



澳門特別行政區政府
Governo da Região Administrativa Especial de Macau
藥物監督管理局
Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica

第 33/ISAF/2022 號批示

藥物監督管理局局長根據第 11/2021 號法律《中藥藥事活動及中成藥註冊法》第十條第五款及第二十九條第二款的規定、第 35/2021 號行政法規《藥物監督管理局的組織及運作》第三條（八）項，以及第 46/2021 號行政法規《中藥藥事活動及中成藥註冊法施行細則》第二條及第六十五條第七款的規定，作出本批示。

- 一、 核准《中藥飲片及中藥提取物的製造質量標準及技術要求》，該技術性指示載於作為本批示組成部分的附件。
- 二、 因適用本批示而產生的疑問，由藥物監督管理局局長作出決定解決。
- 三、 本批示自公佈翌日起生效。

二零二二年四月十三日於藥物監督管理局

局長 蔡炳祥

附件

(第一款所指者)

中藥飲片及中藥提取物的製造質量標準及技術要求

1. 本技術性指示旨在規範中藥製藥廠在本澳製造被列入《澳門特別行政區所用中藥材表》的中藥飲片、中藥提取物以及中藥配方單味顆粒。
2. 中藥配方單味顆粒（下稱“中藥配方顆粒”）為中藥飲片的補充。中藥配方顆粒是由單味中藥飲片經水提、分離、濃縮、乾燥、製粒而成的顆粒，在中醫藥理論指導下，按照中醫臨床處方調配後，供患者沖服使用。中藥配方顆粒的監管納入中藥飲片管理範疇。
3. 中藥製藥廠須在申請預先許可前向藥物監督管理局提交擬製造的上述產品的製造質量標準及要求，資料如下：
 - 3.1 申請書，須註明所製造的產品類型及產品名稱；
 - 3.2 中藥飲片、中藥提取物或中藥配方顆粒的中藥成分來源；
 - 3.3 倘為中藥飲片，須提供其質量標準，該標準須符合《中國藥典》或地方標準中中藥飲片相關要求及炮製通則的規定；
 - 3.4 倘為中藥提取物，須提供配製方法、質量控制及理化特性；
 - 3.5 倘為中藥配方顆粒，須提供其標準及生產工藝等研究資料，相關技術要求詳見附錄；
 - 3.6 經適當配合後，《牛源性中成藥註冊技術性規範》的技術性指示適用於牛源性中藥飲片及提取物，以及中藥配方顆粒的製造；
 - 3.7 包裝、標籤及倘有的說明書的樣本；
 - 3.8 已遵守《瀕危野生動植物種國際貿易公約》的證明文件，尤指經濟及科技發展局發出的瀕危野生動植物種國際貿易公約（CITES）的證明書副本，又或其他國家或地區主管當局發出的等同文件。
4. 中藥飲片、中藥提取物及中藥配方顆粒的包裝或標籤不得載有預防或治療疾

病的宣稱，並須列明以下內容：

4.1 中藥飲片

4.1.1 名稱

須清晰標示其炮製工藝。倘中藥飲片炮製工藝為淨製或切製的，除另有規定外，其飲片名稱可與該中藥材相同；

4.1.2 製藥廠；

4.1.3 產地；

4.1.4 規格；

4.1.5 批號；

4.1.6 生產日期；

4.1.7 儲存條件。

4.2 中藥提取物

4.2.1 名稱；

4.2.2 製藥廠；

4.2.3 產地；

4.2.4 規格；

4.2.5 批號；

4.2.6 有效期；

4.2.7 儲存條件。

4.3 中藥配方顆粒

4.3.1 名稱，以中藥飲片名加“中藥配方顆粒”或“配方顆粒”組成；

4.3.2 每克的相當飲片量；

4.3.3 規格；

4.3.4 製藥廠；

4.3.5 產地；

4.3.6 批號；

4.3.7 有效期；

4.3.8 儲存條件。

附錄：中藥配方單味顆粒的質量控制與標準制定技術要求

附錄

中藥配方單味顆粒的質量控制與標準制定技術要求

1. 中藥配方單味顆粒（下稱“中藥配方顆粒”）的製備，除成型工藝外，其餘應與傳統湯劑基本一致，即以水為溶媒加熱提取，採用以物理方法進行固液分離、濃縮、乾燥、顆粒成型等工藝生產。
2. 對於不適宜製成中藥配方顆粒的品種，不應製備成中藥配方顆粒。
3. 研究用樣品及對照物質的要求

3.1 研究用樣品

研究用樣品應具有代表性，所用中藥材產地應覆蓋品種生產擬採用中藥材的道地產地或主產區，每個中藥材產地的樣品不少於 3 批，並至少應收集 15 批以上中藥材樣品，經中藥專業技術人員鑒定合格後，製成中藥飲片和“標準湯劑”。其中至少有 3 批應達到商業規模，以滿足備案用樣品的要求。樣品保存應符合各品種項下的儲存要求。所有樣品均應按要求留樣。

3.2 對照物質

標準制定應使用國家主管當局認可的對照物質（包括對照品、對照提取物和對照藥材）。若使用的對照物質是自行研製的，應報送相應的對照物質研究資料和對照物質實物樣品。

4. 原料要求

4.1 中藥材

用於製造中藥飲片的中藥材應符合《中國藥典》或其他的國家藥品標準中相關規定。應固定基原、採收時間、產地加工方法、藥用部位等並說明選擇依據。

4.2 中藥飲片

- 4.2.1 用於製造中藥配方顆粒的中藥飲片應符合《中國藥典》中中藥飲片相關要求及炮製通則的規定，並結合中藥材實際質量情況和工藝控制水平制定企業內控標準及關鍵控制指標。

4.2.2 應明確中藥飲片炮製方法及條件，說明相應的製造過程質量控制方法。

5. 輔料要求

5.1 提取用溶媒

中藥配方顆粒提取用溶媒為製藥用水，不得使用酸鹼、有機溶媒。

5.2 輔料

所用的輔料應具有標準，並提供輔料的來源和執行標準。

5.3 直接接觸中藥配方顆粒的包裝材料和容器

直接接觸中藥配方顆粒的包裝材料或容器應符合質量標準，並提供倘有的包裝材料和容器的質量標準和合法來源的證明文件。

6. 標準湯劑要求

中藥配方顆粒是單味中藥飲片的水提物，為使中藥配方顆粒能夠承載中藥飲片的安全性、有效性，需要以標準湯劑為橋接。標準湯劑為衡量中藥配方顆粒是否與其相對應的單味中藥飲片臨床湯劑基本一致的物質基準。

7. 研究表徵標準湯劑

由不少於 15 批有代表性的原料，遵循中醫藥理論，分別按照臨床湯劑煎煮方法規範化煎煮，固液分離，經適當濃縮製得或經適宜方法乾燥製得後，測定其出膏率、有效（或指標）成分的含量及轉移率等，計算相關均值，並規定其變異可接受的範圍。中藥配方顆粒的所有藥學研究均須與標準湯劑進行對比。

7.1 研究表徵標準湯劑用原料

供研究表徵標準湯劑的原料包括中藥材及其中藥飲片，除應符合上述“研究用樣品”的要求和“原輔料要求”外，其中藥飲片規格應與《中國藥典》一致。

7.2 研究表徵標準湯劑用湯劑的製備

由單味中藥飲片製備其湯劑，包括煎煮、固液分離、濃縮和乾燥等步驟，應固定方法、設備、工藝參數和操作規程。

7.2.1 煎煮

在充分研究古今文獻的基礎上，考慮中藥藥性、藥用部位、質地等因素，固定前處理方法、煎煮次數、加水量、煎煮時間等相關參數進行煎煮。申報資料中應註明設備名稱及型號。建議每煎使用中藥飲片量一般不少於 100 克，花、葉類等中藥飲片可酌減。

7.2.1.1 前處理

待煎中藥飲片應符合《中國藥典》規格的相關要求，還應參考傳統經驗對中藥飲片進行必要的處理。

7.2.1.2 浸泡

待煎中藥飲片應當先行浸泡，浸泡時間應根據中藥飲片的質地確定，一般不少於 30 分鐘。

7.2.1.3 煎煮次數

每劑藥一般煎煮兩次。

7.2.1.4 加水量

由於中藥飲片的質地和吸水率相差較大，應根據不同的中藥飲片確定加水量。加水量一般以浸過藥面 2 至 5 厘米為宜，花、草類中藥飲片或煎煮時間較長的中藥飲片可酌量加水。

7.2.1.5 煎煮時間

煎煮時間應當根據藥性及功能主治確定。一般煮沸後再煎煮 30 分鐘；解表類、清熱類、芳香類中藥飲片不宜久煎，煮沸後再煎煮 20 分鐘為宜；質地較硬的中藥飲片可適當延長煎煮時間；滋補類中藥飲片先用武火煮沸後，改用文火慢煎約 60 分鐘。第二煎時間可適當縮短。

7.2.2 固液分離

7.2.2.1 分離

趁熱進行固液分離，濾材目數應在 100 目以上，須固定方法、設備、耗材和條件。

7.2.2.2 混合

將兩煎藥液混合，備用。

7.2.3 濃縮和乾燥

上述煎煮混合液，一般經濃縮製成規定量的浸膏或經適宜的乾燥方法製成乾燥品。濃縮可採用減壓濃縮方法進行低溫濃縮，溫度一般不超過 65°C。乾燥採用冷凍乾燥或適宜的方法乾燥，以保證其質量的穩定和易於溶解及免加輔料。

8. 標準湯劑的表徵，需至少包含以下參數。

8.1 出膏率

以乾膏粉計算浸膏得率及標準差 (SD)。均值加減 3 倍 SD (或均值的 70%—130%) 為出膏率的允許範圍。

8.2 有效 (或指標) 成分的含量及含量轉移率

制定有效 (或指標) 成分的含量測定方法，測得各批次標準湯劑中有效 (或指標) 成分的含量，計算轉移率和標準差。轉移率可接受的範圍為均值加減 3 倍 SD (或均值的 70%—130%)，根據含量測定得到的有效 (或指標) 成分的含量，確定含量限度及範圍。

對於中藥飲片標準中規定有揮發油含量測定項目的以及中醫臨床處方規定“後下”的含揮發油成分的中藥飲片，其煎煮液應採用適宜的揮發油含量測定方法測定煎煮液中揮發油含量。

8.3 特徵圖譜

建議採用液相或氣相色譜法，比較主要成分色譜峰的個數，規定其相對保留時間等，並標註供試品樣品濃度 (每毫升相當於多少克中藥飲片)。

9. 中藥配方顆粒所有藥學研究，包括工藝參數確定、質控方法和指標選擇、限度制定等，均應以標準湯劑的上述三個參數 (不少於) 為依據進行對比研究。

10. 生產工藝要求

10.1 生產工藝研究

10.1.1 工藝合理的評價指標

中藥配方顆粒生產工藝研究應以標準湯劑為對照，以出膏率、主要成分含量轉移率、指紋圖譜或特徵圖譜的一致性為考察指標，對原料、中間體及成品製備過程中的量質傳遞和物料平衡進行全面研究，確定各項工藝參數。

10.1.2 提取

參照標準湯劑製備工藝放大至商業規模。應對影響質量的主要工藝參數進行研究與評價。明確提取用中藥飲片切製(破碎)規格、提取方法、提取溫度、加水量、提取次數等主要參數。

對於中藥飲片含揮發油且其傳統煎煮需後下的，商業規模生產時可先行提取揮發油，然後按“標準湯劑”中揮發油含量轉移率範圍，計算出揮發油加入量，按比例重新加入。

10.1.3 固液分離

對所選用固液分離方法、設備參數進行考察，確定技術參數。

10.1.4 濃縮

對所選用濃縮方法、溫度、真空度等進行考察，明確對考察指標的影響，確定技術參數。

10.1.5 乾燥

對所選用乾燥方法、設備及其工藝參數進行考察，明確對考察指標的影響，確定技術參數。若乾燥過程中需要使用輔料，應對輔料的種類及用量進行考察，確定輔料品種及最小用量。

10.1.6 成型

應進行製劑處方和成型工藝研究，包括輔料的種類和用量、製粒方法、乾燥方法、設備及其技術參數、成品得率、包裝材料等，

明確輔料的種類、用量和各項工藝參數以及直接接觸藥物的包裝材料。

製劑處方可適當加入輔料進行調整，以保證建立統一固定的顆粒與中藥飲片折算關係，方便臨床調劑，並考慮輔料使用量最少化，除另有規定外，輔料與中間體之比一般不超過 1：1。

10.1.7 生產工藝的確立

根據提取、固液分離、濃縮、乾燥和成型工藝研究結果，建立中藥配方顆粒生產工藝，明確各項工藝參數，制定放大生產方案。

10.2 生產試驗與過程控制

根據放大生產方案，進行 3 批以上中藥配方顆粒生產試驗，根據商業規模試驗或驗證批次數據，結合研發試驗批次數據綜合評價，確定各項生產工藝參數，明確生產過程質控點及控制方法，建立生產工藝規程。

10.3 中間體要求

在製備中藥配方顆粒過程中，符合要求的中藥材製成中藥飲片後，根據中藥配方顆粒生產工藝要求，應在工藝規程中建立投料方案。可制定混批調配等處理方法，以解決原料質量波動問題；然後按照規定的工藝，經提取、分離、濃縮後得到中間體，並制定適宜的生產工藝規程。

應制定中間體標準，並須與標準湯劑進行對比。以表徵標準湯劑的參數作為商業規模中間體的各项指標理論值，通過生產放大後，確定生產的實際工藝參數，制定中間體出膏率、含量上下限範圍、特徵圖譜或指紋圖譜。

10.4 量質傳遞要求

通過中藥材質量考察、中藥飲片炮製、標準湯劑、製備工藝等項研究，明確關鍵質量屬性。以出膏率、含量及含量轉移率、特徵圖譜或指紋圖譜、浸出物等的值為表徵，詳細說明製造全過程的量質傳遞情況，設定可接受的變異範圍及理由，從原料到中間體到成品製造全過程的量質傳遞應具相關性、可行性和合理性。

11. 標準制定的要求

中藥配方顆粒的標準內容主要包括：名稱、來源、製法、性狀、鑒別、檢查、浸出物、特徵圖譜或指紋圖譜、含量測定、規格、儲存等。應提供相應的中藥配方顆粒標準與起草說明。

11.1 名稱

命名以中藥飲片名加“中藥配方顆粒”或“配方顆粒”構成。對於不同基原品種、或臨床慣用需區分特定產地的品種，在配方顆粒名稱中須標註其植物的中文名。

11.2 來源

為中藥飲片經炮製並按標準湯劑的主要質量指標加工製成的配方顆粒。來源如為多基原中藥材，應固定基原，不同基原的中藥材不可相互混用。

11.3 製法

根據“生產工藝要求”項下記載的製備工藝進行簡要描述，包括投料量、製備過程、主要參數、出膏率範圍、輔料及其用量範圍、製成量等。

11.4 性狀

包括顏色、形態、氣味等特徵。

11.5 鑒別

根據中藥配方顆粒各品種及其原料的性質可採用理化鑒別、色譜鑒別等方法，建立的方法應符合重現性、專屬性和耐用性的驗證要求。

11.6 檢查

中藥配方顆粒須符合《中成藥重金屬及有毒元素含量、微生物限度和農藥殘留限量標準規範》的技術性指示的要求，並應符合《中國藥典》製劑通則顆粒劑項下的有關規定，另應根據原料中可能存在的有毒有害物質、製造過程中可能造成的污染、劑型要求、儲存條件等建立檢查項目。

11.7 浸出物

應根據該品種所含主要成分類別，選擇適宜的溶劑進行測定，根據測定結果制定合理限度。由於中藥配方顆粒均以水為溶劑進行提取，同時其輔料多為水溶性輔料，因此，浸出物檢查所用的溶劑一般選擇乙醇或適宜的溶劑，並考察輔料的影響。

11.8 特徵圖譜或指紋圖譜

由於中藥配方顆粒已經不具備中藥飲片性狀鑒別的特徵，應建立以對照藥材為隨行對照的特徵圖譜或指紋圖譜。特徵圖譜可採用色譜峰保留時間、峰面積比值等進行結果評價。指紋圖譜可採用中藥指紋圖譜相似度評價軟件對供試品圖譜的整體資訊（包括其色譜峰的峰數、峰位及峰高或峰面積的比值等）進行分析，得到相似度值進行結果評價。主要成分在特徵或指紋圖譜中應盡可能得到指認。

中藥配方顆粒特徵圖譜或指紋圖譜的測定一般採用色譜法。

11.9 含量測定

應選擇與功能主治及活性相關的專屬性成分作為含量測定的指標，並盡可能建立多成分含量測定方法。應選擇樣品中原型成分作為測定指標，避免選擇水解、降解等產物或無專屬性的指標成分及微量成分作為指標。對於被測成分含量低於 0.01% 者，可增加有效組分的含量測定。

中藥配方顆粒含量測定應選擇具有專屬性的方法，否則應採用其他方法進行補充，以達到整體的專屬性。根據實驗資料制定限度範圍，一般以“本品每 1g 含 XXX 應為 XXXmg—XXXmg”表示。

11.10 規格

根據製法項下投料量和製成量計算規格，以“每 1g 配方顆粒相當於飲片 XXg”來表示。

12. 穩定性試驗要求

穩定性試驗資料的內容至少包括試驗方法、檢測項目、試驗時間、結果分析、有效期的確定、儲存條件的確定、相關檢測圖譜。

13. 中藥配方顆粒的標準覆核

提供具資質的檢驗機構（如內地市級或以上的藥品檢驗機構、或已取得 ISO17025、中國計量認證（CMA）及中國合格評定國家認可委員會（CNAS）認證等相關檢驗資質的檢驗機構）發出的檢驗報告，而所送交的樣品必須由申請預先許可的製造商廠址內製造。