名加剂型命名。如：指迷茯苓丸等。名称中含“茯苓丸”的方剂数量较多。指迷茯苓丸，是指来自于《全生指迷方》的茯苓丸，缀以“指迷”，意在从方剂来源区分之。

(七) 可采用功能与药物作用的病位（中医术语）加剂

型命名。如：温胆汤、养阴清肺丸、清热泻脾散、清胃散、少腹逐瘀汤、化滞柔肝胶囊等。

（八）以服用时间加剂型命名。如：鸡鸣散等。

鸡鸣散，所谓“鸡鸣”，是指鸡鸣时分，此方须在清晨空腹时服下，故名“鸡鸣散”。

（九）可采用主要药材和药引结合并加剂型命名。如：川芎茶调散，以茶水调服，故名。

（十）儿科用药可加该药临床所用的科名，如：小儿消食片等。

（十一）可在命名中加该药的用法，如：小儿敷脐止泻散、含化上清片、外用紫金锭等。

配制工艺研究技术指导原则

根据《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）、《云南省医疗机构制剂注册管理实施细则》和《云南省医疗机构应用传统工艺配制中药（民族药）制剂备案实施细则》，参照国家药品监督管理局颁布的中药、天然药物研究相关技术指导原则，结合云南省医疗机构中药（民族药）制剂研究、注册、备案的实际情况，制定本技术指导原则，目的是对医疗机构中药制剂配制工艺的研究与评价提供明确统一的要求，力求做到剂型选择合理、配制工艺可行，工艺参数明确、质量稳定可控。

配制工艺研究技术指导原则包括剂型选择、工艺路线选择、前处理、提取工艺研究、成型工艺研究、中试研究的要求、附注。

一、剂型选择

药物必须依据用药需求制成适宜的剂型才能用于临床。剂型不同，可能导致药物作用效果的不同，从而关系到药物的临床疗效及不良反应。

中药、民族药剂型的选择，应通过文献研究或预试验，从以下几方面进行分析，充分阐述剂型选择的科学性、合理性和必要性，说明剂型选择的理由及依据。所选剂型的用法应与前期临床用法相同或相近。

（一）临床需要及用药对象

根据不同的临床病症需要，考虑临床适应症、临床定位、

以往用药经验，以及患者的依从性和生理情况进行。如儿童用药多考虑颗粒剂、糖浆剂。

（二）药物性质及处方剂量

中药、民族药有效成分复杂，应根据药物的性质等因素选择适宜的剂型。选择剂型时应考虑临床适应症、临床定位、既往用药经验、处方量、中间体量及性质、临床用药剂量，以及不同剂型的载药量。如用药量大、临床主要使用汤剂入药的，可以考虑选择颗粒剂、合剂、糖浆剂、膏滋剂、酏剂等载药量大、全提取的剂型；对用药量小、活性强、临床主要使用粉剂用药的可以考虑全生粉剂型，如丸剂、散剂、片剂、胶囊剂等；也可以根据药物性质考虑部分提取，部分生粉的胶囊剂、片剂、浓缩丸等。

（三）药物的安全性

在选择剂型时需充分考虑药物安全性，并考虑以往用药经验和研究结果，不宜采用可能增加用药风险的剂型。如前期临床是外用制剂的不宜为口服制剂。

二、工艺路线选择

根据选择的剂型、药材的性质、临床用药要求，规模化生产的可行性以及环保要求等进行工艺路线设计或预实验，说明所拟定工艺路线的合理性。工艺路线一般涉及前处理、提取、纯化、浓缩、干燥、粉碎、制剂成型、包装选择等。

提取纯化工艺应尽可能多地提取出有效成分，或根据某一成分或某类成分的性质提取目的物。提取溶剂选择应尽量避免使用一、二类有机溶剂，中药、民族药医疗机构制剂主

要以水或不同浓度的乙醇为溶剂。

浓缩、干燥工艺应依据物料的理化性质、制剂的要求，影响浓缩、干燥效果的因素，选择相应工艺路线和工艺设备，使所得物达到要求的相对密度或含水量，以便于制剂成型。

粉碎主要是将干燥提取物、有效成分或直接进入制剂的饮片粉碎成粉末的过程。根据药物性质，粉碎部分可以是贵细药、可以是不宜提取的药物，或用于制剂赋形，减少辅料用量。

制剂成型工艺应注意实验室条件与中试和生产的衔接，考虑大生产制剂设备的可行性、适应性。

三、原料前处理

中药、民族药制剂的原料包括饮片、提取物和有效成分。为保证中药、民族药制剂的安全性、有效性和质量可控性，应对原料进行必要的前处理。原料的前处理包括鉴定与检验、炮制与加工。

医疗机构中药、民族药制剂应以经检验合格的中药饮片、提取物和有效成分投料。需炮制的药材应按现行版《中国药典》、《国家中药饮片炮制规范》、地方中药饮片炮制规范、或各民族医药典籍中记载的炮制方法进行炮制，并提供方法来源。凡需特殊炮制的药材，应说明炮制目的，提供方法依据。

中药饮片必须从具有合法资质的企业购进。对市场上没有供应的中药饮片，医疗机构可以根据制剂配制研究的需要，在本医疗机构内炮制并向所在地设区的市级品监督管理

部门备案后使用；医疗机构也可以根据制剂配制研究需要，对中药饮片进行再加工。医疗机构炮制、再加工的中药饮片，只能专门用于制剂配制研究。医疗机构应当遵守中药饮片炮制的有关规定，对其炮制或再加工的中药饮片的质量负责，保证饮片安全。

（一）鉴定与检验

药材品种繁多，来源复杂，即使同一品种，由于产地、生态环境、栽培技术、加工方法等不同，其质量也会有差别；中药饮片、提取物、有效成分等原料也可能存在一定的质量问题。为了保证制剂质量，应使用检验合格的原料投料。原料鉴定与检验的依据为法定标准或不低于法定标准的内控标准，药材和中药饮片的法定标准为现行《中国药典》、《国家中药饮片炮制规范》、地方中药材标准和饮片炮制规范；提取物或有效成分单体的法定标准仅为国家药品标准。取样、测定方法等通用性规定则应执行现行版《中国药典》的凡例与通则。

原料的法定标准若难以满足制剂质量要求时，应制定相应的检测项目。如药材标准未收载制剂中所测成分的含量测定项时，应研究建立含量测定方法，并制定含量限度。完善后的标准可作为医疗机构的内控标准。

无法定标准的药材或饮片，应按照相关规定与程序研究制定法定标准，或与制剂一同申报为制剂专属标准，并按照制定的质量标准进行鉴定与检验。

多基原的药材除必须符合质量标准的要求外，应固定来

源。对品种不同而质量差异较大的药材，宜固定品种，并提供品种选用的依据。药材质量随产地不同而有较大变化时，宜固定产地；药材质量随采收期不同而明显变化时，宜注意采收期。

投料用原料应留样备查，留样期限至少至所配制制剂的有效期后 1 年，包括原药材或饮片样本、提取物样品和有效成分样品等，研究者自己采集的药材应留存原植物腊叶标本。投料所用的原料还应有合法来源的证明性文件，如购货发票、销货清单、销售证明、购货合同、检验报告书等文件，或者研究者自己采集药材的采集地、采集时的照片、采集人和鉴定人以及原植物腊叶标本等，外购的提取物、有效成分应符合提取物备案要求，还应提供其制备方法和法定质量标准，无法定标准的提取物不得外购用于投料，实施备案管理的提取物，应提交中药提取物生产备案资料，以及中药提取物使用企业的使用备案资料。

涉及濒危物种的药材应符合国家的有关规定，并特别注意来源的合法性并提供相关证明文件。

（二）炮制与加工

药材需经过炮制才能用于制剂的生产，在完成药材的鉴定与检验之后，应根据既往临床用药经验，以及处方对药材的要求和药材质地、特性的不同和提取方法的需要，对药材进行必要的炮制与加工，即净制、切制、炮炙、粉碎（破碎）等。炮制与加工后的药材称为饮片，检验合格后即可直接用于制剂生产。

1. 净制

净选加工是药材的初步加工过程。药材中有时会含有泥沙、灰屑、非药用部位等杂质，甚至会混有霉烂品、虫蛀品，必须通过净制除去，以符合药用要求。常用的方法有挑选、风选、水选、筛选、剪、切、刮、削、剔除、刷、擦、碾、撞、抽、压榨等。

2. 切制

指将净药材切成适于生产的片、段、块等，其类型和规格应综合考虑药材质地、炮炙加工方法、制剂提取工艺等。除少数药材鲜切、干切外，一般需经过软化处理，使药材利于切制。软化时，需控制时间、吸水量、温度等影响因素，做到“药透水净”以避免有效成分损失或破坏。

3. 炮炙

是指将净制、切制后的药材进行火制、水制或水火共制等。常用的方法有炒、炙、煨、煅、蒸、煮、烫、炖、燀、水飞等。炮炙方法应符合国家标准或地方制定的炮制规范、或各民族医药典籍中记载的炮制方法。如炮炙方法不为上述标准、规范所收载，应自行制定炮炙方法和炮炙品的规格标准，提供相应的研究资料。制定的炮炙方法应具有科学性和可行性。

4. 粉碎及破碎

是指将药材加工成一定粒度的粉粒，或一定规格的块、条、丝，其粒度大小应根据制剂生产需求确定。对质地坚硬、不易切制的药材，一般应粗碎后提取；一些贵重药材常粉碎

成细粉直接入药，以避免损失；另有一些药材粉碎成细粉后参与制剂成型，兼具赋形剂的作用。经粉碎的药材应说明粉碎粒度及依据，并明确收率。含挥发性成分的药材应注意粉碎温度；含糖或胶质较多且质地柔软的药材应注意粉碎方法；毒性药材应单独粉碎。

四、提取工艺研究

中药、民族药提取工艺研究是指根据临床用药和制剂要求，用适宜溶剂和方法从饮片中富集有效物质、除去杂质的过程。中药、民族药成分复杂，为了提高疗效、减小剂量、便于制剂，药材一般需要经过提取、纯化处理。提取、纯化工艺的合理、技术的正确运用直接关系到药材的充分利用和制剂疗效的充分发挥。在提取、纯化及其后续的制剂过程中，浓缩、干燥也是必要的工艺环节，亦属本技术指导原则的内容。

由于提取纯化工艺的方法与技术繁多，以及新方法与新技术的不断涌现，致使应用不同方法与技术所应考虑的重点、研究的难点和技术参数等可能不同。因此，中药、民族药的提取、纯化、浓缩、干燥等工艺的研究，既要遵循药品研究的一般规律，注重对其个性特征的研究，又要根据用药理论与经验，在分析处方组成和复方中各药味之间的关系，参考各药味所含成分的理化性质和药理作用的研究基础上，结合制剂工艺和大生产的实际、环境保护的要求，采用合理的试验设计和评价指标，确定工艺路线，优选工艺条件。本指导原则为此提供技术指导。

（一）工艺路线

中药、民族药提取纯化的工艺路线是中药、民族药生产工艺科学性、合理性和可行性的基础和核心。工艺路线的设计应以保证其安全性和有效性为前提，一般应考虑处方的特点和药味的性质，制剂的类型和临床用药要求，规模化生产的可行性和生产成本，以及安全环境保护的要求。在此基础上，还要充分注意工艺的科学性和先进性。

在工艺路线的设计、试验筛选过程中，要重视传统用药经验，充分考虑基础研究比较薄弱、对药物作用的物质基础和机理不清楚的现状，不宜盲目纯化。鼓励采用与以往既有用药经验相同或基本相同的工艺，鼓励采用传统工艺。

1. 提取与纯化工艺

中药、民族药的纯化应依据中药传统用药经验或根据提取物中已确认的一些有效成分的存在状态、极性、溶解性等特性设计科学、合理、稳定、可行的工艺，采用一系列纯化技术尽可能多地富集有效成分，除去无效成分。

不同的提取纯化方法均有其特点与使用范围，应根据以往用药经验，以及与治疗作用相关的有效成分（或有效部位）的理化性质，或药效研究结果，通过试验对比，选择适宜的工艺路线与方法。

一般而言，提取溶剂和提取温度是两个最大的影响因素。

2. 浓缩与干燥工艺

对含有热不稳定成分、易熔化物料的浓缩与干燥，尤其

需要注意方法的选择，以保障浓缩物或干燥物的质量。应考察主要成份，关注不稳定成份。

微波会促进水解、酯化和氧化等有机反应，对极性成分的影响很大，如对槲皮苷等氧苷类成分的破坏明显大于减压干燥，应慎重选择。

3. 生药粉直接入药

采用生药粉或部分生药粉直接入药时，应加强原料及配制全过程的微生物控制，严格原料药材的挑选、清洁、炮制等加工环节，各个配制环节应设置降低微生物负载的措施，应进行充分的试验研究，合理选用灭菌工艺及工艺参数。高温灭菌应关注对药味有效成分的影响。

选择辐照灭菌的工艺应十分慎重，需参照《中药辐照灭菌技术指导原则》进行相关研究，遵守其原则规定，提供研究资料，说明采用辐照灭菌的必要性、科学性和合理性。在其他常用灭菌方法无法满足要求的情况下方可采用辐照灭菌，并尽可能采用低剂量辐照灭菌，若辐照剂量超过 10kGy，或采用 3kGy 以上的剂量对紫菀、锦灯笼、乳香、天竺黄、补骨脂等原料药材、饮片、药粉，以及含有上述一种或多种原料的中药半成品或成品进行辐照灭菌，或对龙胆、秦艽原料药材、饮片、药粉及含有龙胆、秦艽的半成品或成品进行辐照灭菌，或对处方药味含有结构不稳定成分的中药半成品或成品进行辐照灭菌，应进行辐照前后的对比研究，包括采用指纹图谱等方法，尽可能全面地反映辐照灭菌前后药品所含成分种类或含量的变化情况。必要时，应采用与适应症相

关的药效指标，比较辐照灭菌前后药品有效性的差异，或开展安全性研究。

（二）工艺条件

工艺路线初步确定后，对采用的工艺方法，应进行科学、合理的试验设计，对工艺条件进行优化。影响工艺的因素通常是多方面的，因此，工艺的优选应采用准确、简便、具有代表性、可量化的综合性评价指标与合理的方法，对多因素、多水平同时进行考察。鼓励新技术、新方法的应用，但对于新建的方法，应进行方法的可行性、安全性研究。应根据具体品种的情况选择适宜的工艺及设备。为了保证工艺的稳定、减少批间质量差异，应固定工艺流程及相应设备。

1. 提取工艺条件的研究

采用的提取方法不同，影响提取效果的因素有别，因此应根据所采用的提取方法与设备，考虑影响因素的选择和工艺参数的确定。一般需对溶媒、工艺条件进行选择、优化。

中药、民族药的纯化工艺，应根据纯化的目的、可采用方法的原理和影响因素进行选择。一般应考虑：拟制成的剂型与服用量、有效成分与去除成分的性质、后续制剂成型工艺的需要、生产的可行性、安全、环保问题等。并通过有针对性的试验，考察各步骤有关指标的情况，以评价各步骤工艺的合理性，选择可行的工艺条件，确定适宜的工艺参数，从而确保生产工艺和药品质量的稳定。

2. 浓缩与干燥工艺条件的优化

浓缩与干燥的方法和程度、设备和工艺参数等因素都直

接影响着物料中成分的稳定。在物料浓缩与干燥工艺过程中应结合制剂的要求对工艺条件进行研究和优化。

（三）评价指标

工艺研究过程中，对试验结果作出合理判断的评价指标应该是科学、客观、可量化的。在具体评价指标的选择上，应结合中药、民族药的特点，从化学成分、生物学指标以及环保、工艺成本等多方面综合考虑。

1. 提取与纯化工艺评价指标

有效成分提取、纯化的评价指标主要是得率、纯度。

有效部位提取、纯化的评价指标除得率、含量等外，还应关注有效部位主要成分组成的基本稳定。

提取纯化的评价指标应考虑其多成分作用的特点，既要重视传统用药经验、组方理论，充分考虑药物作用的物质基础不清楚的现状；又要尽量改善制剂状况，以满足临床用药要求。在评价指标选择上，应结合品种的具体情况，探讨能够对其安全、有效、质量可控作出合理判断的综合评价指标，必要时可采用生物学指标等。

在提取纯化研究过程中，有可能引起安全性隐患的成分应纳入评价指标。

一般情况下，与既往用药经验一致的传统工艺，或水提、水提醇沉（多糖等大分子化合物为非活性成分的）、乙醇提取等常规工艺，可考虑以性状、浸膏得率等为评价指标，浸膏得率宜折干计算；采用大孔吸附树脂、聚酰胺树脂、硅胶、或有机溶剂萃取等材料、手段进行分离纯化的，除采用得率、

含量、转移率、主要成分组成等化学评价指标外，还应采用药效学等生物学指标进行评价，以评价方法的必要性、可行性、安全性等，并提供相应的研究资料；使用毒性药材，并且毒性成分又是有效成分时，毒性成分的得率、含量、转移率应作为评价指标。

2. 浓缩与干燥工艺评价指标

应根据具体品种的情况，结合工艺、设备等特点，选择相应的评价指标。除沿用提取纯化的评价指标之外，对含有有效成分为挥发性、热敏性成分的物料在浓缩、干燥时还应考察挥发性、热敏性成分的保留情况。

五、成型工艺研究

（一）制剂处方研究

制剂处方研究是根据制剂原料性质、剂型特点、临床用药要求等，筛选适宜的辅料，确定制剂处方的过程。

1. 制剂原料性质的研究

制剂原料可以是提取液、提取物、清膏、浸膏粉、半浸膏粉、生粉等。原料的性质对制剂工艺、辅料、设备的选择有较大的影响，在很大程度上决定了制剂成型的难易。因此，应了解制剂原料的性质。例如，用于制备固体制剂的原料，应主要了解其溶解性、吸湿性、流动性、稳定性、可压性、堆密度等内容；用于制备口服液体制剂的原料，应主要了解其溶解性、酸碱性和稳定性以及嗅、色、味等内容，并提供文献或试验研究资料或进行说明。

2. 辅料的选择

所用辅料应符合药用要求。辅料选择一般应考虑以下原则：满足制剂成型、稳定、作用特点的要求，不与药物发生不良相互作用，避免影响药品的检测。制剂处方应在尽可能少的辅料用量下获得良好的制剂成型性。

3. 制剂处方筛选研究

制剂处方量应以 1000 个制剂单位计(丸剂、散剂除外)，并写出辅料名称及用量等，明确制剂分剂量与使用量确定的依据。最终应提供包括选择辅料的目的、试验方法、试验数据、结果和结论等在内的研究资料。一般情况下作为填充剂的辅料用量可为一范围参数，用于调整制成总量。

选择辅料种类和数量的试验研究可根据药物、辅料的性质，结合剂型特点，采用单因素试验或正交试验等方法进行。

考察指标：

固体制剂：外观，制粒难易，成型性，崩解时限，重(装)量差异，吸湿性等。

半固体制剂：流动性、均匀度、相对密度等。

液体制剂：澄清度，稳定性，pH 值等。

(二) 制剂成型工艺研究

制剂成型工艺研究是按照制剂处方研究的内容，将制剂原料与辅料进行加工处理，采用客观、合理的评价指标进行筛选，确定适宜的辅料、工艺和设备，制成一定的剂型并形成最终产品的过程。通过制剂成型研究进一步改进和完善处方设计，最终确定制剂处方、工艺和设备。

制剂成型工艺研究一般应考虑成型工艺路线和制备技

术的选择，应注意实验室条件与中试和生产的衔接，考虑规模化生产制剂设备的可行性、适应性。对关键工序工艺参数进行试验研究。提供详细的制剂成型工艺流程及关键工序技术条件试验资料等。在制剂过程中，对于含有有毒药物以及用量小而活性强的药物，应特别注意其均匀性。试验研究可以采取单因素试验或正交试验等方法。

工艺参数和评价指标

固体制剂：

工艺参数：筛网目数，干燥温度，水分，制粒方式及参数等。

评价指标：粒度，堆密度，崩解（溶散）时限，重（装）量差异，软硬度，含量等。

半固体制剂：

工艺参数：配制温度、静置时间、过滤目数或过滤方式及参数等。

评价指标：流动性、均匀度、粒度、相对密度等。

液体制剂：

工艺参数：配制温度、静置时间、过滤目数或过滤方式及参数等。

评价指标：澄清度、pH 值、相对密度等。

（三）直接接触药品的包装材料的选择

中药、民族药制剂所用药包材应符合国家管理审评的相关管理要求。应提供相应的登记信息和质量标准。在选择直接接触药品的包装材料时，应对同类药品及其包装材料进行

相应的文献调研，证明选择的可行性，并结合药品稳定性研究进行相应的考察。

在某些特殊情况或文献资料不充分的情况下，应加强药品与直接接触药品的包装材料的相容性考察。采用新的包装材料，或特定剂型，在包装材料的选择研究中除应进行稳定性实验需要进行的项目外，还应增加相应的特殊考察项目。

六、中试研究

（一）概述

中药、民族药制剂的中试研究是指在实验室完成系列工艺研究后，采用与生产基本相符的条件进行工艺放大研究的过程。

中试研究是对实验室工艺合理性的验证与完善，是保证工艺达到生产稳定性、可操作性，保证批准上市后制剂产品不同批次间质量的稳定均一的必经环节，是药物研究工作的重要内容之一，直接关系到药品的安全、有效和质量可控。因此，无论何种情况，均应进行中试研究。

（二）基本内容

1. 中试研究的作用

为保证质量标准的制订、稳定性考察、药理毒理和临床研究结果的可靠，所用样品都应经中试研究确定的工艺制备而成。

通过中试研究，可发现工艺可行性、劳动保护、环保、生产成本等方面存在的问题，以减少制剂研发的风险。

2. 中试研究的有关问题

中试研究设备与生产用制剂生产设备的技术原理、技术参数应基本相符。中试样品如用于临床研究,应当在符合《药品生产质量管理规范》条件的场所制备。应确保批准使用后的制剂产品与申报样品、临床试验用样品质量的一致性。

由于药品剂型不同,所用生产工艺、设备、生产场所条件、辅料、包装等有很大差异,因此在中试研究中要结合剂型,特别要考虑如何适应生产的特点开展工作,注意以下问题。

(1) 规模与批次

投料量、半成品率、成品率是衡量中试研究可行性、稳定性的重要指标。一般情况下,中试研究的投料量应为制剂处方量(以制成1000个制剂单位计算)的10倍以上(含10倍)。装量大于或等于100mL的液体制剂应适当扩大中试规模;以有效成分、有效部位为原料或以全生药粉入药的制剂,可适当降低中试研究的投料量,但均要与生产设备相匹配,达到中试研究的目的,半成品率、成品率应相对稳定。

中试研究一般需经过多批次试验,以达到工艺稳定的目的。申报临床研究时,应提供至少3批稳定的中试研究数据,包括完整的工艺过程和实际工艺控制参数,起始原料数量、饮片数量,以及提取的批号、投料量、中间体数量、半成品数量、辅料用量,还有饮片、中间体,特别是半成品的检验数据,如粒度和粒度分布、水分(干燥失重)、相对密度、pH值、浸出物、含量、微生物限度等,应按照拟定的(内控)质量标准和现行版《中国药典》制剂通则项下的要求对中试

产品进行全项检验。申报生产时，应提供至少 3 批稳定的中试研究数据，并列出中试设备清单，包括名称、规格型号等，提供起始原料信息，包括原药材、饮片的来源、产地、购入信息、鉴定情况、性状特征等等，提供前处理信息、数据。

（2）质量控制

中试研究应在原料鉴定与检验合格后进行。中试研究之前，应依据实验室工艺研究结果等，拟定中试研究方案。

中试研究过程中，应仔细观察整个过程及各种现象，认真、深入分析、研判相关工艺、方法、参数放大生产的可行性。有些问题，在实验室小试研究时不显露、不突出，在中试研究过程中就会暴露出来，在规模化生产中可能就会成为大问题，甚至是很难解决的问题。

中试研究过程中，应认真、深入的整理、总结分析中试过程及相关数据，以及原料、中间体、半成品和成品的检测数据，必要时对方案中拟定的工艺过程及控制参数、参数的限度幅度等进行适当的修订，并提供理由和依据。关键工艺和/或工艺参数变更后，应再进行 3 批稳定的中试研究。

中试研究过程中，应记录、收集各关键工序的工艺参数及相关的检测数据，如重量、体积、温度、时间等工艺参数，和水分、相对密度、粒度等检测数据，并对收集到的参数、数据进行分析评价，根据中试情况修订和完善制备方法，确定适宜的工艺参数，建立中间体的内控质量标准。

质量标准中建立有含量测定项的制剂，应检测并提供所用相应药材及中间体、半成品和中试样品的含量测定数据，

计算并提供转移率数据。鼓励在药材和制剂质量标准的基础上，研究建立与有效性、安全性有关的多指标的检测方法，检测并计算转移率，对中试生产过程进行全面的评价。

七、附注

使用传统工艺配制的中药、民族药医疗机构制剂，可提供相关文献资料，简化工艺研究的资料。采用传统工艺与传统剂型、配制工艺和剂型与既往临床应用基本保持一致的，可只提供相应说明；采用传统工艺和现代剂型的，可仅对与传统剂型有差异的部分进行研究，提供研究资料。但无论何种情况，都必须进行中试研究，并提供处方、制法、工艺流程图、详细生产工艺、药材的基原及标准来源、药材或饮片的检验报告书、中试研究资料等。

民族药制剂的配制工艺研究，应根据各民族医药的实际情况、具体特点，参照上述原则，在民族医药理论的指导下进行，尊重民族传统用药经验、习惯。

附件

中药制剂生产工艺通用格式和撰写指南

一、处方

列出所用全部原料的种类及用量，标明投料形式。

表 1 中药处方

名称 ¹	1000 个制剂单位处方剂量	拟定配制投料量（范围）	备注 ²
原料 1			
原料 2			
.....			
制成总量			

注：1. 原料包含饮片、提取物等。
2. 结合工艺中药材（饮片）前处理部分，注明处方原料的投料形式，如饮片、药粉等。处方的撰写一般可参照《中国药典》的相关规定。

二、原辅料、制备过程中所用材料、直接接触药品的包装材料

表 2 原辅料及包材信息表

原料	名称	药材产地	饮片等的生产企业	执行标准	备注 ¹	
辅料	名称	规格（或型号）	生产企业	执行标准	登记号及登记状态	备注
生产过程所用材料 ²	名称	规格（或型号）	生产企业	执行标准	备注	

直接接触药品的包装材料和容器	名称	规格 (或型号)	生产企业	执行标准	登记号及登记状态	备注

注：1. 药材基原、采收期、质量要求等内容可以附件的形式分别列出。

2. 如生产过程中使用到的大孔吸附树脂、硅藻土等。

三、制备工艺

由于具体品种的实际工艺情况不同，以下仅举例说明部分常见工艺步骤的方法、参数、条件及要求等。

1. 工艺流程图

工艺流程图应完整、直观、简洁。建议以矩形文本框加箭头的形式提供产品的工艺流程图。

2. 原辅料处理

(1) 原料的前处理：明确药材（饮片）前处理的方法和条件，明确处理后原料的保存时间和条件等。如需经过浸润或软化等处理后切制的，应明确浸润或软化等处理的方法和条件，及切制规格等；需粉碎后投料的，应明确粉碎方法、粒径或粒度等；需破碎的应明确破碎方法、破碎后药材大小等；需炮炙的，应明确炮炙方法和条件（注明炮炙的依据），如加热温度、时间、辅料用量等。

(2) 辅料及所用材料的处理：辅料及所用材料需处理的，应明确处理方法和条件，说明处理的操作流程和工艺参数，明确处理后辅料及所用材料的保存时间和条件等，并提供处理后辅料及所用材料的质量标准。

3. 提取

明确提取方法及条件，提取用溶媒、用量，提取次数，提取温度、时间，提取液过滤的方法及条件，以及提取液的贮存条件和期限等。如采用质量均一化方法处理后投料的，应明确相应的方法、条件、质量指标及要求。

4. 浓缩

明确浓缩的方法、条件，如温度、压力、时间，浓缩液的贮存条件和期限等。明确浓缩液的相对密度或浓缩液重量（体积）与饮片的比例，明确浓缩液或浸膏的得率范围。

5. 纯化

明确纯化的方法及条件，详述相关工艺参数。如醇沉，需明确醇沉用乙醇的浓度，醇沉前浸膏的相对密度（明确测定温度）或浓缩液重量（体积）与饮片的比例，醇沉前浸膏的温度，搅拌方法和条件，醇沉需达到的含醇量，醇沉静置时间和温度等，并明确醇沉液的贮存条件和期限等。

6. 干燥

明确干燥的方法、条件及设备，明确干浸膏得率范围。

7. 其他处理

需根据具体品种的实际工艺情况，列出各单元操作步骤的相关方法、条件及要求。对各环节易出现的问题及处理方法，可以附件的形式进行补充。如滤材阻塞、损坏时更换滤材或维修处理的相关规定和质控方法等。生产中如有在线检测与控制的，应明确相关指标、方法及要求。

8. 制剂处方

应明确辅料种类及用量。具体见表 3。

表 3 制剂处方

名称 ¹	1000 个制剂单位的剂量	拟定配制投料的剂量(范围)
中间体 1		
中间体 2		
辅料 1		
辅料……		

注：1. 制剂处方中的中间体指制剂成型前的浸膏、干浸膏、挥发油等。如有直接用于制剂的提取物、药粉等也列入制剂处方，可根据实际情况确定合理的辅料用量范围。

9. 制剂工艺

明确制剂处方，详述成型工艺的方法及参数，包括原辅料的加入方法、条件和投料顺序，以及成型方法及条件。

如颗粒剂应明确制粒的方法和条件、辅料的种类及加入方法、干燥方法及条件、颗粒粒度等。

四、主要设备

应提供生产工艺中各单元操作（如粉碎、提取、浓缩、纯化、配液、过滤、灌封、灭菌、干燥、制粒、压片等）中使用到的主要设备名称、设备型号、生产厂、工作原理、关键技术参数、产量范围等，应列表说明。

五、其他生产信息

对于生产工艺中的特殊设备、操作方法或相关过程的控制要求，应明确说明。如需充氮的，应说明制氮方法或氮气质控要求、氮气充入方式等。应明确生产规模，工艺参数应不超出规定的范围。如有其他需要说明的内容可另外增加附页。

六、附件

在“生产工艺”后可附上与药品质量有关的资料作为附件，如原料的内控标准、中间体质量标准、辅料及制备过程中所用材料的处理方法及质量标准等。

质量标准研究技术指导原则

根据《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）（局令第20号）的有关要求，参照国家药品监督管理局颁布的《中药新药质量标准研究技术指导原则（试行）》、现行版《中国药典》一部及四部“药品质量标准分析方法验证指导原则”，基于“临床使用安全、质量基本可控、方法适用可行、资料完整规范”的原则，结合我省医疗机构中药（民族药）制剂的特点，特制定《质量标准研究技术指导原则》，为我省医疗机构中药（民族药）制剂质量评价提供明确统一的研究技术要求。

质量标准研究技术指导原则包括质量标准研究制定的原则、标准各项目的具体要求。

一、质量标准研究制定的原则

（一）坚持安全有效、质量可控的原则，建立严谨的质量标准。检测项目应符合“简便、快捷、灵敏、专属性强”的原则。

（二）检测所需的标准物质对照品或对照药材（或对照提取物）应为中国食品药品检定研究院（以下简称“中检院”）或云南省药品监督管理局指定检验检测机构标定发放的标准物质。所使用对照物质的来源、批号等信息必须在申报资料中标明。

（三）标准项目中所有涉及检验的方法与技术均按现行版《中国药典》四部的要求执行，如采用现行版《中国药典》

四部以外的特殊方法或技术应在标准正文中予以具体描述。

（四）检测方法中所用试剂、溶剂应易于得到，尽可能避免使用一、二类溶剂等毒性大的溶剂与试剂，（如采用二甲苯替代苯、二氯甲烷替代三氯甲烷等）。操作中需特别处理或注意的地方应注明，对可能出现的危险应予以提示。

（五）标准中各项目限度的规定，应结合实际，保证制剂在配制、贮藏和使用过程中所必须达到的基本质量要求。

二、各项目的具体要求

（一）处方

1. 处方中的全部药味及辅料一般应为法定药品标准收载品种，处方中如含无法定标准的药味时，应研究建立相应的标准。

2. 复方制剂应列出全部药味的名称及用量，名称应与法定标准名称一致，炮制品需注明。药味的排列顺序，中药应根据“君、臣、佐、使”组方原则排列；民族药按民族医药理论组方原则排列。

3. 处方中的药味必须是经炮制或净制的“饮片”、或“净粉”。

4. 所用药材应明确说明其执行标准、品种来源、主要产地、采收季节等。对于多品种来源的药材如仅用一个或部分来源的应在质量标准中予以明确。来自濒危物种的药材，应符合国家的相关规定，采用合法来源的药材入药。

5. 法定药材标准标注“大毒（或剧毒）”、“现代毒理学证明有明确毒性”的药材，原则上不能超过法定标准规定

的日用量。

6. 处方中各药味用量应以制成 1000 个制剂单位（如：片、粒、g、mL 等）的制成量进行标注，各药味量的数值一般采用整数位，若非整数，一般保留不多于两位的小数。

（二）制法

中药（民族药）制剂的制法与质量关系密切，应完整描述制剂制法，内容应与该品种拟定的生产工艺中基本一致。

（三）性状

标准正文中，应对制剂除去包装的直观情况，按外观、颜色、臭、味依次描述。具体内容应符合《制剂质量标准编写细则》要求。

（四）鉴别

1. 鉴别应满足专属、灵敏、快捷、简便的基本要求。鉴别项下包括显微鉴别、理化鉴别，其中理化鉴别包括物理、化学、光谱、色谱等鉴别方法。

2. 中药应首先对君药、臣药、贵重药、毒剧药进行鉴别研究。选择鉴别药味也应结合药物本身的基础研究工作情况，成分不清楚、通过实验摸索鉴别特征不明显、专属性差或处方中用量较小而不能检出者应根据研究结果予以说明。鼓励民族药按中药鉴别研究方式进行鉴别研究。但考虑到民族药的特殊性和复杂性，在开展鉴别研究工作时应遵循“具体问题具体分析”的原则进行。

3. 大类化合物的理化鉴别（颜色反应），由于其专属性差，一般不提倡，若要采用，应在起草说明中对专属性进行

有关说明。

4. 含药材粉末入药的品种应设立显微鉴别项。但淀粉粒、导管、薄壁细胞等不具鉴别意义的组织不应作为鉴别特征。制剂中不同药味显微特征在标准正文中的描述应按药典的格式和术语，以处方的排列顺序逐个描述，明确显微特征所对应的药材归属。起草说明中应对每味药显微特征的“特征性”进行说明，并绘制显微特征图或提供照片。

5. 薄层鉴别是色谱鉴别中最常用的方法之一，研究中必须注意鉴别的专属性。样品的前处理要考虑多种药味所含成分的相互干扰和影响，研究必须设置阴性样品。研究资料中，应对样品的前处理、薄层板及展开剂的选择进行详细说明，还应参照现行版《中国药典》四部“药品质量标准分析方法验证指导原则”进行专属性和耐用性等考察。提供必要的薄层鉴别色谱彩色照片，提供使用对照物质的来源、批号等信息。

6. 气相色谱法适用于制剂中含有挥发性成分的药材的鉴别，实验设计时，要考虑生产工艺中提取工艺对挥发性成分的影响。

7. 如果含量测定采用高效液相色谱法，且含量测定与鉴别采用同一对照品时，鼓励建立一测多评的检测方法。同时保留薄层鉴别。

（五）检查

1. 制剂在加工、生产和贮藏过程中可能含有需要控制的物质或其限度指标，包括安全性、有效性、均一性等方面指

标。

2. 处方中含有现行版《中国药典》一部列为大毒的药材、国务院《医疗用毒性药品管理办法》（1988年）规定的28种毒性药材、卫生部药品标准（中药材分册、藏药分册、维药分册、蒙药分册）注明大毒或剧毒的药材、全国各省区（市）药材标准注明大毒或剧毒的药材，应研究建立毒性成分的限量检查项。一般采用薄层色谱或高效液相色谱的方法对毒性成分的限量进行控制。质量研究资料中，应对样品的前处理、色谱条件的筛选、对照品浓度的设置、限度确定的合理性等进行说明。还应参照现行版《中国药典》四部“药品质量标准分析方法验证指导原则”对方法的专属性、耐用性进行考察。同时提供所使用对照物质的来源、批号等信息。提供薄层鉴别色谱彩色照片或色谱图。

3. 含矿物药的制剂，均应对重金属和砷盐的检查方法进行研究，视情况纳入标准正文。含动物类药材的制剂，应对沙门杆菌进行检查，并纳入标准正文。

4. 工艺中使用了大孔吸附树脂或第一、二类有机溶剂的，应建立相应树脂残留物或有机溶剂残留量检查项，方法和限度参照现行版《中国药典》。

5. 内服酒剂、酊剂，是否含有甲醇，可用气相色谱法进行检测，提供检测的积累数据，必要时列入正文检测项目中。

6. 不同剂型应按现行版《中国药典》要求进行微生物限度检查。具有抗菌或抑菌作用的制剂同时还应提供分析方法验证资料。

7. 应符合现行版《中国药典》四部附录各有关剂型通则项目的要求。如有通则规定以外的项目或与通则中某项检查要求不同时，需充分阐明理由。通则以外的剂型应另行制定要求。

（六）浸出物

通过研究，有些品种或剂型确实无法建立含量测定方法，或含量测定结果低于万分之一时，可采用浸出物测定方法作为质量控制方法。但必须进行必要的研究，如溶剂的选择、溶剂的用量、提取方法的考察、重复性及耐用性研究等。浸出物测定，一般采用最小制剂单位的含量作限值规定，如“每片（或每粒、每袋、每丸等）含浸出物不少于 $\times\times\text{mg}$ ”。

根据测定数据确定质量控制限度：原则上按测定平均值的70%确定最低含量限度。

（七）含量测定

1. 含量测定应满足准确、专属、灵敏、重现性好的基本要求。含量测定方法包括色谱法、紫外-可见分光光度法、容量法、重量法等。含量测定目标成分一般为单一化学成分，也可以为大类化学成分（如总黄酮、总皂苷、总生物碱等）。

2. 中药制剂应首选处方中的君药及所含贵重药、毒性药建立含量测定项。毒性成分原则上应制定含量限度范围，对现行国家标准和地方标准中已有含量测定方法的毒性药味（包括有毒矿物药和动物药），需研究毒性成分的含量测定方法，视情况纳入质量标准，并规定上、下限。量微者规定限度，列入检查项中。

鼓励民族药按中药含量研究方式进行研究。但考虑到民族药的复杂性和特殊性，在开展含量研究工作时应遵循“具体问题具体分析”的原则进行。

3. 对前述有关药味基础研究薄弱或测定中干扰成分多，可依次选定臣药等其它药味进行含量测定。

4. 含量测定方法可参考有关质量标准或有关文献，也可自行研究后建立。含量测定方法均应进行方法学考察，按照现行版《中国药典》四部“药品质量标准分析方法验证指导原则”，一般要求见表。

方法学考察验证项目表：

验证项目	专属性	线性	准确性	重复性	耐用性
色谱法	+	+	+	+	+
光谱法	+	+	+	+	+
容量法	+	/	+	+	*
重量法	+	/	+	+	*

“*”表示根据具体情况确定是否进行。

5. 应提供色谱法、光谱法含量测定方法学中供试品、对照品和阴性对照的图谱，并附测定波长选择和线性关系图谱。

6. 根据测定数据确定质量控制限度：原则上按多批次工艺验证产品测定平均值的 70% 确定最低含量限度（特殊情况根据实际研究数据酌情确定含量限度）。

（八）功能与主治

简要说明制订功能与主治项的理由。具体要求详见《制

剂质量标准编写细则》。

（九）用法与用量

简要说明制订用法与用量项的理由。相关要求详见《制剂质量标准编写细则》。

（十）注意

简要说明制订注意项的理由。相关要求详见《制剂质量标准编写细则》。

（十一）规格

简要说明制订规格项的理由。相关要求详见《制剂质量标准编写细则》。

（十三）贮藏

贮藏条件应根据制剂特性及稳定性试验结果拟定，写明保存的条件和要求。贮藏条件所用术语应符合现行版《中国药典》四部凡例的规定。

稳定性研究技术指导原则

制剂的稳定性是其质量的重要评价指标，是考察制剂在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律，以认识和预测药品的稳定趋势，为药品生产、包装、贮存、运输条件的确定和有效期的建立提供科学依据。因此申报医疗机构制剂必须进行稳定性试验，保证药品在规定的有效期质量稳定。根据《中国药典》四部“原料药物与制剂稳定性试验指导原则”《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》，结合医疗机构制剂批量小、使用周期短等特点，制定医疗机构制剂《稳定性研究技术指导原则》。

一、概述

根据研究目的和条件的不同，稳定性研究内容可分为影响因素试验、加速试验和长期试验等。

影响因素试验是在剧烈条件下探讨药物的稳定性、了解影响其稳定性的因素及所含成份的变化情况。为制剂处方设计、工艺筛选、包装材料和容器的选择、贮存条件的确定、有关物质的控制提供依据。并为加速试验和长期试验应采用的温度和湿度等条件提供参考。

加速试验是在加速条件下进行的稳定性试验，其目的是在较短的时间内，了解制剂的化学、物理变化，为制剂处方设计、工艺改进、质量研究、包装改进、运输、贮存条件等提供试验依据，并初步预测样品的稳定性。

长期试验是在接近制剂的实际贮存条件下进行的稳定

性试验，为制订制剂的有效期提供依据。

此外，有些制剂还应考察使用过程中的稳定性。

稳定性研究具有阶段性特点，不同阶段具有不同的目的。一般始于制剂的临床前研究，贯穿研究与开发的全过程，在制剂批准配制后还要继续进行稳定性研究。

本指导原则所涉及的仅为稳定性研究的一般性原则，具体的试验设计和评价应遵循具体问题具体分析的原则。

二、稳定性研究试验设计

稳定性研究试验设计应根据不同的研究目的，结合原料药的理化性质、剂型的特点和具体的处方及工艺条件进行。

（一）样品的批次和规模

影响因素试验可采用一批小试规模样品进行；加速实验和长期实验应是中试放大实验的三批样品，其处方与工艺应与大生产一致。药物制剂如片剂、胶囊剂，每批放大实验的规模，片剂至少应为 10000 片，胶囊剂至少应为 10000 粒。不得以同一批样品分成三份代表三批样品，每批样品均应留有足够在稳定性实验中各次考核所需的数量。

（二）包装及放置条件

影响因素试验将供试品如片剂、胶囊剂，除去外包装，并根据试验目的和产品特性考虑是否除去内包装，置适宜的开口容器中，进行高温试验、高湿试验与强光照射试验；加速试验和长期试验所用包装材料和封装条件应与拟配制包装一致。

稳定性试验要求在一定的温度、湿度、光照等条件下进

行，这些放置条件的设置应充分考虑到药品在贮存、运输及使用过程中可能遇到的环境因素。

稳定性研究中所用控温、控湿、光照等设备应能较好地对试验要求的环境条件进行控制和监测，如应能控制温度 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $\pm 5\%$ ，照度 $\pm 500\text{lx}$ 等，并能对真实温度、湿度与照度进行监测。

（三）考察时间点

稳定性研究中需要设置多个时间点。考察时间点的设置应基于对药品理化性质的认识、稳定性变化趋势而设置。如长期试验中，总体考察时间应涵盖所预期的有效期，中间取样点的设置要考虑药品的稳定特性和剂型特点。对某些环境因素敏感的药品，应适当增加考察时间点。

（四）考察项目

一般情况下，考察项目可分为物理、化学和生物学等几个方面。

稳定性研究的考察项目（或指标）应根据所含成份和/或制剂特性、质量要求设置，应选择在药品保存期间易于变化，可能会影响到药品的质量、安全性和有效性的项目，以便客观、全面地评价药品的稳定性。一般以质量标准及《中国药典》制剂通则中与稳定性相关的指标为考察项目，必要时，应超出质量标准的范围选择稳定性考察指标。

有效成份及其制剂应考察有关物质的变化。

有效部位及其制剂应关注其同类成份中各成份的变化。

复方制剂应注意考察项目的选择，注意试验中信息量的

采集和分析。为了确定药物的稳定性，对同批次不同取样时间点及不同批次样品所含成份的一致性进行比较研究，是有意义的。

(五) 分析方法

稳定性试验研究应采用专属性强、准确、精密、灵敏的分析方法，并对方法进行验证，以保证稳定性检测结果的可靠性。

三、稳定性研究试验方法

(一) 影响因素试验

制剂进行影响因素试验的目的是考察制剂处方的合理性与生产工艺及包装条件。

1. 高温试验

供试品置密封洁净容器中，在 60℃ 条件下放置 10 天，于 0、5、10 天取样检测。与 0 天比较，若供试品发生显著变化，则在 40℃ 下同法进行试验。如 60℃ 无显著变化，则不必进行 40℃ 试验。

2. 高湿试验

供试品开口置恒湿设备中，于 25℃、RH90%±5% 条件下放置 10 天，在 0、5、10 天取样检测。检测项目应包括吸湿增重等。若吸湿增重在 5% 以上，则应在 25℃、RH75%±5% 下同法进行试验；若吸湿增重在 5% 以下，且其他考察项目符合要求，则不再进行此项试验。

恒湿条件一般通过恒温恒湿箱实现。

对水性的液体制剂，可不进行此项试验。

3. 强光照射试验

供试品置装有日光灯的光照箱或其它适宜的光照容器内，于照度为 $4500\text{l x} \pm 500\text{l x}$ 条件下放置 10 天，在 0、5、10 天取样检测。试验中应注意控制温度，与室温保持一致，并注意观察供试品的外观变化。

此外，根据药物的性质必要时应设计其他试验，探讨 pH 值、氧及其他条件（如冷冻等）对药物稳定性的影响。

（二）加速试验

加速稳定性试验的目的是通过加速药物制剂的化学或物理变化，探讨药物制剂的稳定性，为处方设计、工艺改进、质量研究、包装、运输、贮存提供必要的资料。

1. 加速试验一般应在温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $75\% \pm 5\%$ 的条件下放置 6 个月，一般于 0、1、2、3、6 月末分别取样，按稳定性重点考察项目检测。如 6 个月内供试品经检测质量发生了显著变化，则应在中间条件下，即温度 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $65\% \pm 5\%$ 的情况下进行加速实验，考察时间建议延长至 12 个月，应包括所有的稳定性重点考察项目，一般于 0、1、2、3、6、9、12 月末分别取样。

2. 对采用不可透过性包装的液体制剂，如溶液剂、混悬剂、乳剂等含有水性介质的制剂可不要求相对湿度。

3. 对于包装在半通透性容器中的液体制剂，例如塑料瓶装滴鼻液等，加速试验应在 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH}20\% \pm 5\%$ 的条件下进行。

4. 对软膏剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂、眼膏剂、栓剂、

气雾剂、泡腾片及泡腾颗粒等制剂可直接采用温度 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $65\% \pm 5\%$ 的条件下进行试验。

5. 对温度特别敏感的制剂（需在 $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$ 冷藏保存）的加速试验，可在温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $60\% \pm 5\%$ 的条件下进行试验。

（三）长期稳定性试验

长期稳定性试验是在接近药品的实际贮存条件下进行，其目的是为制订药品的有效期提供依据。

1. 长期试验一般应在温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $60\% \pm 5\%$ 的条件下进行。于 0、3、6、9、12 个月分别取样检测，以后仍需考察的，分别于 18、24、36 个月取样进行检测，总体考察时间应涵盖有效期。

2. 对温度特别敏感的制剂，长期试验可在温度 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 的条件下进行，取样时间点同上，制订在低温贮藏条件下的有效期。

3. 有些制剂还应考察临用时配制和使用过程中的稳定性。

四、稳定性试验考察项目

一般以质量标准及现行版《中国药典》制剂通则中与稳定性相关的指标为考察项目。除另有规定外，各剂型参考表中稳定性试验重点考察项目进行。

稳定性重点考察项目参考表

剂型	稳定性考察项目
丸剂	性状、鉴别、溶散时限、水分、含量测定、微生物限度检查
散剂	性状、鉴别、外观均匀度、水分、粒度、含量测定、无菌（用于

剂型	稳定性考察项目
	烧伤或严重创伤的外用散剂)、微生物限度检查
颗粒剂	性状(吸潮、软化)、鉴别、水分、溶化性、粒度、含量测定、微生物限度检查
片剂	性状、鉴别、硬度、崩解时限、发泡量(阴道泡腾片)、含量测定、微生物限度检查
煎膏剂	性状(反砂、分层)、鉴别、相对密度、不溶物、含量测定、微生物限度检查
胶剂	性状、鉴别、水分、含量测定、微生物限度检查
糖浆剂	性状、鉴别、相对密度、pH值、含量测定、微生物限度检查
贴膏剂	性状、鉴别、含膏量、耐热性(橡胶膏剂)、赋形性(巴布膏剂)、黏附性、微生物限度检查
合剂	性状(澄清度)、鉴别、相对密度、pH值、含量测定、微生物限度检查
滴丸剂	性状、鉴别、溶散时限、含量测定、微生物限度检查
胶囊 (软胶囊)	性状、鉴别、崩解时限、水分(软胶囊不考核)、含量测定、微生物限度检查
酒剂	性状、鉴别、乙醇量、甲醇量检查、总固体、含量测定、微生物限度检查
酊剂	性状、鉴别、乙醇量、含量测定、微生物限度检查
流浸膏	性状、鉴别、乙醇量、含量测定、微生物限度检查
浸膏剂	性状、鉴别、含量测定、微生物限度检查
膏药	性状、鉴别、软化点、含量测定
凝胶剂	性状、鉴别、pH值、粘度、含量测定、微生物限度检查
软膏剂	性状(酸败、异臭、变色、分层、涂展性)、鉴别、粒度、含量测定、无菌(用于烧伤或严重创伤)、微生物限度检查
露剂	性状、鉴别、pH值、含量测定、微生物限度检查
茶剂	性状、鉴别、水分、溶化性(含糖块状茶剂)、含量测定、微生物限度检查
搽剂、洗剂、涂膜剂	性状、鉴别、相对密度(以水或稀乙醇为溶剂)、pH值、乙醇量(以乙醇为溶剂)、折光率(以油为溶剂)、微生物限度检查
栓剂	性状、鉴别、融变时限、含量测定、微生物限度检查
鼻用制剂	性状、鉴别、pH值(鼻用液体制剂)、含量测定、无菌(用于严重创伤)、微生物限度检查

剂型	稳定性考察项目
眼用制剂	性状、鉴别、pH 值（滴眼剂）、可见异物、粒度（混悬型）、金属性异物（半固体制剂）、无菌（用于伤口）、微生物限度检查
气雾剂	性状、鉴别、喷射速率和喷出总量检查（非定量阀门）、每瓶总揿次、每揿喷量或每揿主药含量检查（定量阀门）、粒度（吸入用混悬型）、无菌（用于烧伤或严重创伤）、微生物限度检查
喷雾剂	性状（沉淀物、分层）、鉴别、粒度（吸入用混悬型）、喷射试验、含量测定、无菌（用于烧伤或严重创伤）、微生物限度检查

五、稳定性试验结果评价

将考察结果与 0 月比较以确定药品的有效期。如三批统计结果差别较小，则取其平均值为有效期限。若差别较大，则取其最短的为有效期。数据表明很稳定的药品，不做统计分析。

一般情况下，有效期的确定以长期试验的结果为依据，取长期试验中与 0 月数据相比无明显改变的最长时间点为有效期，最长时间一般不超过 5 年。

六、稳定性试验报告的内容

稳定性试验报告的内容通常应包括以下内容：

（一）供试品的品名、规格、剂型、批号、批产量、配制单位、配制日期和每个考察时间点的日期。

（二）稳定性试验的条件，如温度、相对湿度、容器等。应明确包装/密封系统的性状，如包材类型、形状和颜色等。

（三）稳定性研究中各考察项目的检测方法和指标的限度要求。

（四）在试验起始和试验中间的各个取样点获得的实际分析数据，一般应以表格方式提交。相应的图谱和照片应长期保存备查。

（五）检测结果应如实标明数据，不宜采用“符合要求”等表述。

（六）应对试验结果进行分析评价，做出结论。

制剂质量标准编写细则

中药制剂质量标准正文的编写体例参考现行版《中国药典》一部，按药品名称、处方、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、指纹图谱、含量测定、功能与主治、用法与用量、注意、规格、贮藏等项顺序编写。

标准正文中所用术语及符号的含义和计量单位应符合现行版《中国药典》凡例的规定。所使用的试剂、试药、试液、指示剂等均应符合现行版《中国药典》的有关规定，若现行版《中国药典》没有收录的，应在标准正文中以加注括号内容的方式列出。

除药品名称外，各项目名称加括黑鱼尾号“【】”。

标准中的物理量量值使用阿拉伯数字；计量单位使用法定计量单位。表示数值的范围时，使用波浪式连接号“~”。

1 制剂名称

制剂名称应与“制剂名称及命名依据”中拟定名称一致，名称下方标注汉语拼音，民族药制剂可在汉语拼音下方标注民族语注音，其后括号内注明民族文。

2 处方

处方项内容包括全部组方药味的名称及用量。单味药制剂也应列处方项。

2.1 药味名称

2.1.1 一般情况下，药味（中药饮片、提取物等）名称均应使用药材法定标准中的名称。

2.1.2 仅经过净选、切制加工处理的中药饮片，其名称同药材名称，不必注明炮制方法。如：经过净制的黄连写成“黄连”即可；“肉桂（去粗皮）”应写成“肉桂”。

2.1.3 单列标准的药材炮制品应使用法定标准中的名称。如：炙甘草、炙黄芪。

2.1.4 对于药材炮制品标准中收载的炮制品规格，应使用炮制品名称，在其后的括号内注明炮制品规格名称。如：附子的几种炮制品规格的名称应分别写成“附子（黑顺片）”、“附子（白附片）”、“附子（淡附片）”和“附子（炮附片）”，不宜笼统写成“附子（制）”。

2.1.5 对药材标准中列有标准的炮制品，应使用炮制品名称。如：酒当归，煅牡蛎，地榆炭，阿胶珠，姜半夏，法半夏。如果同一炮制品并存多种炮炙方法，必要时应在炮制品名称之后注明所用的炮炙方法。例如：酒女贞子的炮炙方法包括酒炖和酒蒸两种，必要时应注明其炮炙方法为“酒炖”或“酒蒸”，写成：“酒女贞子（酒炖）”或“酒女贞子（酒蒸）”。

2.1.6 对于药材标准中未收载的炮制品规格，应采用药材标准中的药材名称，在名称之后加注炮炙方法。如：川牛膝（酒蒸），荆芥（醋炙），栀子（姜炙）；“抱龙丸”中的香附“（四制）”。具体的炮炙方法均应在制剂标准正文之后的“注”项中写明。

2.1.7 对于某些毒性较大且必须生用的中药饮片，应在其名称前冠以“生”字。如：生川乌，生天南星，生半夏，

生马钱子。

2.1.8 使用药材鲜品时，需在药味名称前加“鲜”字。
如：鲜益母草，鲜鱼腥草，鲜地黄。

2.1.9 当药材标准中植物来源并存多种、而制剂中对此药材的植物来源有所限制时，药味名称仍使用法定标准中的名称，但其植物来源需在标准正文后注明。如：“小儿宣肺止咳颗粒”的处方药味“葶苈子”为“南葶苈子”、“芥子”为药材标准中的“白芥子”，故在标准正文之后加注了南葶苈子和白芥子的植物来源。

2.1.10 处方药味为无法定标准的中药提取物时，应在制剂标准正文后附上其特定的标准。如果此提取物无特定标准，则须在制剂标准正文后注明其制备方法。

2.2 药味排序

2.2.1 一般情况下，中药药味按中医理论的“君臣佐使”顺序排列。

2.2.2 天然药复方制剂可按药味作用的主次顺序排列。

2.3 处方量

2.3.1 各药味处方量应与成品制成量相对应，通常按1000个制剂单位（g、ml、粒、片等）的成品制成量来进行折算。

2.3.2 一般情况下，药味的处方量采用整数（必要时可保留一位小数），贵重药和细料药的处方量可保留两位小数。

2.3.3 处方量使用法定计量单位，重量以“g”为单位，体积以“ml”为单位。

2.4 药引

药引应作为药味列入处方项。

3 制法

制法项应如实概括药品规模化生产的关键工艺过程和参数；要求文字简明扼要，符合生产实际。

3.1 书写要求

3.1.1 制法项的书写内容包括；药味数目，药味的处理方法及提取、分离、浓缩、干燥等步骤及必要的条件。标明提取温度、溶媒种类、提取时间、次数；醇沉的乙醇浓度及醇沉前浸膏的相对密度、固液分离方式；浓缩（干燥）的方式和温度；粉碎工艺应注明粉末的细度；成型工艺标明采用的制备方法；辅料名称及用量（范围）；各种剂型均应标明制成总量，一般按 1000 个制剂单位书写。

3.1.2 药味粉末的粗细程度用《中国药典》凡例中粉末分等的术语来表述。如：粗粉，中粉，细粉，极细粉等。

凡用药筛筛号或筛网目数来表述粉末粗细程度的，应参照凡例中粉末分等与药筛筛号、筛网目数的对应关系，进行规范书写。

3.1.3 采用渗漉提取方法时，应写明所用溶剂的名称及用量或渗漉液的收集量。

3.1.4 用乙醇作提取溶剂时，应写明乙醇的浓度。

3.1.5 采用水提醇沉工艺时，应写明醇沉前浓缩药液的相对密度及测定温度、醇沉时药液中的乙醇含量、醇沉时间等关键参数。

3.1.6 用树脂柱进行纯化处理的工艺，应写明所用树脂的骨架类型。

3.1.7 一般情况下，用于调节成品制成量的辅料可不规定用量；必要时应规定辅料（如蔗糖）的用量范围。

4 性状

性状项是对药品除去包装后的外观和气味进行描述，应依次描述药品的颜色、外形和气味。通常描述外观与气味的语句之间使用分号。

4.1 书写要求

4.1.1 中药制剂的颜色多为复合色通常限定在一定的范围内。对复合颜色的描述以辅色在前、主色在后，如：“黄棕色”是以棕色为主、黄色为辅。对颜色范围的描述应由浅至深。如：黄棕色至棕色。应尽量避免使用不确切词汇。如：米黄色，豆青色，土黄色等。

4.1.2 外用药不要求描述“味”。

4.1.3 糖衣丸和薄膜衣丸应先写明包衣材料及丸的类别，再描述丸心的颜色；采用其他材料包衣的丸剂，应先写明丸的类别及外观颜色，再描述丸心的颜色；双层丸还应分别描述内外层的颜色。

4.1.4 包衣片应先写明包衣材料，再描述片心的颜色；夹层片还应描述夹层的颜色。

4.1.5 胶囊剂品种应先写明为硬胶囊或软胶囊（或胶丸），再描述胶囊内容物的性状。

4.1.6 气雾剂和喷雾剂品种应先说明其剂型，再描述内

装药液的性状。

4.1.7 颗粒剂品种标准中并存多种规格时，如果因为辅料的性质或用量差别较大而导致不同规格产品的性状有较大差别，可分别描述各规格产品的性状。

5 鉴别

中药制剂常用的鉴别方法有显微鉴别和理化鉴别。书写顺序以显微鉴别在先，理化鉴别在后。理化鉴别的书写顺序又依次为：一般理化鉴别，光谱鉴别，色谱鉴别。其中色谱鉴别按薄层色谱鉴别、液相色谱鉴别、气相色谱鉴别的顺序书写。目前，中药制剂的特征图谱鉴别主要采用色谱法，在标准中排列在其他鉴别项之后。

5.1 显微鉴别

5.1.1 书写要求

5.1.1.1 显微鉴别的制片过程可简写成“取本品，置显微镜下观察”，之后描述各药味的显微特征，并注明药味名称，文字描述要求简明扼要。

5.1.1.2 应优先选择药味易检出且无干扰的显微特征用于鉴别。

5.1.1.3 不同品种的同一种药味的显微鉴别所选用的显微特征相同时，文字描述应尽量与药典一致。

5.1.1.4 同一种药味的不同显微特征之间使用分号；不同药味的显微特征之间使用句号。

5.2 一般理化鉴别

中药制剂的一般理化鉴别主要采用《中国药典》四部“通

则 0301 一般鉴别试验”中收载的方法，用于鉴别盐基、酸根和金属离子。除此之外，还有少量的其他显色反应、沉淀反应、升华试验等。

5.2.1 书写要求

5.2.1.1 书写内容应详细叙述供试品溶液的制备方法，以保证实验操作的可行性。

5.2.1.2 当鉴别方法与通则中收载的方法完全相同时，文字内容可简化。如取【鉴别】(2)项下的滤液，照钠盐与硫酸盐的鉴别方法(通则 0301)试验，显相同的反应。

5.2.1.3 如果通则中收载多种鉴别方法，而标准中仅采用其中的某种方法时，则需写出该方法的全部操作步骤及反应结果。如取本品 2ml，加草酸铵试液 1ml，即生成白色沉淀，分离沉淀，所得沉淀不溶于醋酸，但溶于盐酸。

5.2.1.4 化学物质制备/化学溶液配制方法当试验中所用的化学物质的制备方法或溶液的配制方法须在标准中明确的，若内容简单，可在其名称后的括号内注明；如果内容繁琐，则应在标准正文之后注明。

例：加碘化铜(将硫酸铜试液与等量的碘化钾试液混合，加少许硫代硫酸钠除去多余的碘，取沉淀).....

5.3 色谱鉴别

中药制剂常用的色谱鉴别方法有薄层色谱鉴别、液相色谱鉴别和气相色谱鉴别。

色谱鉴别需要选择适宜的色谱条件，以专属性对照物(对照品、对照药材和对照提取物)作对照，考察色谱图中

供试品与对照物的特征斑点或特征色谱峰所对应的情况。

特征图谱鉴别是在一般色谱鉴别方法的基础上进一步发展而来的，能较多地反映所鉴别对象的特征，从而更有效地控制产品质量。高效液相色谱法为目前中药制剂特征图谱研究的主要方法；气相色谱法则适用于挥发性成分的特征图谱研究。中药制剂的特征图谱鉴别，需要选择制剂中的某种已知活性成分或特征成分作为参照物，以色谱图中的多个特征峰或特征斑点作为鉴别指标；液相色谱法和气相色谱法要求限定各特征峰的相对保留时间。

5.3.1 薄层色谱鉴别.

薄层色谱法为目前中药制剂最常用的鉴别方法，需选择适宜的色谱条件，采用具专属性的对照物（对照品、对照药材和对照提取物）作对照，在特定光源下检视供试品色谱中与对照物色谱相对应的斑点或荧光斑点。

5.3.1.1 书写要求

a. 书写内容

薄层色谱鉴别项的书写内容包括：供试品溶液、对照物（对照药材、对照品和对照提取物）溶液的制备方法，点样方式及点样量，薄层板的种类，展开剂的溶剂组成及配比，展开条件（展开距离，展开次数），显色剂及显色方法，检视条件，测试结果评判标准等。

b. 供试品溶液的制备方法

一般情况下，应根据具体操作步骤叙述供试品的取样量、提取分离的操作过程、溶液的净化过程及溶液制成量等。

如果直接取用其他项目中的供试品溶液或某种溶液作为供试品溶液时，可简写成“取（X）项下的供试品溶液（或某种溶液）作为供试品溶液”。

c. 对照药材溶液的制备方法

一般情况下，应按操作步骤叙述对照药材溶液的制备过程。如另取当归对照药材 1g，加乙醚 10ml，超声处理 5 分钟，滤过，滤液作为对照药材溶液。

当具体操作同供试品溶液制备方法时，可简写成“同法（系指同供试品溶液制备方法，下同））制成对照药材溶液”。如另取大黄对照药材 0.1g，同法制成对照药材溶液。

如果具体操作起始于供试品溶液制备过程中的某个步骤时，写成：自“....”起，同法制成对照药材溶液。如另取人参对照药材 0.5g，加乙醚 10ml，超声处理 10 分钟，滤过，取药渣，挥去乙醚，自“加 70%乙醇 20ml”起，同法制成对照药材溶液。

d. 对照品溶液的制备方法

对照品溶液分为单一对照品溶液和混合对照品溶液，常用书写格式如下：

取栀子苷对照品，加甲醇制成每 1ml 含 1mg 的溶液，作为对照品溶液。

取三七皂苷 R_1 对照品、人参皂苷 Rb_1 对照品、人参皂苷 Rg_1 对照品，分别加甲醇制成每 1ml 含 1mg 的溶液，作为对照品溶液。

e. 点样操作

点样操作的内容包括溶液的点样量及样点形状。样点形状为圆点时可不作描述；样点形状为条状时，则应写明有关要求，如：……点于同一硅胶 G 薄层板上使成条状。

供试品溶液和对照物溶液的点样量均相同时，写法为：吸取上述 X 种溶液各 $X\mu\text{l}$ ，分别点于同一 XX 薄层板上。

供试品溶液和对照物溶液的点样量不尽相同时，可示具体情况选择以下写法：

吸取供试品溶液 $X\mu\text{l}$ 、对照药材溶液 $X\mu\text{l}$ 及对照品溶液 $X\mu\text{l}$ ，分别点于同一 XX 薄层板上。

吸取供试品溶液与对照药材（或对照品）溶液各 μl 、对照品（或对照药材）溶液 $X\mu\text{l}$ ，分别点于同一 XX 薄层板上。

吸取供试品溶液 $X\mu\text{l}$ 、对照药材溶液与对照品溶液各 $X\mu\text{l}$ ，分别点于同一 XX 薄层板上。

f. 展开剂和展开条件

薄层色谱鉴别所用的展开剂通常为多种溶剂按一定配比制成的混合溶液。展开剂中溶剂的书写顺序以极性小的在前、极性大的在后。溶剂配比应尽量采用最小公倍数。如：“三氯甲烷-甲醇-水（65:35:10）”应写成“三氯甲烷-甲醇-水（13:7:2）”。若配制的溶液出现分层，还应写明取用哪层溶液作为展开剂。当展开剂的配制过程中需要将混合溶液在特定的温度下放置使分层时，还须注明环境温度。

当环境温度和相对湿度对色谱结果有较大影响时，应在标准中明确对环境温度和相对湿度的特别要求。当分析方法

对展开次数和展开距离有特殊要求时，应在标准中予以明确。

g 显色剂

常用的显色剂分为通用显色剂和专属性显色剂。当需要写明显色剂的配制方法时，配制方法简单的可在显色剂名称之后注明；配制方法繁琐的则在标准正文之后注明。

h. 检视条件及测试结果评判标准

在薄层色谱鉴别中，检视条件分为日光和紫外光（365 nm 或 254nm）。在日光下检视时，观察供试品色谱中与对照物色谱相对应的特征斑点；在紫外光（365nm 或 254nm）下检视时，观察供试品色谱中与对照物色谱相对应的特征荧光斑点或荧光淬灭斑点。

当供试品色谱中的斑点不能与对照物色谱中的所有斑点一一相对应时，可写明特征斑点的数目，必要时明确斑点的颜色。

i. 净化溶液所用色谱柱

在供试品溶液的制备过程中，根据分析方法的要求，经常需用不同的色谱柱对溶液进行净化处理。对常见净化用色谱柱的书写要求如下：

氧化铝柱：写出氧化铝的目数、用量及柱内径，必要时应注明装柱方式及对柱子的预处理方法。

例：加在中性氧化铝柱（200～300 目，10g，柱内径为 1.5cm）.....

大孔吸附树脂柱：写出树脂的型号、柱内径和柱高，必

要时还应注明对柱子的预处理方法。

例：残渣用水 20ml 溶解，通过 D101 型大孔吸附树脂柱（柱内径为 2cm，柱高为 15cm）.....

固相萃取小柱：写出柱子的规格及预处理方法。

例：残渣加水 5ml 使溶解，离心，取上清液，通过以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的固相萃取小柱（350mg，用 5ml 甲醇预处理，然后用 20ml 水洗）用水 15ml 洗脱.....

聚酰胺柱：写出聚酰胺的目数、用量及柱内径。

例：残渣用适量水溶解，加在聚酰胺柱（60~80 目，3g，柱内径为 1cm）上，用水 50ml 洗脱，再用甲醇 50ml 洗脱....

硅胶柱：写出硅胶的目数、用量及柱内径，必要时应注明装柱方式及对柱子的预处理方法。

例：取本品内容物适量（约相当于满山红油 0.1g），用正己烷 5ml 溶解，加在硅胶柱（120~150 目，3g，柱内径为 1cm，用正己烷湿法装柱，柱上加无水硫酸钠 3g）上，用正己烷 50ml 洗脱.....

j. 溶剂用量

在溶液制备过程中使用某种溶剂进行提取时，有关溶剂用量的写法分为两种情况：

每次溶剂用量均相同：.....提取 X 次，每次 X ml。

例：..... 甲醇加热回流提取 2 次，每次 50ml。

每次溶剂用量不尽同：.....提取次（Xml，Xml，Xml）。

例：..... 用三氯甲烷振摇提取 3 次（20ml，20ml，

10ml)。

5.3.2 液相色谱鉴别

5.3.2.1 书写要求

a. 书写内容液相色谱鉴别项的书写内容包括：供试品溶液、对照物（对照药材、对照提取物、对照品）溶液的制备方法，液相色谱条件，测试结果评判标准。特征图谱鉴别还要求在标准中附上对照特征图谱，明确色谱图的记录时间。

b. 色谱条件应写明色谱柱、流动相和检测器等条件。采用梯度洗脱时，流动相比比例的变化及所对应的时间以表格的形式列出。

c. 供试品溶液、对照物溶液的制备方法书写要求同薄层色谱鉴别。色谱特征图谱鉴别，需选择合适的对照品作为参照物，制成一定浓度的溶液作为参照物溶液。

d. 测试结果评判标准一般色谱鉴别的测试结果评判标准为：供试品色谱图中应呈现与对照物（对照药材、对照品、对照提取物）色谱峰保留时间相对应的色谱峰。

特征图谱鉴别的测试结果评判标准为：规定特征谱图中特征峰的数目及各特征峰的相对保留时间；明确供试品色谱中的 S 峰，计算其他特征峰与 S 峰的相对保留时间。供试品色谱中各特征峰的相对保留时间应在规定的范围之内。

e. 对照特征图谱鉴别标准中要求附上对照特征图谱，在图中标明各特征峰，并明确其中与参照物峰相对应的特征峰。对化学成分已明确的特征峰，应在图注中注明特征峰与化学成分的对对应关系。

5.3.3 气相色谱鉴别

气相色谱法用于对含挥发油、其他挥发性成分制剂的鉴别。

5.3.3.1 书写要求

a. 书写内容 气相色谱鉴别项的内容包括：供试品溶液的制备，对照物溶液的制备，色谱条件，进样量，测试结果评判标准。

特征图谱鉴别的书写内容及要求参照液相色谱法。

b. 色谱条件 应写明检测器种类（氢火焰检测器除外）、固定相、涂布浓度、柱长、柱温等。

c. 供试品溶液、对照物溶液的制备方法书写要求同薄层色谱鉴别的有关要求。

例：取本品适量，剪成小块，除去盖衬，取 2g，置具塞锥形瓶中，加乙酸乙酯 50ml，密塞，超声处理 30 分钟，滤过，滤液作为供试品溶液。另取樟脑对照品、薄荷脑对照品、冰片对照品与水杨酸甲酯对照品，加乙酸乙酯制成每 1ml 含樟脑 0.4mg、薄荷脑和冰片各 0.2mg 及水杨酸甲酯 0.3mg 的混合溶液，作为对照品溶液。照气相色谱法（通则 0521）试验，聚乙二醇 20000（PEG-20M）毛细管柱（柱长为 30m，柱内径为 0.32mm，膜厚度为 0.25 μ m），柱温为 125℃。吸取上述两种溶液各 2 μ l，注入气相色谱仪。供试品色谱中应呈现与对照品色谱峰保留时间相对应的色谱峰。

6 检查

6.1 书写要求

6.1.1 当检查项与制剂通则中的规定完全相符时，书写内容简化为：

【检查】应符合 XX 剂项下有关的各项规定（注明通则编号）。

6.1.2 若制剂通则中的某个常规检查项不列入制剂标准中时，须在【检查】项中予以明确。写法为：

【检查】除 XX（检查项目名称）外，其他应符合 X 剂项下有关的各项规定（通则编号）。

6.1.3 当有检查项需要单列时，应先写出单列的检查项，再将符合制剂通则的其他检查项写成：

其他应符合 XX 剂项下有关的各项规定（注明通则编号）。

6.1.4 当需要先对供试品进行分离和净化处理后再按通则中的方法进行实验时，应首先叙述供试品的处理过程，然后再引用通则中的方法，书写时应注意内容的文字衔接。

6.1.5 当通则中规定的测试方法为两种或两种以上时，在注明通则编号的同时还须注明所采用的测试方法，以免测试方法选择不当而影响测试结果的真实性。

6.1.6 需单列的检查项

在标准中，属以下情况的检查项需要单列：

- a. 毒性成分的限量检查，如：乌头碱限量。
- b. 依据品种特性而设立的检查项，如：坎离砂标准中的“热效应”检查项。
- c. 物理常数检查，如：折光率等。

d. 需在标准中规定检测限度的常规检查项，如：相对密度、pH 值等。

e. 由于特殊原因不能执行附录中某些检测项目的有关规定，而在标准中对检测方法或限度另有规定的检查项应单列。如：水分、重量差异、装量差异等检查项，当检测限度另有规定时，应单列。

6.1.7 常见单列检查项的排序

当检查项中具有多个单列项目时，其排列顺序参照如下：（1）某种成分的限量检查；（2）物理常数；（3）相对密度；（4）pH 值；（5）乙醇量；（6）总固体；（7）水分；（8）炽灼残渣；（9）装量差异/重量差异；（10）溶散时限/崩解时限；（11）重金属；（12）砷盐；（13）重金属及有害元素（铅、镉、砷、汞、铜）；（14）残留树脂有机物；（15）残留溶剂；（16）含量均匀度。

7 浸出物

中药固体制剂还可以选择测定浸出物含量的方法，以控制药品质量。设立的项目必须有针对性，确有控制产品质量的意义。测定浸出物含量时常用的溶剂有水、乙醇、乙醚等。在标准中应写明所用溶剂的名称，并注明测定方法。

例：【浸出物】取本品约 2g，称定重量，用乙醇作溶剂，照浸出物测定法（通则 2201 醇溶性浸出物测定法——热浸法）测定。本品含醇溶性浸出物不得少于 60%。

8 指纹图谱

目前，中药制剂指纹图谱的研究多采用液相色谱法。系

以对照指纹图谱为准，通过对供试品图谱的整体信息进行分析 and 评价，来考察产品质量的稳定性和均一性。供试品指纹图谱与对照指纹图谱的相似性用“相似度”来表示，运用中药色谱指纹图谱相似度评价系统来进行计算。

8.1 书写要求

8.1.1 书写内容包括：色谱条件及系统适用性试验，参照物溶液的制备，供试品溶液的制备，测定法，测试结果评判标准；并附对照指纹图谱。

8.1.2 具体的书写要求同含量测定项，在“测定法”中还应明确记录色谱图的时间和计算所需用的积分参数。

8.1.3 测试结果评判标准规定色谱图中特征峰的数目、对供试品指纹图谱与对照指纹图谱相似度的要求。

8.1.4 对照指纹图谱

指纹图谱标准中要求附上对照指纹图谱，在图中标明各特征峰，并明确其中与参照物峰相对应的特征峰。对化学成分已明确的特征峰，应在图注中注明特征峰与化学成分的对对应关系。

9 含量测定

用于中药制剂的含量测定方法有重量法、容量法、分光光度法、薄层色谱扫描法、高效液相色谱法、气相色谱法等。书写格式因分析方法不同而异；书写内容要求层次清楚、叙述准确、文字简明扼要。

同一标准中的含量测定项为两项或两项以上时，应在各项之前列出被测物（被测药味或被测成分）的名称。根据不

同情况，具体要求如下：

单味药制剂 应分项列出被测成分（单一化学成分或某一类化学成分）的名称。

复方制剂

a. 当各项的被测成分分别归属不同药味时，应分项列出药味的名称。

b. 当不同项的被测成分归属同一味药时，应先列出药味名称，再分项列出被测成分的名称。

c. 当被测成分为多种药味的共有成分时，应在项目前并列各药味的名称。

d. 当被测成分为某一类化学成分时，列出化学成分类别（总生物碱，总黄酮，总皂苷等）的名称即可。

9.1 重量法

书写要求：应叙述供试品的提取、分离、纯化步骤以及干燥条件，必要时须写明换算因子（采用四位有效数字）。

例：西瓜霜 取本品 60 片，精密称定，研细，取约 18g，精密称定，加水 150ml，振摇 10 分钟，离心，滤过，沉淀物用水 50ml 分 3 次洗涤，离心，滤过，合并滤液，加盐酸 1ml，煮沸，不断搅拌，并缓缓加入热氯化钡试液使沉淀完全，置水浴上加热 30 分钟，静置 1 小时，用无灰滤纸或已炽灼至恒重的古氏坩埚滤过，沉淀用水分次洗涤，至洗液不再显氯化物的反应，干燥，并炽灼至恒重，精密称定，将结果乘以 0.6086，计算，即得。

本品每片含西瓜霜以硫酸钠（ Na_2SO_4 ）计，小片应为

11.5~13.5mg, 大片应为 23~27mg。

9.2 容量法

容量法包括酸碱滴定法、银量法、容量沉淀滴定法、络合滴定法、碘量法、重铬酸钾法和硫氰酸铵滴定法。

书写要求:当供试品需经过提取或有机破坏后再进行定量分析时,须写明供试品的前处理方法,在标准中给出每 1ml 滴定液相当于被测成分(用分子式表示)的滴定度(采用四位有效数字)。

采用回滴定法时,应根据实验操作,写出“将滴定的结果用空白试验校正”的步骤。

例:取本品 20 片,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于总生物碱 80mg)置具塞锥形瓶中,加乙酸乙酯 25ml,振摇 30 分钟,滤过,用乙酸乙酯 10ml 分三次洗涤容器及滤渣,洗液与滤液合并,置水浴上蒸干,残渣用无水乙醇 10ml 溶解,精密加入硫酸滴定液(0.01mol/L) 25ml 与甲基红指示液 2 滴,用氢氧化钠滴定液(0.02mol/L)滴定,将滴定结果用空白试验校正,即得。每 1ml 硫酸滴定液(0.01mol/L)相当于 6.248mg 蝙蝠葛碱($C_{38}H_{44}N_2O_6$)。

本品含总生物碱以蝙蝠葛碱($C_{38}H_{44}N_2O_6$)计,应为标示量的 90.0%~110.0%。

9.3 分光光度法

9.3.1 紫外-可见分光光度法

常用的分光光度法有对照品比较法和比色法。

9.3.1.1 书写要求

a. 书写内容包括：对照品溶液的制备，标准曲线的制备，供试品溶液的制备，测定方法，并规定含量限度。

b. 对照品溶液的制备方法中需叙述对照品溶液配制的具体操作，并注明其浓度。

c. 标准曲线的制备方法中需叙述用于绘制标准曲线的对照品溶液和空白溶液的配制方法、测定波长及绘制标准曲线的要求。

例：总黄酮 对照品溶液的制备 取芦丁对照品 0.2g，精密称定，置 100ml 量瓶中，加 70%乙醇 70ml，置水浴上微热使溶解，放冷，加 70%乙醇至刻度，摇匀。精密量取 10ml，置 100ml 量瓶中，加水至刻度，摇匀，即得（每 1ml 含芦丁 0.2mg）。

标准曲线的制备精密 量取对照品溶液 1ml、2ml、3ml、4ml、5ml、6ml，分别置 25ml 量瓶中，加水至 6ml，加 5%亚硝酸钠溶液 1ml，混匀，放置 6 分钟，加 10%硝酸铝溶液 1ml，摇匀，放置 6 分钟，加氢氧化钠试液 10ml，再加水至刻度，摇匀，放置 15 分钟；以相应的溶液为空白。照紫外-可见分光光度法（通则 0401），在 500nm 波长处测定吸光度，以吸光度为纵坐标、被测溶液的浓度为横坐标绘制标准曲线。

测定法 取装量差异项下的本品内容物，混匀，研细，取 0.6g，精密称定，置 100ml 量瓶中，加 70%乙醇 70ml，置水浴上微热并时时振摇 30 分钟，放冷，加 70%乙醇至刻度，摇匀，取适量，离心（转速为每分钟 4000 转）10 分钟，精密量取上清液 1ml，置 25ml 量瓶中，照标准曲线的制备项下

的方法，自“加水至 6ml”起同法操作，测定吸光度，从标准曲线上读出供试品溶液中芦丁的含量，计算，即得。

本品每粒含总黄酮以芦丁（ $C_{27}H_{30}O_{16}$ ）计，不得少于 26mg。

9.3.2 原子吸收分光光度法

中药制剂中的金属元素及某些非金属元素的含量测定可选用原子吸收分光光度法。

9.3.2.1 书写要求

书写内容包括：对照品溶液的制备，供试品溶液的制备，测定方法，并规定含量限度。

例：对照品溶液的制备 取碳酸钙基准物约 60mg，精密称定，置 100ml 量瓶中，用水 10ml 湿润后，用稀盐酸 5ml 溶解，加水至刻度，摇匀，精密量取 25ml，置 100ml 量瓶中，加水至刻度，摇匀，量取 1.0、1.5、2.0、2.5、3.0ml，分别置 25ml 量瓶中，各加铜试液 1ml，加水至刻度，摇匀，即得。

供试品溶液的制备 取装量差异项下的本品，混匀，取适量，研细，取 0.5g 或 0.3g（无蔗糖），精密称定，置 100ml 量瓶中，用水 10ml 湿润后用稀盐酸 5ml 溶解，加水至刻度，摇匀，滤过。精密量取续滤液 2ml，置 25ml 量瓶中，加铜试液 1ml，加水至刻度，摇匀，即得。

测定法 取对照品溶液与供试品溶液，依法（通则 0406 第一法），在 422.7nm 的波长处测定，计算，即得。

本品每袋含钙（Ca）不得少于 45.0mg。

9.4 高效液相色谱法

高效液相色谱法具有专属性强、分离度好的特点，是目前中药制剂最常用的定量分析方法，标准中多采用外标法。外标法通常系按峰面积计算被测成分的含量，在文字上无须表述。

9.4.1 书写要求

9.4.1.1 书写内容包括：色谱条件与系统适用性试验，对照品溶液的制备方法，供试品溶液的制备方法，测定方法，并规定含量限度。

9.4.1.2 在“色谱条件与系统适用性试验”中，应写明固定相、流动相、检测器（紫外检测器除外）、检测波长、理论板数及被测成分与相邻物质峰的分离度要求等。其中，流动相中溶剂的书写顺序应按溶剂的极性由小到大排列。

9.4.1.3 当柱温条件在 20~30℃ 之外或有特殊要求时，须写明柱温。

9.4.1.4 当要求被测成分色谱峰与相邻色谱峰的分离度大于 1.5 时，可省略其文字叙述，如有其他特殊要求则须写明。

9.5 气相色谱法

中药制剂标准中含量测定项的气相色谱法用于测试挥发性成分的含量，分为内标法和外标法。外标法通常系按峰面积计算被测成分的含量，在文字上无须表述。

9.5.1 书写要求

9.5.1.1 色谱条件

a 应写明色谱柱的固定相种类、柱温、分离度、理论板

数、检测器种类等。

b. 使用填充柱时，应写明固定相的涂布浓度。

c. 使用毛细管柱时，应写明柱长、柱内径和涂膜厚度。

d. 柱温为程序升温时，应写明初始温度、阶段温度及某阶段温度的保持时间、升温速率。

e. 采用分流进样方法时，应明确进样方式和分流比。

f. 对分离度的书写要求同高效液相色谱法。

9.5.1.2 内标法

a 书写内容包括：色谱条件与系统适用性试验，校正因子测定，测定法，并规定含量限度。

b. 在“校正因子测定”中，应写明对照品与内标物质的混合溶液的配制方法、测定法及计算校正因子。

c. 在“测定法”中，应写明供试品溶液的制备方法、进样量和计算要求。

9.5.1.3 外标法

a. 书写内容包括：色谱条件与系统适用性试验，对照品溶液的制备，供试品溶液的制备，测定法，并规定含量限度。

b. 在“测定法”中，应写明对照品溶液与供试品溶液的精密进样量、测定和计算要求。

9.6 其他含量测定方法

中药制剂标准中的定量分析方法还有挥发油测定法、氮测定法等。书写格式举例如下：

例：挥发油取本品 40 丸，照挥发油测定法（通则 2204 甲法）测定，所得挥发油量按相对密度为 0.940 计算，即得。

本品每丸含满山红油应为标示量的 90.0%~110.0%。

例：总氨基酸 取装量差异项下的本品内容物 20mg，精密称定，置 180mmX18mm 试管中，加 6mol/L 盐酸溶液 6ml，真空封管，置 110℃烘箱中水解 24 小时。打开试管封口，将内容物转移至蒸发皿中，用水 25ml 分次洗涤试管，洗液并入蒸发皿中，蒸干，残渣用 0.02mol/L 盐酸溶液分次洗涤，合并洗涤液，滤过，滤液转移至 50ml 量瓶中，用 0.02mol/L 盐酸溶液稀释至刻度，摇匀，用氨基酸分析仪测定。

本品每粒含总氨基酸不得少于 60mg。

例：总氮量 取本品约 3g，精密称定，照氮测定法（通则 0704 第一法）测定，即得。

本品含氮（N）量不得少于 1.0%。

9.7 补充书写要求

9.7.1 供试品的取样操作供试品的取样方法因品种的剂型、规格不同而异，具体要求如下：

9.7.1.1 丸剂

大蜜丸取重量差异项下的本品，剪碎，混匀，取 Xg，精密称定.....

小蜜丸取本品适量，剪碎，混匀，取 Xg，精密称定....

水蜜丸取本品适量，研碎，混匀，取 Xg，精密称定.....

其他类别的丸取本品适量，研细，取 Xg，精密称定.....

例：供试品溶液的制备 取本品水蜜丸或小蜜丸适量，切碎，取约 0.7g，精密称定；或取重量差异项下的大蜜丸，剪碎，取约 1g，精密称定，

9.7.1.2 散剂

取本品 Xg，精密称定.....

9.7.1.3 颗粒剂

a. 取装量差异项下的本品，混匀，研细，取 Xg，精密称定.....

b. 包装规格在 3g 以上的，可在颗粒混匀之后取适量颗粒进行研细，写成：取装量差异项下的本品，混匀，取适量，研细，取 Xg，精密称定....

9.7.1.4 片剂

素片取本品 X 片，精密称定，研细，取 Xg，精密称定.....

糖衣片取本品 X 片，除去糖衣，精密称定，研细，取 Xg，精密称定.....

薄膜衣片/肠溶衣片取本品 X 片，除去包衣，精密称定，研细，取 Xg，精密称定....

9.7.1.5 锭剂

a. 以锭数计服用量的品种：取重量差异项下的本品适量，研细，混匀，取 Xg，精密称定.....

b. 以重量计服用量的品种取本品 Xg，精密称定，研碎，取 Xg，精密称定.....

9.7.1.6 煎膏剂

取本品 Xg，精密称定.....

9.7.1.7 糖浆剂

a. 一般情况下，供试品取样量采用容量计量单位。如：精密量取本品 X ml.....

b. 当药液黏稠时，也可采用重量计量单位。如：取本品 Xg，精密称定.....

9.7.1.8 贴膏剂

取本品 X 片，除去盖衬.....

9.7.1.9 合剂

精密量取本品 Xml.....

9.7.1.10 滴丸剂

以丸数计服用量的品种取本品 X 丸，精密称定.....

以重量计服用量的品种取本品适量，研碎，取 Xg，精密称定.....

9.7.1.11 胶囊剂

1. 当装量差异检查项的取样量足够供试品取样量时，写成：取装量差异项下的本品内容物，混匀，取 Xg，精密称定.....

b. 当装量差异检查项的取样量不够供试品取样管时，应明确胶囊的取用粒数，写成：取本品 X 粒，同装量差异项下操作，计算每粒的平均装量。取本品内容物，混匀，取 Xg，精密称定.....

9.7.1.12 酒剂

精密量取本品 Xml.....

9.7.1.13 酊剂

精密量取本品 Xml.....

9.7.1.14 流浸膏剂

精密量取本品 Xml.....

9.7.1.15 浸膏剂

取本品 Xg，精密称定.....

9.7.1.16 膏药

取本品 X 贴，除去裱背，精密称定，取 Xg，精密称定.....

9.7.1.17 软膏剂

取本品内容物 Xg，精密称定.....

9.7.1.18 露剂

精密量取本品 Xml.....

9.7.1.19 茶剂

块状茶：取重量差异项下的本品，研碎，混匀，取适量，研细，取 Xg，精密称定.....

袋泡茶：取装量差异项下的本品，混匀，取适量，研细，取 Xg，精密称定.....

煎煮茶：取装量差异项下的本品，混匀，取适量，研细，取 Xg，精密称定.....

9.7.1.20 搽剂

精密量取本品 Xml.....

9.7.1.21 洗剂

精密量取本品 Xml.....

9.7.1.22 涂膜剂

精密量取本品 Xml.....

9.7.1.24 栓剂

取本品 X 粒，精密称定.....

9.7.1.25 气雾剂、喷雾剂

取本品 Xg, 精密称定.....

精密量取本品 Xml.....

9.7.2 对照品溶液的制备方法

9.7.2.1 一般情况下,对照品溶液的制备方法可简写成:
取 XX 对照品适量,精密称定,加 XX(溶剂名称)制成每 1ml
含 Xmg (μg) 的溶液,即得。

9.7.2.2 当对照品为被测成分盐的形式时,应在括号内
注明每 1ml 对照品溶液中相当于被测成分的量。

例:取厚朴酚对照品、和厚朴酚铵对照品适量,精密称
定,加甲醇制成每 1ml 含厚朴酚 $30\mu\text{g}$ 、和厚朴酚 $25\mu\text{g}$ 的
混合溶液,即得。

取甘草酸铵对照品适量,精密称定,加甲醇制成每 1ml
含 $80\mu\text{g}$ 的溶液(相当于每 1ml 含甘草酸 $78\mu\text{g}$),即得。

9.7.3 含量限度

9.7.3.1 根据制剂的具体情况,应明确被测成分所属药
味的名称、被测成分的类别或被测成分的名称、分子式及限
量或限量范围。

9.7.3.2 检测指标为毒性药中的成分及在规格项注明标
示量的成分,其含量限度均须规定被测成分的限量范围。

9.7.3.3 在规格项中注明了标示量的某一类化学成分,
其含量限度范围应以标示量的百分含量来表示

9.7.4 超声处理

在含量测定项的溶液制备过程中采用超声处理时,应注

明超声设备的功率以及超声波的频率。如：.....超声处理（功率为 350W，频率为 50kHz）10 分钟。

9.7.5 计量单位

在取样量、含量限度等的计量中，计量单位的使用要求为：重量在 100mg 以上（含 100mg）的，应以“g”为计量单位。如：“100mg”应写成“0.10g”。重量在 99mg 至 100 μ g（含 100 μ g）之间的，应以“mg”为计量单位。如：“0.05g”应写成“50mg”；“100 μ g”应写成“0.10mg”。

10 功能与主治/适应症

中药（民族药）制剂的功能主治应按中医或民族医学的理论和临床试验的结果拟定，并有符合要求的相关临床试验资料作为技术支持。一般包括制剂的功能与主治两部分，之间以句号分开，先写功能，后写主治。

功能：应根据药品的处方组成、中医药理论或民族医药理论和临床试验结果用中医药或民族医药术语规范表述，要突出主要功能。

主治：除《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）（局令第 20 号）和《云南省医疗机构制剂注册管理实施细则》中规定不需要进行临床试验的医疗机构制剂外，一般医疗机构制剂说明书中所列的主治必须有充分的临床证据支持，应来源于规范的临床试验。中药医疗机构制剂，其主治中一般应有相应的中医证候或中医病机的表述，有明确的中西医病名者，应根据临床试验的结果确定其合理表述。但中医病名应注意其概念的认同性，尽量不用生僻或容易产生误解的概

念和名称。同时为了便于指导临床用药，应包括相应的症状和体征等内容。

功能主治的描述应使用规范的医学术语，不得使用生僻或有歧义的术语。制剂功能主治的表述原则上应符合中医（民族医）的传统表述习惯。应注意中医病名、西医病名、中医证候、中西医临床症状和体征的规范表述，注意用于疾病治疗、证候治疗和症状治疗在表述上的区别，注意区分疾病治疗、缓解或减轻症状、辅助治疗、联合用药的不同。注意制剂作用特点的说明，如用于缓解急性发作、或降低发作频率等。另外，注意根据临床试验的结果说明适用病证的病情、分期、分型的限定等，以全面反映临床试验的结果。

11 用法与用量

此项内容包括药品的服用或使用方法、每次用药剂量、每日用药次数及疗程、患者用药时间等。一般为用法和用量两部分，之间以句号分开。

有规范的临床试验者，应根据临床试验结果说明临床推荐使用的制剂的用法和用量。

11.1 用法

应明确、详细地列出该药品的临床使用方法。具体可以包括以下几个方面：

给药途径：如口服、外用等。

给药方式：如开水冲服，开水泡服，含服等。

给药时间：如饭前、饭后、睡前等。

药引：如需要药引，应予以说明。

给药前的制剂处理：需要根据临床实际详细描述，尤其不太常用的方法、外用药及其他特殊制剂，如临床应用前的稀释、配制、分剂量等步骤和方法应详细说明。

给药途径、给药方式和给药前制剂的处理方法可在一起表述，如舌下含服。

穴位给药：需要说明具体的选穴原则和具体操作方法。

有些制剂，其用法需要由医护人员、甚至需要专科医师才能实施的，应在说明书的该项中特别予以说明。

另外，同一制剂不同的适应症、不同的年龄段其用法可能不完全一致。在用法项也需要注意分别说明。

11.2 用量

用量为常人有效剂量。须根据临床试验的结果说明临床推荐使用的剂量或常用的剂量范围，给药间隔及疗程。如同一药物不同的适应症、不同的年龄阶段其用法用量可能不完全一致，可根据临床试验的结果提供在特殊患者人群用药所需的剂量调整，并应详细列出。剧毒药要注明极量。

应准确地列出用药的剂量、计量方法、用药次数，并应特别注意用药剂量与制剂规格的关系。用量一般以“一次××（或者××~××）片（粒、支、袋等），一日×（或者××~××）次”来表示。不采用“××（或者××~××）/次，×次（或者×~×次）/日”的表示方法，也不以英文字母代替“日”。用法特殊的，也应根据临床试验的用法用量如实说明。其中的××需要用阿拉伯数字表示。

有些药品的剂量分为负荷量及维持量；或者用药时从小

剂量开始逐渐增量，以便得到适合于患者的剂量；或者需要按一定的时间间隔用药者，应详细说明。

11.3 书写要求

11.3.1 一般情况下，内服药的服用方法写成“口服”。有特殊规定的，应根据具体情况写明服用方法，

如：嚼碎服，含服等。

11.3.2 颗粒剂的服用方法通常写成“用开水冲服”；用温开水送服的可写成“口服”。

11.3.3 外用制剂应写明具体的使用方法。

11.3.4 当内服和外用方法并存时，书写顺序以内服在前、外用在后。

11.3.5 儿童用药应按有关规定写明不同年龄段儿童的用药量。

12 注意

列出使用该药品时必须注意的问题，包括药物的不良反应、用药禁忌和注意事项三个方面的内容，如孕妇及其他疾患和体质方面的禁忌、饮食禁忌等。属中医一般常规禁忌者从略。

13 规格

13.1 概述

药品规格通常以单位制剂（每粒、片、克、毫升、丸）中所含药物成份的量表示。但是，中成药大多为复方制剂，所含成份复杂，难以直接在规格项下直接标示所含成份的量。

规格是药品质量标准和说明书内容的重要组成部分，其表述应尽可能提供准确的药物成份量的信息，以便于药品的销售、贮运、分发、使用。中成药的药品规格虽无法直接标明所含药物成份的量，但可以标示出制成单位制剂所需处方药味的剂量。鉴于以上认识，中成药的药品规格标示内容中一般应包含单位制剂中所相当的处方药味（包括饮片、提取物、有效成份等）的理论量（或标示量）。

中成药的药品规格建议参照本文进行规范表述。由于中成药的情况比较复杂，实际工作中难以按本文规范的，可以具体问题具体分析，采用其他合理的方式标示单位制剂中所含药物量的信息。

13.2 中成药规格表述的一般原则

13.2.1 与处方药味相对应的原则

处方药味为饮片的制剂，其药品规格标示内容一般应包含单位制剂相当于饮片的重量。如处方药味为饮片的片剂，其药品规格可标示为“每片重**g（相当于饮片**g）”；液体制剂，其药品规格可标示为“每 1ml 相当于饮片**g”。

处方药味为有效成份等的制剂，其药品规格可直接以单位制剂中所含有效成份等的标示量标示。如处方为有效成份的灯盏花素滴丸，其规格可标示为“每丸含灯盏花素 4mg”。

处方药味为浸膏、流浸膏、植物油脂等提取物的，其药品规格可以单位制剂中所含相应药味的理论量标示。如某颗粒剂处方含**浸膏及饮片，其规格可标示为：每 1g 相当于饮片**g，含**浸膏**mg。

处方药味包含多种类型的制剂，在规格中一般需一一表述。难以在规格项下一一表述的，可按处方药味的类型合并后表述。如某药的处方药味有多个饮片及多种提取物，可分别计算单位制剂中相当的饮片总量及所含提取物的总量，规格标示为：“每片相当于饮片**g，含提取物**mg”。

处方含有效成份的应一一注明标示量。

不同投料药味类型的规格表述举例

品名	处方药味类型	规格表述
板蓝根颗粒	饮片	每袋相当于饮片 7g
灯盏花素注射液	有效成份	每支含灯盏花素 4mg
绞股蓝总苷滴丸	提取物	每**丸重**g（每 1g 含绞股蓝总苷 6mg）

如同品种单位制剂相当的饮片量等相同，一般视为相同药品规格。同品种单位体积或重量制剂中的药物量相同（注射剂、定量型气雾剂及喷雾剂等除外）的，一般视为相同的药品规格；同品种浓度不同的，一般视为不同的药品规格。

药品规格一般不表述与辅料相关的内容。如同品种单位制剂相当的饮片量等相同，因辅料不同而形成的无糖颗粒与乳糖型颗粒，糖衣片与薄膜衣片等均视为相同的药品规格。由于中药丸剂的特殊性，蜜丸、水蜜丸仍视为不同的药品规格。

13.2.2 与用法用量、装量规格相协调的原则

药品的装量规格主要用于标示最小包装容器内所装药物制剂的量，如每板装 12 片、每瓶装 100ml、每袋装 10g，等等。药品规格应与说明书的【用法用量】、【包装】的装

量规格等协调。

规格表述应便于准确用药。除儿童用药外，一般不应出现一次服用 1/3 袋（瓶）或 1/4 袋（瓶）等情形。

规格等的表述应与用法用量相符。例如，当丸剂的【用法用量】为“口服。一次**g……”时，【规格】可表述为“每**丸重**g（相当于饮片**g）”，同时【包装】的装量规格表述为“每瓶装**g”；当其【用法用量】为“口服。一次 1 袋……”时，【规格】可表述为“每袋相当于饮片**g”，同时【包装】的装量规格表述为“每袋装**g”；当【用法用量】为“口服。一次**丸……”时，【规格】可表述为“每**丸重**g（相当于饮片**g）”，同时【包装】的装量规格表述为“每瓶（袋）装**丸”。

13.2.3 用语规范的原则

中药规格中的克、毫升等剂量单位分别用英文 g、ml 等表示，如每粒相当于饮片**g，每 1ml 相当于饮片**g 等。其他丸、袋、粒等剂量单位均用中文表示。

处方药味为饮片的制剂，用“相当于”表述；处方药味为有效成份、提取物的制剂，用“含”表述；处方药味为饮片、有效成份、提取物等多种形式投料的药物，在规格表述中采用“相当于饮片**g，含……”表述。

如药品规格不是整数，一般保留不多于两位的小数。

13.3 不同剂型中成药规格的表述举例

中药复方制剂的药品规格原则上建议按照固体、半固体、液体等的特点分类表述。颗粒剂、片剂、胶囊等固体制

剂，其规格可表述为每 1g、每片或每粒相当于饮片**g。片剂、胶囊剂建议同时明确片重或胶囊内容物量，如每片重**g（相当于饮片**g）。合剂（口服液）、洗液等液体制剂（注射剂、定量气雾剂及喷雾剂等除外），其规格可按浓度标示为每 1ml 相当于饮片**g。软膏等半固体制剂，其规格标示为每 1g 相当于饮片**g。

中药丸剂的规格可根据丸剂的不同情形分别表述。大蜜丸以每丸相当**g 饮片表述，同时标明丸重。滴丸以每 g 滴丸相当**g 饮片表述，同时标明丸重。小蜜丸、水丸、浓缩丸等根据用法用量的情况确定，按丸剂重量服用的，规格以每**g 丸剂相当于**g 饮片表述，同时标明丸重；按丸数服用的，以每**丸相当于**g 饮片表述，同时标明丸重。括号内的丸重为对丸剂大小的补充规定。丸剂大小的信息一定程度上可以反映出丸剂所含饮片的量，可作为检验的依据，并为临床用药分剂量提供依据。如同品种丸剂的规格表述为“每 10 丸重 0.25g（每 1g 相当于饮片 0.5g）” “每 20 丸重 0.25g（每 1g 相当于饮片 0.5g）”，二者应视为相同的药品规格。

定量气雾剂及喷雾剂等，在规定包装容器内的装量及其所相当的药味理论量的同时，还应规定每揿所相当的药味理论量。如某定量气雾剂的规格为：10ml：相当于饮片 6g（0.1g 饮片×60 揿）。其中，“10ml”为气雾剂的装量，“相当于饮片 6g”为 10ml 气雾剂所相当的饮片量；“0.1g 饮片”为每揿气雾剂所相当的饮片量，“60 揿”为 10ml 气雾剂的可

撤次数。

不同剂型中成药的药品规格表述举例#

序号	剂型	药品规格	装量规格	一次用量
1	丸剂（大蜜丸）	每丸重**g（相当于饮片**g）	每盒装**丸	一次**丸
	丸剂（小蜜丸、水蜜丸、水丸、浓缩丸）	每**丸重**g （每 1g 相当于饮片**g）； 每**丸重**g （相当于饮片**g）	每瓶装**g； 每盒装**丸	一次**g； 一次**丸
	丸剂（滴丸）	每**丸重**g （每 1g 相当于饮片**g）	每瓶装**g； 每瓶装**丸	一次**g； 一次**丸
2	颗粒剂	每 1g 相当于饮片**g	每袋装**g	一次**袋
3	片剂	每片重**g（相当于饮片**g）； 糖衣片：每片心重**g（相当于饮片**g）	每瓶装**片	一次**片
4	胶囊剂	每粒装**g（相当于饮片**g）	每瓶装**粒	一次**粒
5	合剂（口服液）	每 1ml 相当于饮片**g； 每支相当于饮片**g	每瓶装**ml； 每支装**ml	一次**ml； 一次**支
6	糖浆剂	每 1ml 相当于饮片**g	每瓶装**ml （有刻度）	一次**ml
7	散剂	每 1g 相当于饮片**g	每袋装**g	一次**g
8	煎膏剂	每 1g 相当于饮片**g	每瓶装**g	一次**g
9	酒剂、酊剂	每 1ml 相当于饮片**g	每瓶装**ml	一次**ml
10	贴膏剂、膏药、贴敷剂	每贴相当于饮片**g （标明尺寸）	每盒装**贴	一次 1 贴
11	软膏剂、乳膏剂	每 1g 相当于饮片**g	每支装**g	一次**g
12	凝胶剂	每 1g 相当于饮片**g	每支装**g	一次**g
13	栓剂	每粒相当于饮片**g	每盒装**粒	一次**粒
14	流浸膏与浸膏剂	每 1g 相当于饮片**g	每瓶装**g	一次**g

序号	剂型	药品规格	装量规格	一次用量
15	气雾剂、喷雾剂	定量：**ml：相当于饮片**g （**mg 饮片×**揆或喷）； 非定量：每 1ml 相当于饮片**g	每瓶装**ml	定量：一次**ml； 非定量：一次** 揆或喷
16	锭剂	每锭相当于饮片**g	每盒装**锭	一次**锭
17	灸熨剂	每 1g 相当于饮片**g	每盒装**袋	一次**袋
18	涂膜剂	每 1ml 相当于饮片**g	每瓶装**ml	一次**ml
19	膜剂	每片相当于饮片**g （标明尺寸）	每盒装**片	一次**片
20	茶剂	每 1g 相当于饮片**g	每袋装**g	一次**袋
21	其他半固体及固体制剂（糊剂、胶剂等）	每 1g 相当于饮片**g	每支（袋、盒） 装**g	一次**g
22	其他液体制剂（露剂、搽剂、灌肠剂、洗剂、灌注液等）	每 1ml 相当于饮片**g	每瓶装**ml	一次**ml

#: 表中药品规格的表述以处方药味均为饮片为例。

14 贮藏

贮藏项内容为对药品贮藏与保管条件的基本要求。书写时应做到用词准确，准确理解贮藏项专用术语的含义。按《中国药典》凡例中的解释，“遮光”系指用不透光的容器（棕色容器，或用黑色包装材料包裹的无色透明或半透明容器）包装；“阴凉处”系指不超过 20℃ 的环境，等等。

14.1 书写要求

一般情况下，各品种的贮藏条件应符合现行版《中国药典》制剂凡例及通则中的有关规定。因品种特性而对贮藏条件有特殊要求的，可以另行规定，但须在标准的起草说明中

说明理由。

14.2 书写格式

贮藏条件的表示方法应参照《中国药典》要求规范书写，对贮藏条件有特殊要求的制剂需要予以说明。

15 注

药品标准正文之后有时需要附注文字内容，对标准正文中的某些内容进行补充说明。如：药味的植物来源、炮制方法，试剂的配制方法等等。

15.1 书写格式举例

15.1.1 植物来源

注：1. 葶苈子本品为十字花科植物播娘蒿 *Descurainia sophia* (L) Webb. ex. Prantl 的干燥成熟种子。

2. 芥子本品为十字花科植物白芥 *Sinapis alba* L 的干燥成熟种子。

注：竹叶柴胡本品 为伞形科植物竹叶柴胡 *Bupleurum marginatum* Wall. ex. DC. 的干燥全草。

15.1.2 药味的炮炙方法

注：香附（四制）的炮炙方法取净香附，用酒、醋、姜汁和盐的混合液拌匀，闷润 12 小时，蒸 3 小时至透心，取出，晒干。

每 100kg 香附，用酒、醋和生姜各 6kg 及盐 2kg。

注：香附（四炙）的炮炙方法取净香附，用姜汁、酒、醋和盐的混合液拌匀，稍闷润，待汁吸尽后，照清炒法炒至棕黑色。

每 100kg 香附，用生姜 5kg、白酒 5kg、盐 1kg、醋 5kg；或用生姜 5kg、黄酒 10kg、食盐 2kg，米醋 10kg。

15.1.3 试剂的配制方法

检测项目中所用的某些化学试剂需要在标准中明确其配制方法，配制方法简单的，可在试剂名称后的括号内注明；配制方法繁琐的，需要在标准正文之后注明。

注：1. 酚试剂取钨酸钠 25g、钼酸钠 6.25g，置 500ml 圆底烧瓶中，加水 175ml、85%磷酸 12.5ml，加热。回流 10 小时，冷却后加硫酸锂 37.5g，用水稀释至 250ml，摇匀，作为储备液，置暗处保存，用时以等量水稀释。

2. 试剂 A 取碳酸钠 2.0g，用 0.1mol/L 氢氧化钠溶液溶解并稀释至 100ml，摇匀，即得。

3. 试剂 B 取硫酸铜 0.5g，用 1%酒石酸钠溶液溶解并稀释至 100ml，摇匀，即得。

4. 试剂 C 临用时，将试剂 A 与试剂 B 按 50:1 的比例混匀，即得（一日内有效）。

16 附

如果处方药味无法定标准，可将所用原料内控质量的标准附在制剂标准正文之后。

附：***流浸膏质量标准

***流浸膏

本品为***经加工制成的流浸膏。

[制法]

[性状]

[鉴别]

[检查]

[贮藏]

制剂质量标准起草说明编写细则

制剂质量标准起草说明是说明标准起草过程中，制订各个项目的理由及规定各项指标和检测方法的依据；也是对该制剂从处方、制法，以及它们的理化鉴别，质量控制，临床应用，贮藏等方面资料的汇总。

1 编写原则

1.1 起草说明不属于药品法规，也不是药典的注释，而是制订各个项目的说明。内容、文字，特别是名词、术语应力求与药典一致。计量单位等统一按药典“凡例”中规定要求编写。

1.2 起草说明包括理论性解释和实践工作中的经验总结。尤其是对中药的真伪鉴别及质量控制方面的经验和实验研究，即使不太成熟，但有实用意义的也可编写在内。

1.3 每一篇起草说明均应写明作者、审核人的单位、姓名、职称或职务、日期。

2 编写格式及要求

2.1 历史沿革

简要说明处方来源，包括验方、古方来源及考证，及历版标准收载、增修订情况。

2.2 【名称】

应对命名依据作简要说明。曾用名及修改理由。

2.3 【处方】

2.3.1 对处方药味排列次序进行简要说明。

2.3.2 处方中各药味说明其标准收载情况及产地，写法同药典正文来源。

2.3.3 处方中如有标准未收载的炮制品，应详细说明炮制方法和质量要求。

2.4【制法】

2.4.1 列出工艺流程。包括关键工艺参数和技术指标及确定最终制备工艺及其技术条件的依据。

2.4.2 如需粉碎的药材应说明药粉粒度；药材经提取后制成清膏的应说明出膏率（干膏率）并列出相应数据；写明制成品总量。

2.4.3 说明主要辅料品种及用量，标准收载情况，药典未收载的辅料应附执行标准。

2.4.4 同一品种下收载不同规格应分别说明，如蜜丸，收载水蜜丸、小蜜丸、大蜜丸应分别说明；又如片剂，收载大片与小片、糖衣片、薄膜衣片，应分别说明；如颗粒剂有含糖颗粒、无蔗糖颗粒、含乳糖颗粒等应分别说明。

2.4.5 制法过程中的注意事项。

2.5【性状】

2.5.1 说明正文中性状内容拟定的依据，对性状进行修订的应说明理由。

2.5.2 对性状内容需要说明的其他问题。

2.6【鉴别】

说明正文收载的各项鉴别试验所鉴别的药味，包括鉴别增订、修订的理由，操作中应注意事项。应首先对君药、臣

药、贵重药、毒剧药进行鉴别研究。所控制药味的数量尽量达到总药味数量的三分之一。

鉴别试验应提供前处理条件选择的依据和实验数据，若使用药典未收载的特殊试液应注明配制的方法及依据。

起草过程中曾做过的试验，但未列入正文的鉴别方法，也应说明试验研究方法、试验结果和未列入标准的理由。

2.6.1 显微鉴别说明正文各鉴别特征所代表的药材，同时附带标尺的彩色照片。

2.6.2 理化鉴别试验若非药典附录“一般鉴别试验”收载的方法，应说明鉴别反应的原理，并说明所鉴别的药味。

2.6.3 色谱法应说明色谱条件的选择（如薄层色谱法的吸附剂、展开剂，显色剂的选定等）。使用对照物质的来源、批号等信息。说明阴性对照溶液的制备方法，详述专属性与耐用性考察结果（参照现行版《中国药典》“药品质量标准分析方法验证指导原则”），并附彩色照片或色谱图。

TLC 鉴别照片中应有供试品（至少 3 个批号）、对照品或对照药材（多来源者应包括所有来源的对照药材）、阴性样品等。编辑文本时在图像外空白处标记供试品、对照品或对照药材、阴性等编号，以及展开时温度、湿度、点样量等。

2.7【检查】

2.7.1 对药典通则规定以外的检查项目除说明制定理由，还要说明其限度拟定的理由。

2.7.2 所有检查项目均要列出实验数据。

2.7.3 对于处方中的药味在现行标准包含安全性指标考

察的项目（例如：真菌毒素、二氧化硫残留量、农药残留量、重金属及有害元素等），建议对制剂的该项目进行考察试验，并说明试验研究方法、结果，及该检查项列入或不列入质量标准正文的理由。

2.8【含量测定】

2.8.1 说明含量测定所测药味和成分选定的理由及测定方法选定的依据。

2.8.2 测定方法的原理及其研究资料（包括各项实验条件选择的依据及方法验证的数据与图谱，如干扰成分的去除，阴性对照试验情况以及方法的专属性与可行性，按《中国药典》“中药质量标准分析方法验证指导原则”的要求，列出方法学考察的全部研究资料，包括准确度、精密度、专属性、线性、范围、耐用性等考察项目的试验方法、实验数据、结果结论等）。说明含量限度拟定的依据。使用对照物质的来源、批号等信息，并附色谱图。

所附供试品色谱图中，被测成分峰的峰高应为色谱量程的 $1/3$ 至 $2/3$ 之间，至少应记录至杂质峰完全出来或主峰保留时间三倍以上，在色谱图上标明各色谱峰对应的已知组分或代号。对照品和阴性样品色谱图应与供试品采用相同的标尺，如果阴性色谱峰较供试品色谱峰缺失过多，需解释原因，必要时附药材或溶剂峰的色谱图。HPLC 测定波长选择图若为 UV 最大吸收扫描图，一般提供对照品的即可。

2.8.3 起草过程中所进行的含量测定研究，若未列入标准正文，也应详尽地记述于起草说明中。

2.9【功能与主治】

简要说明制订功能与主治项的理由。

2.10【用法与用量】

简要说明制订用法与用量项的理由。

2.11【注意】

简要说明制订注意事项的理由。

2.12【规格】

说明规格拟定的依据，对不合理规格删除的理由，新增修订规格必须予以说明并附证明性文件。

2.13【贮藏】

简要说明规定贮存条件的理由；需特殊贮存条件的应有数据说明该特殊条件设定的必要性。

2.14 讨论本标准研究过程中尚存在的问题，提出今后进一步研究完善的建议。

临床前安全性研究技术指导原则

第一部分 急性毒性研究技术指导原则

一、概述

急性毒性试验即指采用单次或 24 小时内多次给药的方式，观察动物一定时间内产生毒性反应及死亡情况，获得药物急性毒性信息的过程。

急性毒性试验处在药物毒理研究的早期阶段，对阐明药物的毒性作用和了解其毒性靶器官具有重要意义。急性毒性试验所获信息不仅可为药效学研究提供剂量参考，对长期毒性（蓄积毒性）试验的剂量设计和某些药物临床试验起始剂量的选择具有重要参考价值，还能提供一些与人类药物过量所致急性中毒相关的信息，并用于质量控制。

本指导原则适用于云南省医疗机构中药（民族药）制剂（以下简称“制剂”）的急性毒性试验研究。

二、一般要求

（一）基本原则：云南省医疗机构中药（民族药）制剂情况复杂，本指导原则所提及的内容不可能完全涵盖临床前安全性研究的实际情况，因此开展研究工作时应遵循“具体问题具体分析”的原则。

（二）实验管理：应遵守《药物非临床研究质量管理规范》。

（三）试验设计：应符合随机、对照、重复的原则。

（四）研究机构：必须是已在国内外相关机构注册（或

备案)、从事药品安全性评价或毒理研究的具有法人资格的机构。应取得相应实验动物使用许可证,具有相关研究领域的相适应设备设施或者相关资质。

(五)实验环境:应是与实验动物级别相应的实验环境,并能满足实验动物饲养标准要求。

(六)研究人员:试验项目负责人必须具备相关专业领域副高级及以上的技术职称;所有参加研究的人员必须接受过相关专业的正规培训或训练。

(七)受试物和对照样品的要求:应当采用制备工艺相对稳定、符合拟申报医疗机构制剂拟定的质量标准草案要求的中试样品(若因特殊情况不能提供中试样品的,需提供充分理由)。注明受试物的名称、来源、批号、含量(或规格)、保存条件及配制方法、配制单位等,并提供受试样品的检验报告。如果由于给药容量或给药方法限制,可采用提取的浸膏/原料药或浓缩液或增加给药次数等进行试验。

试验中所用溶媒和/或辅料,应提供批号、规格、生产厂家。对照药物原则上应采用已上市的、适应症相同或类似且疗效公认的药物。

由于中药(民族药)的特殊性,建议试验中使用的受试物采用临用现配的方法配制;如果给药时间较长,建议考察配制后体积是否存在随放置时间延长而膨胀导致给药终浓度不准等因素。

制剂生产和使用过程中,若受试物的工艺及其有关参数发生变化,并可能影响到其安全性,则应根据情况补充进行

相应的安全性试验。

三、基本内容

制剂的临床前安全性研究内容应根据申报品种的立题依据、临床意义和定位、处方来源、使用历史、有效性与安全性等背景资料进行综合考虑，并参考国家药监局发布的法规和技术指导原则中关于药物安全性评价的相关要求，依据总则中相关要求要求进行试验和申报资料准备。

研究内容应尽可能对制剂的临床前安全性进行科学、合理、充分地评价。在具体开展试验时应依据受试物的特性和临床应用特点等情况，按以下各具体要求进行。

（一）口服制剂急性毒性试验

1. 实验动物

（1）种属

一般采用 1~2 种种属的实验动物进行，常使用小鼠或大鼠。特殊情况可选择其它动物如 Beagle 犬、家兔进行试验，但须有充分的理由。

（2）级别

一般应选择正常、健康的动物，雌性动物须未孕。

动物应符合国家有关规定的等级要求（清洁级或 SPF 级），来源、品系、遗传背景清楚，并具有实验动物质量合格证。

（3）性别

通常需采用两种性别的动物进行试验，雌雄各半，若因特殊情况仅采用单性别动物，应阐明其合理性。

对于临床单性别用药，则采用对应单一性别的动物即可。

(4) 年龄

通常采用健康成年动物进行试验。如果受试物拟用于或可能用于儿童，建议采用与儿童年龄段相对应的幼年动物。

(5) 动物数

根据动物种属和研究目的确定所需动物数，动物数应符合试验方法及结果分析评价的需要。

(6) 体重

试验中的每批动物初始给药时的体重差异不宜过大，动物初始给药时体重差异应不超过或低于平均体重的 20%。

2. 实验动物分组

根据所选用试验方法，合理进行实验动物的分组。一般情况下，除设受试物的不同剂量组外，可根据情况设空白对照组和 / 或溶媒对照组（阴性对照组）。

3. 给药途径

一般应与制剂临床拟用途径一致。如不采用临床拟用途径，必须充分说明理由。经口给药前动物一般应禁食（不禁水）12~16 小时。

4. 给药容量

经口给药，大鼠给药容量一般每次不超过 20mL/kg，小鼠一般每次不超过 40mL/kg；其它动物及给药途径的给药容量可参考相关文献及根据实际情况确定。

5. 试验方法和给药剂量的选择

应根据拟申报中药（民族药）制剂特性和潜在毒性作用特点选择合适的方法进行急性毒性研究，根据不同的试验方法选择合适的剂量水平。常用的试验方法主要分两类，一类以动物死亡为考察终点，如半数致死量法、上下法、近似致死剂量法；另一类以检测非致死性指标为目的，如最大给药量法、最大耐受量法。总体上，给药剂量应包括从未见毒性剂量到出现严重毒性（危及生命的）的剂量。

由于中药（民族药）制剂的预期临床用药剂量通常较大，且大多数制剂的急性毒性可能相对较低，故剂量设计应综合考虑多方面因素进行确定，一般常采用最大给药量法或最大耐受量法进行急性毒性研究；如只能测定最大给药量，可不必再进行其它毒性反应剂量的测定。从获取安全性信息的角度考虑，有时对实验动物的异常反应症状和病理过程的观察、分析等，相较以死亡为观察指标更具毒理学意义和价值。

致死量：指受试物引起动物死亡的剂量，测定的致死量主要有最小致死量、半数致死量（Median lethal dose, LD₅₀：即指预期引起 50%动物死亡的剂量，该值是经统计学处理所推算出的结果）。在测定致死量的同时，应仔细观察动物死亡前的中毒反应等情况。

最大给药量试验（Maximal feasible dose, MFD）：如因受试物的浓度或体积限制，无法测出半数致死量（LD₅₀）时，可做最大给药量试验。试验应选用临床给药途径，以动物能耐受的最大浓度、最大体积的药量一次或 24 小时内 2~3 次给予动物（如用小鼠，动物数不得少于 20 只，雌雄各半），

连续观察 14 天，详细记录动物反应情况等。

最大无毒性反应剂量（Maximum toxic dose 或者 No-toxic-effect dose level, NOAEL）：即未见毒性反应剂量；指受试物在一定时间内，按一定方式与机体接触，用灵敏的现代检测方式未发现损害作用的最高剂量。

最大耐受量（Maximal tolerance dose, MTD）：指动物能够耐受的而不引起动物死亡的最高剂量。

6. 观察时间、频率与指标

观察时间、频率：给药后，一般连续观察 14 天，如果毒性反应出现或恢复较慢，应适当延长观察时间，如观察时间不足 14 天，应充分说明理由。观察的间隔和频率应适当，以便能观察到毒性反应出现的时间及其持续、恢复时间、动物死亡时间等。

观察的指标：包括一般指标（如动物外观、行为、饮食、对刺激的反应、分泌物、排泄物等）、动物死亡情况（死亡时间、濒死前反应等）、动物体重变化（给药前、动物濒死前后、试验结束存活动物牺牲前各称重一次，给药后观察期间可据动物毒性反应情况多次称重）等。应记录所有的死亡情况、出现的症状，以及症状起始的时间、严重程度、持续时间和是否有延迟毒性反应等情况。对急死、濒死等中途死亡动物应及时进行大体解剖、系统肉眼观察，存活动物在观察期结束后也应同法进行大体解剖观察，当组织器官出现体积、颜色、质地等改变时，应对异常的组织器官进行组织病理学检查。

7. 结果分析及评价

(1) 根据所观察到的各种反应出现的时间、持续时间、严重程度等，分析各种反应在不同剂量时的发生率、严重程度。进行观察结果归纳分析，判断每种反应的剂量-反应及时间-反应关系、各种反应可能涉及的组织、器官或系统等。

(2) 根据不同剂量组的各种毒性反应及发生率、动物死亡情况等，确定动物对受试物的毒性反应的性质与强度。

(3) 说明所使用的计算方法和统计学方法，必要时提供所选用方法合理性的依据。

(4) 根据大体解剖中肉眼可见的病变和组织病理学检查的结果，初步判断可能的毒性靶器官。组织病理学检查报告单或报告应附有发现异常改变的组织病理学照片，并由检查者签名和病理检查单位盖章。

(5) 应根据急性毒性试验结果，提示在其它安全性试验、临床试验、质量控制方面应注意的问题，并据情况结合其他安全性研究的文献资料权衡利弊，尽可能分析说明受试物的应用前景。

(二) 非口服途径制剂急性毒性试验

非口服途径药物主要指：经皮肤、粘膜、腔道、血管等非口服途径给药的制剂。本指导原则主要介绍皮肤、鼻腔、直肠、阴道给药制剂的急性毒性试验，其中：

皮肤用药急性毒性试验：指观察动物完整皮肤及破损皮肤短期内接触受试物所产生的毒性反应。

鼻腔给药急性毒性试验：指观察受试物一次滴入或吸入

后对动物所产生的毒性反应或死亡情况。

直肠、阴道用药急性毒性试验：指观察动物直肠或阴道一次接触受试物后所产生的毒性反应或死亡情况。

上述各试验除因临床给药途径不同，试验方法有所区别并分别规定外，其它基本的研究内容可参照下列 1~6 项要求进行。

1. 实验动物

(1) 种属、级别

一般选用正常、健康家兔、豚鼠以及大鼠（直肠、阴道用药可选用大鼠或兔），雌性须未孕。应符合国家有关规定的等级要求（清洁级及以上），来源、品系、遗传背景清楚，具有实验动物质量合格证。

(2) 动物数、性别

根据动物种属和研究目的确定所需动物数，动物数应符合试验方法及结果分析评价的需要。一般家兔每组至少 4 只，豚鼠或大鼠每组至少 10 只，雌雄各半。

若因特殊情况仅采用单性别动物，应阐明其合理性。对于临床单性别用药，则采用对应单一性别的动物即可。

(3) 年龄

通常采用健康成年动物进行试验。如果受试物拟用于或可能用于儿童，建议采用与儿童年龄段相对应的幼年动物。

(4) 体重

家兔约 2~3kg、大鼠、豚鼠约 250~300g。

2. 实验动物分组

一般应设给药组和/或溶媒或赋形剂对照组。其中，经皮给药制剂应根据说明书规定用法用量及使用禁忌的要求，除完整皮肤组还应尽可能采用破损皮肤组进行试验，以充分暴露制剂的毒性反应。

3. 给药部位

一般应选择与临床给药相似的部位，并观察对可能接触到受试物的周围组织的影响。

4. 给药途径

一般应与外用制剂临床拟用途径一致。如不采用临床拟用途径，必须充分说明理由。

5. 给药容量

一般需据预试验确定最适合给药容量。不同动物和给药途径下的最大给药容量可参考相关文献及根据实际情况来确定。

6. 给药浓度、剂量与体积和给药频率

设计给药浓度、剂量与体积和频率时，应根据临床用药情况，并考虑受试动物给药部位的解剖和生理特点，保证受试物在给药部位的有效暴露。可选择包括临床拟用最高浓度的几种不同浓度和频率。如果技术上难以达到临床拟用最高浓度，如皮肤急性毒性试验，不应通过增加厚度来增加给药量，可增加给药面积或在最大给药面积不变的情况下通过改变给药频次进行剂量调整。

给药组剂量可据动物种属、外用制剂特性和潜在的毒性反应性质及强度设置单个或多个剂量，也可通过预试验进行

剂量摸索后确定。其中，在鼻腔给药制剂的急性毒性试验中，如能测出 LD₅₀，则参照非外用制剂急毒试验中 LD₅₀ 测定方法进行。

7. 试验方法

(1) 皮肤用药急性毒性试验方法

① 皮肤脱毛面积

一般于动物背部脱毛，根据实验需要选择不同动物脱毛面积的大小，一般不超过动物体表面积的 10%。

② 皮肤给药面积、皮肤破损

完整皮肤组、破损皮肤组动物均采用相同面积的备皮进行给药。据动物皮肤特点采用适宜方式破损皮肤，破损程度以损伤表皮层为限。

③ 给药方法及时间

局部给药时，应尽可能保证给药剂量的准确性及与局部充分接触的时间。

即：将受试物均匀涂于动物背部完整/破损皮肤的脱毛区，并用适宜方法固定，以确保药物与皮肤充分接触，一般贴敷至少 12 小时（也可根据受试物特点或临床用法用量等设计）后，用温水或适当无刺激溶媒去除残留受试物或赋形剂。

④ 观察时间、频率

给药后，一般连续观察 14 天，据毒性反应情况规定每天观察频率。如果毒性反应出现或恢复较慢，应适当延长观察时间，如观察时间不足 14 天，应充分说明理由。

⑤观察指标

除参照口服制剂急性毒性的一般观察指标外，需要观察皮肤给药的局部反应情况。

⑥结果分析及评价

试验报告应全面客观反映整个试验过程收集的原始资料和信息，应详细描述毒性的主要表现、给药局部皮肤及组织和各主要脏器的大体解剖检查和/或病理组织学检查结果等，并说明数据处理的统计学方法，如用计算机处理数据，应说明所用软件。结果应以清楚、准确的方式来表示。实验结果的判断应与对照组进行比较判断。组织病理学检查报告单或报告应附有发现异常改变的组织病理学照片，并由检查者签名和病理检查单位盖章。

(2) 鼻腔给药急性毒性试验

①给药时间

给予药物后，尽量保证药物与鼻腔接触适当的时间。

②观察时间、频率与指标

除了参照口服制剂急性毒性的一般观察时间、频率、指标外，需采取适当措施观察鼻腔的局部反应情况。

③结果分析及评价

应详细描述毒性的主要表现、鼻腔粘膜及周围组织和主要脏器的大体解剖检查和/或病理组织学检查等，参照非外用制剂急性毒性实验结果分析及评价的要求进行评价。

(3) 直肠、阴道用药急性毒性试验

①给药时间

给予药物后，尽量保证药物与直肠、阴道接触适当的时间。

②观察时间、频率与指标

除了参照口服急性毒性的一般观察时间、频率、指标外，还需要观察直肠、阴道的局部反应情况。

③结果分析及评价

应详细描述毒性的主要表现、直肠/阴道的局部组织和主要脏器的大体解剖检查和/或病理组织学检查等，参照非口服制剂急性毒性实验结果分析及评价的要求进行评价。

四、实验系统选择要求

具体内容可参照长期毒性研究技术指导原则中相关要求。

第二部分 长期毒性研究技术指导原则

一、概述

长期毒性试验是重复给药毒性试验的总称，主要描述动物重复给予受试物后的毒性特征，为非临床安全性评价的重要内容。该试验可为医疗机构制剂的研发提供重要的安全性参考信息并达到以下目的：预测受试物可能引起的临床不良反应，包括不良反应的性质、程度、剂量-反应和时间-反应关系、可逆性等；推测受试物重复给药的临床毒性靶器官或靶组织；预测临床试验的起始剂量和重复用药的安全剂量范围；提示临床试验中需重点监测的指标；为临床试验中的解毒或解救措施提供参考信息。

本指导原则适用于云南省医疗机构中药（民族药）制剂（以下简称“制剂”）的长期毒性试验研究。

二、一般要求

基本原则：云南省医疗机构中药（民族药）制剂情况复杂，本指导原则所提及的内容不可能完全涵盖临床前安全性研究的实际情况，因此开展研究工作时应遵循“具体问题具体分析”的原则。

实验管理：应遵守《药物非临床研究质量管理规范》。

试验设计：应符合随机、对照、重复的原则。

研究机构：必须是已在国内外相关机构注册（或备案）、从事药品安全性评价或毒理研究的具有法人资格的机构。应取得相应实验动物使用许可证，具有相关研究领域的相应设

备设施或者相关资质。

实验环境：应是与实验动物级别相适应的实验环境，并能满足实验动物饲养标准要求。

研究人员：试验项目负责人必须具备相关专业领域副高级及其以上的技术职称；所有参加研究的人员必须接受过相关专业的正规培训或训练。

受试物和对照样品的要求：应当采用制备工艺相对稳定、符合拟申报医疗机构制剂拟定的质量标准草案要求的中试样品（若因特殊情况不能提供中试样品的，需提供充分理由）。注明受试物的名称、来源、批号、含量（或规格）、保存条件及配制方法、配制单位等，并提供受试样品的检验报告。如果由于给药容量或给药方法限制，可采用提取的浸膏/原料药或浓缩液或通过增加给药次数等进行试验。

试验中所用溶媒和/或辅料，应提供批号、规格、生产厂家。对照药物原则上应采用已上市的、适应症相同或类似且疗效公认的药物。

由于中药（民族药）的特殊性，建议试验中使用的受试物采用临用现配的方法配制；如果给药时间较长，建议考察配制后体积是否存在随放置时间延长而膨胀导致给药终浓度不准等因素。

制剂生产和使用过程中，若受试物的工艺及其有关参数发生变化，并可能影响到其安全性，则应根据情况补充进行相应的安全性试验。

三、基本内容

考虑不同制剂其开发背景和研究基础各不相同，制剂的临床前安全性研究内容应根据申报品种的立题依据、临床意义和定位、处方来源、使用历史、有效性与安全性等背景资料进行综合考虑，并参考药品监督管理部门发布的药物研究相关法规和技术指导原则中关于药物安全性评价的相关要求，依据总则中相关要求选择适合动物及给药期限进行长期毒性试验和申报资料准备。

如果处方中的药材配伍不含有违反“十八反十九畏”的规定，不含有“国家规定的 28 种毒性药材”和（或）国家规定及文献报道的相关药材毒性，且急性毒性试验（采用最大给药容量、最大给药浓度）未见明显毒性反应时，可以只开展一种动物（啮齿类）的毒性研究，当出现明显毒性反应时，再据情况考虑开展另一种动物（非啮齿类）的毒性研究。

长期毒性研究内容应尽可能对制剂的临床前安全性进行科学、合理、充分地评价。在具体开展试验时应依据受试物的特性和临床应用特点等情况，按以下各具体要求进行。

（一）口服制剂长期毒性试验

1. 实验动物

（1）种属

通常先进行一种动物（啮齿类，一般为大鼠）的长期毒性试验。当发现明显毒性时，若需进一步研究毒性情况，再采用第二种动物（非啮齿类，一般为 Beagle 犬）进行研究。对于含非标或毒性药材的制剂，需参照总则要求选择一或两种动物进行研究。

（2）级别

应符合国家有关规定的等级要求（SPF 级或清洁级），来源、品系、遗传背景清楚，并具有实验动物质量合格证；一般应选择健康、成年、雌性须未孕的动物。

（3）性别

通常采用两种性别的动物进行试验，雌雄各半。若因特殊情况需采用单性别动物，应阐明其合理性。对于临床单性别用药，则采用对应单一性别的动物即可。

（4）年龄

应据研究期限的长短和受试物的使用人群范围确定动物的年龄。一般情况下，大鼠为 6~9 周龄；Beagle 犬为 6~12 月龄，如受试物拟用于或可能用于儿童，应采用与儿童年龄段相对应的幼年动物。动物年龄应尽量接近，并注明开始给药时动物年龄。

（5）动物数

每组动物数应能满足试验结果分析和评价的需要。一般大鼠可为雌、雄各 10~30 只，Beagle 犬可为雌、雄各 3~6 只。

（6）体重

动物初始给药时体重应均匀且尽量接近。

2. 给药方案

长期毒性试验不能与药效学和其他毒理学研究割裂，试验设计应充分考虑与其他药理毒理研究的试验设计和研究结果的衔接。

（1）给药剂量

一般至少应设 3 个剂量组及 1 个溶媒或辅料对照，据试验情况必要时还需设立空白对照组和/或阳性对照组。

低剂量组原则上应高于动物药效学试验的等效剂量或临床使用剂量的等效剂量和预期的临床治疗剂量；高剂量组原则上应使动物产生明显的毒性反应，甚至可引起个别动物死亡（对于毒性较小的中药，可尽量采用最大可给药量）；在高、低剂量之间至少应再设一个中剂量组，以考察毒性反应剂量-反应关系。

以上仅是剂量设计的一般原则，应根据实际情况进行合理的剂量设计，如出现未预期的毒性反应或不出现毒性反应时，可在设计更长给药期限的长期毒性试验时适当调整剂量。

（2）给药途径

通常情况下给药途径应与临床使用途径一致。如不采用临床使用途径，必须充分说明理由。

（3）给药频率

原则上应每天给药，且每天给药时间应基本相同。对于试验周期为 3 个月或以上长的，每周至少应连续给药 6 天。特殊类型的受试物由于其毒性作用特点和临床给药方案需采取间隔给药等原因，应据具体药物特点设计相应给药频率。

（4）试验期限

长期毒性试验给药期限的长短，通常与拟定的临床疗程

或治疗周期长短、临床适应症、用药人群相关，应充分考虑预期临床的实际疗程。

原则上临床单次用药，需进行 2 周长期毒性试验；临床用药不超过 2 周者，需进行 1 个月长期毒性试验；临床用药超过 2 周者，试验周期应为临床疗程的 3~4 倍。采用啮齿类进行试验的一般最长不超过 6 个月，非啮齿类不超过 9 个月。

针对不同临床疗程和用药方案特点，一般①当受试物预期会长期使用，或用于反复发作性疾病时，应考虑进行啮齿类动物的长期毒性试验，其给药周期应为临床拟用药周期的 4 倍或以上。②当临床适应症有若干项的，应按照临床最长疗程的临床适应症来确定长期毒性试验的给药期限。如临床给药需采用多个疗程，疗程之间间隔时间不足以使受试物可能对机体组织器官造成的损害得以恢复，则需按多个疗程的时间之和作为参照的临床疗程；如疗程间隔时间基本可判断足以使受试物可能对机体组织器官造成的损害得以恢复，则可按单个疗程的时间作为参照的临床疗程。

（5）检测指标

一般需对动物的外观体征、行为活动、腺体分泌、呼吸、粪便性状等进行观察，并据受试物毒性作用和不同动物生长的特点选择适当间隔，测量体重、摄食量和检测血液学、血液生化、电解质的常规指标（参见附表），并对主要脏器组织（包括其它异常脏器组织）进行病理学检查。除上述必需的检测指标外，应根据受试物特点，针对性地选择增加相应

的检测指标或（和）检测项目，如非啮齿类一般可据需要增加粪、尿、心电图或眼科检查等。

特别需要注意的是：①当采用动物为非啮齿类时，应对各组所有动物的器官和组织进行组织病理学检查。②当采用动物为啮齿类时，可先对高剂量组和对照组的器官组织进行组织病理学检查，如果高剂量组出现组织病理学变化时，需对更低剂量组进行组织病理学检查，以确定剂量-反应关系。③若在尸检时发现器官或组织有肉眼可见的病理变化时，应对此脏器或组织进行详细的组织病理学检查。④应注意对脏器和组织的标本取材保存。⑤如发现有异常变化，应附有相应的组织病理学照片。组织病理学检查报告应经检查者签名和病理检查单位盖章。

中药、民族药物复方制剂，成分复杂，靶点多，效应广泛，理论上除了检测附表中所列脏器外，应据所含中药、民族药的性、味、功效、主治等不同情况，以及受试物特性和初步试验结果，增加相应的或更进一步的组织病理学检查，以尽可能的寻找毒性作用靶器官、靶组织。但因中药、民族药复方制剂具有中医药、民族医药理论的指导，有长期应用历史且对其毒性反应有一定的临床认识，如有充分且合理的理由说明所申报的制剂有一定安全性，则所检查的脏器组织可减少为：心、肝、脾、肺、肾、脑、胃、小肠、大肠、垂体、脊髓、骨髓、淋巴结、膀胱、睾丸、附睾（或子宫、卵巢）、胸腺、肾上腺及给药局部组织等其它与受试物毒性作用明确相关的脏器组织。

（6）观察指标的时间和次数

应根据试验期限的长短和受试物的特点而确定试验期间观察指标的时间和次数，原则上应尽早、及时发现出现的毒性反应。

给药前，对动物进行适应性饲养。啮齿类动物至少应进行5天的适应性观察，并对试验动物进行外观体征、行为活动、摄食量和体重检查。非啮齿类动物至少应驯养观察1~2周，并进行体温、心电图、有关血液学和血液生化学指标的检测1~2次。此外，实验动物相关指标的历史背景数据在长期毒性试验中也具有重要的参考意义。

给药期间，对动物的一般状况和体征的观察（行为活动、腺体分泌、呼吸、粪便性状、给药局部反应等），应每天至少观察一次，摄食量和体重应每周至少记录一次。大鼠体重应雌雄分开进行计算。此外，还应根据受试物的特点、在其他试验中已观察到的某些改变或其他的相关信息（如处方中组成成分有关于毒性的文献报道），于试验中增加相应的观察和检测指标。

试验结束时应进行一次全面的检测（血液学指标、血液生化学指标等；非啮齿类动物还应进行体温、眼科检查、心电图、尿液分析等），并进行全面的大体解剖，称重主要脏器、计算脏器系数；进行组织病理学检查并出具附有相应组织病理学照片、经检查者签名和病理检查单位盖章的病理学检查报告。当给药期限较长时，应根据受试物的特点选择合适的时间进行中期阶段性的检测。必要时制备骨髓涂片（非

啮齿类动物通常需要制备），以便当受试物可能对造血系统有影响时进一步进行骨髓的检查。除此外，在给药结束时还应留存部分动物进行停药后恢复性观察，以了解毒性反应的可逆程度和可能出现的延迟性毒性反应，恢复观察期结束时应进行一次全面的检测。

在试验期间，需对濒死或死亡动物及时采集标本进行相关指标检测或（和）组织病理学检查，并分析原因。

3. 结果分析及评价

长期毒性试验的结果应该力求与其他药理毒理研究结果互为印证、说明和补充。试验报告应全面客观反映整个试验过程收集的原始资料和信息，应详细描述毒性的主要表现、大体解剖检查和/或病理组织学检查结果等，并说明数据处理的统计学方法。分析长期毒性试验结果的目的是判断动物是否发生毒性反应，最终可判断人体可能出现的毒性反应。通过描述毒性反应的性质、程度（包括毒性起始时间、程度、持续时间以及可逆性等）和靶器官，确定安全范围，探讨可能的毒性作用机制，从而推断其与人体的相关性。

在分析长期毒性研究结果时应综合考虑数据的统计学意义和生物学意义，正确利用统计学假设检验有助于确定试验结果的生物学意义，需要注意的是具有统计学意义并不一定具有生物学意义。在对长期毒性研究结果进行分析时，应对异常数据进行合理的解释。如果大鼠试验结果显示药物具有明显毒性作用，应提供受试物对非啮齿类动物的长期毒性试验结果，并判断毒性反应是否存在种属差异。

由于动物和人体的实际差异，动物长期毒性研究的结果一般不会完全再现于人体临床试验。但如果没有试验或文献依据证明受试物对动物的毒性反应与人体无关，在进行制剂评价时必须首先假设人最为敏感，长期毒性研究中动物的毒性反应将会在临床试验中再现。

总之，在对长期毒性研究结果进行评价时，应结合受试物的药学特点、药效学和其它毒理学研究的结果以及医疗机构制剂临床已取得的研究结果和应用经验，进行综合评价，并分析讨论需在临床、质量可控性研究中注意的问题。

【附表】

长期毒性试验中必须检测的指标

1. 血液学指标

● 红细胞计数	● 血红蛋白
● 红细胞容积	● 平均红细胞容积
● 平均红细胞血红蛋白	● 平均红细胞血红蛋白浓度
● 网织红细胞计数	● 白细胞计数及其分类
● 血小板计数	● 凝血酶原时间

2. 血液生化学指标

● 天门冬氨酸氨基转换酶	● 丙氨酸氨基转换酶
● 碱性磷酸酶	● 肌酸磷酸激酶
● 尿素氮	● 肌酐
● 总蛋白	● 白蛋白
● 血糖	● 总胆红素
● 总胆固醇	● 甘油三酯
● γ -谷氨酰转移酶（非啮齿类动物）	● 钾离子浓度
● 氯离子浓度	● 钠离子浓度

3. 尿液分析指标

非啮齿类动物尿液分析指标	
● 尿液外观	● 比重
● pH 值	● 尿糖
● 尿蛋白	● 尿胆红素
● 尿胆原	● 酮体
● 潜血	● 白细胞

4. 组织病理学检查指标

长期毒性试验中需称重并计算脏器系数的器官

●脑	●心脏
●肝脏	●肺脏
●肾脏	●肾上腺
●胸腺	●脾脏
●睾丸	●附睾
●子宫	●卵巢

长期毒性试验中需进行组织病理学检查的脏器、组织

●脑（大脑、小脑、脑干）	●脊髓（颈、胸、腰段）
●垂体	●胸腺
●甲状腺	●甲状旁腺
●食管	●唾液腺
●胃	●小肠和大肠
●肝脏	●胆囊*
●肾脏	●肾上腺
●脾脏	●胰腺
●气管	●肺
●主动脉	●心脏
●附睾	●睾丸
●卵巢	●子宫
●前列腺	●乳腺
●坐骨神经	●膀胱
●眼（眼科检查发现异常时）*	●视神经*
●给药局部	●骨髓
●淋巴结（包括给药局部淋巴结、肠系膜淋巴结）	

注：*为啮齿类动物，可不进行组织病理学检查的组织或器官。

（二）非口服途径制剂长期毒性试验

非口服途径药物主要指：经皮肤、粘膜、腔道、血管等非口服途径给药的制剂。本指导原则主要介绍皮肤给药制剂的长期毒性试验，直肠、阴道用药长期毒性试验和其它组织器官用药的长期毒性试验可参照本原则相应内容，以及国家食品药品监督管理局颁布的相关技术指导原则及有关技术要求。

1. 皮肤用药长期毒性试验

皮肤用药长期毒性试验是指观察动物皮肤长期接触受试物后，对皮肤组织或经皮肤渗透对机体产生的毒性反应和反应的可逆程度，寻找毒性靶器官。

（1）实验动物

①种属、级别

应尽可能选择与人类皮肤等反应比较相近的动物，如家兔、小型猪，也可据制剂和试验特点及需要选用豚鼠以及大鼠。

采用动物应符合国家有关规定的等级要求（清洁级及以上），来源、品系、遗传背景清楚，具有实验动物质量合格证。

②动物数、性别

应据动物种属和研究目的及给药期限确定所需动物数，每组动物数应符合试验方法及结果分析评价的需要。一般家兔每组至少 6 只，豚鼠、大鼠每组至少 10 只，雌雄各半。

③年龄

通常采用健康成年动物进行试验。如果受试物拟用于或可能用于儿童或老年人，建议采用与儿童或老年人年龄段相对应的幼年动物。

④体重

一般家兔体重 2kg、小型猪 4~6kg、豚鼠 300g、大鼠 200g 左右为宜。

（2）实验动物分组

一般情况下，至少应设 3 个剂量组、溶媒和/或赋形剂

对照组。考虑外用制剂临床使用中有可能应用于破损或近似破损皮肤，因此上述各实验组需同时设置完整皮肤和破损皮肤组，以充分暴露制剂的毒性反应。

（3）给药部位

一般应选择与临床给药相似的部位，并观察对可能接触到受试物的周围组织的影响。

（4）给药途径

一般需与外用制剂临床拟用途径和方式一致，如不采用临床拟用途径，必须充分说明理由。

（5）给药容量

一般需据预试验确定皮肤给药面积最适合给药容量或承载量。不同动物和给药途径及方式下的最大给药容量可参考相关文献及根据实际情况来确定。

（6）给药浓度、剂量与体积和给药频率

设计给药浓度、剂量与体积和频率时，应根据临床用药情况，并考虑不同受试动物给药部位的解剖和生理特点，保证受试物在给药部位的有效暴露。可选择包括临床拟用最高浓度的几种不同浓度和频率。如果技术上难以达到临床拟用最高浓度，不应通过增加给药局部药物厚度来增加给药量，可增加给药面积或在最大给药面积不变的情况下通过改变给药频次进行剂量调整。

给药组剂量可通过预试验进行剂量摸索后确定，可据动物种属、制剂特性和潜在的毒性反应性质及强度设置多个剂量，对于临床使用中未见不良反应、急性毒性试验也无明显

毒性反应的制剂，可直接采用近似最大给药剂量或单剂量进行试验，但需充分说明理由。

（7）试验方法

①皮肤脱毛面积

一般于动物背部脱毛，可根据实验需要选择脱毛面积的大小，一般不超过动物体表面积的 10%。

②皮肤给药面积、皮肤破损

完整皮肤组、破损皮肤组动物均采用相同面积的备皮进行给药，给药面积一般为动物体表面积的 10%。

据动物皮肤特点采用适宜方式破损皮肤，破损程度以损伤表皮层为限。

③给药方法及时间

局部给药时，应尽可能保证给药剂量的准确性及与局部充分接触的时间。

即：将受试物均匀涂于动物背部完整/破损皮肤的脱毛区，并用适宜方法固定，以确保药物与皮肤充分接触，一般需保持接触 4~6 小时（也可根据受试物特点或临床用法用量等设计）后，用温水或适当无刺激溶媒去除残留受试物或赋形剂。

④给药时间、期限及频率

参照口服制剂长期毒性试验的一般原则。

⑤观察指标、时间和频率

除增加给药部位皮肤及其组织乃至全身皮肤变化和皮肤及其周围组织的组织病理学检查外，其余观察和检测指标

均参照口服制剂长期毒性试验的一般原则。

(8) 结果及分析

除全身毒性反应的结果分析应参照口服制剂长期毒性试验的一般原则，应详细分析并重点评价给药局部及其周围组织的毒性或/和不良反应情况。

2. 直肠、阴道用药长期毒性试验

直肠、阴道用药长期毒性试验是指观察受试物经直肠或阴道反复多次给药后对动物产生的毒性反应或死亡情况。

(1) 试验动物

选择大鼠或兔，雌雄各半。动物数可参照口服和皮肤给药长期毒性试验。

(2) 给药剂量及组别

一般应设计3个剂量组，同时还应设赋形剂或空白对照组。

(3) 给药时间

可参照口服和皮肤给药长期毒性试验的一般原则。

(4) 观察指标

除了参照口服和皮肤给药长期毒性试验的一般原则外，还应特别注意观察直肠或阴道黏膜及其周围组织的一般情况、组织病理学检查结果等。

(5) 结果及分析

参照口服和皮肤给药长期毒性试验要求的一般原则。

四、实验系统选择要求

处方组成含有法定标准中标识有毒性或现代毒理学证

明有毒性的药材、含有十八反和十九畏配伍禁忌的，应采用啮齿类动物（如大鼠）、非啮齿类动物（如 Beagle 犬）两种动物进行长期毒性试验；处方组成药味用量超过药品标准规定的，一般可先进行一种啮齿类动物（如大鼠）长期毒性试验，若制剂具有较明显毒性作用，还需再进行一种非啮齿类动物（如 Beagle 犬）的长期毒性试验。

对于非口服制剂，应充分考虑临床人拟给药部位组织特点和给药方式等影响因素，尽可能选择能满足毒性研究和结果评价的动物，如眼刺激试验一般选择家兔，皮肤刺激试验一般选择与人皮肤较为接近的家兔、小型猪、大鼠等（具体可参照刺激性指导原则相关内容）。

第三部分 刺激性研究技术指导原则

一、概述

刺激性是指药物制剂经皮肤、粘膜、腔道等非口服途径给药，对用药局部产生的刺激性（包括红肿、充血、渗出、变性或坏死等局部反应），为医疗机构制剂临床前安全性评价的组成部分。药物的原形及其代谢物、辅料、有关物质及理化性质（如 pH 值、渗透压等）均有可能引起刺激性的发生，因此药物在临床应用前应研究其制剂在给药部位使用后引起的局部刺激性和/或全身毒性，以提示临床应用时可能出现的刺激性反应及其靶器官、安全范围，为制剂的研发提供安全性参考信息。

本指导原则适用于云南省医疗机构中药（民族药）制剂（以下简称“制剂”）的刺激性试验研究。

二、一般要求

基本原则：云南省医疗机构中药（民族药）制剂情况复杂，本指导原则所提及的内容不可能完全涵盖临床前安全性研究的实际情况，因此开展研究工作时应遵循“具体问题具体分析”的原则。

实验管理：应遵守《药物非临床研究质量管理规范》。

试验设计：应符合随机、对照、重复的原则。

研究机构：必须是已在国内外相关机构注册（或备案）、从事药品安全性评价或毒理研究的具有法人资格的机构。应取得相应实验动物使用许可证，具有相关研究领域的相应设

备设施或者相关资质。

实验环境：应是与实验动物级别相适应的实验环境，并能满足实验动物饲养标准要求。

研究人员：试验项目负责人必须具备相关专业领域副高级及以上的技术职称；所有参加研究的人员必须接受过相关专业的正规培训或训练。

受试物和对照样品的要求：应当采用制备工艺相对稳定、符合拟申报医疗机构制剂拟定的质量标准草案要求的中试样品（若因特殊情况不能提供中试样品的，需提供充分理由）。注明受试物的名称、来源、批号、含量（或规格）、保存条件及配制方法、配制单位等，并提供受试样品的检验报告。如果由于给药容量或给药方法限制，可采用提取的浸膏/原料药或浓缩液或通过增加给药次数等进行试验。

试验中所用溶媒和/或辅料，应提供批号、规格、生产厂家。对照药物原则上应采用已上市的、适应症相同或类似且疗效公认的药物。

由于中药（民族药）的特殊性，建议试验中使用的受试物采用临用现配的方法配制；如果给药时间较长，建议考察配制后体积是否存在随放置时间延长而膨胀导致给药终浓度不准等因素。

制剂生产和使用过程中，若受试物的工艺及其有关参数发生变化，并可能影响到其安全性，则应根据情况补充进行相应的安全性试验。

三、基本内容

考虑药物制剂的开发背景和研究基础各不相同，在进行刺激性试验研究之前应进行文献查阅，根据申报品种的立题依据、临床意义、处方来源、使用历史、有效性与安全性等背景资料进行综合考虑。研究内容应尽可能对制剂的临床前安全性进行科学、合理、充分地评价。在具体开展试验时应据受试物的特性和临床应用特点等，按以下各具体要求进行。

（一）实验动物

1. 种属

应选择与人类皮肤、粘膜等受试部位组织比较相近的动物，如兔、小型猪等，也可选用豚鼠等，但需阐明合理性。

2. 级别

应符合国家有关规定的等级要求（清洁级及以上），来源、品系、遗传背景清楚，具有实验动物质量合格证。

3. 动物数

根据动物种属和研究目的确定所需的动物数，但应符合试验方法及结果分析评价的需要。

4. 性别

通常采用两种性别的动物进行试验，雌雄各半。若因特殊情况需采用单性别动物进行试验，应阐明其合理性。对于临床单性别的用药，则采用对应单性别动物即可。

5. 年龄

通常采用健康成年动物进行试验。如果受试物拟用于或可能用于儿童或老年人群，建议采用与儿童或老年年龄段相

对应的幼年或老年动物进行试验，并说明理由。

（二）给药途径

通常情况下给药途径应与临床用药途径一致。如不采用临床拟用途径，必须充分说明理由。

（三）方法选择和给药剂量

1. 给药部位

一般应选择与临床给药相似的部位，并观察对可能接触到受试物的周围组织的影响。

2. 对照组

应设氯化钠注射液和/或溶媒和/或赋形剂作为阴性对照。

3. 给药浓度、剂量与体积

可选择几种不同浓度，但至少应包括临床拟用最高浓度。如果技术上难以达到临床拟用最高浓度，如皮肤刺激性试验，在给药面积不变的情况下，可通过改变给药频次进行剂量调整，而不应通过增加厚度来达到增加给药量的目的。

设计给药浓度、剂量与体积时，应根据临床用药情况，并考虑受试动物给药部位的解剖和生理特点，保证受试物在给药部位的有效暴露。

4. 给药时间、频率与周期

给予药物后，尽量保证药物与给药局部组织接触时间。

应根据临床用药情况，设计合理的给药频率与周期。凡临床用药超过1周的受试物要进行多次给药刺激试验，一般连续给药在1周以上，但最长不超过4周。

建议进行恢复期观察，同时评价给药局部及周围组织毒性反应的可逆性。

5. 观察时间及指标

(1) 肉眼观察：应详细描述局部反应，包括红斑、水肿、充血程度及范围等，可计分表示。同时观察动物的一般状态、行为、体征等。

(2) 组织病理学检查：应详细描述给药部位的病理变化，并进行分析、判断或/和评分。必要时提供附有阳性改变的组织病理学照片且经检查者签名、病理检查单位盖章的组织病理学检查报告。

6. 统计方法

应根据具体实验模型和试验方法选择合适的统计方法。

(四) 试验方法

以下试验方法仅供参考。具体实施过程中应根据受试物的特点采用国内外公认的科学合理的试验方法，不应仅限于以下试验方法。

1. 皮肤刺激性试验

皮肤刺激试验是指观察受试物短期接触动物皮肤后，在规定时间内对动物皮肤所产生的刺激反应及其它毒性反应。

(1) 实验动物及分组

一般选兔，每组动物数至少 4 只，也可选用其它种属的动物如小型猪等，小型猪每组至少 4 只；每组动物一般雌、雄各半。

应设阴性或赋形剂对照，各试验组应采用相同备皮面积

的正常皮肤和破损皮肤进行局部皮肤刺激性试验，以充分暴露制剂的刺激性及可能的全身毒性，并同时观察制剂对破损皮肤的刺激作用，其中药物组应包括临床用药浓度组。

（2）给药方法

一般应采用同体左右侧自身对比法进行试验。

①备皮

试验前 1 天于拟给药局部区域（通常在背部）皮肤进行脱毛处理（可剪、剃或用适宜的脱毛剂）。根据制剂的特点，一般在动物背部左右两侧去毛，范围视受试物的特性而定，一般左、右侧各 $3\text{ cm} \times 3\text{ cm} \sim 5\text{ cm} \times 5\text{ cm}$ 。

②皮肤破损

完整皮肤在给药前应检查去毛皮肤是否有损伤，有损伤的皮肤不宜进行试验；皮肤破损操作时，可在拟给药部位用砂纸磨或其它适当器具划“井”字或一定间距的“网格”，破损程度以损伤表皮层为限。

③给药方法及时间、期限

一般取受试物 0.5mL 或 0.5g 直接涂或敷（橡皮膏则直接粘贴）于破损皮肤和完整皮肤一侧拟给药处，再以敷料覆盖固定[一般可采用二层纱布（ $2.5\text{ cm} \times 2.5\text{ cm}$ ）和一层玻璃纸或类似物覆盖，再用无刺激性胶布或绷带加以固定]。

贴敷或受试物与皮肤接触时间可根据临床用药时间而定，且应确保受试物在局部的有效暴露浓度和时间（一般不少于 4 小时）。贴敷结束后，除去受试物并用无刺激性溶媒（如温水）清洁给药部位。

多次给药皮肤刺激性试验应连续在同一部位给药，每次给药时间尽量相同，给药期限一般不超过4周。

(3) 观察指标

重点观察给药局部皮肤的反应，如红斑与水肿。通常在单次给药或多次给药末次贴敷去除药物后30~60分钟，24、48和72小时进行观察、评分，并按相关皮肤刺激反应进行评分（参考表1）；其中，多次给药需在每天每次给药前及去除药物后适当时间进行观察，停药后每天观察1次；具体观察时间需根据受试物的特点和刺激性反应情况选择。

若观察中存在持久性损伤，应延长观察期限以评价恢复情况和时间，延长期一般不超过2周。必要时在观察结束动物安乐死，取给药局部皮肤按上述基本内容要求进行组织病理学检查并提供病理检查报告和相应组织病理学照片。

(4) 结果及分析

根据每只动物每次的评分，计算各组每一时间点皮肤反应积分的平均值（参照表1）和/或观察期限内每天每只动物刺激积分均值（参照表2）进行刺激强度评价。

表1 皮肤刺激反应评分标准

刺激反应	分值
红斑	
无红斑	0
轻度红斑（勉强可见）	1
中度红斑（明显可见）	2
重度红斑	3
紫红色红斑到轻度焦痂形成	4
水肿	
无水肿	0
轻度水肿（勉强可见）	1
中度水肿（明显隆起）	2
重度水肿（皮肤隆起1mm，轮廓清楚）	3
严重水肿（皮肤隆起1mm以上并有扩大）	4
最高总分值 8	

表 2 皮肤刺激强度评价标准

分值	评价
0 ~ 0.49	无刺激性
0.5 ~ 2.99	轻度刺激性
3.0 ~ 5.99	中度刺激性
6.0 ~ 8.00	重度刺激性

2. 眼刺激试验

眼刺激试验是指观察受试物对动物眼和粘膜的原发性刺激作用。

(1) 实验动物及分组

一般首选兔，体重 2~3kg；每组兔数量至少 4 只，雌雄各半。应设阴性对照（生理盐水）组，据情况增设赋形剂对照组。

(2) 给药方法及时间、期限

可采用同体左右侧自身对比法。

即：一只眼给受试物，另一只眼给阴性或赋形剂做对照。一般给药眼每只滴入 0.05~0.1mL 或涂敷 0.1g 受试物，给药后应使兔眼闭合 10 秒钟左右或适当时间，以保证药物充分暴露。

据受试物临床拟用方法及期限确定动物给药时间、频率及期限。凡临床用药超过 1 周的受试物应进行多次给药刺激试验，每天给药次数应不少于临床用药频率，连续给药 1 周以上。

(3) 观察指标

根据受试物的特点和刺激性反应选择适当的观察时间。通常为每天给药前以及单次给药后或多次给药末次给药后 1、2、4、24、48 和 72 小时，观察眼的局部反应情况。一般

采用裂隙灯进行眼刺激反应检查，如角膜透明度和虹膜纹理改变等，也可根据刺激性反应情况采用其他的合适器械。在整个观察过程中应进行荧光素钠染色检查，以了解角膜损害情况。观察结束动物安乐死，取眼及周围组织进行组织病理学检查并提供病理检查报告和相应组织病理学照片。

每次检查应记录眼部异常反应，并参考表 3 进行计算分值，如存在持久性损伤，应延长观察期限，一般不超过 21 天。

（4）结果及分析

按眼刺激反应分值标准（表 3），将每一个观察时间每一动物的眼角膜、虹膜和结膜的刺激反应分值相加得总积分，将一组的积分总和除以动物数，即得最后分值，再参照表 4 判断眼刺激性及其程度。

表 3 眼刺激反应分值标准

眼刺激反应	分值
角膜	
无混浊	0
散在或弥漫性混浊，虹膜清晰可见	1
半透明区易分辨，虹膜模糊不清	2
出现灰白色半透明区，虹膜细节不清，瞳孔大小勉强可见	3
角膜不透明，虹膜无法辨认	4
虹膜	
正常	0
皱褶明显加深、充血、肿胀，角膜周围轻度充血，瞳孔对光仍有反应	1
出血/肉眼可见坏死/对光无反应（或其中一种）	2
结膜	
充血（指睑结膜和球结膜）	
血管正常	0
血管充血呈鲜红色	1
血管充血呈深红色，血管不易分辨	2
弥漫性充血呈紫红色	3
水肿	
无水肿	0

轻微水肿（含眼睑）	1
明显水肿伴部分眼睑外翻	2
水肿至眼睑近半闭合	3
水肿至眼睑超过半闭合	4
分泌物	
无分泌物	0
少量分泌物	1
分泌物使眼睑和睫毛潮湿或粘着	2
分泌物使整个眼区潮湿或粘着	3
最大总积分	16

表 4 眼刺激性评价标准

分值	评价
0~3	无刺激性
4~8	轻度刺激性
9~12	中度刺激性
13~16	重度刺激性

3. 鼻腔给药刺激性试验

鼻腔给药刺激性试验是指观察受试物一次或多次滴入、吸入后对动物所产生的局部刺激作用和全身反应状况。

（1）实验动物及分组

选择大鼠、豚鼠或兔，大鼠、豚鼠体重 250~300g，家兔体重 2~3kg。每组动物数分别为兔至少 4 只、大鼠或豚鼠至少 6 只；雌雄各半。

一般应设置三个剂量组，据情况同设赋形剂或空白对照组/阴性对照（生理盐水）组。

（2）给药方法及时间、期限

根据受试物特点，采用合适的方法将受试物经动物鼻腔给予后，尽量保证药物接触鼻腔时间。

据受试物临床拟用方法及期限确定动物给药时间、频率及期限。临床用药超过 1 周的受试物应进行多次给药刺激试验，每天给药次数应不少于临床用药频率，连续给药在 1 周

以上。

(3) 观察指标

给药后观察动物全身状况（如呼吸、循环、中枢神经系统）及局部刺激症状（如哮喘、咳嗽、呕吐、窒息等症状）等。单次给药 24 小时后或多次给药停药后 24 小时动物安乐死，重点观察呼吸道局部（鼻、喉、气管、支气管）粘膜组织有无充血、红肿等现象，并对上述呼吸道局部粘膜组织进行病理组织学检查并提供相应病理学检查报告和组织病理学照片。

(4) 结果及分析

将观察结果与对照组进行比较，并结合组织病理学检查结果对受试物的刺激性及其程度进行分析判断。

4. 口腔给药刺激性试验

口腔给药刺激性试验是指观察受试物一次给予后对动物口腔粘黏膜所产生的刺激性作用。

(1) 实验动物及分组

首选金黄地鼠，也可选兔，金黄地鼠体重 250~300g，家兔体重 2~3kg。每组动物数分别为兔 6 只、金黄地鼠 10 只；雌雄各半。

一般设一个制剂剂量组，可视受试物特点增设一个高剂量组，并据情况同设阴性对照组或/和溶媒对照、赋形剂对照组；此外，可据受试物毒性暴露情况可采用破损粘膜进行试验。

(2) 给药方法及时间、期限

根据受试物特点，可采用左、右侧颊囊自身对照的方法，也可分别设不同试验组进行试验。给药前先用生理盐水清洗颊囊，再将供试品置于动物颊囊极低/深处，尽量保持接触至少 4 小时。若受试物为液体，则可在重量为 0.02g 的消毒棉球注入 1.5mL 药液后再置入颊囊。其中，给药前需对动物麻醉后再进行颊囊粘膜的破损操作。

据受试物临床拟用方法及期限确定动物给药时间、频率及期限。临床用药超过 1 周的受试物应进行多次给药刺激试验，每天给药次数应不少于临床用药频率，连续给药在 1 周以上。

(3) 观察指标

在每次给药前及去除药物或取出棉球后肉眼观察颊囊，按表 5 判定动物每一观察期颊囊的刺激反应情况；于末次去除药物或取出棉球后 24 小时动物安乐死，取两侧颊囊局部给药组织（包括喉部粘膜及下层组织）进行病理组织学检查，按表 6 病理反应评分标准计算每只动物病理反应分值，再按表 7 进行病理反应分级。据检查结果提供组织病理学检查报告和照片。

表 5 口腔黏膜临床表现分级

表现	反应
无红斑	无
明显红斑	轻度
中度红斑	中度
重度红斑（深红）～轻度疤痕形成（包括糜烂及溃疡）	重度

表 6 口腔黏膜组织病理反应评分标准

反应	说明	评分
上皮	正常	0
	细胞变性或变扁平	1

	化生	2
	局部糜烂	3
	广泛糜烂	4
白细胞浸润（每个高倍视野）	无	0
	极小 < 25 个	1
	轻度 26 ~ 50 个	2
	中度 51 ~ 100 个	3
	重度 > 100 个	4
血管充血	无	0
	极少	1
	轻度	2
	中度	3
	重度伴有血管破裂	4
水肿	无	0
	极少	1
	轻度	2
	中度	3
	重度	4

表 7 病理反应分级

反应评分	等级
0 ~ 4	无
5 ~ 8	轻度
9 ~ 11	中度
12 ~ 16	重度

（4）结果及分析

①将观察结果与对照组进行比较和判断。若试验动物中，10 只动物有 3 只或 3 只以上临床评价为重度反应，即可认为具有口腔黏膜刺激性。

②除上述情况外，均以病理组织学分级为准，即：

试验动物中，10 只动物有 1 只或 1 只以上等级为重度，则认为供试品具有口腔黏膜刺激性；

试验动物中，10 只动物有 3 只或 3 只以上等级为中度，则认为供试品具有口腔黏膜刺激性；

试验动物中，10 只动物有 5 只或 5 只以上等级为轻度，则认为供试品具有口腔黏膜刺激性；

试验动物中，等级为轻度和中度的动物数总和为 4 只或 4 只以上，则认为供试品具有口腔黏膜刺激性；

除上述情况外，均认为供试品无口腔黏膜刺激性。

5. 直肠、阴道用药刺激性试验

直肠、阴道用药急性毒性试验是指观察动物直肠或阴道一次或多次接触受试物后所产生的毒性反应或死亡情况。

(1) 实验动物及分组

可选择大鼠、兔或犬（其中直肠常选兔或犬），大鼠体重 250~300g，家兔体重 2~3kg；每组动物数分别为兔至少 4 只、大鼠至少 6 只、犬至少 4 只；雌雄各半。

一般应设计三个剂量组，据情况同设赋形剂或空白对照组/阴性对照（生理盐水）组。

(2) 给药方法及时间、期限

据受试药特性及临床拟用法用量，尽可能采用与临床一致的途径和/或相似方法给予药物，给药容积可参考临床拟用情况或不同动物种属的最大给药量，以尽可能暴露受试物毒性和刺激性，给予后应尽量保证药物在腔道的停留时间（阴道给药至少 4 小时，直肠给药至少 2~4 小时），必要时采用适合方式封闭一定时间。

给药频率和期限需根据临床应用情况确定。临床用药超过 1 周的受试物应进行多次给药刺激试验，每天给药次数应不少于临床用药频率，通常每天 1~2 次，至少 7 天。

（3）观察指标

直肠用药刺激试验中，每天给药前后应观察动物的临床表现（如疼痛症状）和肛门区域及肛门括约肌、粪便（包括血、粘液）等异常。

阴道用药刺激试验中，每天给药前后应观察动物的临床表现（如疼痛症状）和阴道部位、阴道分泌物（如血、粘液）等是否异常。

上述试验末次给药后 24 小时动物安乐死、解剖，肉眼主要观察直肠/阴道的给药局部组织有无充血、水肿等现象，若有，则需进行肛周组织/阴道及生殖系统的病理组织学检查，并据检查结果提供组织病理学检查报告和照片。

（4）结果及分析

将观察结果与对照组进行比较判断，并结合组织病理学检查结果对受试物的刺激性及其程度进行分析判断。

6. 皮肤给药光毒性（光刺激性）试验

光毒性是由光诱导的非免疫性的皮肤对光的反应，是指药物吸收的光能量在皮肤中释放导致皮肤损伤的作用。

皮肤给药光毒性试验的目的是观察受试物接触皮肤或应用后遇光照射是否有光毒性反应。临床表现与晒伤相似，表现为红斑、水肿、皮肤瘙痒和色素沉着，严重者可产生局部坏死、溃烂或表皮脱落。

（1）实验动物及分组

通常采用白色豚鼠；每组动物数至少 6 只，雌雄各半。

应设阴性、阳性对照组和受试物不同剂量组，至少包括临床用药浓度。

（2）给药方法及时间

试验前按皮肤刺激性试验中相关要求进行动物备皮后，涂敷药物。给药 30 分钟后覆盖固定，UV 光源照射（UVA 波长为 320-400nm，如含 UVB，其剂量不得超过 0.1J/cm²）。

（3）观察指标

上述试验结束后分别于 1、24、48 和 72 小时观察皮肤是否出现与晒伤相似的症状反应，根据表 8 计算评分。

（4）结果及分析

单纯涂受试物而未经照射区域未出现皮肤反应，而涂受试物后经照射的区域出现皮肤反应分值之和 ≥ 2 的动物数 ≥ 1 只时，可判为受试物具有光毒性。

表 8 皮肤反应的评分标准

红斑和焦痂形成	分值	水肿形成	分值
无红斑	0	无水肿	0
非常轻的红斑，勉强可见	1	非常轻度水肿，勉强可见	1
明显的红斑	2	轻度水肿（边缘清晰）	2
中度至重度的红斑	3	中度水肿（皮肤隆起约 1mm）	3
重度红斑（鲜红色）至轻度焦痂形成（深层损伤）	4	重度水肿（皮肤隆起大于 1mm，并超过涂受试物的区域）	4

第四部分 过敏性研究技术指导原则

一、概述

过敏性又称超敏反应，指机体受同一抗原再刺激后产生的一种表现为组织损伤或生理功能紊乱的特异性免疫反应。过敏性试验是观察动物接触受试物后的全身或局部过敏反应。为医疗机构制剂临床前安全性评价的组成部分。药物的原形及其代谢物、辅料、有关物质及理化性质（如 pH 值、渗透压等）均有可能引起过敏性的发生，因此药物在临床应用前应研究其制剂在给药部位使用后引起的局部和/或全身过敏性，以提示临床应用时可能出现的过敏性反应、程度及安全范围，可为制剂的研发提供安全性参考信息。

本指导原则适用于云南省医疗机构中药（民族药）制剂（以下简称“制剂”）的过敏性试验研究。

二、一般要求

基本原则：云南省医疗机构中药（民族药）制剂情况复杂，本指导原则所提及的内容不可能完全涵盖临床前安全性研究的实际情况，因此开展研究工作时应遵循“具体问题具体分析”的原则。

实验管理：应遵守《药物非临床研究质量管理规范》。

试验设计：应符合随机、对照、重复的原则。

研究机构：必须是已在国内外相关机构注册（或备案）、从事药品安全性评价或毒理研究的具有法人资格的机构。应取得相应实验动物使用许可证，具有相关研究领域的相应设

备设施或者相关资质。

实验环境：应是与实验动物级别相适应的实验环境，并能满足实验动物饲养标准要求。

研究人员：试验项目负责人必须具备相关专业领域副高级及以上的技术职称；所有参加研究的人员必须接受过相关专业的正规培训或训练。

受试物和对照样品的要求：应当采用制备工艺相对稳定、符合拟申报医疗机构制剂拟定的质量标准草案要求的中试样品（若因特殊情况不能提供中试样品的，需提供充分理由）。注明受试物的名称、来源、批号、含量（或规格）、保存条件及配制方法、配制单位等，应提供受试样品的检验报告。如果由于给药容量或给药方法限制，可采用提取的浸膏/原料药或浓缩液或通过增加给药次数等进行试验。

试验中所用溶媒和/或辅料，应提供批号、规格、生产厂家。对照药物原则上应采用已上市的、适应症相同或类似且疗效公认的药物。

由于中药（民族药）的特殊性，建议试验中使用的受试物采用临用现配的方法配制；如果给药时间较长，建议考察配制后体积是否存在随放置时间延长而膨胀导致给药终浓度不准等因素。

制剂生产和使用过程中，若受试物的工艺及其有关参数发生变化，并可能影响到其安全性，则应根据情况补充进行相应的安全性试验。

三、基本内容

药物制剂的开发背景和研究基础各不相同，在进行过敏性试验研究之前应进行文献查阅，根据申报品种的立题依据、临床意义、处方来源、使用历史、有效性与安全性等背景资料进行综合考虑。各研究内容应尽可能对制剂的临床前安全性进行科学、合理、充分地评价。在具体开展试验时应根据受试物的特性和临床应用特点等，按以下各具体要求进行。

（一）实验动物

1. 种属

一般选豚鼠，250g 左右为宜；每组动物的数量 10 只左右，雌雄各半。

2. 级别

应符合国家有关规定的等级要求（清洁级及以上），来源、品系、遗传背景清楚，具有实验动物质量合格证。

3. 动物数

根据动物种属和研究目的确定所需的动物数，但应符合试验方法及结果分析评价的需要。

4. 性别

通常采用两种性别的动物进行试验，雌雄各半。若因特殊情况需采用单性别动物进行试验，应阐明其合理性。对于临床单性别的用药，则采用对应单性别动物即可。

5. 年龄

通常采用健康成年动物进行试验。如果受试物拟用于或可能用于儿童或老年人群，建议采用与儿童或老年年龄段相

对应的幼年或老年动物进行试验，并说明理由。

（二）给药途径

通常情况下给药途径应与临床用药途径一致。如不采用临床使用途径，必须充分说明理由。

（三）方法选择和给药剂量

进行何种过敏性试验应根据药物特点、临床适应症、过敏反应发生机制、影响因素等确定。

通常经皮给药制剂可选择进行主动皮肤过敏试验（Active Cutaneous Anaphylaxis, ACA），被动皮肤过敏试验（PCA），豚鼠封闭斑贴试验（BuehlerTest）、最大化试验（GPMT）或其他合理的试验方法如小鼠局部淋巴结试验（Murine Local Lymph Node Assay, LLNA）等。本指导原则重点介绍主动皮肤过敏试验，被动皮肤过敏试验，豚鼠封闭斑贴试验、最大化试验（GPMT），简单介绍皮肤光敏反应，其它方法可参照国家食品药品监督管理局颁布的相关技术指导原则及有关技术要求。

1. 给药部位

一般应选择与临床给药相似的部位，并观察对可能接触到受试物的周围组织的影响。

2. 对照组

应设阴性对照（如氯化钠注射液和/或溶媒和/或赋形剂对照），并设阳性对照组，推荐的阳性对照物有巯基苯并噻唑，苯佐卡因，二硝基氯苯，331 环氧树脂等，也可以据情况使用其他的阳性对照物。

3. 给药浓度、剂量与体积

受试物组至少设 2 个剂量,但应包括临床使用最高浓度。

药物剂量取决于所选择的方法,一般致敏剂量应当足够高,以产生轻微的刺激性的,激发剂量为不产生刺激性的最高剂量。

设计给药浓度、剂量与体积时,应根据临床用药情况,并考虑受试动物给药部位的解剖和生理特点,保证受试物在给药部位的有效暴露,经皮给药的受试物则应保证在局部的有效暴露浓度和时间。

注:试验中,若受试物为膏剂或液体,则一般不稀释;若受试物为固体粉末,则需与适量水或赋形剂混匀,以保证受试物与皮肤的良好接触。

4. 给药频率与周期

据所采用试验方法确定。

5. 观察指标及时间

(1) 全身或局部过敏反应

主要观察敷药区皮肤的反应,如红斑与水肿等,并按相关标准进行评分。必要时提供相应的组织病理学照片。测定开始和结束时的动物体重。

(2) 体重

分别在试验开始、试验中适当时间和试验结束测定动物体重,以了解体重变化情况。

6. 统计方法

应根据具体实验模型和试验方法选择合适的统计方法。

（四）试验方法

以下试验方法仅供参考。具体实施过程中应根据受试物的特点采用国内外公认的科学合理的试验方法，不应仅限于以下试验方法。

1. 主动皮肤过敏试验（ACA）

（1）实验动物及分组

一般选用豚鼠，体重为 300～400g。每组动物的数量至少 6 只，雌雄各半。

应设阴性、阳性对照组和受试物不同剂量组，至少包括临床拟用最高剂量或浓度。阴性对照组给予同体积的溶媒，阳性对照组一般给予牛血清白蛋白或卵白蛋白或已知致敏阳性物质。

（2）受试物的要求

应与临床拟用制剂一致，为含活性成分和赋形剂或含透皮促进剂的混合制剂。若受试物为膏剂或液体，则一般不稀释；若受试物为固体粉末，则需与适量水或赋形剂混匀，以保证受试物与皮肤的良好接触。当使用赋形剂时，应考虑其对受试物透皮吸收的影响。

（3）给药方法

试验前对动物拟给药局部去毛，脱毛面积为动物体表面积 10%左右。

在试验的第 0 天、第 7 天和第 14 天，于动物去毛皮肤给予受试物致敏，给药后采用适当方式包扎固定，致敏接触阶段，应在充分保证受试物接触皮肤的范围和在皮肤的停留

时间，一般在接触约 6 小时后去除药物。末次给药后 14 天，以同样方法于另一块去毛皮肤再次给药激发；激发给药 6 小时左右后，观察 72 小时内皮肤过敏反应情况，并按表 1 评分，按表 2 计算发生率。同时应观察动物是否有哮喘、站立不稳或休克等全身过敏反应。

(4) 观察指标

激发给药 6 小时左右后，观察 72 小时内皮肤过敏反应情况，如红斑、水肿等过敏反应症状，并进行评分（参见表 1）；

计算过敏反应发生率，同时应观察动物是否有哮喘、站立不稳或休克等全身过敏反应。

试验过程中分别于试验开始前、试验过程中适当时间和结束时测量动物体重。

(5) 结果及分析

根据过敏反应发生率判断过敏反应发生程度，并根据参照表 2 的评价标准判定受试物的致敏强度。

表 1 皮肤过敏反应程度的评分标准

皮肤过敏反应	分值
红斑	
无红斑	0
轻度红斑，勉强可见	1
中度红斑，明显可见	2
重度红斑	3
紫红色红斑到轻度焦痂形成	4
水肿	
无水肿	0
轻度水肿，勉强可见	1
中度水肿，明显可见（边缘高出周围皮肤）	2
重度水肿，皮肤隆起 1mm，轮廓清楚	3

严重水肿，皮肤隆起 1mm 以上或有水泡或破溃	4
最高总分值	8

表 2 皮肤致敏性评价标准

致敏发生率 (%)	皮肤致敏性评价
0 ~ 10	无致敏性
11 ~ 30	轻度致敏性
31 ~ 60	中度致敏性
61 ~ 80	高度致敏性
81 ~ 100	极度致敏性

2. 被动皮肤过敏试验 (PCA)

(1) 实验动物及分组

通常选大鼠，可用小鼠，根据试验需要也可选用豚鼠，选择动物时应考虑不同种属动物 IgE 的出现时间。每组动物数至少 6 只。

应据受试物特点和试验目的设立阴性、阳性对照组、受试物不同剂量组（至少包括临床拟用最大剂量或浓度）。阴性对照组应给予同体积的溶媒，阳性对照组给予牛血清白蛋白或卵白蛋白或已知致敏阳性物质。

(2) 给药方法

致敏：选择容易产生抗体的给药方法，如静脉、腹腔或皮下注射等，隔日一次，共给药 3~5 次；末次致敏后第 10~14 天制备致敏血清。

激发：试验前对动物拟给药局部去毛，脱毛面积为动物体表面积 10% 左右。于动物备皮处皮内注射适合稀释度的致敏血清 0.1mL，24 或 48 小时后，静脉注射与致敏剂量相同的激发抗原加等量的 0.5%~1% 伊文思兰染料共 1mL。

由于不同种属动物接受含 IgE 抗体血清后，至能够应答

抗原攻击产生过敏反应的时间不同，因此，应特别注意不同种属动物激发时间选择的合理性。

（3）观察指标

致敏后、激发前应每日观察动物一般症状、体征；激发注射 30 分钟后测量皮肤内层的斑点大小，直径大于 5mm 者为阳性，不规则斑点的直径为长径与短径之和的一半，应提供各组蓝斑照片。

（4）结果及分析

对蓝斑直径大于 5mm 者可判定为阳性，计算各组的阳性反应发生率，对各组阳性率统计分析比较，结合一般症状、体征观察结果判断受试物是否有过敏反应。

3. 豚鼠 Buehler 试验（BT）和最大化试验（GPMT 试验）

（1）实验动物及分组

通常选成年豚鼠，受试物组不少于 20 只、对照组不少于 10 只。

应据受试物特点和试验目的设立阴性对照组和阳性对照组。可选用文献或相关技术指导原则推荐的阳性对照物，也可以使用其他的阳性对照物，但轻—中度的致敏剂在加佐剂的试验中至少 30%和不加佐剂试验中至少 15%应有反应。

（2）给药方法

药物剂量取决于所选择的方法。其中，Buehler 试验（BT 试验）中，致敏剂量应当足够高，以产生轻微的刺激性的，激发剂量为不产生刺激性的最高剂量；豚鼠最大化试验（GPMT 试验）中，致敏剂量应足够高，以产生轻—中度的皮肤刺激

性且能很好地全身耐受，激发剂量为不产生刺激性的最高剂量。

一般在第 0、6~8 天和 13~15 天局部给药诱导，第 27~28 天在未给药部位给药 6 小时激发。GMPT 试验采用皮内注射给药，使用或者不使用佐剂进行诱导，局部诱导 5~8 天后，第 20~22 天给予激发剂量 24 小时。

两种试验方法均在去除药物 24 和 48 小时后观察并读取结果。如结果难以判定，一周后再次激发。

（3）观察指标

一般在致敏后 1 和 24 小时及激发后 24 和 48 小时观察皮肤红斑、水肿和其他异常反应，按表 3 进行评分，计算过敏反应发生率。可根据毒性反应情况适当调整观察时间。同时测定试验开始、试验过程中适当时间和结束时的动物体重。

（4）结果及分析

据过敏反应发生率，按表 4 判断过敏反应强度。

表 3 皮肤反应评分标准

皮肤反应强度	积分
红斑形成	
无红斑	0
轻微可见红斑	1
中度红斑	2
重度红斑	3
水肿性红斑	4
水肿形成	
无水肿	0
轻度水肿	1
中度水肿	2
重度水肿	3
总积分	7

表 4 致敏强度

致敏率	分级	致敏强度
0~8	I	弱致敏
9~28	II	轻度致敏
29~64	III	中度致敏
65~80	IV	强致敏
81~100	V	极强致敏

4. 皮肤光过敏反应试验

(1) 实验动物

原则上选健康白色豚鼠，每组不少于 5 只。

(2) 常见的几种给药方法

Adjuvant and Strip 法：皮内注射 FCA、损伤皮肤角质层后涂敷受试物、照射紫外线，以上操作反复 5 次进行致敏，2 周后再次涂敷受试物，照射紫外线激发。

Harber 法：涂敷受试物、照射紫外线，此操作隔日一次共 3 次致敏。3 周后再次涂敷受试物，30 分钟后照射紫外线激发。

Horio 法：涂敷 20%月桂醇硫酸钠，再涂敷受试物，立即照射紫外线，此操作每日一次共 3 次致敏。14 天后再次涂敷受试物，照射紫外线激发。

Jordan 法：破损皮肤涂敷受试物，1 小时后照射紫外线，此操作每周 5 次，连续 3 周进行致敏，2 周后再涂敷受试物，6 小时后照射紫外线，此操作连续 2 日进行激发。

Maurer 法：涂敷受试物，1 小时后照射紫外线及可见光线进行致敏。6 周和 9 周后，各 3 日连续涂敷受试物，30 分钟后照射紫外线进行激发。

Morikawa 法：为 Harber 改良法，涂敷受试物，30 分钟

后照射紫外线，此操作每周连续 5 天，共 2 周进行致敏，致敏 2 周后，涂敷受试物，30 分钟后照射紫外线进行激发。

Vinson 法：涂敷受试物，照射紫外线，每日一次，连续 5 次致敏，7~10 天后，再次涂敷受试物，照射紫外线激发。

（3）观察指标

主要观察敷药区皮肤的反应，如红斑与水肿等，也可参照皮肤给药光毒性或/和上述试验按相关标准进行评分。

（4）结果及分析

根据对照组与给药组光敏反应比较的结果进行评价。当出现阳性结果时应追加试验，如：与已知阳性物质的比较试验以及其他试验方法（不加佐剂）进行试验。

临床前药效学研究技术指导原则

根据国家食品药品监督管理局《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）、《医疗机构制剂注册管理办法》（征求意见稿）及卫生部、国家中医药局、国家食品药品监督管理局《关于加强医疗机构中药制剂管理的意见》等有关要求，参照国家药品监督管理局发布的中药、天然药物研究技术指导原则，结合中药制剂临床用药、处方组成及剂型等特点，制订本技术指导原则。

一、一般要求

（一）基本原则：本指导原则不可能涵盖相关研究中的所有情况，仅作为目前对医疗机构制剂药效学研究的基本要求。具体制剂品种的相关研究应在本指导原则基础上，根据制剂的自身特点，遵循“具体问题具体分析”的原则。

（二）实验管理：应遵守《药物非临床研究质量管理规范》。

（三）研究机构：必须是已在国内外相关机构注册（或备案）、从事药物有效性评价的具有法人资格的机构。应取得相应实验动物使用许可证，具有相关研究领域的相应设备设施或者相关资质。

（四）实验环境：应是与实验动物级别相适应的实验环境，并能满足实验动物饲养标准要求。

（五）研究人员：试验项目负责人必须具备相关专业领域副高级及其以上的技术职称；所有参加研究的人员必须接

受过相关专业的正规培训或训练。

（六）实验样品/对照药物要求

药效学研究所使用的受试物应当采用制备工艺相对稳定、符合拟申报医疗机构制剂拟定的质量标准草案要求的中试样品（若因特殊情况不能提供中试样品的，需提供充分理由）。注明受试物的名称、来源、批号、含量（或规格）、保存条件、配制方法及配制单位等，并提供受试样品的检验报告。试验中所用溶媒和/或辅料，应提供批号、规格、生产厂家，并符合试验要求。由于中药（民族药）的特殊性，建议试验中使用的受试物采用临用现配的方法配制。对照药物原则上选择目前已经上市，与受试制剂的功能主治、药理作用（机理）相同或相近的药物。

（七）实验设计

实验设计应符合随机、对照、重复的基本原则。

1. 实验设计应考虑中医药、民族医药特点，根据医疗机构制剂的主治（病或证），参照其功能，选择两种或多种相应试验方法，进行主要药效试验。

2. 由于中药、民族药常具有多方面的药效或通过多种方式发挥作用等特点，应选择相应的试验方法证实其药效。有时药效不够明显或仅见作用趋势，统计学处理无显著差异或量效关系不明显，也应如实上报结果作为参考。

3. 各种试验至少应设3个剂量组，药效学剂量常通过预试验找出最小有效量，再做正式试验。药效学试验的换算一般采用临床用量的体重计算，也可用临床等效量或根据半数

致死量(LD₅₀)计算,剂量选择应合理,尽量反映量效和(或)时效关系,大动物(猴、狗等)试验或在特殊情况下,可适当减少剂量组。

4. 试验结果应经统计学处理,并以表格列出统计结果,注明所使用的统计方法。

二、基本内容

由于中药制剂常具有多方面的药理作用,试验设计应充分考虑中医药的特点,根据制剂的功能主治或适应症,以反映临床疾病的病理生理过程,反映药理作用本质为前提,开展主要药效学研究。在“证”的生理病理学基础尚不确定,没有公认模型的情况下,可结合中医临床用药的规律与特点、中药药理学和现代生命科学的成果,选择与建立相应的疾病模型,以体内试验为主,必要时配合体外试验,评价该制剂对病理生理过程的影响,从而说明该制剂的人体临床作用,为开展临床研究提供支持。

(一) 实验动物

根据实验的具体要求,合理选择动物,提供单位必须是已经取得相应实验动物生产许可证的单位,研究用的实验动物应具实验动物合格证及所使用动物有批号。一般多采用成年动物,必要时可选用特定年龄、性别的动物或特殊模型动物。对其种属、性别、年龄、体重、健康状况、饲养条件、动物来源及合格证号等,应有详细记录。

(二) 动物模型

药效学评价尽量采用整体动物实验,根据药物作用特点

及临床适应症选择相应的动物模型，选择最具代表性的 2 个（含 2 个）以上动物模型，对制剂的药效进行评价。

鼓励采用与拟治疾病相似或相近的成熟中医“证候”模型或疾病模型进行药效学研究，但应有相应的试验数据支持模型的可靠性；如缺乏成熟的中医“证候”动物模型或疾病模型，可通过观察与药物主治功效相近的药理作用来评价药效。

（三）组别设置

应设立阴性对照、阳性对照和受试药物不同剂量组，必要时须设正常对照组。根据动物种属和研究目的确定所需动物数量，动物数量应符合试验方法及结果分析评价的需要。每组动物数应符合统计学要求，大动物（猴、狗等）试验或在特殊情况下，可适当减少剂量组。一般情况下，试验动物数量大鼠、小鼠不得少于 10 只；猫、犬不得少于 4 只；兔不得少于 6 只；豚鼠不得少于 8 只。

（四）给药途径

应选用与临床用药一致的给药途径。如不采用临床途径给药，也可选用其它给药途径进行试验，但应充分说明理由。

（五）检测指标选择

检测指标应与其临床适应症相匹配，且所检测的指标应选用特异性强、敏感性高、重现性好、客观、定量或半定量的指标进行观测。

（六）统计学处理

根据试验设计方法的特点、资料数据的性质，选择恰当

的统计方法。比较受试物组、阳性对照组与阴性对照组间的统计学差异及作用特点，并说明数据处理的统计学方法，若使用计算机统计软件处理数据，应说明所用软件的有关信息。

（七）结果表述

应选择合适的图、表进行表示，病理观察应有相应的病理照片佐证。

（八）讨论

对结论应有简略的讨论，简要说明检测指标与疾病的关系，初步阐明药物的作用特点。

临床研究技术指导原则

根据《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）、《药物临床试验质量管理规范》的有关要求，参照国家药品监督管理局发布的中药、天然药物研究技术指导原则，结合中药、民族药制剂的特点，制定本技术指导原则。其目的是指导医疗机构制定临床研究和方案，规范临床研究行为，真实客观地获得中药、民族药制剂安全性、有效性的数据及结论；明确免报临床研究资料的条件及范围；为中药、民族药制剂临床评价提供明确统一的研究技术要求。

一、临床研究的前提

临床研究用的中药、民族药制剂，应当按照《医疗机构制剂配制质量管理规范》或《药品生产质量管理规范》的要求配制，配制的制剂应当符合云南省食品药品监督管理局审定的质量标准，并经检验合格。

中药、民族药制剂的临床研究，应当在获得云南省食品药品监督管理局《医疗机构制剂临床研究批件》和本单位医学伦理委员会《临床研究医学伦理审查批件》（未建立伦理委员会的医疗机构可委托其他医疗机构伦理委员会审批）后，按照《药物临床试验质量管理规范》的要求实施。

二、临床研究的场所

中药、民族药制剂的临床研究，应当在本医疗机构或具有药物临床试验资格的机构按照临床研究方案进行。

三、临床研究的期限

临床试验应当在批准后2年内实施；逾期未实施的，原批准文件自行废止；仍需进行临床试验的，应当重新申请。

自临床研究批准之日起3年内应完成临床研究及总结报告，如临床试验已开展但因特殊情况无法如期完成，应提前60日向云南省药品监督管理局提出延期申请。

四、临床研究方案的制定

根据《药物临床试验质量管理规范》的有关规定，结合中药、民族药制剂拟定的功能主治，制定合理、可行的临床研究方案，取得《医疗机构制剂临床研究批件》，经伦理委员会（未建立伦理委员会的医疗机构可委托其他医疗机构伦理委员会）审查批准后方可实施。

临床研究方案将作为审评的依据，研究者应严格按临床研究方案开展临床研究，若研究过程中对研究方案进行修改，需向云南省药品监督管理部门提出沟通交流或补充申请，经认可，并再次取得同一伦理委员会的审核批准，方可按照新方案开始实施。

五、临床研究方案设计规范

（一）试验目的

1. 确立试验目的原则

（1）中药、民族药临床试验目的应明确、具体，具有可行性，要突出中医药或民族药的特点。

（2）一个临床试验设计一般确定一个主要试验目的，根据试验需要有时可设计次要试验目的。在进行有效性及安全性研究的同时，鼓励进行临床有效剂量的探索。

2. 确定试验目的的依据

(1) 参照中药、民族药制剂处方组成、功能特点，以及既往临床应用工作基础。

(2) 参照临床前的药效学、毒理学试验结果。临床前的药效学实验已证实的药理作用，是确定试验目的的重要依据之一。一般临床试验目的应与药效学实验结果相适应，而临床前的毒理学试验的支持是确定试验目的的必要前提。

(二) 试验设计

1. 临床试验设计的原则

临床试验必须遵循随机、对照和可重复的原则。

2. 临床试验设计的基本方法

(1) 随机化

临床试验的随机化主要包括分组随机和试验顺序随机，常采用分层、分段随机化方法。

(2) 盲法

临床试验根据设盲的程度分为双盲、单盲，不设盲的试验称为开放试验或非盲法试验，盲法的实施应符合有关法规的要求。

(3) 对照

对照方法包括阳性药物对照、空白对照、安慰剂对照。由于制剂临床试验的主要目的是确定对目标适应症的有效性和安全性，且样本量较小，因此，应在符合医学伦理学原则的前提下鼓励采取安慰剂对照，以明确疗效。阳性对照药一般采用已上市的、功能相同或类似且疗效公认、确切、预

期可重现的中成药。

(4) 样本量

每个适应症的受试例数不得低于 60 例，且试验样本量要符合统计学要求。

3. 受试病例选择

(1) 诊断标准

疾病诊断标准：疾病西医诊断标准应采用最新国际、国内普遍接受的诊断标准，或权威性机构颁布、权威性教科书诊断标准。对疾病有不同分型的要列出分型（或分期、分度、分级）标准。诊断标准原则上要公认、先进、可行，并注明西医诊断标准的名称、来源等。必要时对标准采用的具体情况加以说明。

证候诊断标准：中医证候诊断标准应参照现行的全国统一标准制定；民族医诊断标准应参照省级主管部门发布的现行标准制定。中医证候、民族医诊断标准原则上应公认、权威、可行，注意说明诊断标准的名称、来源等。

中医证候、民族医诊断标准的内容一般应包括主症和次症，主症和次症宜分别列出。并特别注意证候的特异性指标或特征性指标。

症状体征量化标准：为使观察指标客观化，症状体征需分级量化。症状体征的分级量化应根据病症情况决定，分级量化要合理。

(2) 病例纳入标准

入选标准必须与临床试验的目的相符合，包括疾病的诊

断标准、证候诊断标准，入选前患者相关的病史、病程和治疗情况要求；其他相关的标准，如年龄、性别等。应特别注意的是，为了保障受试者的合法权益，患者签署知情同意书应作为入选的标准之一。

（3）病例排除标准

制定排除标准，应根据试验目的，考虑年龄、合并症、妇女特殊生理期、病因、病型、病期、病情程度、病程、既往病史、过敏史、生活史、用药史、家族史、鉴别诊断等方面的因素要求。

4. 研究用药物

包括试验药物的名称、规格、配制单位、批号及标签格式、包装规格等；对照药物的名称、规格、生产单位、批号及药品批准文号等，并阐明对照药物选择的理由及依据。试验用制剂的登记与使用记录、递送、分发方式及储藏条件。

5. 治疗方案

包括基础治疗、分组治疗、疗程、合并用药等。

6. 观测指标

（1）人口学资料：包括年龄、性别、种族、身高、体重、健康史、用药史、患病史等。

（2）一般体格检查：如呼吸、心率、血压、一般体格检查等。

（3）安全性指标

①试验过程中出现的不良事件。

②与安全性判别相关的实验室数据和理化检查，如三大

常规、肝肾功能、心电图等。注意加强对毒性靶器官不良反应的观察。

③处方中不含毒性药材、疗程 3 天以内、预期安全性风险小的皮肤外用制剂可不作实验室指标检测。

④与预期不良反应相关的检测指标。

(4) 疗效指标

①主要疗效指标：反映制剂主要作用的特征性指标，可以是症状、体征、生化指标、病理指标等，主要疗效指标应该明确，一般为 1~2 个，不同的适应症根据相关的病症指导原则选取客观的评价量表进行疗效评价。

②次要疗效指标：反映制剂次要作用的疗效指标。

7. 疗效评定标准

应根据试验目的选择最新、公认的疗效评定标准，包括疾病疗效评定标准、证候疗效评定标准及标准来源等。

8. 不良事件的观察与记录

包括预期不良事件、不良事件观察与记录方法、不良事件与试验药物因果关系判断方式、严重不良事件的报告途径等。

9. 数据管理与统计分析

应制定数据管理计划、有数据双份录入、核查、答疑等的规定；统计分析计划，统计分析数据集的规定；所选用的统计分析软件，检验水准的规定，给出统计分析方法、统计量及 P 值等。

10. 预期进度

包括临床试验需要的总时间、病例收集时间、统计及总结时间等。

11. 临床试验的质量控制与质量保证

包括试验相关的伦理学，临床试验预期的进度和完成日期，临床观察、随访和保证受试者依从性的措施，数据可溯源性的规定，试验结束后的随访和医疗措施，参加试验各方承担的职责及其他有关规定等。

六、临床总结撰写格式

（一）摘要 简要概述试验目的、试验设计、受试对象、治疗方法、疗程、观测指标、疗效评定标准、试验病例情况、有效性评价结果、安全性评价结果、结论等内容。

（二）前言 简要说明试验药物的功能与主治、试验依据、试验单位、试验起止日期等。

（三）试验目的 与试验方案相同。

（四）试验方法 包括试验设计、受试病例选择、试验药物、治疗方案、观测项目、疗效评定标准、不良事件的观察与记录、统计分析方法等，与试验方案相同。

（五）试验结果 包括受试病例情况（病例入组情况、完成情况、统计病例情况、剔除病例情况、脱落病例情况），基线可比性分析（生命体征、性别、年龄、病程、病情程度、症状体征、实验室指标、用药依从性、合并用药情况等），疗效性分析（疾病疗效、证候疗效、症状体征疗效、检测指标疗效等），安全性分析（安全性指标分析、不良事件分析等）等。

（六）讨论 应围绕试验的疗效和安全性结果，对风险和受益之间的关系做出简要分析和讨论，同时应阐明新的或非预期的发现，评论其意义，并讨论所有潜在的问题，例如有关检测之间的不一致性；试验药临床使用应当注意的问题；试验药疗效分析中可能存在的局限性等。

（七）结论 应当根据本次试验结果，对临床试验药物的功能与主治、适应范围、给药方案、疗程、疗效、安全性、不良反应（包括处理方法）、禁忌、注意等得出结论。并根据其临床意义及统计结果，对新制剂的特点做出客观评价，重点对安全性、有效性做出最终的综合评价，明确是否推荐申报注册。

（八）附件 包括临床研究方案（含修订版）、伦理审查批件、知情同意书样稿、随机方案和编号、统计分析计划、医学检测承担机构的资质文件（实验室检测项目有室间质评合格证书）等。

（九）附表 减免临床研究提供 100 份病历时需按附表整理临床病历。

附表

观 察 表

_____医院

医疗机构制剂_____临床研究观察表

研究编号：|_|_|_| 患者姓名：_____

家庭地址：_____联系电话：_____

观察医师：_____联系电话：_____

处方提供医师：_____

一般情况

病例来源	☐ 门诊 ☐ 住院	门诊号/住院号	
性别	☐ 男 ☐ 女	年龄	
民族		婚姻状况	☐ 未婚 ☐ 已婚
职业		身高	cm
体重	Kg	病程	天
临床诊断		中医辨证	
主诉			
现病史摘要：			
过敏史： ☐ 无 ☐ 有，若有，请说明：			
家族史： ☐ 无 ☐ 有，若有，请说明：			
既往曾使用的相关病症的治疗药物或手段及治疗效果： ☐ 无 ☐ 有，若有，请说明：			

治疗时间

开始时间	年 月 日	结束时间	年 月 日
------	-------	------	-------

临床症状和体征(研究前请设计需记录的症状和体征。如无量化,请填写-、+、++、+++表示轻重程度)

症状\体征	用药前	用药后

处方

--

实验室检查(根据病症及处方的情况开展)

检查项目(单位)	用药前	用药后

合并用药(☐0=无 ☐1=有 如有,请填写下表)

商品名或通用名	每日总剂量	使用原因	开始日期(年/月/日)	结束日期(年/月/日)或就诊时仍在使用的

药物不良反应 (☐0=无 ☐1=有 如有, 请填写下表)

不良反应/不良事件名称 (症状/体征)		
开始发生时间	年 月 日 时 分	年 月 日 时 分
结束时间	年 月 日 时 分	年 月 日 时 分
特点	☐ 阵发性 发作次数 ☐ ☐ 持续性	☐ 阵发性 发作次数 ☐ ☐ 持续性
严重程度	☐ 轻 ☐ 中 ☐ 重	☐ 轻 ☐ 中 ☐ 重
与研究药物的关系	☐ 肯定有关 ☐ 很可能有关 ☐ 可能有关 ☐ 可能无关 ☐ 无关	☐ 肯定有关 ☐ 很可能有关 ☐ 可能有关 ☐ 可能无关 ☐ 无关
转归	☐ 消失 后遗症 有 ☐ 无 ☐ 继续	☐ 消失 后遗症 有 ☐ 无 ☐ 继续
纠正治疗	☐ 是 ☐ 否	☐ 是 ☐ 否

疗效判定结果

疾病疗效评价结果: ☐ 临床治愈 ☐ 显效 ☐ 有效 ☐ 无效 中医疗效评价结果: ☐ 临床治愈 ☐ 显效 ☐ 有效 ☐ 无效
--

附件 1：资料封面格式

资料项目编号

制剂名称：

资料项目名称：

试验单位（加盖公章）：

地址：

电话：

试验负责人（签字）：

试验人员：

试验起止日期：

原始资料保存地点：

联系人：

联系电话：

注册申请人（盖章）：

附件 2：资料封袋格式

医疗机构制剂注册申报资料

制剂名称：

申报阶段：☐临床研究 ☐配制

注册申请人：

联系人：

联系电话：

地址：

邮政编码：

本袋为 ☐原件 （复印

附件 3：说明书样稿

核准日期： 年 月 日

修订日期： 年 月 日

外

XXXX 说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【制剂名称】

通用名称：XXXX

汉语拼音：XXXX

【成份】XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX。辅料为 XXXX。

【性状】本品为 XXXX。

【功能主治】XXXX XXXX XXXX XXXX。

【规格】XXXX XXXX。

【用法用量】XXXX XXXX。

【不良反应】XXXX XXXX。

【禁忌】XXXX 患者禁用。

【注意事项】服药期间注意 XXXX XXXX。

【贮藏】XXXX。

【包装】XXXX XXXX。

【有效期】XXXX 个月。

【执行标准】

【批准文号】

【配制单位】

单位名称：

配制地址：

邮政编码：

电话号码：

传真号码：

注册地址：

网 址：

本制剂仅限本医疗机构使用

附件 4：质量标准草案样稿：

XXXX 片

XXXX Pian

【处方】君药 1**g 君药（麸炒）2**g 臣药（醋）**g 臣药 2**g
臣药 3**g 佐药**g 使药**g

【制法】明确规定工艺中的主要步骤（如：提取、分离、浓缩、干燥、制剂等）和必要技术参数（如：提取温度、溶媒种类、提取时间、次数；醇沉的乙醇浓度及醇沉前浸膏的相对密度、固液分离方式；浓缩（干燥）的方式和温度；粉碎工艺应注明粉碎方法和粉末的细度；成型工艺标明采用的制备方法；辅料应注明名称和用量），制成 1000 片。

【性状】制剂除去包装的直观情况，按外观、颜色、臭、味依次描述。

【鉴别】（1）含药材粉末入药的品种应设立显微鉴别项。

（2）应满足专属、灵敏、快捷、简便的基本要求，应首先对君药、臣药、贵重药、毒剧药进行鉴别研究。

【检查】

特殊规定单独列出。

其他 应符合《中国药典》片剂向下有关的各项规定。

【浸出物】一般采用最小制剂单位的含量作限值规定，如“每片（或每粒、每袋、每丸等）含浸出物不少于 $\times\times\text{mg}$ ”。

【含量测定】应满足准确、专属、灵敏、重现性好的基本要求。中药制剂应首选处方中的君药及所含贵重药、毒性药建立含量测定项，如基础研究薄弱或测定中干扰成分多，可依次选定臣药等其它药味进行含量测定。含量测定方法可参考有关质量标准或有关文献，也可自行研究后建立。应根据测定数据确定质量控制限度：原则上按多批次工艺验证产品测定平均值的 70% 确定最低含量限度。

【功能与主治】一般包括制剂的功能与主治两部分，之间以句号分开，先写功能，后写主治。

【用法与用量】一般为用法和用量两部分，之间以句号分开。详述药品的服用或使用方法、每次用药剂量、每日用药次数及疗程、患者用药时间等。

【注意】

【规格】每片重**g（相当于饮片**g）

【贮藏】药品贮藏与保管条件的基本要求，例如：密封。