福建省中药配方颗粒质量标准制定工作程序

及申报资料要求（试行）

一、目的

为确保福建省中药配方颗粒质量标准制定工作的规范开展，明确我省中药配方颗粒质量标准申报及审核的工作流程，特制定本工作程序和申报资料要求，主要适用于福建省中药配方颗粒生产企业按照国家药监局《中药配方颗粒质量控制与标准研究技术要求》和国家药典委《中药配方颗粒国家标准申报资料目录及要求》完成起草并通过相应药品检验机构复核的质量标准，申请纳入福建省中药配方颗粒质量标准时的技术审核工作。

1. 工作程序

**（一）基本原则**

**1. 品种遴选**

标准起草单位根据临床使用需求，确定需起草质量标准的品种。遴选的品种需满足以下要求：

（1）国家中药配方颗粒质量标准未收载；

（2）对应的中药饮片已有国家或福建省中药饮片标准；

（3）拟定的生产工艺等符合中药配方颗粒质量控制的基本要求。

**2. 标准制定/修订研究**

福建省中药配方颗粒质量标准的制定，应按照国家药监局相关技术指导文件和《中药配方颗粒质量控制与标准研究技术要求》开展全检验项目的研究，并按申报资料要求提交相应的研究资料。研究后认为可不纳入标准正文的检验项目，应在标准起草说明中阐述理由。

**（二）申报**

质量标准申报单位按照相关技术要求完成标准的起草后，按申报资料的要求向福建省药品监督管理局注册与审批处（以下简称“省药监局注册与审批处”）提交相应技术资料（一式二份）。省药监局注册与审批处于5个工作日内完成资料完整性的形式审查，资料齐全、规范的，予以受理，发放受理通知书。

**（三）论证和复核**

省药监局注册与审批处受理后，于20个工作日内组织专家委员会对申报资料进行论证。通过论证的，于5个工作日内通知福建省食品药品质量检验研究院（以下简称“省药检院”）对其质量标准进行复核。省药检院可根据专家组的论证意见或标准技术要求发起全部或部分项目的复核检验，于30个工作日（如需进行方法学验证的，按60个工作日计）内完成复核检验，并将复核结果通知省药监局注册与审批处和申报单位。

**（四）审核与发布**

省药监局注册与审批处10个工作日内完成审核后，对该中药配方颗粒的质量标准及起草说明在福建省药品监督管理局官网公示30日，公示期满无异议的，按程序发布。

1. 申报资料要求

本申报资料要求适用于福建省中药配方颗粒标准品种的制定。申报资料应按照项目标号提供，对应项目无相关信息或研究资料的，项目编号和名称也应保留，可在项下注明“无相关研究资料”或“不适用”。申报资料的撰写应参考相关法规、技术要求及技术指导原则的相关规定。

**（一）承诺函**

申报单位应承诺申报资料的真实性、不侵权性。申报资料由多家单位共同完成的，落款处应逐一列明完成单位的名称。

**（二）申报资料目录**

应列明申报资料的文件名称清单，并标注对应的页码范围。申报资料应包含以下内容：

资料1.基本情况

资料2.原料研究资料

资料3.辅料研究资料

资料4.标准汤剂研究资料

资料5.制备工艺研究资料

资料6.与质量相关的其他研究资料

资料7.质量标准研究资料

资料8.稳定性研究资料

资料9.样品检验报告书

资料10.药包材研究资料

资料11.复核检验报告书和复核意见

资料12.标准物质信息及研究资料

**1.基本情况**

（1）概况：

要求：依据《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》，介绍本品药材产地分布（主产地与道地产地）、野生与栽培资源情况；饮片炮制考察，包括历史沿革、收载国标与地标的比较等；本申报单位成品配方颗粒的生产与销售情况等。

1. 文献资料综述：

要求：对本品所用药材的资源、栽培、饮片炮制、化学成分、质量分析、药理作用、临床应用、配方颗粒等方面的研究文献资料进行综述。

1. 研究资料综述：

要求：对原辅料、标准汤剂、配方颗粒的生产工艺、质量标准、稳定性试验、样品检验、药包材等各项研究资料进行简要综述。

1. 证明文件：

要求：应提供营业执照复印件；《药品生产许可证》复印件；《药品生产质量管理规范》证书尚在有效期内的应提供复印件；发生变更情况应提供相关批件复印件（生产场地、生产单位等）；企业研究资料真实性、不构成侵权的承诺书。

1. 附表《汇总量质传递数据表》（见附表2）

要求：应列表汇总说明量质传递情况，项目应涵盖申报研究批次的药材、饮片、标准汤剂、中间体、成品（应包括按商业规模试验批次三批）；针对药材、饮片应汇总含量、特征图谱（特征峰个数及相对峰面积）相关数据；针对标准汤剂、中间体、成品应汇总出膏率、含量、含量转移率、特征图谱（特征峰个数及相对峰面积）、浸出物，其中生产批次应分步（按提取、浓缩、干燥、制粒各阶段）汇报；其中应注意研究批次的编号应具追溯性，生产批次所用饮片应包括在研究总批次内，数据存在离群情况的应斜体注明；对数据应进行简要汇总及分析，包括实测范围、平均值、均值±30%范围、SD值、均值±3SD范围、离群值分析、整体量质传递趋势分析等。

**2.原料研究资料**

（1）原料基本情况：

要求：对于选取的研究品种，应从历史本草考证、中医临床应用与功效、市场需求及质量评价等方面简要说明。同时对药材基原（所有基原）、药用部位、产地、生长年限、采收时间、产地加工、饮片炮制方法及其工艺参数、包装、运输、贮藏方法及药材饮片执行标准等进行阐述。

其中：

① 基原：说明标准收载基原及本品选定基原情况；

② 药用部位：说明标准收载的药用部位，收载有不同药用部位应明确选定情况；

③ 产地：说明品种产地资源情况，包括主产地、道地产地、迁移产地及野生或栽培情况；明确用于生产的中药材固定产地或建立的基地

④ 采收：如存在分季节采收、新鲜用、生长至足够年限用等情况，应说明确定的采收时间（或季节）及生长年限；

⑤ 产地加工：说明传统产地加工方式（规格）和目前常用的加工方式（规格）及选定的加工方式（规格）；

⑥ 饮片炮制：说明炮制方法的法定依据及详细炮制工艺和参数。

（2）研究内容论述

要求：应针对总体情况中各项内容进行详细研究论述，通过历史考证、临床应用、产地情况、市场资源、质量状况等方面研究说明选定的依据：

① 基原：提供基原鉴定结果，多基原品种应说明各基原比较和选定基原的依据；

② 药用部位：标准中收载有不同药用部位的品种，应对不同药用部位的临床使用情况和质量情况进行调研或研究，说明确定的依据，如当归（归头、归身、归尾、全当归）、槐花（槐花、槐米）等；

③ 产地：应对药材产地资源情况进行充分调研和质量比对研究，确定固定产地的依据，如白芍（杭白芍、毫白芍、川白芍）、厚朴（川朴、温朴）、泽泻（川泽泻，拉丁名为泽泻、建泽泻，拉丁名为东方泽泻，均收入20版药典）；

④ 采收：应对采收时间和生长年限进行考察，明确采收时间或季节及生长年限并说明理由，如三七（春七，三年以下，在开花前打挖；冬七，秋冬季结籽后采收）、金银花（幼蕾、三青、二白、大白、银花、金花、凋花）、连翘（青翘、老翘）、防风（一年生、多年生）、重楼（种播7-10年、苗栽5-6年）等；

⑤ 产地加工：应对产地加工方式和规格进行充分调研和质量研究，确定产地加工方式和规格，提供确定的依据，如山药（毛山药、光山药）、知母（毛知母、光知母）、茯苓（茯苓个、茯苓块）、人参（生晒参、红参）、远志（去芯）等；

⑥ 饮片炮制：应依据法定标准规定的炮制方法，对炮制工艺参数进行详细考察，提供炮制工艺及参数确定的依据；制定相应生产过程质量控制方法；对以炮制品为原料的品种应加强专属性研究，区别其与生品的质量差异；同时对于品种在药典饮片标准中收载可采用不同辅料炮制，且临床功效有明显差异的情况，应考察各自质量差异，如熟地黄（直接蒸制、用酒蒸制）。

（3）原料质量标准研究：

要求：应提供申报品种所用药材、饮片的最新法定质量标准（附标准复印件）、企业内控质量标准及起草说明，包括选用的饮片炮制用辅料的标准等。

因中药配方颗粒水煎煮特点，应结合成品颗粒标准，建立采用水溶性成分为待测成分的内控标准，包括可用于量质传递研究的特征图谱等，并应对外源性有毒有害物质加强监测，必要时建立相应内控标准。

应对所有研究批次药材、饮片按照药典标准及企业内控标准进行检验，列表汇总说明。

1. 原料检验报告：

要求：应提供申报品种用于研究的3批原料药材和饮片的质量检验报告（按法定标准及企业内控标准分别检验）。

（5）原料供货协议：

要求：原料供货商的供货协议中原料信息、供货时间应符合要求并可追溯。属外购原料药材的，需提供申报品种已确定原料供货商的供货协议和购货发票。

（6）其它资料：申报单位认为必须提供的其它与原料研究有关的资料。

**3.辅料研究资料**

1. 辅料来源

要求：依据原辅包关联审评审批要求，提供辅料（包括饮片炮制用辅料及工艺过程中用到的辅料）来源相关证明性文件，并说明在CDE原辅包备案登记平台登记情况。

（2）辅料用途

要求：应说明各辅料的工艺用途、安全使用范围，建议使用常用辅料，辅料用量和新型辅料（不溶性辅料在溶化性研究中应予以研究说明）的使用需进行研究说明，并评估其风险。

（3）辅料质量标准

要求：应提供本品所用辅料（包括饮片炮制用辅料及工艺过程中用到的辅料）的法定质量标准和本企业现行内控质量标准。如经精制，还需说明精制方法。

1. 辅料检验报告

要求：应提供本品近期使用的1-3批辅料的申报单位检验报告书。

1. 辅料供货协议

要求：应提供本品已确定辅料供货商的供货协议和购货发票。

**4.标准汤剂研究资料**

（1）工艺研究

要求：应对标准汤剂制备工艺进行研究，确定工艺参数，依据确定的工艺制备15批以上标准汤剂。

① 总体描述：

1）制法：参照药典规范格式描述标准汤剂制法，附工艺流程图。

2）工艺：从饮片至干膏粉的完整制备工艺和参数，其中重点工艺参数应包括，饮片取样、前处理（破碎、闷、浸、润等）、加水量、煎煮（器皿及参数、加热次数、时间、温度）、滤材、浓缩参数（可考虑加入相对密度范围等参数）、干燥分装方式等。

② 制备工艺研究：

标准汤剂制备工艺研究前应提出饮片前处理、煎煮、固液分离、浓缩、干燥等工艺研究方案及方案制定的依据。

1）前处理：需要对饮片进行破碎、去壳等前处理的品种应提供前处理的依据并对前处理方法进行考察并确定参数，列入破碎方法、破碎粒度等。

2）煎煮：应包括取样量（100-200g）、浸泡、煎煮次数（一般二次，如一煎应说明原因）、加水量、煎煮时间、火候(煎药锅功率)的研究考察，同时应符合临床使用要求（即先煎、后下（采用沸水提取）、包煎等）。

3）固液分离：应包括间隔搅拌、过滤方式、滤液处理、滤器孔目等研究考察。

4）浓缩：应包括浓缩方式（减压、低温浓缩）、真空度、温度（一般不超过65℃，如超过应详细说明）、浓缩控制相对密度范围（可选做）、出膏率等的研究考察。

5）干燥：首选冷冻干燥成冻干粉，同时注意含挥发油成分的损失。必要时对含挥发油的药材，进行标准汤剂与冻干粉的比较，如冻干粉和标准汤剂差异大时，可以标准汤剂为对照。

6）工艺验证：对拟定的工艺进行工艺验证。

7）标准汤剂的制备：按照验证的标准汤剂制备工艺制备不少于15批次标准汤剂。

（2）标准汤剂质量研究

要求：应制定标准汤剂的质量标准，包括出膏率、薄层色谱、特征/指纹图谱、浸出物、含量及含量转移率等。根据15批以上标准汤剂的测定结果（平行样操作，以均值计算结果），对其中重要表征参数及标准汤剂研究进行说明：

① 出膏率范围：根据15批以上（包括15批）标准汤剂的出膏率，计算平均值或标准偏差（SD），结合实测数据确定出膏率范围，如出现离群值，应对离群值做出分析。

② 含量及含量转移率范围：

1）含量测定指标选定：应兼顾中医理论指导下临床药效特点、主要化学成分、配方颗粒水煎特点、现行版《中国药典》及相应炮制规范同品种质量标准，选定合理成分作为测定指标，并说明原因。

2）含量及转移率范围拟定：根据15批以上（包括15批）标准汤剂的含量及含量转移率测定结果，计算平均值或标准偏差（SD），结合实测数据，确定含量及含量转移率的范围，如出现离群值，应对离群值做出分析。

③特征/指纹图谱：采用液相或气相色谱法，根据品种水煎后化学成分特点，建立特征/指纹图谱；以对照药材作为随行对照物质；遴选特征峰应进行说明，并尽量进行峰归属和对照品指认；应合理拟定的相对保留时间、相对峰面积的规定范围，同时应考察煎煮过程中发生化学转化对特征图谱的影响。

④ 浸出物：应开展标准汤剂浸出物研究，为成品浸出物制定限度提供依据。

⑤ 标准汤剂质量标准的方法学考察：可参照资料7中成品质量标准起草说明开展。

（3）小结

要求：应对标准汤剂的原料选择、工艺考察、含量测定、特征图谱等研究内容的依据及过程进行小结。

（4）其它

要求：申报单位认为必须提供的其它与标准汤剂相关的研究资料。

**5.生产工艺研究资料**

（1）制备工艺研究资料：

要求：应以标准汤剂的质量指标为依据，对生产工艺进行详尽研究。

① 总体描述

1）制法：参照药典规范格式描述制法并附工艺流程图。

2）工艺：提供本品包括工艺参数在内的详细生产工艺流程（包括原料的前处理、饮片规格、投料量、加水量、提取时间、加热温度、滤材目数、浓缩参数（减压、温度、清膏相对密度范围）、干燥方式、辅料（名称、加入方式、加入量）、制粒方式、包装规格、贮藏条件等。

② 工艺研究

要求：参考标准汤剂制备工艺，结合标准汤剂质量指标，考察各工序实施步骤，分步小结量质传递情况，通过小试、中试，优选合理工艺方案，并提供研究用设备、设施、原辅料及分析测试用仪器、试剂试药和测试方法等。

1）提取工艺：应对饮片前处理（破碎规格、提取前浸泡时间）、加水量及提取温度、时间、次数等进行考察，确定最佳工艺参数。

2）分离工艺：应考察过滤方式、滤材种类、滤材目数等。

3）浓缩工艺：应考察温度、时间、真空度等。

4）干燥工艺：应考察干燥方式、是否必要加入辅料及辅料加入量等。

5）成型工艺：应考察制粒方式、辅料加入量、制粒指标（性状、粒度、水分、溶化性、堆密度、休止角），成品得率等。

6）包装规格：应详细说明内外包装规格，单剂量、多剂量情况及特殊人群服用包装规格。

7）制成量确定方案：应根据标准汤剂表征数据推算，并结合优选工艺及实际生产情况进行修正、制定，充分说明制成量制定的合理性。

8）特殊工艺：如含挥发油的品种，应对挥发油进行充分研究，包括包合及加入方式，并结合标准汤剂研究结果，与标准汤剂达到较一致量质传递。

对上述步骤工艺研究进行汇总并进行验证后，形成大生产实施方案。

（2）生产试验与过程控制研究：

① 生产设备与物料

要求：应提供涉及仪器、耗材、原辅料包材用量的来源及型号规格。

② 对中间体的质量控制

要求：应制定中间体的质量控制标准及起草说明。具体制定方案与起草说明要求可参考标准汤剂、成品的质量标准及起草说明要求。同时，应提供用于生产的三批中间体的企业内控检验报告。

③ 关键工艺步骤与控制点

要求：应以工艺流程图形式列出关键工艺步骤的控制点、相关参数及控制范围，并对关键控制点进行详细工艺描述。对于产品质量属性（外观、粒度、溶化性、含量、出膏率、特征图谱峰面积变化（特征峰变化、杂峰变化）、安全性（引入杂质或转化杂质及含毒性成分的品种应重点控制）有较大影响的过程控制点应详细研究说明。同时应对关键过程控制点与标准汤剂表征参数的变化进行研究比较。

④ 制定分步工艺关键参数控制范围

要求：应考察并计算出分步工艺环节的出膏率、含量转移率并制定各分步工艺的关键参数指控制范围。

⑤ 异常情况分析

要求：大生产（或中试）数据应向标准汤剂数据靠拢，二者出现较大差距时，应研究阐明原因，提出解决方案。

⑥ 量质传递分析

要求：应提供出膏率、特征图谱、含量及含量转移率分析数据，说明从药材、标准汤剂、中间体、成品的量质传递数据的变化情况，提供三批生产批次数据与过程控制的条件和参数，对于其中发生较大传递偏差的情况，应予以说明，提出控制策略，证明整个工艺过程的合理性。（对于特征/指纹图谱，应说明特征峰相对峰面积的变化、非共有峰的变化）。

（3）其它：申报单位认为必须提供的其它工艺研究及验证资料。

**6.与质量相关的其他研究资料**

（1）质量研究文献：

要求：应提供本品质量相关的文献研究综述及文献资料，其中应包括本草考证、药材资源、栽培情况、饮片炮制加工及质量研究、不同基原或易混淆品种质量研究、化学成分研究、质量标准研究以及配方颗粒前沿研究文献（国内外情况）等内容。

1. 质量研究：

要求：应依据品种临床疗效、化学成分特点，提供相关物质基础研究、鉴别专属性研究、特征图谱研究及其特征峰指认、定量指标的选择及方法研究、生物学质控方法研究等资料。同时应根据品种特点，提供相关有害元素、真菌毒素监测研究、内源性毒性成分研究及其他控制安全有效风险点的过程管控研究资料。

（3）对照物质

要求：如为中检院已发放的对照物质，应提供其名称、批号等信息。如为新增对照物质，可参照中检院《药品标准物质原料申报备案办法》，提供新增标准物质研制、标定等资料和实物样品。

（4）其它：药品生产企业认为必须提供的其它质量研究相关资料。

**7.质量标准研究资料**

（1）质量标准：

依据：《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》中相关规定；《国家药品标准工作手册》（第四版）中相关要求；《中国药典》2020年版四部9101 分析方法验证指导原则。

要求：质量标准研究应针对配方颗粒特点，建立专属性薄层色谱及特征图谱或指纹图谱等整体控制方法进行鉴别；含量测定应选择水溶性有效成分或专属指标成分作为测定指标并根据标准汤剂的含量及含量转移率范围制定合理含量上下限度；为有效控制配方颗粒的安全性，应参照药材、饮片质量标准中规定的重金属、农药残留、真菌毒素限量制定相应的检查项目，对于药材、饮片标准中未规定上述安全性检查项目的品种应进行相应考察，根据考察结果确定是否有必要进行控制。

品种的质量标准研究应优先参考现行药典相关品种（炮制规格）的标准进行，同系列品种应在研究内容、形式上有一致性和相关性；书写格式、修约、图例应参照药典进行统一规范；涉及标准物质，应优先考虑使用中检院提供的，对照药材优先考虑使用生品对照药材。

①【品名】项应为炮制品或生品（基原名）配方颗粒及拼音名

②【来源】项应明确基原、拉丁名、药用部位，注明经炮制并按标准汤剂的主要质量指标加工制成的配方颗粒。

③【制法】项应明确投料量、主要工序，并统一为1000g制成量，出膏率范围上限不可超制成量，下限应注意与辅料的配比。

④【性状】项应明确颜色范围及气味，颜色范围不应跨多个色系，并按药典格式规范描述。

⑤【鉴别】项制定薄层鉴别应加强炮制饮片的专属性研究，加入对照药材优先选用生品，必要时增加水煎煮步骤。

⑥【检查】项除另有规定外，按照药典颗粒剂通则执行，如有特殊检查项或特殊试验操作可在正文体现。

⑦【特征/指纹图谱】项色谱系统应经过充分优化，一般特征峰应与相邻色谱峰达到基线分离，特征峰个数不少于6个。对照图谱的图例在标尺、配制浓度、峰形、峰高上应与供试品体现较一致的量质关系；特征图谱对照药材优先使用中检院提供生品，对照药材参照物溶液制备必要时可增加水煎煮步骤；指纹图谱的标准谱图应为15批标准汤剂及3批生产批次拟合而得。所附的色谱图均应为原图，不可经软件处理，色谱图下标注指认色谱峰及推荐色谱柱（注明型号、填料、柱长、内径、粒径）。

⑧【浸出物】项应依据标准汤剂研究和实际生产数据制定合理限度。

⑨【含量测定】项如特征图谱、含量测定项目具有相同的色谱条件、供试品制备方法，应统一参见【含量测定】项。

⑩【注意】项应与现行版药典同品种饮片标准一致。

⑪【规格】项应与【制法】项投料产出比一致。

⑫【贮藏】项应依据稳定性试验结果制定。

应结合产品实际情况制定严于法定标准的企业内控质量标准。

（2）质量标准起草说明：

依据：《中国药典》通则“9101药品质量标准分析方法验证指导原则”及《国家药品标准工作手册》相关内容。

要求：提供质量标准的建立和方法学验证资料，提供详细的研究数据。

① 药品名称

要求：包括中文名称与拼音全拼，炮制品或生品应明确，如多基原品种，申报的基原用小括号在后面标注，如：炙甘草（胀果甘草）配方颗粒。

② 来源

要求：应说明基原（在资料1中提供基原证明文件）、药用部位、生长年限、采收时期、炮制规格等。

③ 制法

要求：应明确制成量（投料量）折算依据；出膏率规定范围依据（应参考标准汤剂研究，在出膏率均值±30%范围内）；辅料添加依据（存在不溶性辅料应详细说明）。

④ 性状

要求：应以三批生产批次的实际性状进行描述，并附彩图予以说明。

⑤ 薄层鉴别

要求：

1）采用彩色图片，主斑点比移值应在0.2-0.8；

2）以炮制品为原料的品种应进行专属性考察：比对同品种的生熟品区别、不同炮制规格区别；

3）多基原区别考察：比对同品种不同基原及异混品；

4）对照物质应包括对照品、对照药材（对照提取物），对照药材首选生品并进行比对考察，对照药材制备方法必要时加入水煮步骤，非中检院提供标准物质，应补充说明标定过程及中检院备案证明；

5）方法学考察应包括：供试品、对照品溶液浓度考察、专属性考察（空白试验）、重现性考察（标准品、供试品）、耐用性考察：薄层板（至少3种）考察、温湿度考察、展开剂（比例）考察、点样浓度（点样量）考察、展开检识条件考察。

6）最终对形成鉴别方法进行小结。

⑥ 检查

要求：各检查项均应有实际试验数据支撑，不可仅以文献考察论述。

1）应对重金属及有害元素残留、农药残留、二氧化硫残留、真毒毒素残留进行详细实际研究测定；

2）应包括目前准备上市销售的所有包装规格（单剂量、多剂量）；

3）溶化性试验的起草说明中应对单剂量、多剂量均进行研究；

4）应提交微生物限度检查验证资料。

⑦ 特征图谱

要求：

1) 色谱系统：提供研究用液相色谱柱，应注明厂牌（类别）、填料、柱长、内径、粒径（气相色谱柱，应注明厂牌、系列、填料、长度、内径、膜厚）等；色谱仪应注明厂牌、型号（具体）、检测器、操作系统。

2）色谱条件：色谱条件应进行充分优化；对色谱系统死体积进行研究，并对梯度程序优化；特征峰与相邻色谱峰应达到基线分离，必要时进行峰纯度检测。

3）特征峰指认与遴选：特征峰应尽量进行质谱归属，有条件的可进行对照品指认；S峰（多S峰）遴选应有详细考察说明；特征峰应包含品种主要大类成分，如未列选药典中指标成份，应详细研究说明。

4）采用炮制品为原料品种的专属性研究与多基原品种的区别研究：特征图谱应考察品种与其所有炮制规格的差别及与生品差别；多基原品种或常见易混淆品种应研究说明。

5）特征峰相对保留时间规定值范围：一般应不超过±10%范围。若超过±10%范围，可考虑增加参照物，即特征图谱测定中采用1个或多个参照物分别对不同特征峰的相对保留时间做出规定。

6）应以中检院对照药材作随行对照物质：必要时对照药材溶液制备前处理增加水煎步骤，优先选用生品，对照药材与炮制品在特征图谱有较大区别的使用相应炮制品规。

7）指纹图谱的对照图谱应为15批次标准汤剂与3批生产成品制剂共同拟合；拟合模式（全峰匹配、特征峰标记峰匹配）应说明，如采用标记峰匹配，应对非共有峰占比进行研究，在起草说明中规定占比范围；相似度一般不得低于0.90。

8）方法学验证研究（可参照含量测定方法学考察内容进行）。

⑧ 浸出物

要求：限度应结合标准汤剂浸出物研究结果及实际生产数据制定。

⑨ 含量测定

要求：

1）色谱系统：提供研究用液相色谱柱，应注明厂牌（类别）、填料、柱长、内径、粒径（气相色谱柱，应注明厂牌、系列、填料、长度、内径、膜厚）等；色谱仪应注明厂牌、型号（具体）、检测器、操作系统。

2）色谱条件优化：应对色谱系统进行充分优化；对色谱系统死体积进行研究；分离度应不小于1.5，拖尾因子在0.95-1.05，必要时进行峰纯度检测。

3）待测成分选择：应结合临床效用、化学成分、水煎特点综合遴选，并参考现行药典相关品种，如未列选药典中含测项目或指标成份的，应详细研究说明。

4）供试品及标准物质溶液制备：应优先考察现行药典中相关品种制备方法。

5）限度范围：结合标准汤剂研究结果及实际生产数据制定。

6）试验验证及方法学考察内容至少应包括：供试品前处理：溶剂、提取方式；专属性；准确度：回收率应为3水平，各3份；精密度：包括重复性、中间精密度、重现性；线性；耐用性：包括流动相pH值（如存在酸碱性，建议考察）、流动相比例、波长、柱温、流速，色谱柱至少3种品牌（如只适用于单品牌，应试验多批号验证），至少2种品牌色谱仪。

所有考察结果RSD%应不大于2%（建议参考《国家药品标准工作手册》详细制定）。

⑩ 规格：应与制法项投料产出比一致。

⑪ 贮藏：应参考稳定性试验结果制定。

（3）委托研究后的方法学转移研究

要求：申报品种的研究过程中因申报单位条件受限，由其他单位协助或承接相关研究内容的（如标准物质自行提取、分析仪器租赁、分析方法外包），应详细说明，并附实验室资质证明（应通过省级以上CMA认证或CNAS认证，具备药品领域检测能力的实验室）。同时，申报的质量标准正文内容需要该实验室进行专属性、重现性和准确度的方法学转移研究。

（4）第三方实验室复核报告

要求：申报单位在完成申报品种质量标准起草，将用于大生产的三批申报品种提交第三方实验室（应符合《技术要求》中指定实验室和人员要求，推荐省级药品检验所）进行复核。通过后，取得复核报告及复核意见，方有资格提交申报受理。

**8.稳定性研究资料**

稳定性研究

依据：《中国药典》四部 通则“9001 原料与制剂稳定性试验指导原则” 及“中药、天然药物稳定性研究技术指导原则” 进行研究。申报单位提供申报品种的三批次留样产品的详尽的长期稳定性考察试验数据资料，申报时未完成所有考察时间的，可在完成后继续补充。

要求：考察项目应包括性状、鉴别、特征图谱（除标准规定外，应关注非共有峰变化，积累研究数据）、检查（品种单列项及药典颗粒剂通则项）、微生物限度、浸出物、含量测定。

提供资料应包括：

① 试验样品应为中试以上三批，且涉及投料药材应在标准汤剂研究选取范围内，同时明确储存条件和存储时间。

② 鼓励申报单位进行影响因素试验（高温、高湿、强光）。

③ 加速稳定性试验应按指导原则进行试验，并提交0、3、6月试验研究资料。

④ 长期稳定性试验应按指导原则进行试验，并至少完成24个月试验，申报阶段应至少提交6个月室温条件下稳定性试验数据，其余数据应阶段性补齐提交（热敏品种可根据指导原则要求调整测试条件）。

⑤ 修订处方量、规格（非包装规格）、变更工艺、辅料、内包材后应重新考察稳定性，并重新提交稳定性试验资料。

**9.样品检验报告书**

要求：提供申报标准的全检报告（包括微生物限度检查，在资料7中可选择补充相关验证资料）；全检报告应为大生产三批产品；申报方对自检报告与复核单位报告进行总结比较，差异情况予以分析说明。

**10.药包材研究资料**

（1）药包材来源：

要求：依据原辅包关联审评审批要求，提供本品直接接触药品包装材料的来源相关证明性文件，并说明在CDE原辅包备案登记平台登记情况。

（2）药包材质量标准：

要求：提供本品直接接触药品包装材料的质量标准，并说明出处。同时附申报品种生产批次涉及包材批次的检验报告。

（3）药包材相容性研究

要求：提供申报品种与所用包材的相容性研究资料，如已用于市售颗粒剂，可仅提供证据，不再进行相容性研究。

（4）药包材供货协议：

要求：提供已确定药包材供货商的供货协议、相关批次的购货证明。

**11.复核检验报告书和复核意见**

提供与自检的3批规模化生产的中药配方颗粒样品相同批次的复核检验报告书和复核意见。对复核意见提出的相关问题，应在质量标准起草说明中详细阐述采纳或不采纳的情况及理由。

**12.标准物质研究资料**

列明上述研究中使用标准物质的名称、生产单位、说明书、批号等信息。

中药配方颗粒质量标准中使用的标准物质，如使用非国家药品标准物质的，申请标准复核（或审核）时，还应提供新增标准物质研制、标定等资料和实物样品。

四、外省正式公布的中药配方颗粒质量标准转为福建省中药配方颗粒标准

**（一）申报资料目录**

资料1.承诺函

资料2.外省药品监管部门中药配方颗粒标准批准文件

资料3.基本情况

资料4.质量标准研究资料

资料5.标准物质信息及研究资料

1. **工作程序**

**1.申报**

质量标准申报单位向福建省药品监督管理局注册与审批处（以下简称“省药监局注册与审批处”）提交相应技术资料（一式二份）。省药监局注册与审批处于5个工作日内完成资料完整性的形式审查，资料齐全、规范的，予以受理，发放受理通知书。

**2.论证**

省药监局注册与审批处受理后，于20个工作日内组织专家委员会对申报资料进行论证。

**3.审核与发布**

通过论证的，省药监局注册与审批处于5个工作日内完成审核，对该中药配方颗粒的质量标准及起草说明在福建省药品监督管理局官网公示10日，公示期满无异议的，按程序发布。

附件 关键数据索引表（见附表1）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 附表1  关键数据索引表  **备注：**  1.所有资料用A4纸打印；1-10号资料均应分别制定目录。  2.申报资料档案袋及资料首页上注明申报品种名称、单位名称、联系人、联系电话、传真、邮编及电子邮箱；资料首页及1-10号资料首页应具申报单位签章。 | | |
| **品种名称** |  | |
| **总结内容** | | **数据位置（资料号+页数）** |
| **药材、饮片研究** | 药材是否为多基原： | 号资料 页 |
| 固定产地 | 号资料 页 |
| 不同基原药材是否建立了甄别方法： | 号资料 页 |
| 药材内控质量标准 | 号资料 页 |
| 饮片炮制工艺 | 号资料 页 |
| 饮片内控质量标准 | 号资料 页 |
| **标准汤剂研究** | 标准汤剂研究批数： | 号资料 页 |
| 出膏率（%）实测范围： | 号资料 页 |
| 出膏率平均值； | 号资料 页 |
| ±30%（或3倍SD）范围： | 号资料 页 |
| 是否有离群值： | 号资料 页 |
| 离群值分析 | 号资料 页 |
| 浸出物实测范围： | 号资料 页 |
| 含量测定成分： | 号资料 页 |
| 实测值范围：1：  2： | 号资料 页  号资料 页 |
| 转移率实测范围：1：  2： | 号资料 页  号资料 页 |
| 平均值：1：  2： | 号资料 页  号资料 页 |
| ±30%（或3倍SD）转移率范围：1：  2： | 号资料 页  号资料 页 |
| 是否有离群值： | 号资料 页 |
| 离群值分析 | 号资料 页 |
| 特征（指纹）图谱特征峰数： | 号资料 页 |
| 确认结构的特征峰数： | 号资料 页 |
| 药材、饮片特征峰传递峰数： | 号资料 页 |
| **工艺研究** | 小试、中试研究内容 | 号资料 页 |
| 辅料名称： | 号资料 页 |
| 辅料最大用量： | 号资料 页 |
| 辅料最小用量： | 号资料 页 |
| 三批中试出膏率： | 号资料 页 |
| 三批中试转移率： | 号资料 页 |
| 特征（指纹）图谱与标准汤剂一致性 | 号资料 页 |
| 大生产处方量： | 号资料 页 |
| 辅料用量： | 号资料 页 |
| 制成总量： | 号资料 页 |
| **质量标准研究** | 中间体质量标准 | 号资料 页 |
| 成品标准【制法】投料量确定依据  【制法】出膏率范围确定依据  【制法】制成总量确定依据  【鉴别】能否区别多基原或不同炮制品：  【特征（指纹）图谱】指标选择依据  【特征图谱】特征峰范围  【检查】安全性检查项目收载依据  【浸出物】限度制定依据  【含量测定】限度制定依据  【规格】规定依据 | 号资料 页  号资料 页  号资料 页  号资料 页  号资料 页  号资料 页  号资料 页  号资料 页  号资料 页 |
| 方法验证用样品是否为三批大生产（或中试）样品： | 号资料 页 |
| **量质传递** | 特征图谱工艺过程传递的稳定性  药材/饮片/标煎/提取/浓缩/干燥/制粒（三批大生产验证）  指标成分传递的稳定性  药材/饮片/标煎/提取/浓缩/干燥/制粒（三批大生产验证） | 号资料 页 |
| **稳定性研究** | 是否进行了稳定性研究：  加速稳定性试验 考察时间： 月  长期稳定性试验 考察时间： 月 | 号资料 页 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 附表2  量质传递数据汇总表  （参考：《中国药典》2020年版，某饮片规定成分1不得少于..%；成分2不得少于..%） | | | | | | | | | | | | | | | |
| **批号** | **药材** | | | | **饮片** | | | | **标准汤剂** | | | | | | |
| **共研究X批次**  **（不少于15批）** | **成分1**  **含量（%）** | **成分2**  **含量（%）** | **特征图谱** | | **成分2**  **含量（%）** | **成分2**  **含量（%）** | **特征图谱** | | **出膏率（%）** | **成分1** | | **成分2** | | **特征图谱** | |
| **特征峰**  **个数** | **相对**  **峰面积**  **规定数** | **特征峰**  **个数** | **相对**  **峰面积**  **规定数** | **含量（%）** | **转移率**  **（%）** | **含量（%）** | **转移率**  **（%）** | **特征峰**  **个数** | **相对**  **峰面积**  **规定数** |
| -- |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **以上x批为原始申报资料标准汤剂研究批次 批号应有序，与申报资料内容一致，用于生产批次批次应包括在内，且放在最后，便于审阅，出现离群值应斜体加粗标注。** | | | | | | | | | | | | | | | |
| **汇总数据** | | | | | | | | | | | | | | | |
| **类别** | **药材** | | | | **饮片** | | | | **标注汤剂** | | | | | | |
| **项目** | 成分1  含量（%） | 成分2  含量（%） | 特征峰  个数 | 相对  峰面积  规定数 | 成分1  含量（%） | 成分2  含量（%） | 特征峰  个数 | 相对  峰面积  规定数 | 出膏率（%） | 成分1  含量（%） | 成分1  转移率（%） | 成分2  含量（%） | 成分2  转移率（%） | 特征峰  个数 | 相对  峰面积  规定数 |
| **实测范围** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **均值** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **±30%范围** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **SD** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **±3SD范围** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **批号** | **大生产（中试）** | | | | | | | | | | | | | | |
| **研究批次**  **3批** | **出膏率（%）** | | | | **成分1 含量/转移率（%）** | | | | **成分2 含量/转移率 （%）** | | | | **特征图谱** | | |
| **提取** | **浓缩** | **干燥** | **制粒** | **提取** | **浓缩** | **干燥** | **制粒** | **提取** | **浓缩** | **干燥** | **制粒** | **特征峰个数** | **相对峰面积规定数** | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| 福建省药品监督管理局综合与财务处 | 2021年10月13日印发 |